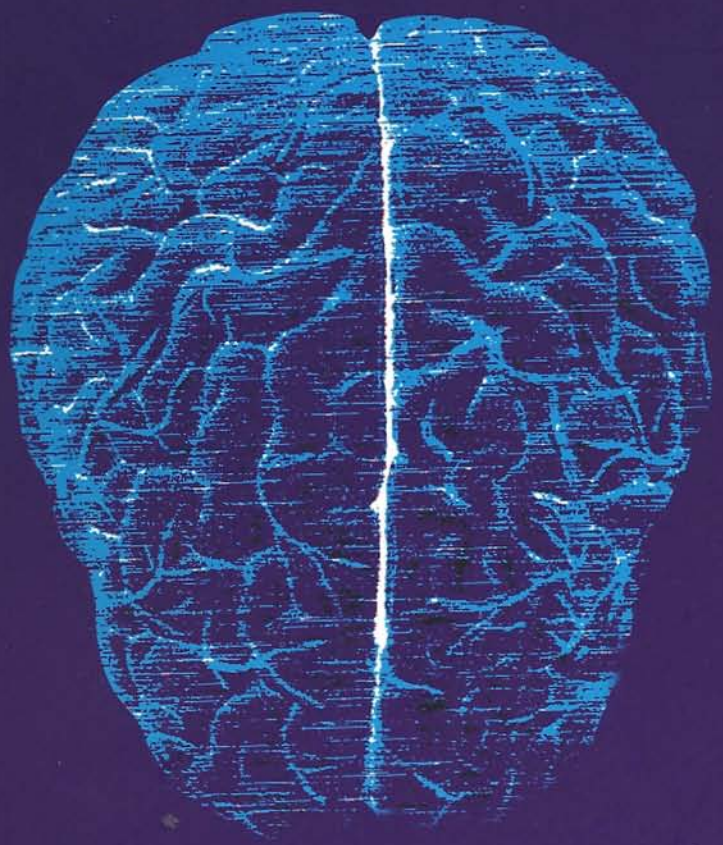
Psikiyatrik Elektrofizyoloji Demans



Roche

Doç. Dr. Mehmet Kemal ARIKAN

Güzel günlere doğru!



İLK TRİAMİNERJİK ETKİLİ ANTİDEPRESAN

- Triaminerjik etkili güçlü antidepresan
- Kognitif ve psikomotor fonksiyonları olumlu etkiler
- Sosyal Fobi'nin uzun süreli tedavisinde etkilidir.
- Yaşlı hastalarda da güvenle kullanılır.
- Cinsel işlev bozukluğuna yol açmaz.
- Çok iyi tolere edilir.
- Aktif ve çalışan hastanın antidepresanıdır.



AURORIX®
moklobemid

Bileşimi: Moklobemid **Özellikleri, etkileri:** Moklobemid, A tipi monoaminooksidazın reversibl inhibitörüdür. Ruhsal durumu düzeltici ve psikomotor aktiviteyi artırıcı etkisinin bir sonucu olarak AURORIX distori, bitkinlik, yaşam isteğinin kaybolması ve dikkati yoğunlaştırma yeteneğinin zayıflaması gibi semptomların giderilmesinde etkili olur. AURORIX, sedasyona neden olmaz. AURORIX uyanıklık durumunu bozmaz ve iyi tolere edilir. Karaciğer ya da kalbe toksik bir etkisi gözlenmemiştir. **Endikasyonlar:** Depresif sendromlar ve sosyal fobi tedavisinde. **Standart Doz:** Depresyonun şiddetine göre günde 300-600mg iki veya üçe bölünerek verilir. **Uyarılar:** Tüm mental uyanıklık gerektiren aktivitelerde performans bozulması Aurorix'le genel olarak beklenmez. Ancak, herhangi bir tedaviye başlarken olduğu gibi, tedavinin erken döneminde bu tip aktivitelerde daha dikkatli olunmalıdır. **Gebelikte kullanım:** Yapılan hayvan deneylerinde Aurorix, fetusta herhangi bir riske yol açmamıştır, ancak gebelik sırasında emniyeti ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilacın gebelik süresince olabilecek yararı ile fetus için oluşabilecek riskler tartılmalıdır. **İstenmeyen etkiler:** Plasebo'ya göre istenmeyen etkilerin sıklığı %5'den fazla değildir. Uyku bozukluğu, sersemlik, bulantı ve baş ağrısı arasında rastlanan etkilerdir. **Etkileşimler:** Silmeidin moklobemid'in metabolizmasını uzatır. Moklobemid alkolle etkileşime girmez. **Aşırı doz:** Aşırı doz tedavisi öncelikle vital fonksiyonların sürdürülmesini hedeflemelidir. **Ticari şekli:** 150 mg, 300 mg, 30 adet blisterde. Ocak 1998/KDV Dahil Per. Sat. Fi.: 150mg; 4.600.000.- 300mg; 6.712.000.- Reçete ile satılır. Daha detaylı bilgi firmamızdan sağlanabilir. Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. P.K. 16-80622 Levent-İstanbul.

Bu kitabı sevgili babam, Fevzi Arıkan'*a*
ithaf ediyorum...
Dr. M. Kemal Arıkan
1998, İstanbul

TEŞEKKÜR

*Türk hekimleriyle bilgi ve deneyimimi paylaşabilmemde verdiği destekten dolayı **Roche** ilaç firmasına teşekkür ederim...*

Doç. Dr. Kemal Arıkan

ÖNSÖZ

Son yirmi, yirmibeş yıl içerisinde genel hijyenik koşulların iyiye gitmesi, beslenme koşullarının düzelmesi ve mikroplarla yapılan mücadelede elde edilen başarılar, insan ortalama ömrünü uzatmıştır. Buna bağlı olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfus çok artmıştır. Yaşlı nüfustaki bu artışla birlikte, yaşlılarda organik ve fonksiyonel psikiyatrik hastaların tanı ve tedavileri önem kazanmıştır.

Organik beyin hastalıkları arasında Demans Sendromları başta gelmektedir. Son yıllarda demans konusunda yapılan çalışmalara tıbbi literatürde oldukça sık rastlanmaktadır.

Psikiyatri ve nörolojide ihtisas yapan hekimlerin ve uzmanların, Demans Sendromları ile ilgili klinik bilgilere hakim olması ve tanıda yardımcı laboratuar tekniklerini iyi öğrenmesi gerekmektedir.

Demans Sendromlarında kompüterize tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MR) ile yapılan çalışmalar çok fazladır. Ancak demansta EEG ve uyandırılmış potansiyellerin önemi üzerinde, özellikle ülkemizde yeteri kadar durulmadığını gözlemekteyiz.

Sayın Doç. Dr. Mehmet Kemal ARIKAN, "Psikiyatrik Elektrofizyoloji - Demans" adlı bu kitapçığı ile gerçekten önemli bir hizmet vermiştir.

Kitapçık, demans biyolojisi, kliniği ve kullanılan psikometrik ve diğer testlerle ilgili yeterli bilgi verdikten sonra, konvansiyonel ve kompüterize EEG konusunda çok geniş literatüre dayanan veriler sunmaktadır. Her bir Demans Sendromunda EEG'nin tanı ve hastalığın gidişinin izlenmesi konusundaki değeri üzerinde durulmuştur.

Son yıllarda klinik ders kitaplarında bir cümle ile geçen demansta uyandırılmış potansiyellerin işlenmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

Literatür bilgilerinin dışında her konunun sonunda verilen özet, okuyucusuna konu üzerinde odaklaşma olanağı vermektedir.

Dr. M. Kemal ARIKAN, kitapçığında kendi çalışmalarını da içeren çeşitli demans vakalarına ve araştırmalarına ait EEG ve uyandırılmış potansiyellerle ilgili örnekler vererek, deneyimlerini bizlerle paylaşmıştır.

Bu küçük fakat öz kitapçığın bu alandaki boşluğu dolduracağına gerçekten inanıyorum.

Prof. Dr. Engin EKER

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

DEMANS BİYOLOJİSİ
KLİNİK ÖZELLİKLER
ELEKTROENSEFALOGRAFİ
I. NORMAL YAŞLI EEG'Sİ
II. DEMANSTA EEG
A. GENEL ÖZELLİKLER
B. SENDROMLAR
1. ALZHEİMER HASTALIĞI
KOMPÜTERİZE EEG BULGULARI
2. PICK HASTALIĞI
3. VASKÜLER DEMANS
4. HUNTINGTON HASTALIĞI
5. PARKINSON HASTALIĞI
6. JACOB-CREUTZFELDT HASTALIĞI
7. AIDS
8. NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALI
9. RETT SENDROMU
10. KARBONMONOKSİT ENTOKSİKASYONUNA BAĞLI DEMANS
11. HEPATİK ORİJİNLİ DEMANSTA EEG
12. ALKOLİK DEMANS
C. ELEKTROKLİNİKSEL BAĞLANTILAR
1. DEMANS AYIRICI TANISINDA EEG
2. KLİNİK DEMANS DERECESİ
3. SOSYAL PERFORMANS
4. HASTALIĞIN İLERLEME HIZI
5. MORTALİTE BEKLENTİSİ
6. KORTİKAL METABOLİZMA HIZI
7. NÖRORADYOLOJİK BULGULAR
8. NÖROPATOLOJİK BULGULAR
9. DELİRYUM-DEMANS AYIRICI TANISINDA EEG
10. PSEUDODEMANS-DEMANS AYIRICI TANISINDA EEG
FARMAKOLOJİK EEG

UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER
I. GİRİŞ
II. NORMAL YAŞLILARDA UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER
III. GÖRSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (VEP)
IV. SOMATOSENSORİEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (SEP)
V. İŞİTSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (AEP)
VI. KOGNİTİF UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (ERP)
VII. ÖZET
VIII. DEMANSTA UYANDIRILMIŞ POTANSİYEL BULGULARININ DEĞERİ

KAYNAKLAR

GİRİŞ

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, demansta da beyin, eksitasyon ile inhibisyon arasındaki, genel denge durumunu kaybetmiştir. Kaybolan dengenin, yeniden kurulması için değişik süratlerde çalışan sayısız kompansasyon mekanizması vardır. Demans gibi "state-dependent" olmayan hastalıklarda, beyin normal dışı yeni bir denge konumuna geçmiştir.

Bir başka ifade ile eksitasyon veya inhibisyonun "set-point" i değişmiştir. Elektrofizyolojik değişkenler, bu durumdan doğrudan etkilenecektir. Sonuçta, demans patolojisinde yer aldığı bilinen ve bilinmeyen tüm biyolojik süreçlerin son ürünü bir fenomen, elektrofizyolojik testlerle tespit edilebilecektir.

Bilimsel kuralların bütünüyle uygulandığı araştırmaların sağlayacağı bioelektrik aktivite profilleri, "gold-standard" niteliğine sahiptir. Kitapta nedenleri ve çözümleri ile birlikte yer-yer tartışıldığı üzere, elektrofizyolojik veriler henüz o işlevi yerine getirecek kadar iddialı değildir. Ancak, bütün soru işaretlerine rağmen eldeki ölçütler, klinisyenler ve araştırmacılar için büyük değer taşımaktadır.

DEMANS BİYOLOJİSİ

Bilim emekçisi için, böyle bir standart, hastalığın altında yatan biyolojik faktörlerin analizinde önemli işlere yáramaktadır. Denge kompansatuarlarının sürati, varlığı, azlığı ya da yokluğu, güçlüğün beynin belirli bölgelerinde mi, yoksa tümünde mi kaynaklanmakta olduğu ve benzeri sorulara cevap arayan araştırmacı, elektrofizyolojik bulguları kullanmakta ve elektrofizyolojideki gelişmelere paralel olarak eski çalışma ve hipotezlerini yeni bilgiler ışığında tekrar-tekrar test etmektedir. Bu bölümde, demans için böyle bir süreç sonrasında elde edilen biyolojik bulgular kısaca aktarılmıştır.

Yaşlılık tüm dokuları aynı şekilde etkilememektedir. Örneğin beyinde, yaşlılıkla beraber, Meynert'in bazal çekirdeği, "basal forebrain bundle", "locus coeruleus", ve "substantia nigra, pars compacta" bölgeleri yaşlılıktan etkilenmekte ve sonuçta kolinerjik aktivite; noradrenerjik aktivite; dopaminerjik aktivite azalmaktadır. Son zamanlarda noradrenerjik sistemle etkileşim içerisinde bulunan serotonerjik nöronlarda da aktivitenin azaldığı gösterilmektedir **(1).** Beynin sayılan bölgelerindeki yaşlılığa bağlı normal sayılabilecek değişiklikler, yaşlılığın hastalık olduğu sonucunu doğurmaz. Ancak yaşlıyı her türlü hastalığa karşı hassas kıldığı bir gerçektir.

Herhangi bir psikolojik (dinamik), sosyal veya biyolojik zorlanma söz konusu anatomik yapıları büyük ölçüde etkileyebilecektir.

Alzheimer hastalığı, noradrenerjik ve kolinerjik sistemi içeren anatomik yapılardaki nöron kaybından dolayı ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak, hipokampus ile neokorteks arasında bağlantı oluşturan önemli sistemlerden glutamaterjik nöronlarda da kayıp vardır. Neokorteksin III. ve V. tabakalarındaki piramidal glutamaterjik nöronlar hastalıktan selektif olarak etkilenmektedir. Neden nöron kaybı olmaktadır? Bu sorunun cevabı henüz tam olarak bilinmemektedir. Tüm demans olgularının yaklaşık %50-60 kadarı Alzheimer tipindedir. Şiddetli demans görme olasılığı, 65-70 yaş grubunda %1 iken, 85 yaşından sonra bu %15 lere ulaşmaktadır. Hastalığın sebebi konusunda son zamanlarda büyük gelişmeler olmaktadır. Alzheimer büyük bir olasılıkla bir genetik hastalıktır. Buna karşın, moleküler düzeyde kanıtlanamayan bu güçlü olasılık halen bir hipotez olma niteliğindedir. Hiç bir koruyucu önlem yoktur. Ancak, kolinerjik sistemi uyaran bazı ilaçlar ile tedavi konusunda bazı ümit verici sonuçlar alınabilmektedir.

Bütün demans çeşitlerinin biyolojik temellerine dair tartışma bu kitabın amacını aşmaktadır. Ancak kolinerjik sistemin süreçteki rolünü vurgulaması bakımından kısaca Parkinsona bağlı demansa temas etmek isterim. Parkinson hastalığının, öncelikle substantia nigra patolojisinden kaynaklandığı bilinmektedir. Ama, locus coeruleus da belirli derecelerde etkilenmektedir. Ancak Parkinson'a demans eşlik ettiğinde patolojik sürece, kolinerjik nöronların da eklendiği anlaşılmıştır.

Genel olarak, demans hakkında yıllardır hipotezler ileri sürülmekte, spekülasyonlar yapılmaktadır **(2).** Bunlardan ilginç olanları; noradrenerjik sistemin merkezi olan locus coeruleus patolojisi nedeniyle, noradrenalinin korteks üzerindeki "real-time-event" in, bilinçli bir şekilde algılanması görevinin bozulduğu, dolayısıyla kognitif performansın demansta bu nedenle düştüğü ileri sürülmektedir. "Medial basal forebrain bundle" ise, bilinçli olayların depolanması ve kortekse hafıza olarak depolanan bu verilerin tekrar okunmasını sağlamakla görevlidir diye düşünülmektedir. Depo, temporal lobda olabileceği gibi, korteksin herhangi bir yerinde de olabilir, ancak depo nerede olursa olsun tamamı kolinerjik sinirlerin sağladığı feed-back mekanizmasının etkisi altındadır. Sonuçta, kolinerjik yetersizliğin, demansta gözlenen öğrenme ve hatırlama güçlüğüne böyle bir mekanizma ile neden olduğu düşünülmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinisyen için elektrofizyolojik değişkenler, tanı, ayırıcı tanı, prognozun izlenmesi, tedavi seçimi, tedaviye cevabın belirlenmesi gibi anlamlar taşımaktadır. Bu alanda da elektrofizyolojik veriler standart gereksinimini karşılayan önemli parametreler sağlamaktadır. Bu bölümde, elektrofizyolojinin demans kliniğindeki önemini ve yerini anlayabilmek için yararlı olabilecek klinik bilgiler gözden geçirilmektedir.

Entellektüel yıkım, kişisel bakım ve sosyal performans düşüklüğü ile karakterize bir sendrom olan demans, yaşlı popülasyonun gün geçtikçe çoğaldığı çağımızda, bir psikiyatristin klinik uygulamada her an karşısına çıkabilen bir hastalıktır.

Bilinmeyenlerle dolu bu hastalık karşısında hekim ne yapacaktır?

Psikiyatrik muayenede, oryantasyon, kısa dönem hafızası, soyutlama, hesap yapma gibi kognitif elementlerin dikkatle gözden geçirilmesi gerekmektedir. Demans, entellektüel işlevlerden hafızayı mutlaka etkilemektedir. Diğer kognitif işlevlerden (konuşma, visuo-spatial yetenek, kişilik, muhakeme, obje tanıma, giyinme vb. yarı otomatik işlevler, soyutlama, hesap yapma, enformasyon sentezi, problem çözme vs) ise en az birisini bozmaktadır. Hafıza bozukluğu ilk ortaya çıkan sorundur. Yeni şeylerin öğrenilmesi zorlaşır. Önceden öğrenilmiş şeylerin hatırlanması güçleşir. Eğitim ve zeka düzeyi gibi faktörler kognitif kapasitenin test edilmesini zorlaştırabilmektedir. Bu ve benzeri nedenlerle tanı için, aileden alınan hikayenin değeri büyüktür **(3)**. Demans, nadiren remisyon gösterse de çoğunlukla, progresif bir kognitif yıkılma ile gitmektedir. Ancak, geri dönüşlü durumlar da vardır; depresyon, ilaç toksisitesi, normal-basınçlı hidrosefali, hipotiroidi, subdural hematom, tümör vs. bu gruba girmektedir. Altmışdan fazla sebebi olduğu bilinen demans ayırıcı tanısı bu bakımdan büyük önem taşımaktadır **(4)**. Deliryumdan farklı olarak, bozulma birkaç aydan uzun sürer. Mental retardasyondan farkı, yıkılmanın ileri yaşlarda (genellikle 18 yaşından sonra) ve kazanılmış olmasıdır. Demans ayırıcı tanısı konusunda yapılan bir gözden geçirmede, tüm demans olgularının; %56 sının primer demans, %15 inin sekonder geri dönüşlü (bunların %56 sı depresyon, %25 i metabolik orijinlidir), reversibl demans, %13 ünün sekonder geri dönüşsüz, irreversibl demans, ve %15 inin yanlış tanı almış demans olduğu gösterilmiştir **(5)**.

Elektrofizyolojik açıdan önemi nedeniyle, demansı genel olarak üç ana grupta sınıflamak uygun olacaktır:

I. Kortikal
1. Alzheimer
2. Pick (frontal lob dejenerasyonu)
3. Normal basınçlı hidrosefali
4. Epilepsi
5. Creutzfeldt Jacob.

II. Subkortikal
1. Binswanger
2. Huntington
3. Progresif supranükleer palsy
4. Spinoserebellar dejenerasyon
5. Depresyon
6. AIDS
7. Multiple Skleroz

III. Karışık
1. Multi-Infarkt
2. Lacuner
3. Hemodinamik
4. Parkinson
5. Wilson
6. Sifiliz
7. Tümörler (primer, metastatik)
8. Toksik metabolik (CO, alkol, radyasyon, vitamin eksikliği gibi etkenler)
9. Travma
10. Endokrinopatiler (hipotiroidi vs)

Klinik ölçülere göre subkortikal demans ile kortikal demans ayrımında şunlar dikkate alınır; hareket bozukluğu var ise subkortikal yapılar etkileniyor demektir. Subkortikal demansta hastaya ipuçları verilirse hatırlaması sağlanabilir. Çünkü, hafıza "retrieval" işlevi bozulmuştur. Depolama işlevi sağlamdır. Oysa, kortikal demansta ipucu vs ile hatırlamak olanaksızdır, zira hafızanın depolama işlevi bozulmaktadır. Ayrıca, kortikal demansta kural olarak nörolojik muayene normaldir. Ancak, demans çok kez her iki yapıyı da etkilemektedir.

Dolayısı ile hem tanı ve hem de ayırıcı tanı için laboratuar tetkikleri gerek ve şarttır. Bu rutin analizler; idrar tahlili, kan elektrolitleri, akciğer grafisi, komputerize beyin tomografisi, EKG ve EEG olmalıdır. Şu anda yer yüzünde 20.000.000 insanı etkileyen ve geleceğin yaşlı dünyasında en büyük sağlık sorunu olmaya aday demans için, zararsız, ucuz, duyarlı testler geliştirmek zorunludur. Ne yazık ki, doğrudan tanı sadece, beyin dokusunun biyopsisi ile konabilmektedir. Dolayısıyla indirekt tanı yöntemlerine şiddetle ihtiyaç vardır.

Söz konusu testlerin Sensitivite ve Spesifisiteleri:

WAIS; Sensitivite %61.5, spesifisite %63.3 **(6).**

Retrospective Collateral Dementia Interview (RCDI): Sensitivite %88, spesifisite %80 **(7).**

Hamilton Depresyon Skalası: Sensitivite; depresyon %82, demans %9, spesifisite; depresyon %88, demans %92 **(8).**

Konuşmada Akıcılık Değerlendirmesi (verbal fluency measures): Sensitivite, %100; spesifisite, %92.5 **(9).**

Kısa Akıl Muayenesi (Mini-Mental State Examination): Sensitivite %96, spesifisite %98 **(10).**

Klinik Tanı: Sensitivite %72, spesifisite %86,

NINCDS-ADRDA (yeni bir teşhis kriteri): Sensitivite %91, spesifisite %92,

SPECT: Sensitivite %96, spesifisite %98 **(11).**

Saat Testi (Üç bölümden oluşur, saat çizme, saat kurma, saat okuma): Sensitivite %94, spesifisite %93 **(12).**

Transcranial Doppler Sonography (Damarın pulsatilite karakteristiklerine dayanarak, mikrosirkülasyonda kan akımına karşı gelişen direnci ölçer) MID- AD ayırıcı tanısında: Sensitivite %95.24, spesifisite %70.59 **(13).**

Transkültürel Kognitif Değerlendirme Skalası (Cross Cultural Cognitive Examination (CCCE)): Spesifisite (> %94) , sensitivite (> %99) **(14).**

Tek ölçüt sensitivitesi %61; multidisipliner yaklaşım; sensitivite (>%99) **(15).**

DSM III-R 'gold standard'; Spesifisite: 0.93, sensitivite: 0.61. **(16)**

EEG: erken dönem sensitivite % 87.2
ileri dönem sensitivite % 92
negatif prediktif değer % 82.5
patolojide şiddet spesifisite % 95.9 **(17).**

CT (Medial temporal lob atrofisi): Sensitivite %94, spesifisite %93

SPECT (parietotemporal hypoperfusion): Sensitivite %96, spesifisite %89

CT+SPECT: Sensitivite %90, spesifisite %97 **(18).**

Kolinerjik antagonistlere (tropicamde vs) pupil dilatasyon cevabı: Sensitivite %95 **(19).**

Hachinski İskemi Skoru (Hachinski Ischemic Score-HIS) ve Alzheimer Skalası (the Dementia of the Alzheimer's Type Inventory-DATI) birlikte: %95.6 (sıralamada önce HIS, sonra DATI kullanılmalıdır) **(20).**

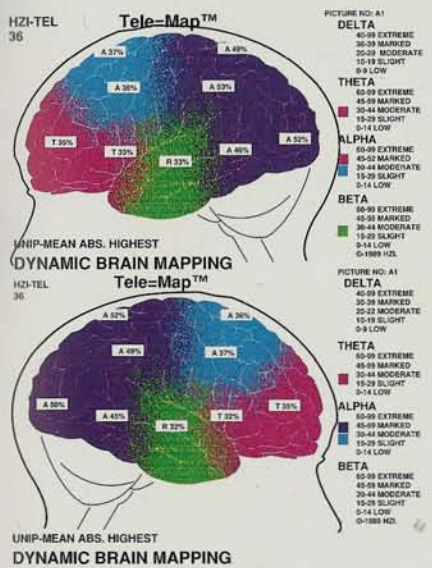
Yer kaplayan lezyonlar, enfeksiyonlar, toksik ve metabolik süreçler, erken dönemde ciddi EEG anormallikleri gösterebilmektedir. Mülti infarkt demans-Alzheimer ayrımı; demans-deliryum ayrımı, demans-pseudodemans ayrımı da EEG ile yapılabilmektedir. Öte yandan, uyandırılmış potansiyellerin demans ayırıcı tanısında ve tanısındaki yerini de unutmamak gerekir. Örneğin, görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials-VEP) Alzheimer tanısında önemli ipuçları vermektedir. Kognitif uyandırılmış potansiyeller (ERP ve CNV) çok değerli elektrofizyolojik testlerdir. Yine göz hareketleri, (smooth pursuit ve eye fixation) gibi parameterler yardımıyla, Alzheimer'da patolojik bulgular elde edilebilmekte ve bu bulgular yardımı ile pseudodemans, Pick hastalığı vb. klinik durumlarla ayırıcı tanı mümkün olabilmektedir **(21).** Söz konusu tetkiklere, rutin olamayacak başka şeyler de eklenmiştir. BOS da nöropeptid tayini (ki düşüktür), PET, SPECT vs. Ancak tüm bu teknikler kullanıldığında, antemortem Alzheimer tanısı koyma olasılığı en fazla %80 olabilmektedir. %100 tanı için, kortikal biyopsi gerektiği hatırdan çıkarılmamalıdır **(22).**

Tedavide hedef, potansiyel geri dönüş olasılığına uygun tedaviler, ilerleme hızını azaltacak önlemler, psikososyal destek ve spesifik bazı semptomların yeniden düzeltilme çabası olmalıdır **(23).**

ELEKTROENSEFALOGRAFİ

Normal Yaşlı EEG si:

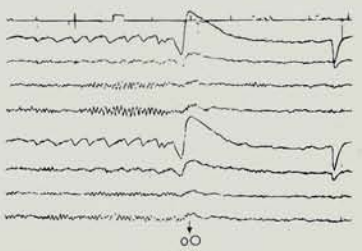
Normal yetişkinlerde EEG oksipital bölgede dominant olan 10 - HZ alfa ritmi ile karakterizedir. İnsanlar yüz yaşına da gelse normal alfa ritmi gösteren bir EEG ' ye sahip olabilirler.



Şekil 1

Şekil 1 de CEEG ile elde edilen verilere dayanarak Itil tarafından formüle edilen algoritmalar sonucu oluşturulan normal erişkine ait "Dynamic Brain Mapping" görülmektedir. Bu şekilde oksipital alfa dominansı ve diğer frekans dağılım özellikleri açıkça sergilenebilmektedir. Dominant aktivitenin gözden kaybolması, yani beynin hiçbir yerinde herhangi bir frekansın dominans göstermemesi demans için ipucu niteliğindedir.

Konvansiyonel EEG nin bir önemli özelliği alfa reaktivitesinin bu yöntemle kolay anlaşılır olmasıdır. Şekil 2 de, gözler açıkken, alfa ritminin gözden kaybolduğu gözlenmektedir. Buna alfa reaktiftir denir. Şekil 3 de ise alfa ritminin nonreaktif olduğu saptanmaktadır. Buna alfa nonreaktiftir denir. Nonreaktif alfa varlığı demans için önemli bir ipucu olabilir.



Şekil 2

Busse ve arkadaşları, 60 yaş üzerindeki normal kişilerin %51 inde EEG anormallikleri olduğunu, bunun daha çok anterior-temporal bölgede fokal olarak ortaya çıktığını saptamışlardır **(24).**

Fokal anormalliklerin yüzdesi yaşla birlikte yükselerek, 40 - 59 yaş gurubunda aşağı yukarı %20'lerde iken, 60 - 79 yaş gurubunda %30 - %40'lara ulaşır **(25).**

Bu bulgular diğer pek çok araştırmacı tarafından da teyit edilmiştir. Fokal değişiklikler normal yaştaki kişilerin EEG kayıtlarında %25'in üzerine çıkmamaktadır.

Normal yaştaki kişilerin EEG' lerinde tanımlanmış diğer değişiklikler şunlardır.

1 - Ana alfa ritim frekansında 0,5 ila 1.0 HZ lik yavaşlamalar **(26).**
2 - Beta ritim miktarında artış; hızlı aktivitede artış yaşlıda (70 yaş üzeri) normal erişkinden iki kat fazladır. Normal erişkinde bu oran %12 iken yaşlıda %24 olmaktadır **(27).**
3- Yaşla birlikte, yavaş aktivitede de bir yükselme görülür. Bu yükselme yine normal gençlerdeki artıştan iki kat fazladır. Söz konusu artış, genç yetişkinlerde %7 iken , 70 yaş üzerindekilerde %15 olarak saptanmıştır **(27).**

Normal yaşlıların %50 sinde rastlanabilen bu tür EEG anormallikleri klinik olarak anlamsız kabul edilmelidir. Bununla birlikte Obrist, subklinik arteriosklerozun, (diğer belirtiler ortaya çıkmadan), bu tür EEG anormallikleri olanlarda, normal EEG özellikleri gösterenlere kıyasla daha fazla olduğunu saptamıştır **(28).** Drachman ve Hughes subklinik EEG anormallikleri ile hafıza fonksiyonlarının azalması arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Normal erişkinlere oranla, anormal EEG' si olan yaşlı kişilerde (51 - 65 yaş arası) hafıza testlerinde gösterilen performans daha düşük bulunmuştur (normal yetişkinlerden %67 daha düşük) **(29).** Ancak, normal EEG' si olan yaşlılarda performans kaybı, normal erişkinlere çok yakındır (normal yetişkin seviyelerine göre %96). Şu sonuca varılmakta ki, toplumdaki normal yetişkin kapasitesindekilerin aşağı yukarı yarısında bulunan hafif EEG anormallikleri, ne yazık ki onlarda optimal serebral fonksiyonun azaldığını gösteren subklinik işaretlerdir.

Fast Fourier Transform kullanılarak yapılan bilgisayarlı EEG analizinde, normal yaşlıda istatistiksel düzeyde anlamlı bir frekans dağılımı, veya

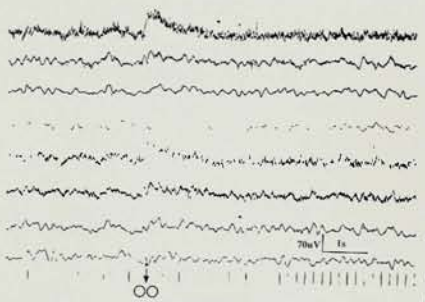
asimetrik değişime rastlanmamaktadır. Yalnız yaşlı kadınlarda delta az, beta fazla bulunmaktadır. Frekans ortalaması yaşlıda gençlerden düşük bulunmaktadır. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir **(30).** Daha sonra aynı teknik kullanılarak, 32 kanal EEG çalışıldı. Bütün bant "power" larında gençlere göre istatistiksel düzeyde anlamlı düşüş olduğu gösterildi. Aynı çalışmada normal yaşlıda, asimetrik sol parietotemporal delta ve teta artışı gençlerden yüksek bulunmuştur. Yine yaşlıların mid-parietal alfa düzeyinin oksipital alfadan biraz daha fazla olduğu saptanmıştır **(31).**

DEMANS'TA EEG

Genel Özellikler

Berger, 1933'de, demansta EEG nin temel aktivite paterninin yavaşladığını göstermiştir. Bu daha sonra pek çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır **(32).**

Demansta, EEG anormalliklerinin yüzdesi demansın tipine bağlı olmak üzere %20 ile %100 arasında değişir **(33, 34).** Alfa frekansı yavaşlar (sıklıkla 8 HZ) ve keza alfa "percent-time spent" azalır **(35).** Daha ciddi demans vakalarında alfa ritmin tamamen yok olduğuna sıklıkla şahit olmak mümkündür **(36).** Normal alfa ritmin reaktivitesi azalmıştır, hatta bazen tamamıyla yok olmuştur. Gözlerin açılması background patternlerde herhangi bir değişikliği provoke etmez (Şekil 3) **(37).**



Şekil 3

Dejaiffe ve arkadaşları demans kötüleştikçe, alfa ritim reaktivitesinin daha fazla bozulmuş olduğunu ortaya koydular **(38).** Bizim tecrübelerimize göre de demans teşhisinde nonreaktif alfa ritmi daha doğru bir ifade ile nonreaktif temel aktivite, anormalliğin çok önemli bir işaretidir. Bu kanı komputerize EEG çalışmaları ile de teyit edilmektedir. Bir çalışmada gözler açıkken ve kapalı iken alfa power değerlendirilmiş, 6.5-12 HZ bandında gözler açıldığı halde yeterli alfa power azalması olmadığı saptanmıştır **(39).** Buna ilaveten demans sıklıkla slow aktivitenin anlamlı bir şekilde artışıyla karakterizedir **(40).**

Fokal anormallikler primer dejeneratif demans vakalarının küçük bir bölümünde (%13) bulunabilir. Anterior bradiaritmi olgularında frontal subkortikal veya kortikal disfonksiyon olabileceğine işaret eden bulgular mevcuttur **(41).** Aslında genel kanı, frontal, intermittent, ritmik, yavaş aktivite varlığının, spesifik olarak subkortikal demans olasılığını kuvvetlendirdiği yönündedir. Bir çalışmada, subkortikal demansın alfa ritmini nispeten koruduğu, önde gelen özelliğinin amplitüd azalması olduğu ve asimetrik EEG değişiklikleri ile teta insidenside artış olabileceği vurgulanmış, kortikal-subkortikal demans ayırıcı tanısında EEG nin önemine işaret edilmiştir **(42).** Vasküler demanslı hastaların %50'sine kadar varabilen grupta fokal belirtiler gözükür. Bu fokal anormalliklere çoğu zaman herhangi bir nörolojik klinik belirti eşlik etmez **(43).** Bilateral paroksismal aktivite hastaların yaklaşık bir çeyreğinde bulunmuştur. Bu bulguya vasküler demansta (%25) ve primer dejeneratif demanslarda (%25) oranında rastlanmaktadır **(44).** Demans da transient periyodik EEG değişikliklerinden, trifazik aktivite sıklığı ile ilgili gözlemler dikkat çekicidir. Genellikle, trifazik aktivite başta hepatik ensefalopati olmak üzere, metabolik ensefalopatilerin karakteristik bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu patern ile birlikte asteriksis gözlenmiyor ise demans olasılığı akla gelmelidir. Bu fenomenin demans olgularında, beyin sapı/diensefalik dokular etkilendiğinde ortaya çıktığı sanılmaktadır **(45).** Demansta ortaya çıkan trifazik dalgalar daha çok posterior bölgelerden kaynaklanmakta, çok yavaş bir temel aktivite zemininden ortaya çıkmakta ve nadiren periyodik olma özelliği göstermektedir **(45).** Bir grup araştırmacı, söz konusu bulgunun Creutzfeldt-Jacob demansında da ortaya çıktığını, ancak o durumda paternin kalıcı olduğunu, buna mukabil, trifazik dalgaların Alzheimer demansında pnömoni vb. enfeksiyonlarla tetiklendiği için, böyle bir durumda altta yatan ateş yükseltici hastalık geçtiğinde trifazik dalgaların da ortadan kalkacağını iddia etmektedirler. Ve Creutzfeldt tanısında böyle EEG paternleri ile tanı koymadan önce dikkatli olunması gerektiğini belirtmektedirler **(47).** Bir çalışmada, demansta trifazik aktivite eşlik ediyorsa bunun kötü prognoz işareti olabileceği sonucu çıkmıştır **(48).** Bu klinisyen için ilgi çekici bir bilgi olmalıdır.

Konvansiyonel EEG ile elde edilen verilerin "bias" riski yüksektir. Çünkü, okuyucunun sübjektif değerlendirmesinden, deneyiminden vs etkilenmektedir. Ayrıca elde edilen veriler istatistik analizler için pek çok dezavantajlara sahiptir. Tüm bunlara ek olarak, günümüzde teknoloji, büyük verilerin biriktirilebilmesine, proses edilebilmesine ve ürün elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenlerden dolayı, artık gerek klinik ve gerekse araştırma amaçlı elektrofizyolojik çalışmalarda kompüterize sistemler kullanılmaktadır **(49).** Demansta kompüterize EEG bulguları, konvansiyonel EEG bulguları ile uyum içerisindedir. Buna göre, demansta beynin birim zamanda ürettiği (percent-time spent) alfa ritmi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır. Yine değişik demans türlerinde farklı bulgulara rastlanmaktadır. Örneğin, mülti-infarkt demansta fokal yavaş ritim kondansasyonu, veya asimetrik temel aktive dominansları ortaya çıkmaktadır (İtil ve ark. baskıda).

Sendromlar:

Yukarıdaki bilgiler, demansın bütün tiplerinde eşit şekilde belirmez. Primer dejeneratif ve vasküler demans arasındaki farklılıktan az önce bahsedildi. Çeşitli tiplerdeki demansın EEG anormalliklerinin kısa bir incelenmesi aşağıda verilmiştir.

Alzheimer Hastalığı (Senil ve Prensenil Demans tipinde Alzheimer)

Daha önce tartışılan bütün EEG anormallikleri sıklıkla görülür **(50, 51).** Alfa ritim frekansında ve "alfa percent-time-spent" inde azalma, yavaş aktivitede artma ve nonreaktif temel aktivite hemen daima bulunur ve keza sıklıkla fokal ve paroksismal anormallikler mevcuttur. Hastanın EEG'si normal paternlerden sapmadığı taktirde, normal EEG nadir olduğundan dolayı Alzheimer hastalığı teşhisinden şüphelenilmelidir.

Alzheimer hastalığında saptanan anormal EEG paternleri ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiler, hastalığın beyin dokusunda sebep olduğu patolojik sürece bağlı değişik EEG anomalileri bulunabileceğini rasyonalize etmektedir. Örneğin, periyodik senkronik deşarjlar ile, temporal horn dilatasyonu, diffüz atrofi, neurofibrillary tangle miktarı, Lewy cisimcikleri, vb. bulgular arasında anlamlı ilişki olduğuna dair olgu bildirileri bulunmaktadır **(52).**

Kompüterize EEG Bulguları:

Bizim deneyimlerimize göre, temel değişiklik alfa "percent-time spent" azalmasıdır. Alzheimer da alfa yüzdesi düşmektedir. Bu veriler diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmektedir. Bizim verilere genel olarak eklenen şey, Alzheimer'da delta ve teta frekansında da artış olduğu şeklindedir. Ancak, bizim yaptığımız çalışmalar, büyük bir popülasyonda, drug-free ve homojen koşullarda gerçekleşmiştir. Genel olarak EEG frekansında yavaşlama eğilimi saptanmış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bir kısım araştırmacılar çalışmalarında Alzheimer için fokal temel aktivite değişiklikleri saptamaktadırlar. Frontal yavaşlama dışında, bu konuda bir konsensus yoktur. Genellikle fronto-temporo-parietal anomalilerden söz edilmektedir. Örneğin, bir

çalışmada, sağ parieto-temporal teta, frontal delta oranının asimetrik olarak yüksek bulunduğunu görüyoruz **(53).**

Ancak son yıllarda daha çok, sol temporo-parieto frontal yavaşlamanın sağ taraftan fazla olduğu ortaya konmaktadır **(54).** Yapılan bir çalışmada, erken başlangıçlı Alzheimer'da sol temporal ve frontal yavaşlamanın, geç başlayan demansta ise bifrontal yavaşlamanın daha belirgin olduğu saptanmıştır **(55).** Bu çalışmalar, gelişen teknolojik ve istatistik analiz olanakları nedeniyle daha güvenilirdir. Kanal sayısı artmıştır, bilgisayarların çözümleme kapasitesi, on-line analiz hızı vs. daha yüksektir. Ayrıca, bilgisayar teknolojisi, daha fazla EEG parametresinin analizine olanak vermektedir. Bunlardan birisi koherans analizidir. Bu şekilde, beynin ince anatomik yapıları hakkında indirekt ipuçları elde edilebilmektedir. Birbirine çok yakın ya da uzak elektrotlardan elde edilen verilerin kıyaslanabilmesi gerçekten gelişmiş teknoloji istemektedir. Böyle bir çalışma, Alzheimer'da uzun kortiko kortikal liflerle bağlantılı alanların koheransında (fascicle coherence) azalma olduğunu, buna karşın kısa liflerle bağlı kortiko-kortikal veya kortiko-subkortikal alanların koheransında (visual coherence) azalmanın multi infarkt demansda saptandığını Alzheimer'da saptanmadığını bildirmektedir. Visual koheransın stabil olduğu (trait dependent), fascicle koheransın ise state dependent olduğu ayrıca belirtilmektedir **(56).**

Pick Hastalığı (Frontal Lob Dejenerasyonu)

Alzheimer hastalığında antemortem tanı olasılığı %80 lerde iken, Pick hastalığı için bu, 20 leri geçememektedir. Bunun sebeplerinden birisi, uzun yıllar boyunca, kortikal demans grubundan sayılan Pick hastalığında konvansiyonel EEG nin sıklıkla normal ya da çok hafif anormallik göstermiş olmasıdır. Ancak son birkaç yıldır, bu hastalarda kantitatif EEG kullanılarak, anlamlı olabilecek bazı gelişmeler sağlanmıştır **(57, 58).**

Vasküler Demans (Multi - İnfarkt Demans)

Fokal anormallikler ve background patternlerdeki asimetriler Alzheimer hastalığından daha sık görülür **(59).** Temel aktivite özellikleri; genel olarak, alfa aktivitesi azalmıştır ve irregülerdir. Teta aktivitesi artmıştır. Oksipital delta oranı yükselmiştir. Uyku EEG paternleri bozulmuştur ve

bunlar davranış bozuklukları ve deliryumda daha da belirginlik kazanmaktadır **(60).** Vasküler demans konusunda klinik olarak önemli olabilecek bir soruya cevap getirmeye çalışan bir araştırmada, ilk serebrovasküler ataktan sonra demans gelişme olasılığının, EEG ile belirlenebileceği ileri sürülmektedir. Atak sonrası ortaya çıkan anormal EEG paterninin (fokal veya diffüz yavaşlama) CVA sonrası demans riskinin yüksek olacağını gösterdiği iddia edilmektedir **(61).**

Huntington Hastalığı:

EEG sıklıkla düzensiz düşük voltajlı hızlı paternler gösterir. Daha ciddi anormallikler nadirdir **(62, 63).**

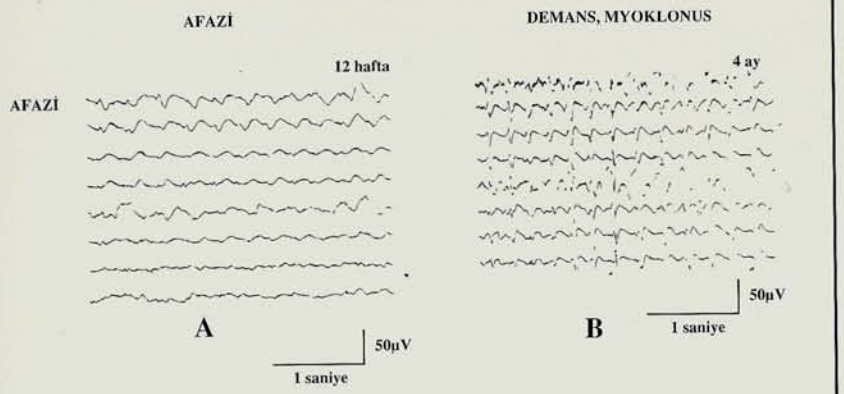
Parkinson Hastalığı

Demans tablosu göstermeyen Parkinson hastalarında EEG çoğu kez normaldir. Ancak demans eşlik ediyorsa EEG anormallileri sıklıkla çok ciddi boyuttadır. Bu, şiddetli Alzheimer hastalığında ortaya çıkan anormalliklerin aynısıdır. Söz konusu benzerlik üzerinde yapılan çalışmalar uyum içerisinde olmakla beraber, Parkinson demansında yavaş frekanslarda artışın daha belirgin olduğu gösterilmektedir **(64).** Yavaşlama, delta frekansında ve oksipitaldedir. Bu bulgunun, demansiyel Parkinson ile non-demansiyel Parkinson arasındaki temel ayırıcı özellik olduğu ileri sürülmektedir **(65, 66).** Henüz demans bir hayli hafif boyutlarda iken bile EEG anormallikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, ortaya çıkan demans tablosunun ilaç etkisine bağlı olup olmadığını ayırmak sıklıkla güçtür. Çünkü pek çok parkinsonian demans olgusunda ilaç etkisini ekarte etmek için, EEG kayıtlarından önce tedaviyi kesmek mümkün olamamaktadır. Bu güçlükten dolayı Parkinsonian Demans hakkındaki elektrofizyoloji literatürünün oldukça az olduğunun söylendiği yıllardan **(67, 68)** bu yana pek bir değişiklik olmamıştır.

Jacob Creutzfeldt Hastalığı:

Bu hastalık için çok karakteristik bir EEG paterni vardır: hastalardan elde edilen EEG lerin çok büyük bir çoğunluğu, süregen, 1 HZ bifrontal, tekrarlayan keskin dalgalar (kontinyu, 1HZ, bifrontal, tekrarlayıcı, sharp-wave paterni"-PSWC) göstermektedir **(69, 70).** Ancak, araştırmacılar

PSWC bulunmamasının tanıyı ekarte etmeye yetmeyeceği konusunda uyarmaktadırlar **(71).** PSWC paterninin ortaya çıkması ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olması, bu uyarıyı dikkate almayı gerekli kılmaktadır.



Şekil 4

(Şekil 4) de, aynı hastadan 4 ay ara ile elde edilmiş 2 EEG görülmektedir. (A) EEG sinde PSWC yoktur. Ama 4 ay sonra elde edilen (B) EEG sinde, delta dominant temel aktivite üzerinde jeneralize PSWC paterni görülmektedir. (B) EEG si çekildiği sırada hasta derin komadadır, ve spontan myoklonusları vardır. Aynı şekilde bir başka uyarı, PSWC nin ilaç etkisiyle ortaya çıkabileceği ve demansla ilgisinin olmayabileceği konusunda yapılmaktadır. Bu konudaki uyarı özellikle lityum ve nortriptilin için yapılmaktadır **(72, 73).** PSWC paternine ateşli hastalıkların eşlik ettiği Alzheimer demansında rastlanabileceğine yukarda işaret etmiştik. Ayrıca, benzeri bir durum Binswanger (aterosklerotik demans) için de geçerlidir **(74).**

AIDS

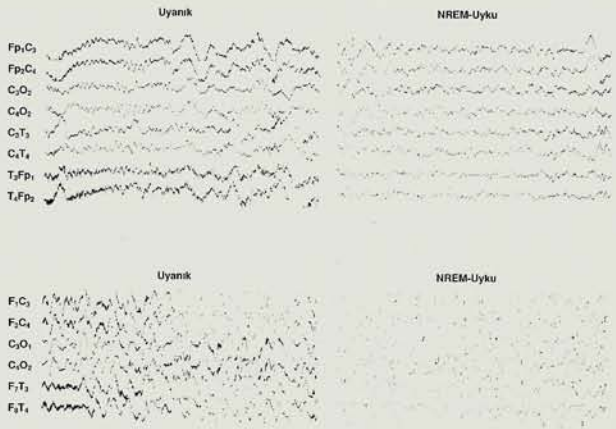
AIDS de, EEG anteriorda dominant olmak üzere, sürekli veya intermittent yavaşlama göstermektedir Eğer, fokal yavaşlama veya sharp aktiviteler var ise, hastalığa fokal MSS süreçleri eklenmiş demektir (toksoplasmosis, lenfoma vs) **(75).** Bir grup araştırmacı amplitüd düşüklüğü üzerinde durmaktadır. Bu değişkenin hastalığın şiddeti ile orantılı olduğunu belirtmektedirler **(76).** Daha henüz AIDS'e özgü klinik bulgular ortaya çıkmadan EEG anomalisi saptanabilir **(77, 78).** Bunu destekleyen veriler yetersizdir. Karşı bulgular vardır **(79).** Ancak, tüm çalışmalar, AIDS süreci klinik olarak başladıktan sonrası için EEG anomalisine dair herhangi bir çelişki içermemektedir.

Normal Basınçlı Hidrosefali

BOS basıncındaki artışa paralel olarak, temel aktivitede delta ve teta başta olmak üzere genel bir yavaşlama olmaktadır **(80).**

Rett Sendromu

Genç kızlarda ortaya çıkan, demans, ataksi, otizm, elleri amaca yönelik kullanma güçlüğü, ve epileptik ataklarla karakterize bir hastalıktır. Patolojisinde noradrenerjik sistem hipofonksiyonu olduğuna dair ipuçları vardır **(81).** Herhangi bir spesifik EEG paterni yoktur. Ancak, EEG zaman geçtikçe bozulmaktadır **(82).** Şekil 5 de Rett sendromu tanısı almış bir kız çocuğundan 3 yıl ara ile elde edilen iki EEG görülmektedir. Üst



Şekil 5

iki EEG den soldaki hasta uyanıkken, sağdaki NREM uyku aşamasında iken elde edilmiştir. Bu EEG çocuk 2 yaşında iken çekilmiştir. Herhangi bir patolojik bioelektrik aktivite görülmemektedir. Alt iki EEG den, yine soldaki uyanık, sağdaki NREM uyku aşamalarında elde edilmiştir. Bu çekim sırasında, hasta 5 yaşındadır. Her iki EEG'de de belirgin bozulma vardır. Oksipital dominant ritim kaybolmuştur. Temel aktivite yavaşlamıştır. Fokal ve jeneralize epileptiform aktiviteler gözlenmektedir. NREM EEG'sinde hipsaritmik patern dikkat çekmektedir. Bu hastalıkta, disorganize, yavaş dalgalar dominanttır. Multi fokal epileptiform aktiviteler ortaya çıkar. Bunları, jeneralize yavaş, spike-wave kompleksleri izler. Bu bulgu daha çok sentral ve temporal orijinlidir **(83).** EEG bu hastalıkta tanı ve özellikle de klinik derecelendirme için kullanılır **(84).**

Karbon Monoksit Entoksikasyonuna Bağlı Demans

60-70 yaşlarından sonra karbon monoksit entoksikasyonuna beyin duyarlılığı artmaktadır. Nöropsikiyatrik sekel riskini etkileyen diğer faktörler; şuur kaybının süresi ve mevcut fiziksel hastalıklardır. Sekellerin ortaya çıkması, 2-40 gün içerisinde olmaktadır. En sık rastlanan semptomlar; apati, aptal bir yüz ifadesi, amnezi, disoryantasyon, hipokinezi, mutizm, distraktibilite, üriner ve fekal inkontinans ve refleks patolojileridir. EEG anormaliliğine %58 sıklıkla rastlanmaktadır. Diffüz bir yavaşlama vardır **(85).**

Hepatik Orijinli Demansda EEG

Trifazik aktivitelere sık rastlanır. Yukarda da anlatıldığı gibi, bu aktivite hepatik ensefalopati için patognomonik değildir. Ancak, spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti (Ro-15 1788-flumazenil) ile ortadan kalkıyor ise hepatik ensefalopati nedeniyle ortaya çıkmış olma olasılığı çok yüksektir.

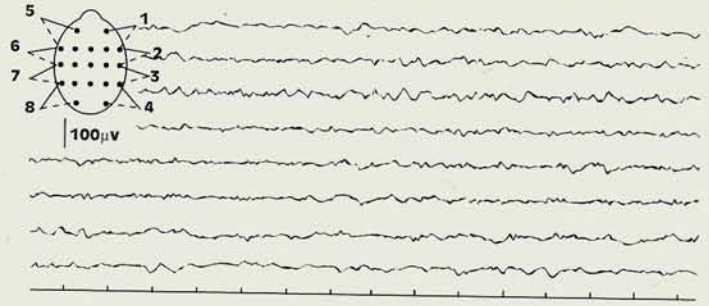
Alkolik Demans

Sık rastlanan bulgu, temporal "spike" lardır **(86).**

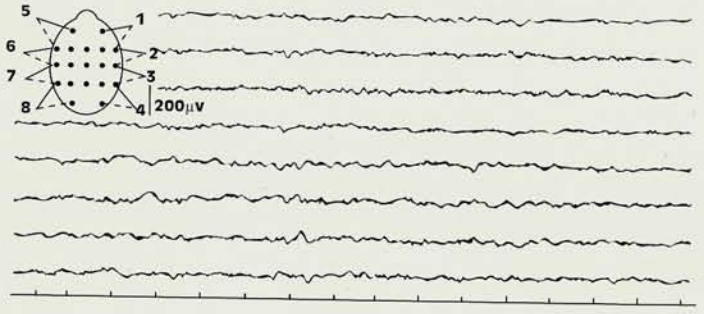
ELEKTROKLİNİKSEL BAĞLANTILAR

Demans Ayırıcı Tanısında EEG

Örneğin, MID ile Alzheimer ayırıcı tanısında konvansiyonel EEG fazla duyarlı sonuçlar vermemektedir. Çünkü, her iki patoloji için de patognomonik sayılabilecek bir patern yoktur. Farklılık tamamen temel aktivitede ortaya çıkmaktadır. Temel aktivite değişkenlerinin analizi ise konvansiyonel yöntemde pek çok karıştırıcı etken nedeniyle yeterince bilimsel değildir. Okuyucunun deneyimi, temel aktivite değişiklilerine özgü parametrelerin gözle hesaplanmasının güçlüğü vs. buna sebep olmaktadır. Buna karşın, Alzheimer'da ve MID'de klasik konvansiyonel EEG pa-



Şekil 6



Şekil 7

ternleri şekil 6 ve 7 de gösterildiği gibidir. Şekil 6 da, 55 yaşında Alzheimer hastası bir kadından elde edilen EEG görülmektedir. Temel aktivitenin teta intermixed yavaş alfa dominant olduğu ve bunun üzerinde

irregüler, 1-3HZ delta aktivitelere sık rastlandığı dikkat çekmektedir. Şekil 7 de ise, 65 yaşında MID hastası bir erkeğe ait EEG görülmektedir. Temel aktivitenin düzensiz teta ve beta karışımından oluştuğu, bunun üzerinde daha çok sol hemisferde olmak üzere ortaya çıkan delta aktivitelerinin süperimpoze olduğu gözlenmektedir. Multi infarkt demansın, EEG de asimetrik değişikliklere sık sebep olduğunu hatırdan çıkarmamak gerekir.

EEG/Brain Mapping yönteminin demans tanısında olduğu kadar, demansın etyolojik ayrımında da değerli bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. DSM-III tanı kriterlerine göre değerlendirdikleri 111 olgu içeren büyük bir çalışmasında Saletu ve arkadaşları, Alzheimer ve Multi İnfarkt Demans (MID) ayırıcı tanısında kantitatif EEG/brain mapping yöntemini kullanmıştır **(87).** Beyin haritasında, Alzheimer'da yavaşlama, alfa ve beta frekanslarında azalma saptamışlardır. Bu bulguların, parieteal ve temporal bölgelerde belirgin olduğunu göstermişlerdir. MID'de ise, delta ve teta artışı daha ön plandadır. Ancak, yine de alfa ve beta MID'de de azalmıştır. Bu bulgular özellikle vijilans azalmasına işaret eden elektrofizyolojik paternlerdir. EEG değişiklikleri ile CT verileri arasında korelasyon koefisyanı anlamlı sonuç vermektedir. CT de anterior boynuz, lateral ventrikül uzaklığı, Evans indeksi parametreleri EEG değişiklikleri ile anlamlı ilişki içerisindendir. İlginç bir diğer ilişki ise kortikal dansite ile delta/teta artışı ve alfa azalışı arasındaki ilişkidir. Nootropik ilaçlar EEG anormalliklerini düzeltmektedir. Bir başka çalışmada, kompüterize EEG kullanılarak Parkinsona bağlı demansın, depresyona bağlı demans, Alzheimer ve normal yaşlılıkta elektrofizyolojik profil farklılıkları analiz edilmiştir. Söz konusu çalışmada, EEG parametreleri ile kısa akıl muayenesi ve Hamilton Depresyon Skalası mukayeseli olarak gözden geçirilmiştir. Sonuçta bu dört grubun EEG parametreleri kullanılarak yapılan diskriminant analizinde, birbirinden ayrılabileceği gösterilmiştir **(88).** Normal yaşlı, MID ve Alzheimer'in mukayese edildiği bir başka çalışmada MID'de oksipital delta artışı, diffüz teta artışı, ve alfa azalması saptanmıştır. Alzheimer'da, spektral profil analizinde asimptotik eksponansiyel pik frekansın 4.33HZ olduğu belirlenmiştir **(89).** Leuchter ve arkadaşları yine, Alzheimer'da sol temporal yüksek frekans/düşük frekans oranının ileri derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak, MID ile ayırıcı tanıda özellikle, koherans analizini spesifik bulmuşlardır **(90).** Fokal bulgular konusundaki çelişkiler demans etyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda da devam etmektedir. Örneğin bir başka araştırmacı grup, ayırt edici parametrenin sol değil sağ posterior bölgeden elde edilebileceğini ileri sürmektedir.

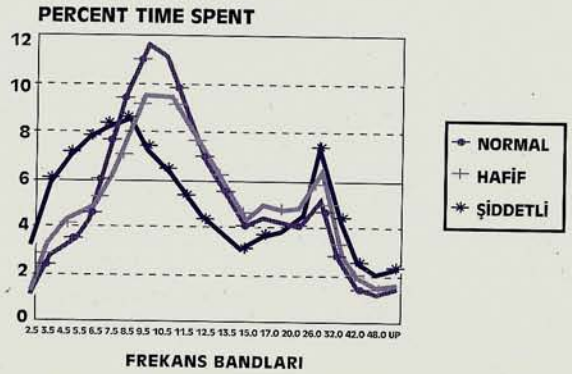
Söz konusu çalışmada, üç değişik davranış koşulunda EEG değerlendirmesi yapılmıştır. 1. Dinlenme halinde ve gözler açık iken, 2. Kelime ezberlerken, 3. Kelimeleri hatırlarken. Bu koşullarda yapılan analizin sonucunda sağ posterior teta aktivitesindeki değişikliklerin ayırt edici nitelik taşıdığı iddia edilmektedir **(91).**

Finlandiyalı bir grup araştırmacı fotik stimulasyon sırasında Alzheimer'da EEG anormalliklerinin arttığını ortaya koymuştur. Fotik stimulasyonun Alzheimer'da alfa temel aktivitesini belirgin derecede azalttığı ve teta/delta gibi yavaş dalgaları artırdığı saptanmıştır. MID'de ise farklı olarak, ışık uyaranı ile EEG de fokal anormallikler ve spike aktiviteleri ortaya çıkmaktadır. Bu ekibin iddiasına göre, ayırıcı tanıda, temel aktivite analizinden çok uyarılma ile ortaya çıkan EEG değişiklikleri güvenilir ipuçları vermektedir **(92).**

Klinik Demans Derecesi:

EEG anormallikleriyle, entellektüel yıkım ve zeka gerilemesi arasında bir bağ olduğu gösterilmektedir **(93).** Üç puanlı demans skalası kullanılarak, demansın derecesiyle, EEG slow aktivite yüksekliği ve alfa ritim düşüşü arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. Bu değişiklik, pek çok yazar tarafından da doğrulanmaktadır. Özellikle Alzheimer hastalığındaki EEG anormallikleriyle demansın şiddeti arasındaki korelasyon yüksektir. EEG nin patolojide şiddeti gösterme spesifisitesi %95.9 dur **(94).** Şekil 8 de Itil ve ark tarafından yayına verilen bir çalışmada, Alzheimer şiddeti ile frekans bandlarındaki değişim arasındaki ilişki görülmektedir. Özellikle 7.5-10.5 HZ frekanslarında, sağlıklı populasyona göre "percent time spent" (birim zamanda beynin belirli bir frekansı üretme yüzdesi) azalması dikkat çekicidir. Azalma orta ve şiddetli demansda önemli farklılık göstermektedir.

Normal Yaşlı, Hafif ve Şiddetli Alzheimer Hastalarının CEEG Profilleri
(HZİ Veri Bankası)



Şekil 8

Kognitif performans ile alfa, teta ve delta verileri arasında lineer ilişki olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir **(95, 96).** Bunlardan özellikle yavaş dalga artışı ile demans şiddeti arasındaki ilişki çok sayıda araştırmada birbirini teyit eder şekilde tekrarlanmaktadır. Bir çalışmada, kognitif yetmezliğin frontal disfonksiyon ile değil, parietal disfonksiyon ile ortaya çıktığını gösterir nitelikte veriler elde edilmiştir **(97).**

Sosyal Performans:

Lundervold ve arkadaşları sosyal performans ile EEG anormalliklerinin derecesi arasında bir korelasyon saptamışlardır **(98).**

Hastalığın ilerleme Hızı:

Hızlı gelişenlere oranla, yavaş gelişen demans vakalarında EEG anormallikleri daha az görülür **(98).** Ayrıca hastalığın ilerleme hızı ile trifazik aktivite vb fokal bulguların ilişkisine yukarıda değinilmişti.

Mortalite Beklentisi:

Klinik olarak mortalite riskini artıran faktörlerden başlıcaları; cinsiyetin erkek olması, erken başlangıç (65 yaşından önce) ve davranış bozukluklarının fazla olmasıdır **(99).** Cahan ve arkadaşları 233, yaşlı psikiyatrik hastada çalışma yaptılar. Bunların 65'inde EEG normal iken, 158' inde anormaldi. Anormal EEG'si olanların, normal EEG'si olanlara göre 1 yıl içerisinde ölme olasılığının 2 - 3 kat daha yüksek olduğunu kanıtladılar **(100).**

Kortikal Metabolizma Hızı:

Serebral kan akımı (CBF), serebral metabolizma oranı (CMR), ve EEG anormallikleri arasında bir korelasyon bulunduğu değişik yayınlarda belirtilmektedir Bu korelasyon 28 demanslı hastada bölgesel serebral kan akımı (RCBF) için, ilk defa Ingvan ve Gustafson tarafından 1970 de gösterildi **(101).** SPECT (single photon emmission computed tomography) ile elde edilen rCBF verileri diğer araştırmacılar tarafından değişik protokoller kullanılarak tekrarlanagelmektedir. Genel olarak, beyin doku perfüzyonu ile biyoelektrik aktivite arasında fizyolojik ilişki vardır. Bu ilişki özellikle alfa frekansı ile perfüzyon oranı arasındadır **(102).** Farklı sonuçlar bulan araştırmacılar da vardır. Örneğin bir çalışmada parietal rCBF düşüklüğü ile teta artışı arasında istatistiksel ilişki bulunmuştur **(103).** Ancak bilim emekçilerinin ortak görüşü, alfa power ile perfüzyon oranı arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğu doğrultusundadır **(104).** Bu bulgular, son yıllarda Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) kullanımıyla beraber pek çok yazar tarafından doğrulanmıştır **(105).**

Nöroradyolojik Bulgular:

EEG'nin nöroradyolojik bulgularla bağlantıları daha zayıftır. EEG'de yaygın temel aktivite yavaşlaması ile serebral atrofi bağlantılıdır. Bununla beraber Sisson ve arkadaşları **(106)** tarafından ortaya konan bulgularda olduğu gibi, bu konuda birbiriyle çelişen pek çok rapor vardır. Bu bağlantısızlık, daha önceleri, 1945 de Greenblat tarafından da gözlenmiştir **(107).** 67 demanslı hastada EEG ve pnömoensefalografik bulgular mukayese edilmiştir. Ciddi ventriküler genişlemesi olan hastaların %63'ünde EEG anormal bulunurken, hafif veya orta derecede genişleme ile birlikte %33 - %50 oranında anormal EEG bulgularına rastlanmıştır. Yazarlar hastalardaki ventriküler dilatasyonla birlikte görülen normal EEG'nin demans sürecinin duraklamasının bir işareti olabileceğini varsaydılar. Ve, hastalığın iyileşme düzeyinin birinci derecede serebral atrofinin derecesinden değil, EEG anormalliklerinden daha güvenilir bir şekilde anlaşılabileceğini belirlediler. Bu bulguları pek çok yazar tarafından son yıllarda bilgisayarlı beyin tomografisi (CT) kullanımı ile de onaylandı **(108, 109, 110).**

Nöropatolojik Bulgular:

Gloor ve arkadaşlarının iyi dokümante edilmiş bir çalışması ile nöropatolojik bulgular ile EEG anormallikleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir **(111).** Onların çalışmasından elde edilen bilgiden şu sonuca varılabilir:

(a) Nöropatolojik anormallik gösteren bütün olgularda, EEG back ground anormallikleri bulunur;
(b) Subkortikal gri madde anormallikleri olan kişilerin EEG lerinde ana bulgu bileteral paroksismal aktivite ve periodisite olmaktadır;
(c) Beyaz madde anomalileri gösteren hastalarda, önde gelen patern polimorfik delta aktivitesi olmaktadır;
(d) Kortikal ve subkortikal gri madde anomalisi olanlarda, az ya da çok EEG de bir fokal anormallik ortaya çıkmaktadır.

Deliryum Demans Ayırıcı Tanısında EEG

Deliryum sürecinde, Mini-Mental skalasındaki değişim ile alfa power değişimi arasında ileri derecede anlamlı ilişki vardır. Demansta ise aynı ilişki delta power ile tespit edilebilmektedir. Bu veriler, deliryum tanısı ve demans ile ayırıcı tanısı için bilgisayarlı EEG sistemlerinin işe yarar veriler sağladığını göstermektedir **(112).**

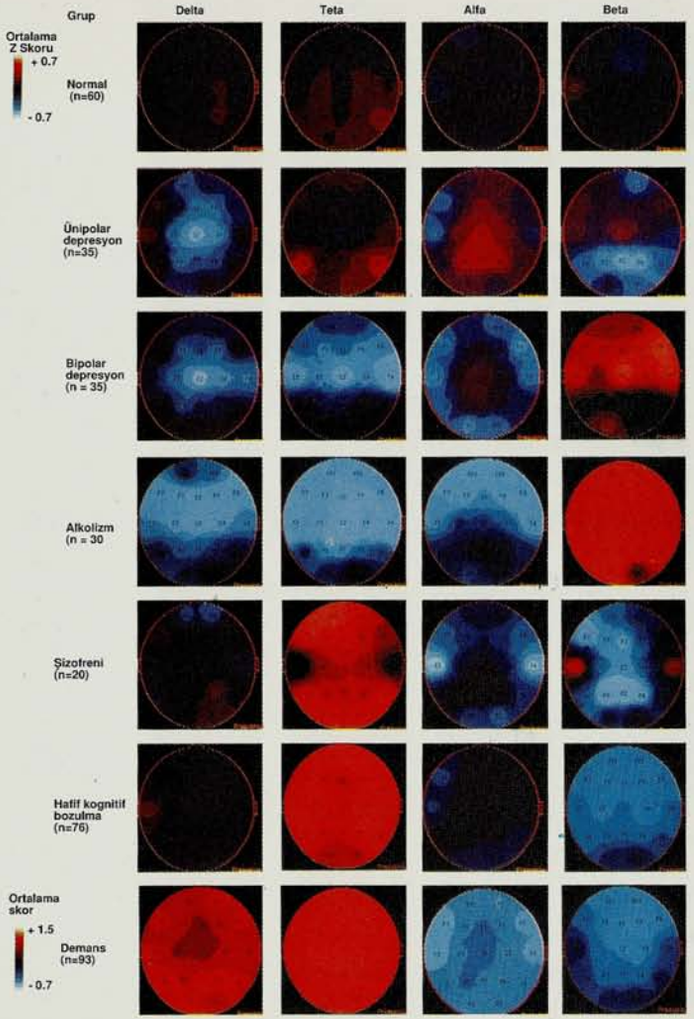
Psödodemans Demans Ayırıcı Tanısında EEG

Kognitif yakınması olan yaşlı hastalarda, erken demans olasılığı ile depresyonun ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu ayrım yapılmaksızın tedavi belirlemek, her iki patolojik sürecin birbirlerine zıt nitelikteki biyolojik özellikleri nedeniyle hastaya yarardan çok zarar verebilecektir. Özellikle vurgulanması gereken husus; antikolinerjik yan etkili antidepresanların demans sürecini kötüye götürmesi riskidir.

Demans, psödodemans ayırıcı tanısında MRI kullanılmış, sonuçta bu teknolojinin sensitivitesinin %93, spesifisitesinin %84 olduğu ilan edilmiştir. Yukarda değinildiği üzere, MRI ile temporal lob değişiklikleri incelenmektedir **(113).** Bir başka çalışmada, Research Diagnostic Criteria (RDC) ile tanı konan pseudodemans ve Alzheimer olgularında, demans için Cornell Skalası (Cornell Scale for Depression in Dementia-CSDD) ve Hamilton Depresyon skalasının (HDS) sensitivitesi incelenmiştir. Her ikisi

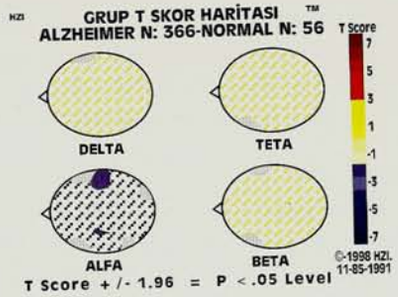
birden kullanıldığında bunun %90; spesifisitenin ise %75 olduğu gösterilmiştir. Sadece HDS kullanıldığında ise bu değerler güvenilirlik eşiğinin altında kalmaktadır **(114).**

Genel olarak depresyonda alfa düzeyi yükselir, demansda ise artar **(115).** Şekil 9 da değişik tanı gruplarının normal popülasyonla mukaye-



Şekil 9

se edilmesi ile elde edilmiş z-skor beyin haritaları görülmektedir. Depresyonda (özellikle unipolar depresyonda) ve demansta alfa z- skorları arasındaki ayna görüntüsüne benzer farklılık dikkat çekicidir. (Renk koyulaşması frekans bandının normale göre arttığını, renk açıklığı ise azaldığını işaret etmektedir). Şekil 10 da büyük bir popülasyonun analizi ile, Itil ve arkadaşları tarafından elde edilmiş t-skor beyin haritası görülmektedir. Alfa frekansında istatistiksel olarak anlamlı düşüş dikkat çekmektedir. Bu denli tersine bir parametre, beklendiği gibi, demans-pseudodemans ayırıcı tanısında güvenilir ve geçerli bir elektrofizyolojik işaret olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir araştırmaya göre, bilgisayarlı EEG ve ERP (Event Related Potentials) birlikte kullanıldığında, depresyona bağlı demansın tüm demans olgularından ayırt edilme olasılığının %85 olduğu saptanmıştır **(116).**



HERBİR KANAL VE BAND İÇİN İSTATİSTİKLERİ

	F3	F4	F7	F8	C3	C4	P3	P4	T3	T4	T5	T6	O1	O
3.5	1.4	.8	-1.0	-1.7	1.2	1.0	.7	1.1	-.1	.2	-.2	1.1	1.0	-8.
7.5	-.7	9.2	-1.3	.5	1.0	1.0	1.1	1.2	.6	.9	1.2	1.7	.9	1.
13.5	-2.9	-2.7	-1.3	-1.3	-3.0	-3.1	-2.1	-2.5	-2.0	-3.0	-1.6	-2.3	-2.4	-1.
UP	1.6	1.8	3.0	2.4	1.2	1.6	1.1	1.1	1.1	1.6	1.1	.6	1.5	1.

Şekil 10

Demans, pseudodemans ayırıcı tanısında uyku elektrofizyolojisine ve uyku ile ilgili diğer parametrelere özel önem verilmektedir. Bunu motive eden en önemli faktör, depresyona özgü uyku paternleri hakkında elde bulunan veri zenginliğidir.

Bu güne kadar yapılan çalışmalar içerisinde, uyku elektrofizyolojisine ait parametrelerin demans-pseudodemans ayırıcı tanısındaki yerini inceleyen en büyük popülasyonu içeren çalışma Reynolds ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 235 olgu üzerinde inceleme yapılmıştır. Depresyon ve demansta uyku değişiklikleri diskriminant fonksiyon analizlerine tabi tutulmuştur. Bu analiz yöntemlerinden, "backward discriminant function analysis "kullanıldığında olguların %80 i doğru tanımlanmıştır. Bu oran, "general stepwise discriminant function analysis"kullanıldığında

%81'e çıkmıştır. Temelde dört parametrenin ayırıcı tanıda yardımcı olduğu belirlenmiştir: 1. REM latensi (depresyonda kısa); 2. REM yüzdesi (depresyonta yüksek); 3. indetermine non-REM yüzdesi (demansta yüksek, yani demansda iğcik (spindle) ve K-kompleks yüzdesi düşmektedir); 4. Sabah erken uyanma (depresyonda yüksek). Bağımsız alt gruplar alınarak, "cross-validation" çalışıldığında, her iki diskriminant fonksiyonunun da %78 vakayı doğru yere yerleştirdiği tespit edilmiştir. Bu değişkenler, demansa bağlı depresyonda da duyarlı sonuçlar vermektedir. Sonuçta, demans ve depresyonda uyku sürekliliği, uyku yapısı, REM dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler, uyku regülasyon ve mekanizmaları hakkında önemli ipuçları sağlamıştır **(117).** Reynolds ve ekibi, depresyon-demans ayrımında uyku deprivasyonuna cevabı çalıştılar (bir gecelik uyku deprivasyonunu izleyen ikinci geceki uyku özellikleri gözden geçirildi- buna toparlanma uykusu (recovery-sleep) denmektedir). REM latensinin normal grupta azaldığı, ama diğer iki grupta arttığı görüldü. Depresyonda zaten bozuk olan uyku sürekliliğinin daha da bozulduğu ve non-REM uyku yoğunluğunun arttığı gözlendi. Demansta REM yüzdesinin azalması, bu çalışmanın verdiği bir diğer sonuç oldu **(118).** Aynı ekip elde ettikleri bu verilere dayanarak, uyku deprivasyonuna REM cevabını demans-depresyon ayırıcı tanısında kullanmayı denemiştir. Sonuçta, ilk REM periodunun depresyonda daha uzun sürdüğünü bulmuşlardır. Bulgunun duyarlılığının %88.5 olduğu belirtilmektedir **(119).** Benzeri bir sonuç daha önceki yıllarda Vitiello tarafından da elde edilmiştir **(120).**

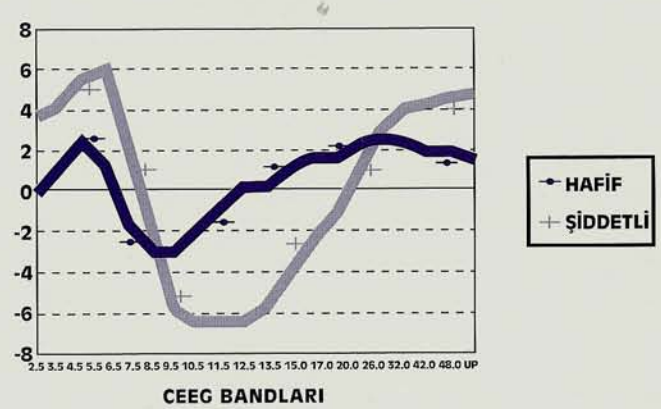
Aynı grubun daha önce, yine geniş bir popülasyon üzerinde yapılmış bir çalışmada, "sleep-apnea" ye Alzheimer'da %42.9 oranında rastlandığı, depresyonda ise bu oranın %17.6, normal grupta %4.3 bulunduğu saptanmıştır. Sleep apnea ile Alzheimer demansı arasında, sadece kadınlar için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, apne indeksinin demansın şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür **(121).** Bu veriler, "sleep-apnea" indeksinin demans-pseudodemans ayrımında kullanılabilecek bir diğer uyku parametresi olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu daha sonraki bir çalışmada daha ayrıntılı incelenmiş ve Alzheimer'da apne ataklarının daha çok non-REM döneminde ortaya çıktığı gösterilmiştir **(122).**

FARMAKOLOJİK EEG

Kantitaif EEG, farmakolojik amaçla da uygulanmaktadır. Buna kantitatif farmako EEG adı verilmektedir. Demans tedavisinde kullanılacak ilaç, kan-beyin bariyerini geçip, beyinde hedef reseptörlere ulaşarak istenen fizyolojik değişikliklere yol açabilmekte midir? Kısaca, biyoyararlanımı var mıdır? Bu yöntemin temel kullanım amacı bu soruya cevap vermektir. Buna ek olarak, kullanılacak ilaca olgu cevap verecek midir? Ne yönde cevap verecektir? İlacın MSS üzerinde toksik etkisi var mıdır? Hangi minimal-doz efektif olacaktır? İlacın akut etkisi nasıldır? Kronik etkisi nasıldır? Gibi temel farmakolojiyi ilgilendiren ve klinik yararı olan pek çok soru söz konusu yöntemin uygulama alanına girmektedir.

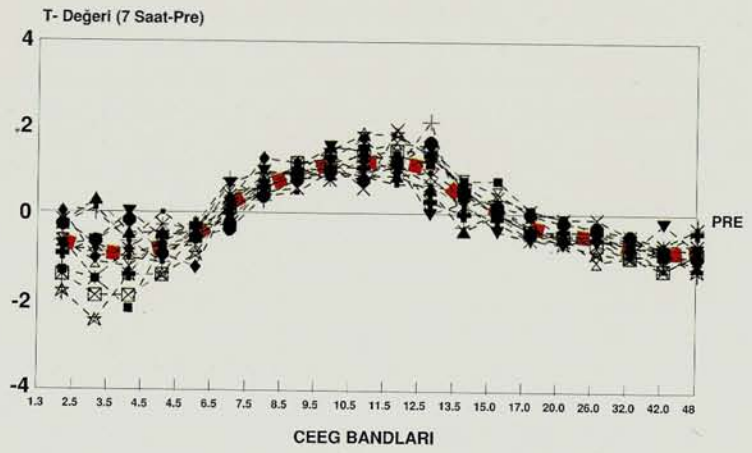
Genel ilke olarak, demansda hastalık sürecine özgü EEG profilinin tersine etki yapan ilaçların terapötik değerinin olabileceği düşünülür. İtil ve arkadaşlarının gösterdiği gibi profiller üst üste eklendiğinde, bu adeta bir ayna görüntüsü oluşturmaktadır. Şekil 11 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan mukayese sonucunda elde edilen t-istatistik profili görülmektedir. Veri, sağ oksipitalden alınmıştır. Profilin hastalığın şiddeti ile orantı-

Alzheimer ile Normal Yaş Grubunun Kıyaslanması
(Oz Kanalından Elde Edilen Verilere Dayalı
T İstatistik Grafiği)



Şekil 11

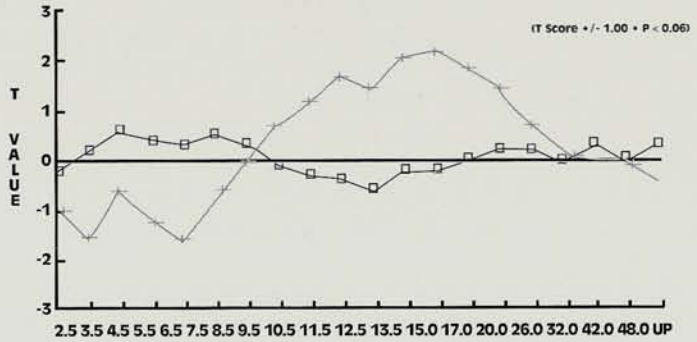
Çok Kanallı Çok Frekansları T-Profiline Göre Psikostimülanların CEEG Veri Tabanı
(Hzı Veri Bankası XII)



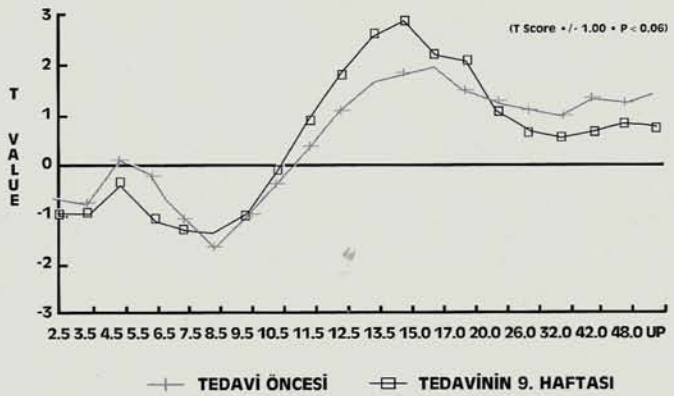
Şekil 12

Ilı olarak değiştiği gözlenmektedir. Değişim özellikle alfa bandında belirgindir. Şekil 12 de ise kognitif aktivatör etkisi bilinen psikostimülan grubu ilaçların sağlıklı gönüllü-deneklerde beyin bioelektrik aktivitesine olan etkisi görülmektedir. Veriler O2 elektrotundan alınmıştır. Grafik, baseline EEG ile ilaç verildikten 7 saat sonra elde EEG verilerinin t-skorları ile elde edilmiştir. İlaç, özellikle alfa frekansında percent-time-spent artışına sebep olmaktadır. Bu, son iki grafiğin üst üste koyulduğu hayal edilirse, adeta bir ayna görüntüsü oluştuğu anlaşılır. Tüm bu veriler, İtil ve arkadaşlarının geniş populasyonlar üzerinde kurallara uygun şekilde yaptıkları çalışmaların sonucunda elde edilmiştir. İlacın akut etkisi ile, kronik etkisi arasındaki ilişkinin varlığı, tedavi seçiminde klinisyen için zaman kazandırıcı olacaktır. Ne yazık ki, bu konuda, demans için güçlü ipuçları henüz yoktur, Oysa depresyon konusunda böyle bir ipucu, İtil, Arıkan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir **(173).**

Tedaviye Yanıt Veren Grubun Normal Gruba Kıyasla T Skor Grafikleri
(N-6) (N-190)



Tedaviye Yanıt Veren Grubun Normal Gruba Kıyasla T Skor Grafikleri
(N-6) (N-190)



Şekil 13

Şekil 13 de, tedaviye cevap ile EEG değişiklikleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. Mavi çizgi tedavi öncesinde depresyona özgü CEEG profilini göstermektedir. Kırmızı çizgi, aynı populasyonun 9 haftalık antidepresif ilaç tedavisinden sonra gösterdiği bioelektrik profile aittir. Üstteki grafik, klinik olarak tedaviye cevap veren populasyona, alttaki ise tedaviye dirençli gruba özgü mukayeseyi ortaya koymaktadır. Tedaviye cevabın, beyin bioelektrik aktivitesinde normalizasyona yol açtığı dikkat çekicidir. Demansın tedavisinde etkili ilaçların özgün ve ayrıntılı farmakolojisi bu

kitabın kapsamına alınmamıştır. Ancak, bu ilaç grubuna farmako-EEG çalışanları kognitif aktivatör adını vermektedir. Söz konusu ilaçların, demansta düşük bulunan alfa oranını yükseltmesi umulur. Bunu destekler pek çok veri bulunmaktadır **(123, 124, 125).** Örneğin İtil'e ait veri bankası bunu destekler mahiyettedir (Şekil 12). Yine İtil ve arkadaşlarının çalışmalarından elde ettikleri büyük bir veri bankası vardır. Bu veriler kullanılarak değişik psikotrop ilaçların MSS üzerindeki etkileri dört ana gruba ayrılmaktadır. Uygulanan yeni bir ilacın bu gruplardan hangisine yakın özellikler taşıdığı salt elektrofizyolojik parametrelerle saptanabileceği iddia edilmektedir **(126).** Bu fikrin doğruluğunun her ilaç için geçerli olmadığı anlaşılmaktadır. Örneğin, pyritinol'ün kognitif düzelme yaptığı aynı zamanda alfa düzeyini normalize ettiğini bildiren bir çalışmada alfa düzeyindeki normalizasyonun özellikle vijilans artışı ile paralel gittiği belirtilmektedir **(127).** Öte yandan aynı ekip bir başka kognitif düzenleyici denbufylline için yaptıkları çok titiz bir çalışma sonucunda, demans tedavisinde etkili olan bu ilacın daha çok alfa frekansında azalmaya yol açtığını göstermişlerdir **(128, 129).**

Bazen bu tür çelişkiler araştırmacıların farklı çözümleme yöntemleri kullanmasından da kaynaklanabilmektedir. Bu tür farklılıkların ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Nitekim bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü belirli temel kriterleri saptamaya yönelik girişimlerde bulunmaktadır. Ayrıca, kantitatif farmako EEG alanında çalışan bilim emekçilerinin oluşturduğu bir birlik analiz spesifikasyonlarını daha önceden oluşturmuş ve deklare etmiştir. Teknolojideki gelişme hızı, bu alanda belirli standartların saptanmasını ve geniş bir net-work içerisinde çalışılmasını zorunlu kılmaktadır. Zira, çalışmalar dünyanın hemen her ülkesinde yoğun bir tempo içerisinde sürmektedir. Ve bu süreçte sayısız ilaç incelenmektedir. Ama elde edilen verilerin teknik nedenlere dayalı uyumsuzluk göstermesi, büyük bir veri deposunu işe yaramaz kılmaktadır.

Bu kitapta sadece birkaç ilacın EEG üzerinde oluşturduğu etki ve diğer bazı özelliklerinde söz etmek mümkün olabilecektir.

Bir araştırmada naftidrofuryl'e EEG cevabının demans etyolojisi ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Etyoloji ayrımında bu ilacın "challenge" test olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir **(130).**

Pick hastalığında fluoxetine ile ortaya çıktığı gözlenen reversibl, ritmik myoklonus ve EEG anomalisinin bu hastalıkta, 5-HT1A reseptörlerinde aşırı duyarlılık olduğunu dair bir ipucu olabileceği fikrine yol açmıştır **(131).**

Bir bitki ekstresi olan ve antioksidan özelliği bilinen gingko-biloba konusunda çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Bu ilacın kognitif aktivatör olduğu ve EEG de tedaviye cevabın akut etki profili ile anlaşıldığı konusunda yaygın bir görüş birliği vardır. Gingko-biloba ile ortaya çıkan EEG profilinde alfa artışı ön plandadır. Konuyla ilgili veriler, bizim elde ettiklerimizle uyum içerisindedir **(132, 133, 134).**

MSS de ilaç toksisitesini gösteren ilginç bir gözlem antineoplastik ilaç tedavisi gören bir hasta üzerinde yapılmıştır. Bu gözlem, MSS de toksik etki olasılığı bulunan ve dolayısıyla demansa yol açabilen bütün ilaçların takibinde EEG nin yerini göstermesi bakımından önemlidir **(135).**

Bir antikolinerjik olan scopalaminin EEG üzerinde oluşturduğu etki ilgi çekici bulunabilir. Çünkü, demansda kolinerjik sistemin önemli yeri olduğu bilinmektedir. Bu sistem üzerinde doğrudan etkisi olan bir ilacın ortaya koyacağı değişiklikler hem klinik ve hem de temel bilimler açısından zengin ipuçları sağlayabilir. Sekiz, sağlıklı gönüllü üzerinde İtalya'da yapılan bir çalışmada deneklere 0.25-0.75 mg scopalamin i.m. yoldan verilmiştir. 30, 90 ve 120 dk. sonra EEG değişiklikleri incelenmiştir. Sonuçta scoplaminin doza bağlı olarak, düşük ve yüksek frekansları artırdığı ama anlamlı denecek değişikliğin 8-13.5HZ frekansındaki düşüş olduğu gösterilmiştir. Anlamlı sayılabilecek bulgular posterior bölgeden elde edilmiştir. Aynı zamanda deneklerin nöropsikolojik testlere cevapları bozulmuştur. Bozulma doza bağlı olarak artmıştır. 0.75 mg doz denek için rahatsız edici olmuştur. Ama 0.50 mg. scopalaminin rahatlıkla tolere edilebildiği belirtilmektedir **(136).**

özet:

Demansla birlikte olan EEG anomalileri sıklıkla alfa ritim frekansında bir düşme, alfa ritim "percent-time spent"inde bir azalma, hatta zaman-zaman ortaya çıkması beklenen alfa aktivitelerinde tam bir süpresyon ve temel aktivitenin hipo- veya non reaktif olması şeklinde tanımlanmaktadır. Daha az sıklıkla fokal anomaliler ve bilateral paroksismal aktiviteler vardır. Klinik demans şiddeti ile EEG anormallikleri arasında yüksek derecede bir bağlantı mevcuttur. Bu bağlantı aynı zamanda sosyal performans, hastalığın ilerleme hızı, ölüm ihtimali ve serebral kan akımı ve metabolizma azalmaları arasında da vardır. Serebral atrofi, ventriküler dilatasyon ve nöropotolojik bulgular ile EEG anomalileri arasındaki bağlantı daha düşük bulunmuştur.

UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER (EVOKED POTENTIALS)

Giriş:

Uyandırılmış potansiyeller, periferal ve santral sinir sisteminin sensoryal uyarısıyla, uyandırılmış, ortaya çıkarılmış tepkilerdir. Bu potansiyeller (0.5 - 20 mikroV) küçük bu amplitüde sahip oldukları için normal, ortalama 25-100 mikroV düzeyinde süre giden bir EEG'nin temel aktivitesi içinde ayırt etmek zordur. Uyandırılmış potansiyelleri elde etmek için şu modaliteler kullanılır:

(a) Pattern-reversal veya flaş kullanılarak retinal stimülasyon ile elde edilen görsel uyandırılmış potansiyel (visual evoked potentials - VEP);
(b) Kliklerle kokleanın stimülasyonu ile elde edilen işitsel uyandırılmış potansiyel (auditory evoked potentials - AEP);
(c) Periferal sinirlerin elektriksel stimülasyonu sonucunda ortaya çıkan somatosensory evoked potentials (SEP).

Cevaplar üç aşamada incelenebilir

1 . Subkortikal: Spinal kord veya beyin sapında lokalize olmuş kısa latens ve çok küçük amptlitüdlü cevap.
2. Spesifik kortikal (primary complex): Spesifik kortikal bölgelerden en erken dönemde ortaya çıkan, orta latensli cevap.
3 . Nonspesifik kortikal (secondary complex): Kortikal cevabın uzun latens safhasıdır. Denekten istenen; verilen uyarı ile ilgili göreve bağlıdır ve muhtemelen diffüz bir şekilde korteksin assosiasyon bölgelerinden kaynaklanmaktadır.

Uyandırılmış potansiyellerden elde edilen pik parametreleri: Pik polaritesi, negatif (N) veya pozitif (P) dir. Milisaniye cinsinde pik latensi; uyarının verildiği andan itibaren en büyük yüksekliğe ulaşıldığı ana kadar geçen süreyi, pik amplitüdü; ulaşılan en büyük yüksek pikin sıfır hattından ne kadar uzakta olduğunu tanımlar. Mikro volt cinsinden belirtilir. Ör. P100 denildiğinde, en yüksek amplitüde uyarıdan 100 milisaniye sonra ulaşıldığı anlaşılır.

Normal Yaşlılarda Uyandırılmış Potansiyeller

Latenslerde yaşa bağlı hafif bir uzama görülür. Örneğin P300 latensi, normal yaşlıda her yıl, 0.3 msn. uzamaktadır **(137).** Latens uzaması 45 yaşından sonra özellikle frontal bölgede ortaya çıkar. Amplitüd yaşla değişmez **(138).**

Demansda Uyandırılmış Potansiyeller

Genel olarak latens uzaması saptanmaktadır. Amplitüd değişikliğine fazla rastlanmamaktadır. Örneğin, somatosensoriel uyandırılmış potansiyelde Alzheimer da N20-P40 uzar, Binswanger'de N13-N20 uzar. Brain Stem Evoked Potentials da, I ve V arasında interpik latensi her iki demansda da uzamış bulunmaktadır. P100 latensinde uzama yoktur. N200 ve P300 latensleri uzar. Alzheimer'da özellikle P200 latensinde belirgin bir gecikme vardır **(139).**

Görsel Uyandırılmış Potansiyeller (VEP)

Straumanis ve arkadaşları 20 adet arteriosklerotik beyin sendromlu hastayı VEP aracılığıyla incelediler ve orta - latensli piklerin amplitüdünde bir yükselme ve uzun latensli piklerin de latenslerinde uzama keşfettiler **(140).** Alzheimer tipi senil demanslı 19 hastanın muayenesinde (flaş VEP aracılığıyla) Visser ve ekibi keza bu tipte demanslarda uzun latens pik için latens uzaması ve orta - latens pikler için amplitüd yükselmesi buldular **(141).** Cosi ve arkadaşları 1982 de şu verileri saptadılar: Normal erişkinlerde (19-40 yaş), P100 latensi 117.5 +/- 13.3 ms; atrofi veya demansı olmayan 41-81 yaş grubu yaşlılarda, P100 latensi 139.4 +/- 27 ms; atrofisi olan ama demansı olmayan yaşlılarda P100 latensi 150+/- 22 ms; atrofi ve demansı olan yaşlılarda P100 latensi 193.3+/- 33.7 ms. **(142)**. Bu verilerden anlaşıldığı gibi, demansın derecesi ile VEP latens uzunluğu arasında bir korelasyon vardır.

Eski verileri teyit eder mahiyette, demansta flaş VEP' in latensinin uzun olduğuna dair bulgular içeren çalışmaların **(143)** yanı sıra bunu teyit etmeyen araştırmalara da rastlamak mümkündür **(144).** Ancak, örneğin Coben hafif derecede Alzheimer hastalarında çalışmıştı ve hepsi outpatient gruptu. Flaş VEP latensini uzun bulan gruplar ise daha çok inpatient populasyonda çalışmıştır. Belkide bu ayrılık Cosi'nin bulguları vasıtasıyla açıklanabilir. O, VEP anomalilerinin derecesiyle demansın ciddiyeti arasında bir korelasyondan söz etmiştir **(142).** Kaldı ki, Coben ve arkadaşları, orta dereceli demanslı hastalardan oluşan gruplarında pattern reversal VEP kullandıklarında özellikle geç pik'ler için anlamlı latens uzamaları görmüşlerdir **(144).** Bu bulgu pattern reversal VEP kullanılarak, yapılan çalışmada senil demansın Alzheimer tipinde hospitalize hastalarda da doğrulanmıştır **(145).** Araştırmacılar bir dönem yalnızca major

pozitif peak P100'den söz ettiler, gecikmiş piklerin analizini ihmal ettiler. Alzheimer tipi Demansa ait bu bulgular ile Parkinson ve Jakob-Creutzfeldt hastalıkları için elde edilen bulgular büyük benzerlik göstermektedir.

Özetle, demansda pattern shift visual EP normal, flaş kullanılarak elde edilen VEP anormal bulunmaktadır. Ortaya çıkan bozukluk P200 gecikmesi şeklinde olmaktadır **(146, 147, 148).**

Somatosensory Evoked Potentials (SEP)

SEP ile yapılan ilk çalışmalara bakıldığında, Levy ve arkadaşlarının, 1971 de SEP'te geç piklerin latensinde uzama saptadıklarını görüyoruz **(149).** Ancak bu bulgu diğer çalışmalarla teyit edilemedi **(150).** Buna karşın, Huisman ve arkadaşları ilerki yıllarda, Akıl hastanesinde yatan bir grup demans olgusunda, Levy'nin bulgularını elde etti **(151).**

Bir diğer çalışmada SEP bulgularının Alzheimer'da normal olduğu, buna mukabil, MID'da N13-N20 aralığının uzadığı saptanmıştır. Dolayısı ile SEP'in tanıdan çok ayırıcı tanıda yararlı bir teknik olduğu vurgulanmıştır **(152).**

İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller (AEP)

AEP'te geç pik latensinde uzama olduğuna dair yayınlar vardır **(153).** Hatta, benzeri latens uzamasının, demansta BAEP'te (Short - latency, Brain Stem, Auditory Evoked Potentials) "pik V"de de meydana gelebildiği belirtilmektedir **(154).**

Kognitif Evoked Potentials

Amplitüd değişmeksizin. P300 latensinde uzama olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Bazı çalışmalar Söz konusu anomalilerin sol temporo-parietal bölgede belirgin olduğunu belirtmektedir **(155).** P300 latensinde uzama tespit edemeyen çalışmalar da vardır **(156).** Bu tür çelişkilerin, yukarda farmakolojik EEG konusunda değinmeye çalıştığım deney koşullarının standardize edilmemiş olmasından kaynaklanma olasılığı yüksektir.

Bir başka çalışmada P300 uzun bulunmuş, ama bunun istatistiksel anlamlılığı yetersiz kalmıştır. Buna karşın, söz konusu çalışma, N1, P2, N2 latenslerinde uzama olduğunu ortaya koymuş ve elde edilen bu sonuçlara dayanarak, N1 ve P2 nin mental sürat; N2 nin kısa dönem hafıza ile ilgisi olabileceğine dikkat çekilmiştir. Ve P3 uzamasının kortikal, P3 den önce ortaya çıkan dalgaların uzamasının subkortikal orijine işaret edebileceği iddia edilmiştir **(157).** Bu görüş pek çok araştırmacı tarafından destek bulmuştur. P300 uzamasının istatistiksel anlam kazanmasının kognitif yıkımın şiddeti ile ilgili olabileceğini düşündüren araştırmalar vardır **(158, 159).** Benzeri bir bulgu Parkinson demansı için saptanmıştır. Demans olmadığı halde P2, N2 latenslerinde uzama olduğu ve bunun L-DOPA tedavisi ile düzelmediği görülmüştür. P3 latensinin varlığının demansa işaret ettiği ileri sürülmekte, ayrıca P3'ün normal bulunmasının farmakolojik antiparkinson tedaviye iyi yanıt olasılığının yüksek olduğuna dair bir ipucu olabileceği belirtilmiştir **(160).** Bu veriler bir başka çalışma ile teyit edilmiştir **(161).** Bir başka karşılaştırmalı çalışmada P1 (50 msn) oluşumunun Alzheimer'da ve Parkinson'da yüksek oranda gerçekleşmediği gösterilmiştir. Bundan hareketle P1 oluşumunun kolinerjik sistemin etkisinde bulunduğu ileri sürülmüştür **(162).**

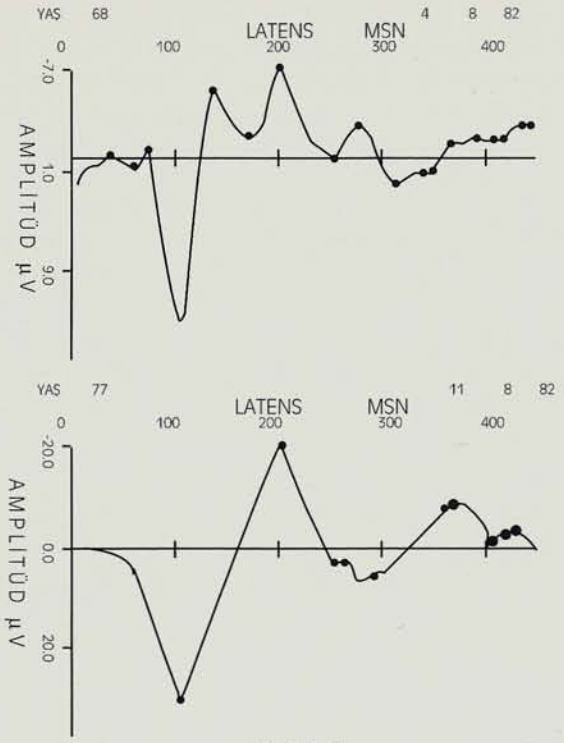
Sonuçta her tür demansta P300 latensi uzamakta, buna N1 ve P2 uzaması ekleniyorsa subkortikal orijin olasılığı kuvvet kazanmaktadır. AIDS'e bağlı demansda elde edilen veriler bunu destekleyen pek çok ipucundan birisidir. N1, P2 ve P3 hepsinin latensi uzamaktadır. Ancak AIDS'de kognitif yıkıma dair klinik belirtiler ortaya çıkmadan da bu değişiklikler olabilmektedir. Dolayısı ile HIV ensefalopatisinin erken tanısında ERP iyi bir araçtır **(163).**

Alzheimer tipi demansta CNV (contingent negative variation) ve reaksiyon zamanı (RT) uzamaktadır. Bu bulguların nicergolin tedavisine alınan hastalarda düzeldiği görülmektedir **(164).** Alzheimer'da CNV uzaması olmadığını ama RT gecikmesinin mutat olduğunu ortaya koyan çelişkili raporlara rastlamak mümkündür **(165).**

Kitap boyunca sık-sık tekrarladığım gibi, tüm bu klinik çalışmalar temelde bilgisayar teknolojisi ve istatistik bilimindeki gelişmelere bağımlıdır. Bunun tipik bir örneğini, John ER ve arkadaşları vermektedir. Bu ekip büyük bir normal VEP ve ERP data bankası oluşturmuşlardır. Daha sonra dalga şekillerini yeniden düzenlemek üzere faktör analizini kullanmışlardır. Böylece dalga biçimlerinden Varimax döndürme yöntemi ile faktör analizi yaparak faktör skorlarını elde etmişlerdir. Her bir stimulus, faktör ve elektrot için elde edilen normal faktörlerin dağılımına ait ortalama ve standart deviasyonları hesaplamışlardır. Artık, her bir ERP, bu standardize faktörlerle yeniden yapılandırılabilecektir. Bir sonraki aşamada z-transformasyonu yapılmış ve artık ERP dalga şekline ait objektif değişkenler sağlanmıştır. Z-skor topografik haritalaması artık kolayca yapılabilecektir. Tüm bunlar yapıldıktan sonra, bir olgunun normalden dışarı çıkma olasılığı rahatlıkla söylenebilecektir. Özetle, bu istatistik teknikten önce, bir kişinin ERP ile hasta olup olmadığı %20 olasılıkla doğru saptanırken, bu teknikle olasılık %63'e çıkmıştır. Faktör z-skorları kullanılarak yapılan multivariate-diskriminant -fonksiyonu ile tanı grupları geçerli ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Böylece, ERP kullanılarak demans, şizofreni, ya da bipolar affektif bozukluk tanıları birbirinden ayrılabilmektedir **(166).** İstatistikteki gelişmeler, başka araştırmacılarda da, ERP vb uyandırılmış potansiyel uygulamalarının klinik yararları hakkında cesaretli projeler üretmeye yol açmıştır. Örneğin, bir grup çalışmacı, demans-depresyon ayırıcı tanısında ERP'nin eskiden zannedildiği kadar az duyarlı bir ölçüm olmadığını ileri sürmektedirler **(167).** Oysa bu ayrım eski çalışmalarda olanaksız gibi gözükmekte idi. Zira, P3 şizofrenide de, demansta da uzun bir latense sahipti **(168).** İstatistikteki gelişmelere ilave olarak bilgisayar teknolojisi de gelişmektedir. Böylece daha fazla parametre çok daha kompleks istatistik analizlerle gerçeğe en yakın şekilde işlenebilecek hale gelmektedir. Son birkaç yıldır, ERP, CEEG, CNV, RT, parametreleri hep birlikte kullanılarak ayırıcı tanı yapılmaya çalışılmaktadır. Ve demans artık çok erken dönemlerde teşhis edilebilir hale gelmektedir **(169).**

Özet:

Demans flaş VEP, geç-komponent piklerde bir anormal latens uzaması gösterir. Özellikle 'de SDAT (Senile Dementia, Alzheimer Type) da bu belirgin olarak saptanabilmektedir. Aynı şey SEP'in geç kompleks pik'leri ve



Şekil 14

muhtemelen AEP için de doğru kabul edilir. Şekil 14 de üstte Alzheimer demansı olan bir hastadan elde edilen VEP, alttaki şekilde ise normal VEP görülmektedir. Demansta VEP dalgalarının morfolojisindeki değişme ve P100 (uyarıdan 100 milisaniye sonra oksipital bölgede ortaya çıkan pozitif bioelektrik cevap genel uygulamanın tersine, uyandırılmış potansiyellerde pozitivite alt tarafa yöneliktir-) latensinde gecikme dikkat çekicidir.

Demansta Uyandırılmış Potansiyel Bulgularının Değeri

Uyandırılmış potansiyeller SDAT hastalarıyla, normal yaşlı kişiler arasındaki ayrımı göstermeye yardımcı olabilir. Burada önemli bir nokta vardır. Her türlü biyolojik "marker" gibi, bunun da değeri ancak, en az iki farklı hastalığı birbirinden ayırabiliyorsa geçerlidir. Bu nedenle, yukarda anlatılan çalışmalarda **(144, 145)** Cohen ve Visser çalışmalarına depresyondaki yaşlıları da aldılar. Her iki çalışmada da uyandırılmış potansiyel anormallikleri sadece demans grubunda ortaya çıktı.

Cohen grubu yaptıkları bir çalışmada demans grubunda EEG anomalilerini de ortaya koydu **(170).** Fakat VEP ve EEG sonuçlarını mukayese etmedi. Visser 1985'de yaptığı çalışmada, bu mukayeseyi denedi ve EEG anormalliklerinin demansı ortaya koyma konusunda, VEP'den elde edilen verilerden daha güvenilir olduğunu gösterdi. Çünkü demansın teşhisinde EEG'nin duyarlılığı VEP'inkinden daha fazladır ve uyandırılmış potansiyeller, demans klinik teşhisinde EEG'nin yerini tutmamaktadır. CEEG ve EP birlikte kullanıldığında depresyon-demans ayırıcı tanısı konusundaki duyarlılık artmaktadır **(171).**

Diğer yandan, uyandırılmış potansiyeller, EEG' den daha fazla spesifik bilgi verebilmektedir. Subkortikal ve beyin sapı bozukluklarında, short-latency pikler anormaldir. Beyaz maddenin demyelinizasyonu ile ilgili hastalıklarda primer kompleks latency pikleri (SEP için N20; VEP için P50, N 60, ve P100) gecikmektedir. Bu tip bir sınıflandırma, yalnızca EEG kullanılarak mümkün değildir.

Primer kompleks pik'ler, primer spesifik kortikal bölgelerden orijinlerini alırlar ve oralarda lokalize olurlar. Late komplex, long-latency pik'ler ise daha geniş alana yayılırlar, muhtemelen orijinlerini assosiative kortikal alanlardan alırlar ve bilgi işlem fazını yansıtırlar. Uyandırılmış potansiyel çalışmalarından çıkarılabilecek bir sonuca göre, primer dejeneratif demansta anormallik esas olarak associative kortekste lokalizedir. Bu sonuç nöropatolojik bulgularla bir hayli uyum içerisindedir **(172).** Positron emisyon tomografisi (PET) ile elde edilen veriler ise bu inancı daha da kuvvetlendirmektedir. Tüm bu veriler bir araya geldiğinde, Alzheimer'da anormallik, parieto-temporal associative kortikal bölgelerde lokalizedir diye düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Vanderwolf CH; Baker GB Evidence that serotonin mediates non-cholinergic neocortical low voltage fast activity, non-cholinergic hippocampal rhythmical slow activity and contributes to intelligent behavior. Brain Res, 374:2, 342-56, 1986.
2. McGeer PL.: The 12th J. A. F. Stevenson memorial lecture. Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system. Can J Physiol Pharmacol, 62:7, 741-54, 1984.
3. Cummings JC., Benson DF.: Dementia. A clinical approach. 2.ed Boston, 1992
4. Katzman R.: Differential diagnosis of dementing illnesses. Neurol Clin, 4:2, 329-40, 1986.
5. McIntyre L; Frank J Evaluation of the demented patient. J Fam Pract, 24:4, 399-404, 1987.
6. Caffarra P, Scaglioni A, Malvezzi L, Girotti F, Soliveri P, Musicco M, Previdi P: Fuld's Formula And WAIS Subtests in Differential Diagnosis of Dementia. Functional Neurology; 6(1):23-7, 1991.
7. Davis PB,White H, Price JL, McKeel D, Robins LN: Retrospective Postmortem Dementia Assessment. Validation of a New Clinical Interview to Assist Neuropathologic Study. Archives of Neurology; 48(6):613-7, 1991.
8. Lichtenberg PA, Marcopulos BA, Steiner DA, Tabscott JA: Comparison of The Hamilton Depression Rating Scale and The Geriatric Depression Scale: Detection of Depression in Dementia Patients. Psychological Reports; 70(2):515-21, 1992.
9. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ: Comparisons of Verbal Fluency Tasks in the Detection of Dementia of the Alzheimer Type. Archives of Neurology; 49(12):1253-8, 1992.
10. Wells JC, Keyl PM, Chase GA, Aboraya A, Folstein MF, Anthony JC: Discriminant Validity of A Reduced Set of Mini-Mental Examination Items for Dementia And Alzheimer's Disease. Acta Psychiatrica Scandinavica; 86(1):23-31, 1992.
11. Dewan MJ, Gupta S: Toward a Definite Diagnosis of Alzheimer's Disease. [Review]. Comprehensive Psychiatry; 33(4):282-90, 1992.
12. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL: The Clock Test: A Sensitive Measure to Differentiate Normal Elderly From Those With Alzheimer Disease. Journal of the American Geriatrics Society; 40(6):579-84, 1992.

13. Ries F, Horn R, Hillekamp J, Honisch C, Konig M, Solymosi L: Differentiation of Multi-Infarct And Alzheimer Dementia by Intracranial Hemodynamic Parameters. Stroke; 24(2):228-35, 1993.
14. Glosser G, Wolfe N, Albert ML, Lavine L, Steele JC, Calne DB, Schoenberg BS: Cross-Cultural Cognitive Examination: Validation of a Dementia Screening Instrument for Neuroepidemiological Research. Journal of the American Geriatrics Society; 41(9):931-9, 1993.
15. Verhey FR, Jolles J, Ponds RW, Rozendaal N, Plugge LA, de Vet RC, Vreeling FW, van der Lugt PJ: Diagnosing Dementia: A Comparison Between a Monodisciplinary And A Multidisciplinary Approach. Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences; 5(1):78-85, 1993. 16. Dollear TJ, Gorelick PB, Dollear WC, Harris Y, Wilson RS, Freels S: Comparison of Dementia Criteria: Sensitivity And Specificity Testing Among African American Patients. Neuroepidemiology; 13(1-2):59-63, 1994.
17. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC: Electroencephalography As an Aid in the Exclusion of Alzheimer's Disease. Archives of Neurology; 51(3):280-4, 1994.
18. Jobst KA, Hindley NJ, King E, Smith AD: The Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Question of Image? [Review]. Journal of Clinical Psychiatry; 55 Suppl:22-31, 1994.
19. Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, Mesulam M, Potter H: A Potential Noninvasive Neurobiological Test for Alzheimer's Disese. Science; 266(5187):1051-4, 1994.
20. Absher JR, Sultzer DL, Mahler ME, Fishman J: P(C) Analysis Facilitates Dementia Diagnosis. Medical Decision Making; 14(4):393-402, 1994.
21. Torres F; Hutton JT.: Clinical neurophysiology of dementia. Neurol Clin, 4:2, 369-86, 1986.
22. Gauthier S; Robitaille Y; Quirion R; Leblanc R.: Antemortem laboratory diagnosis of Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 10:3-5, 391-403, 1986.
23. Pary R; Tobias CR; Lippmann S Dementia: what to do. South Med J, 83:10, 1182-9, 1990.
24. Busse EW, Barnes RH, Friedman EL, Kelty EJ. Aged individuals with normal and abnormal electroencephalograms. J Nerv Ment Dis, 124: 135 - 141, 1956.
25. Busse EW, Obrist WD. Pre - senescent electroencephalographic changes in normal subjects. J Gerontol , 20 :315 - 320, 1965.

26. Obrist WD. The electroencephalogram of normal aged adults. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 6: 235 - 244, 1954.
27. Gibbs FA, Gibbs EL. Changes with age, awake. Ln: Gibbs FA, Gibbs EL (eds) Atlas of electroencephalography, vol I. Methodology and methods. Addison - Wesley, Reading (Mass); PP 82 - 88, 1951.
28. Obrist WD. The EEG of healthy aged males. In: Birren JE, Butler RN, Greenhouse SW, Sokoloff L, Yarrow MR (eds) Human aging: a biological and behavioral study. US Govt Printing Office, Washington PHS Publ No 986, pp 79 - 93, 1963.
29. Drachman DA, Hughes JR .Memory and the hippocampal complexes. 111 Aging and temporal EEG abnormalities. Neurology (Minneapolis), 21: 1 - 14, 1971.
30. Giaquinto S; Nolfe G The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 63:6, 540 - 6, 1986.
31. Breslau J; Starr A; Sicotte N; Higa J; Buchsbaum MS Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 72:4, 281 - 9, 1989.
32. Berger H. Über das Elektrencephalogramm des Menschen V. Arch Psychiatr Nervenkr, 98: 231 - 254, 1933.
33. Weiner H, Schuster DB The electroencephalogram in dementia - some preliminary observations and correlations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 8: 479 - 488, 1956.
34. Gordon EB, Sim M .The EEG in presenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 30: 285 - 291, 1967.
35. Stoller A. Slowing of the alpha rhythm on the EEG and its association with mental deterioration and epilepsy. J Ment Sci, 95: 972 - 984, 1949.
36. Obrist WD, Henry CE. Electroencephalographic freguency analysis of aged pschiatric patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10: 621 - 632, 1958.
37. Andermann K, stoller A. EEG patterns in hospitalized and non - hospitalized aged.Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 13: 319, 1961.
38. Dejaiffe G, Constantinidis j, Rey - Bellet j, Tissot R. Correlations electroclinigues dans lesdemences de l' aga avance. Acta Neurol Belg, 64: 677 - 707, 1964.
39. Signorino M; Pucci E; Belardinelli N; Nolfe G; Angeleri F. EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 94:5, 313-25, 1995.

40. Mc Adam W, Robinson RA. Senile intellectual deterioration and the EEG; guantitative correlation. J Ment Sci, 102: 819 - 825, 1956.
41. Shiohama N; Shinomiya S; Nagaoka M Clinical features of anterior bradyrhythmia. Clin Electroencephalogr, 24:4, 194-201, 1993.
42. Fowler CJ; Harrison MJ. EEG changes in subcortical dementia: a study of 22 patients with Steele-Richardson-Olszewski (SRO) syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 64:4, 301-3, 1986.
43. Obrist WD, Busse EW, Eisdorfer C, Kleemeier RE. Relation of the electroencephalogram to intellectual function in senescence. J Gerontol, 17: 197 - 206 , 1962.
44. Liddell DW . Investigations of EEG findings in pressenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 21: 173 - 176, 1958.
45. Aguglia U; Gambardella A; Oliveri RL; Lavano A; Quattrone A.Non-metabolic causes of triphasic waves: a reappraisal. Clin Electroencephalogr, 21:3, 120-5, 1990.
46. Blatt I; Brenner RP Triphasic waves in a psychiatric population: a retrospective study.. J Clin Neurophysiol, 13:4, 324-9, 1996.
47. Brick JF; Gutierrez AR; Cheek JC; Breen L. Transient appearance of periodic EEG discharges in senile dementia. Clin Electroencephalogr, 22:2, 108-11, 1991.
48. Sundaram MB; Blume WT Triphasic waves: clinical correlates and morphology.. Can J Neurol Sci, 14:2, 136-40, 1987.
49. Itil TM. The use of electroencephalography in the practice of psychiatry. Psychosomatics, 23(8), 124-137, 1982.
50. Letemendia F, Pampiglione G C linical and EEG observations in Alzheimer's disease. j Neurol Neurosurg Psychiatr, 21: 167 - 172, 1958.
51. Gustafson L, Risberg J, Hagberg B, Hoigaard K, Nilssen L, Ingvar DH Cerebral blood flow, EEG and psychometric variables related to clinical findings in presenile dementia. Acta Neurol Scand (Suppl), 51: 439 - 440, 1972.
52. Yamamoto T; Imai T. A case of diffuse Lewy body and Alzheimer's diseases with periodic synchronous discharges. J Neuropathol Exp Neurol, 47:5, 536-48, 1988.
53. Miyauchi T; Hagimoto H; Saito T; Endo K; Ishii M; Yamaguchi T; Kajiwara A; Matsushita M. EEG background activity in patients with dementia of the Alzheimer type—with special reference to analysis by t-statistic significance probability mapping (SPM) in Alzheimer's disease and senile dementia. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 91:4, 244-59, 1989.

54. Rice DM; Buchsbaum MS; Starr A; Auslander L; Hagman J; Evans WJ. Abnormal EEG slow activity in left temporal areas in senile dementia of the Alzheimer type. J Gerontol, 45:4, M145-51, 1990.
55. Miyauchi T; Hagimoto H; Ishii M; Endo S; Tanaka K; Kajiwara S; Endo K; Kajiwara A; Kosaka K. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neurol Scand, 89:1, 56-64, 1994.
56. Dunkin JJ; Leuchter AF; Newton TF; Cook IA. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? Biol Psychiatry, 35:11, 870-9, 1994
57. Yener GG; Leuchter AF; Jenden D; Read SL; Cummings JL; Miller BL. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. Clin Electroencephalogr, 27:2, 61-8, 1996
58. Neary D; Snowden JS; Northen B; Goulding P. Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 51:3, 353-61, 1988.
59. Erkinjuntti T; Larsen T; Sulkava R; Ketonen L; Laaksonen R; Palo J EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia.. Acta Neurol Scand, 77:1, 36-43, 1988.
60. Sato K; Kamiya S; Okawa M; Hozumi S; Hori H; Hishikawa Y On the EEG component waves of multi-Ynfarkt dementia seniles.. Int J Neurosci, 86:1-2, 95-109, 1996.
61. Gur AY; Neufeld MY; Treves TA; Aronovich BD; Bornstein NM; Korczyn AD. EEG as predictor of dementia following first ischemic stroke. Acta Neurol Scand, 90:4, 263-5, 1994.
62. Vogel F, Wentd GG, Oepen H. Das EEG und das Problem einer Frühdiagnose der Chorea Huntington. Dtsch Z Nervenheilk, 182: 355 - 361, 1961.
63. Scott DF, Heathfield KWG, Toone B, Margerison JH. The EEG in Huntington's chorea: a clinical and neuropathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 35: 97 - 102, 1972.
64. Pin JC; Neau JP; Paquereau J; Rostykus C; Guehl D; Aubert I; Marillaud A; Gil R Comparative study by computerized EEG of dementia of the ALzheimer type and Parkinson's disease with dementia. Neurophysiol Clin, 22:4, 301-12, 1992.
65. Soikkeli R; Partanen J; Soininen H; PÂaÂakkÂonen A; Riekkinen P Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 79:3, 159-65, 1991.
66. Neufeld MY; Inzelberg R; Korczyn AD EEG in demented and non-demented parkinsonian patients.. Acta Neurol Scand, 78:1, 1-5, 1988.

67. England AC, Sehwab RS, Peterson E. The electroencephalogram in Parkinson's syndrome, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 11: 723 - 731, 1959.
68. Laidlaw J, Catling J. An EEG assessment of encephalopathy in Parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 27: 232 - 236, 1964.
69. Abbott J. The EEG in Jakob - Creutzfeldt's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 11: 184 - 185, 1959.
70. Jones DP, Nevin S. Rapidly progressive serebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, fokal disturbances and myoclonic epilepsy. j Neurol Neurosurg Psychiatr, 17: 148 - 159, 1954.
71. Zochodne DW; Young GB; McLachlan RS; Gilbert JJ; Vinters HV; Kaufmann JC Creutzfeldt-Jakob disease without periodic sharp wave complexes: a clinical, electroencephalographic, and pathologic study. Neurology, 38:7, 1056-60, 1988.
72. Finelli PF Drug-induced Creutzfeldt-Jakob like syndrome. J Psychiatry Neurosci, 17:3, 103-5, 1992.
73. Smith SJ; Kocen RS A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 51:1, 120-3, 1988.
74. Kuroda Y; Ikeda A; Kurohara K; Kakigi R; Ryuh S; Kouda H; Misago N; Sugihara H Occurrence of paroxysmal synchronous EEG discharges in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease).. Intern Med, 32:3, 243-6, 1993.
75. Gabuzda DH; Levy SR; Chiappa KH.Electroencephalography in AIDS and AIDS- related complex. Clin Electroencephalogr, 19:1, 1-6, 1988.
76. Harden CL; Daras M; Tuchman AJ; Koppel BS. Low amplitude EEGs in demented AIDS patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 87:1, 54-6, 1993.
77. Parisi A; Di Perri G; Strosselli M; Nappi G; Minoli L; Rondanelli EG Usefulness of computerized electroencephalography in diagnosing, staging and monitoring AIDS-dementia complex. AIDS, 3:4, 209-13, 1989.
78. Parisi A. G Neurophysiological diagnosis of AIDS dementia complex: importance of electroencephalography. Ital Med Lav, 11:1-2, 19-21,1989.
79. Newton TF; Leuchter AF; Miller EN; Weiner H Quantitative EEG in patients with AIDS and asymptomatic HIV infection. Clin Electroencephalogr, 25:1, 18-25, 1994.

80. Sand T; Bovim G; Gimse R Quantitative electroencephalography in idiopathic normal pressure hydrocephalus: relationship to CSF outflow resistance and the CSF tap-test. Acta Neurol Scand, 89:5, 317-22, 1994.
81. Zoghbi HY; Percy AK; Glaze DG; Butler IJ; Riccardi VM Reduction of biogenic amine levels in the Rett syndrome. N Engl J Med, 313:15, 921-4, 1985.
82. Verma NP; Chheda RL; Nigro MA; Hart ZH Electroencephalographic findings in Rett syndrome.. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 64:5, 394-401, 1986.
83. Trauner DA; Haas RH. Electroencephalographic abnormalities in Rett syndrome. Pediatr Neurol, 3:6, 331-4, 1987.
84. Glaze DG; Frost JD Jr; Zoghbi HY; Percy AK. Rett's syndrome. Correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. Arch Neurol, 44:10, 1053-6, 1987.
85. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. Acta Psychiatr Scand, 73:1, 80-6, 1986.
86. Hughes JR; Shanmugham S; Wetzel LC; Bellur S; Hughes CA The relationship between EEG changes and cognitive functions in dementia: a study in a VA population. Clin Electroencephalogr, 20:2, 77-85, 1989.
87. Saletu B; Anderer P; Paulus E; GrÂunberger J; Wicke L; Neuhold A; Fischhof PK; Litschauer G. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord, 5 Suppl 1:, S57-75, 1991.
88. Primavera A; Novello P Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. Neuropsychobiology, 25:2, 102-5, 1992.
89. d'Onofrio F; Salvia S; Petretta V; Bonavita V; Rodriguez G; Tedeschi G Quantified-EEG in normal aging and dementias. Acta Neurol Scand, 93:5, 336-45, 1996.
90. Leuchter AF; Spar JE; Walter DO; Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-Ynfarkt dementia. A pilot study. Arch Gen Psychiatry, 44:11, 993-8, 1987.
91. Martin-Loeches M; Gil P; Jimenez F; Exposito FJ; Miguel F; Cacabelos R; Rubia FJ. Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. Biol Psychiatry, 29:3, 211-23, 1991.

92. Erkinjuntti T; Larsen T; Sulkava R; Ketonen L; Laaksonen R; Palo J. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. Acta Neurol Scand, 77:1, 36-43, 1988.
93. Mundy - Castle AC, Hurst LA, Beerstecher DM, Prinsloo T. The electroencephalogram in senile psycehoses. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 6: 245 - 252, 1954.
94. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC: Electroencephalography As an Aid in the Exclusion of Alzheimer's Diease. Archives of Neurology; 51(3):280-4, 1994.
95. Grusendorf PE EEGs in cognitive stages of Alzheimer's-type dementia.. J Neurosci Nurs, 26:1, 42-6, 1994.
96. Schellenberg R; Todorova A; Dimpfel W; Schober F Pathophysiology and psychopharmacology of dementia—a new study design. I. Diagnosis comprising subjective and objective criteria.. Neuropsychobiology, 32:2, 81-97, 1995.
97. Edman A; Matousek M; Wallin A EEG findings in dementia are related to the parietal lobe syndrome. Dementia, 6:6, 323-9, 1995.
98. Lundervold A, Engeset A, Lonnum A The EEG in serebral atrophy. World Neurol, 3: 226 - 234, 1962.
99. Barclay LL; Zemcov A; Blass JP; McDowell FH. Factors associated with duration of survival in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry, 20:1, 86-93, 1985.
100. Cahan RB, Yeager CL. Admission EEG as a predictor of mortality and discharge for aged hospital patients. j Gerontol, 21: 248 - 256, 1966.
101. Ingvar DH, Gustafson L. Regional serebral blood flow in organic dementia with carly onset. Acta Neurol Scand 46 (Supp 9), 43: 42 - 73, 1970.
102. Leuchter AF; Cook IA; Mena I; Dunkin JJ; Cummings JL; Newton TF; Migneco O; Lufkin RB; Walter DO; Lachenbruch PA Assessment of serebral perfusion using quantitative EEG cordance.. Psychiatry Res, 55:3, 141-52, 1994.
103. Pozzi D; VÆazquez S; Petracchi M; Dancygier G; GarcÆia H; Starkstein S. J Quantified electroencephalographic correlates of relative frontal or parietal hypoperfusion in dementia. Neuropsychiatry Clin Neurosci, 8:1, 26-32, 1996.
104. Sloan EP; Fenton GW; Kennedy NS; MacLennan JM Electroencephalography and single photon emission computed tomography in dementia: a comparative study.. Psychol Med, 25:3, 631-8, 1995.

105. Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, Ober BA, Huesman RH, Derenzo SE. Regional serebral metabolic alterations in demantia of the Alzheimer type: positron emission tomography with 18 Flfluorodeoxyglucose. J Comput Assist Tomogr, 7: 590 - 598, 1983
106. Sisson BD, Ellingson RJ. The EEG in serebral atrophy. J Nerv Ment Dis, 123: 244 - 248, 1956.
107. Greenblatt M, Levin S, Atweli C. Comparative value of electroencephalogram and abstraction tests in diagnosis of brain damage. J Nerv Ment Dis, 102: 383 - 391, 1945.
108. Roberts MA, McGeorge AP, Caird FI. EEG and computerized tomography in vascular and non - vascular dementia in old age. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 41: 903 - 906, 1978.
109. Soininen H, Partanen VJ, Helkala EL, Riekkinen PJ. EEG findings in senile dementia and normal aging. Acta Neurol Scand, 65: 59 - 70, 1982. 110. Soininen H, Partanen JV; Puranen M, Riekkinen PJ. EEG and computed tomography in the investigation of patients with senile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 45: 711 - 714, 1982.
111. Gloor P, Kalabay O, Giard N. The electroencephalogram in diffuse encephalopathies. Electroencephalographic correlates of grey and white matter lesions. Brain, 91: 779 - 802, 1968.
112. Jacobson SA; Leuchter AF; Walter DO; Weiner H Serial quantitative EEG among elderly subjects with delirium.. Quantitative EEG Laboratory, UCLA Neuropsychiatric Institute and Hospital. Biol Psychiatry, 34:3, 135-40, 1993.
113. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Tuckwell V, Tress B: The Differentiation of Depression from Dementia by Temporal Lobe Magnetic Resonance Imaging. Psychological Medicine; 24(3):633-40, 1994.
114. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S: Depression in Alzheimer's Disease:Receiver Operating Characteristic Analysis of the Cornell Scale for Depression in Dementia and the Hamilton Depression Scale. Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology; 7(3):159-62, 1994.
115. John ER; Prichep LS; Fridman J; Easton P Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions.. Science, 239:4836, 162-9, 1988.
116. Jordan SE; Nowacki R; Nuwer M. Computerized electroencephalography in the evaluation of early dementia. Brain Topogr, 1:4, 271-82, 1989.

117. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Hoch CC; Stack JA; Berman SR; Zimmer B Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data.. Arch Gen Psychiatry, 45:3, 258- 64, 1988.
118. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Hoch CC; Houck PR; Stack JA; Berman SR; Campbell PI; Zimmer B. Sleep deprivation as a probe in the elderly. Arch Gen Psychiatry, 44:11, 982-90, 1987.
119. Buysse DJ; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Hoch CC; Stack JA; Berman SR. Electroencephalographic sleep in depressive pseudodementia. Arch Gen Psychiatry, 45:6, 568-75, 1988.
120. Vitiello MV; Bokan JA; Kukull WA; Muniz RL; Smallwood RG; Prinz PN.Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer's-type dementia patients and optimally healthy aged individuals. Biol Psychiatry, 19:5, 721-34, 1984.
121. Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Taska LS; Hoch CC; Sewitch DE; Restifo K; Spiker DG; Zimmer B; Marin RS; Nelson J;Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. J Clin Psychiatry, 46:7, 257-61, 1985.
122. Hoch CC; Reynolds CF 3d; Kupfer DJ; Houck PR; Berman SR; Stack JA Sleep-disordered breathing in normal and pathologic aging.. J Clin Psychiatry, 47:10, 499-503, 1986.
123. Iakhno NN; Damulin IV; Zakharov VV; Levin OS; Elkin MN. Experience with using high doses of cerebrolysin in vascular dementia Ter Arkh, 68:10, 65-9, 1996.
124. Albizzati MG; Bassi S; Calloni E; Sbacchi M; Piolti R; Frattola L Cyclandelate versus flunarizine. A double-blind study in a selected group of patients with dementia.. Drugs, 33 Suppl 2:, 90-6, 1987.
125. Martucci N; Manna V; Agnoli A Pharmaco-EEG study on vincamine and on teproside in patients with chronic cerebrovascular disease.. Int J Clin Pharmacol Res, 4:4, 291-302, 1984.
126. Itil TM; Menon GN; Songar A; Itil KZ. CNS pharmacology and clinical therapeutic effects of oxiracetam. Clin Neuropharmacol, 9 Suppl 3:, S70-2, 1986.
127. Fischhof PK; Saletu B; RÂuther E; Litschauer G; MÂoslinger-Gehmayr R; Herrmann WM Therapeutic efficacy of pyritinol in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT) and multi-Ynfarkt dementia (MID). Neuropsychobiology, 26:1-2, 65-70, 1992.
128. Saletu B; Anderer P; Fischhof PK; Lorenz H; Barousch R; BÂohmer F EEG mapping and psychopharmacological studies with denbufylline in SDAT and MID.. Biol Psychiatry, 32:8, 668-81, 1992.

129. Saletu B; MÂoller HJ; GrÂunberger J; Deutsch H; RÂossner M. Propentofylline in adult-onset cognitive disorders: double-blind, placebo-controlled, clinical, psychometric and brain mapping studies. Neuropsychobiology, 24:4, 173-84, 1990-1991.
130. Grossmann WM; Standl A; May U; van Laak HH; Hirche H Naftidrofuryl in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study.. Pharmacopsychiatry, 23:6, 265-73, 1990.
131. Lauterbach EC. Reversible intermittent rhythmic myoclonus with fluoxetine in presumed Pick's disease. Mov Disord, 9:3, 343-6, 1994.
132. Kanowski S; Herrmann WM; Stephan K; Wierich W; HÂorr R Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-Ynfarkt dementia. Pharmacopsychiatry, 29:2, 47-56, 1996.
133. Pidoux B Effects of Ginkgo biloba extract on functional brain activity.. An assessment of clinical and experimental studies.. Presse Med, 15:31, 1588-91, 1986.
134. Warburton DM Clinical psychopharmacology of Ginkgo biloba extract. Presse Med, 15:31, 1595-604, 1986.
135. Kuzuhara S; Ohkoshi N; Kanemaru K; Hashimoto H; Nakanishi T; Toyokura Y Subacute leucoencephalopathy induced by carmofur, a 5-fluorouracil derivative.. J Neurol, 234:6, 365-70, 1987.
136. Sannita WG; Maggi L; Rosadini G. Effects of scopolamine (0.25-0.75 mg i.m.) on the quantitative EEG and the neuropsychological status of healthy volunteers. Neuropsychobiology, 17:4, 199-205, 1987.
137. Slaets JP; Fortgens C On the value of P300 event-related potentials in the differential diagnosis of dementia.. Br J Psychiatry, 145:, 652-6, 1984.
138. Kraiuhin C; Gordon E; Stanfield P; Meares R; Howson A P300 and the effects of aging: relevance to the diagnosis of dementia.. Exp Aging Res, 12:4, 187-92, 1986.
139. Tachibana H; Takeda M; Okuda B; Kawabata K; Nishimura H; Kodama N; Iwamoto Y; Sugita M. Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease and Binswanger's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 9:1, 7-12, 1996..
140. Straumanis JJ, Shagass C, Schwartz M. Visually evoked serebral response changes associated with chronic brain syndromes and aging. J Gerontol, 20: 498 - 506, 1965.

141. Visser SL, Stam FC, Van Tilburg W, Op den Velde W, Blom JL, De Rijke W. Visual evoked response in senile and presenile dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 40: 385 - 392, 1976.
142. Cosi V, Vitelli E, Gozzoli L, Corona A, Ceroni M, Callieco R. Visual evoked potentials in aging of the brain. In: Courjon J, Mauguiere F, Revol M (eds) Clinical applications of evoked potentials in neurology. Raven, New York, pp 109 - 115, 1982
143. Wright CE, Harding GFA, Orwin A. Presenile dementia - the use of the flash and pattern VEP in diagnosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 57: 405 - 415, 1984.
144. Coben LA, Danziger WL, Hughes CP. Visual evoked potentials in mild senile dementia of Alzheimer type, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 55: 121 - 130, 1983.
145. Visser SL, Van Tilburg W, Hooijer C, Jonker C, De Rijke W. Visual evoked potentials (VEPs) in senile dementia (Alzheimer type) and in non - organic behavioural disorders in the elderl; comparison with EEG parameters. Electroencephaloogr Clin Neurophysiol, 60: 115 - 121, 1985.
146. Harding GF; Wright CE; Orwin A Primary presenile dementia: the use of the visual evoked potential as a diagnostic indicator.. Br J Psychiatry, 147:, 532-9, 1985.
147. Wright CE; Harding GF; Orwin A The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. Doc Ophthalmol, 62:1, 89-96, 1986.
148. Orwin A; Wright CE; Harding GF; Rowan DC; Rolfe EB. Serial visual evoked potential recordings in Alzheimer's disease. Br Med J (Clin Res Ed), 293:6538, 9-10, 1986.
149. Levy E, Isaac A, Behrman J. Neurophysiological correlates of senile dementia. 11 The somatosensory evoked response. Psychol Med, 1: 159 - 165, 1971.
150. Hendrickson E, Levy R, Post F. Averaged evoked responses in relation to cognitive and affective state of elderly psychiatric patients. Br J Psychiatry, 134: 494 - 501, 1979.
151. Huisman UW, Posthuma J, Hooijer V, Visser SL, De Rijke W. Somatosensory evoked potentials in healthy volunteers and patients with dementia. Clin Neurol Neurosurg, 87: 11 - 16, 1985.
152. Abbruzzese G; Reni L; Cocito L; Ratto S; Abbruzzese M; Favale E. Short-latency somatosensory evoked potentials in degenerative and vascular dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 47:9, 1034-7, 1984.

153. Laurian S, Lobrinus S, Wertheimer J, Gaillard JM. Evoket responses in dementia and the significance of the vertex potential. Electroencephalogr Cli Neurophysiol, 43: 525 - 526, 1977.
154. Mc Evoy TM, Harkins SW. Brainstem auditory evoked potentials in patients with presenile dementia. Abstracts XII Intern Congress Gerontology, Hamburg, vol 2, p 218, 1981
155. Ortiz T; Martin Loeches M; Miguel F; Abdad EV; Puente AE P300 latency and amplitude in the diagnosis of dementia. J Clin Psychol, 50:3, 381-8, 1994.
156. Sara G; Kraiuhin C; Gordon E; Landau P; James L; Howson A; Meares R. The P300 event related potential component in the diagnosis of dementiaAust N Z J Med, 18:5, 657-60, 1988.
157. Verma NP; Nichols CD; Greiffenstein MF; Singh RP; Hurst-Gordon D. Waves earlier than P3 are more informative in putative subcortical dementias: a study with mapping and neuropsychological techniques. Brain Topogr, 1:3, 183-91, 1989.
158. Polich J; Ehlers CL; Otis S; Mandell AJ; Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 63:2, 138-44, 1986.
159. Onofrj M; Gambi D; Del Re ML; Fulgente T; Bazzano S; Colamartino P; Malatesta G.Mapping of event-related potentials to auditory and visual odd-ball paradigms in patients affected by different forms of dementia. Eur Neurol, 31:4, 259-69, 1991.
160. Ebmeier KP; Potter DD; Cochrane RH; Crawford JR; Stewart L; Calder SA; Besson JA; Salzen EA. Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. Biol Psychol, 33:1, 73-89, 1992.
161. Toda K; Tachibana H; Sugita M; Konishi K. J P300 and reaction time in Parkinson's disease. Geriatr Psychiatry Neurol, 6:3, 131-6, 1993.
162. Green JB; Flagg L; Freed DM; Schwankhaus JD The middle latency auditory evoked potential may be abnormal in dementia.. Neurology, 42:5, 1034-6, 1992.
163. Gil R; Breux JP; Neau JP; Becq-Giraudon B Cognitive evoked potentials and HIV infection. Neurophysiol Clin, 22:5, 385-91, 1992.
164. Zappoli R; Arnetoli G; Paganini M; Versari A; Battaglia A; Grignani A; Sacchetti G Contingent negative variation and reaction time in patients with presenile idiopathic cognitive decline and presenile Alzheimer-type dementia. Preliminary report on long-term nicergoline treatment.. Neuropsychobiology, 18:3, 149-54, 1987.

165. Zappoli R; Versari A; Arnetoli G; Paganini M; Muscas GC; Arneodo MG; Gangemi PF; Bartelli M Effect of physiological and pathological aging processes on topographic bit-mapped cognitive evoked potentials in presenile subjects.. Acta Neurol (Napoli), 13:6, 569-73, 1991.
166. John ER; Prichep LS; Easton P Standardized varimax descriptors of event related potentials: evaluation of psychiatric patients.. Psychiatry Res, 55:1, 13-40, 1994.
167. Grapperon J; Bruschera D; Vidal F; Raoul Y Can neurophysiologic tests differentiate between depression and dementia.? Ann Med Psychol (Paris), 152:4, 217-28, 1994.
168. Pfefferbaum A; Wenegrat BG; Ford JM; Roth WT; Kopell BS Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 59:2, 104-24, 1984.
169. Zappoli R; Versari A; Paganini M; Arnetoli G; Muscas GC; Gangemi PF; Arneodo MG; Poggiolini D; Zappoli F; Battaglia A Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia.. Ital J Neurol Sci, 16:6, 341-76, 1995.
170. Coben LA, Danziger WL, Berg L. Freguency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 55: 372 - 380, 1983.
171. Jordan SE; Nowacki R; Nuwer Computerized electroencephalography in the evaluation of early dementia. M. Brain Topogr, 1:4, 271-82, 1989.
172. Brun A, Gustafson L. Limbic lobe involvement in presenile dementia. Arch Psychiatr Nervenkr, 226: 79 - 93, 1978.
173. Itil TM., Arikan MK., Itil K., Le Bars P., Eralp E.; Clinical CEEG/DBM Findings with a New Antidepressant: Dothiepin; Integrative Psychiatry, 8(3), 241 - 51, 1992.

(Yazının redaksiyonunda verdiği emek için master öğrencim Psk. Seyyare Cansız'a teşekkür ederim)

YAZARIN ÖZGEÇMİŞİ

Dr. Kemal Arıkan, 1960 yılında Kahramanmaraş'ta doğdu. Babasının yargı görevi nedeniyle, ilk ve orta öğrenimini ülkenin değişik kent ve kasabalarında tamamladı.

Tıp eğitimini İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladıktan sonra T.Ü. Tıp Fakültesinden Tıp Doktoru diplomasını aldı.

1985-1987 yıllarında zorunlu hizmetini Ağrı Devlet Hastanesi Acil Polikliniğinde Pratisyen Hekim ve Ağrı Sağlık Müdür Yardımcısı olarak yerine getirdi.

1987-1989 yıllarında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Psikiyatri ihtisasına başladı.

Uzmanlık eğitimine 1989-1990 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde devam etti. Washington DC.'de NIH'de (National Institutes of Health) dokuz ay süre ile dopaminerjik sistem üzerinde deneysel yöntemler öğrendi. Ardından, 1990-1992 yıllarında New York şehrinde, New York Medical College'da psikiyatrik elektrofizyoloji eğitimi aldı.

1992 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde psikiyatri uzmanı oldu. WHO elektrofizyolojik projeler saha monitörlüğü ve Türkiye araştırmacısı olarak görev aldı.

1993 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalında Psikiyatri Doçenti oldu. Halen aynı kurumda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, İ.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi'nde biyolojik psikiyatri ve psikiyatrik elektrofizyoloji konusunda ön-lisans ve yüksek lisans öğrencilerine ders vermektedir.

Evli ve bir çocuk babasıdır.

Roche

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi P.K. 16-80622 Levent / İstanbul Tel: (0 212) 270 00 00 Faks: (0 212) 282 47 10