

40992

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Fethi İDİMAN

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE FRONTAL LOB  
DEMANSIN AYIRT EDİLMESİNDE KANTİTATİF  
EEG VE XENON<sup>133</sup>-SPECT İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Görsev G. YENER**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

**İZMİR-1994**

## **İÇİNDEKİLER:**

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>2</b>
<b>Bölüm 1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>Bölüm 2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>8</b>
2.1. Demansların sınıflanması, prevalansı, risk faktörleri	<b>8</b>
2.2 Alzheimer hastalığı (AH) ve frontal lob demansta (FLD) klinik özellikler	<b>16</b>
2.3. AH ve FLD'de nöropatolojik özellikler.	<b>23</b>
2.4. AH ve FLD'de nörokimyasal özellikler	<b>28</b>
2.5. AH ve FLD'de yardımcı incelemeler	<b>30</b>
2.5.a. BBT, MRG, MRS	<b>30</b>
2.5.b. SPECT	<b>32</b>
2.5.c. EEG	<b>34</b>
<b>Bölüm 3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>38</b>
3.1. Olguların seçimi ve grupların oluşturulması	<b>38</b>
3.2. Kullanılan inceleme yöntemleri	<b>39</b>
3.2.a. Kantitatif EEG	
3.2.b. SPECT	
3.3. Sayısal verilerin elde edilmesi	<b>40</b>
3.3.a. KEEG	
3.3.b. SPECT	
3.4. İstatistik incelemeler	<b>42</b>
<b>Bölüm 4. SONUÇLAR</b>	<b>44</b>
4.1. Kantitatif EEG sonuçları	
4.1.a. AH olguları ve normal kontrollerin ayırt edilmesi	<b>44</b>
4.1.b. FLD olguları ve normal kontrollerin ayırt edilmesi	<b>45</b>
4.1.c. AH ve FLD olgularının ayırt edilmesi	<b>47</b>
4.1.d Psiko-aktif ilaç almayan AH ve FLD olgularının ayırt edilmesi	<b>54</b>
4.1.e. Pregnenolon alan AH olgularının Pregnenolon almayan AH olgularıyla karşılaştırılması	<b>55</b>
4.1.f. KEEG ile MMSE skorları arasındaki ilişki	<b>56</b>
4.2. Xenon-SPECT sonuçları	<b>61</b>
4.3. Kantitatif EEG ile Xenon-SPECT korrelasyonu	<b>65</b>
<b>Bölüm 5. TARTIŞMA</b>	<b>69</b>
<b>Bölüm 6. ÖZET</b>	<b>77</b>
<b>Bölüm 7. KAYNAKLAR</b>	<b>79</b>
<b>Bölüm 8. EKLER</b>	<b>93</b>

## ÖNSÖZ

Nöroloji öğrenimim ve kişisel eğitimimdeki katkılarını daima hatırlayacağım sevgili hocalarım Prof. Dr. Şakir Fadiloğlu, Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Egemen İdiman, Doç. Dr. Ahmet Genç, Doç. Dr. Kürşad Kutluk'a ve uzman Dr. Barış Baklan'a, tez materyalini toplamamda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Bruce Miller ile bu çalışmanın değerlendirme ve yazım aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Şakir Fadiloğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Görsev G. Yener  
izmir-1994

## BÖLÜM 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tarihte demans terimi ilk olarak Amerika'lı bir yazar, Benjamin Rush tarafından 1812'de kullanılmıştır (**Cummings ve Benson 1992**). Demans, Latince, akli veya mantığı yitirmek anlamına gelen bir sözcüktür (de-ment-ia : Burada "de-" öneki -siz, -siz anlamına gelir, "ment" ise mantık, akıl anlamındadır). Tıpta ise birden fazla kognitif yetenek alanında normal yaşlanmanın ötesinde gerilemeyle giden ve bilinç bulanıklığının söz konusu olmadığı tabloyu anlatan sözcüktür (DSM III-R). Demansın daha geniş tanımlaması psikiyatrik tabloların sınıflandığı DSM III-R'da (**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1987**) yapılmıştır. DSM-III kriterlerine göre, demans klinik tanısı için hastada yakın ve uzak bellek bozukluğu yanısıra en azından bir tane daha mental fonksiyon bozukluğu bulunmalıdır, örneğin; soyut düşünme, yargılama, lisan, praksis, görsel tanıma, konstrüksiyonel yetenekler ve kişilik değişimi gibi.. Tablonun ısrarlı olması, birkaç günde geçmemesi gerekir. Kognitif bozukluklar, hastanın iş yaşamını, sosyal uğraşlarını ve çevresiyle ilişkisini bozacak düzeyde olmalıdır, ayrıca depresyon veya deliryum ile birlikte görülmemelidir.

Son yıllarda demansiyel hastalıklara ilgi artışının nedeni genel nüfus içinde yaşlı oranının artması olmuştur. Nüfus oranlarıyla ilgili sağlıklı istatistiklerin olmadığı ülkemizde 60 yaş üzeri popülasyonun tüm popülasyona oranının ilk belirlendiği nüfus sayımı ancak 1980'de yapılabilmektedir . Bu sayımda 60 yaş üzeri popülasyonun tüm popülasyona oranı ülkemizde % 6.6 iken aynı yıl ABD'de %15.7 olarak bildirilmiştir (**Ana Britannica, Karşılaştırmalı Ulusal İstatistikler, 1986**). Söz konusu oranların iyileşen sağlık olanaklarıyla daha da yükselmesi beklenebilir. Çünkü ABD'de 1940 ile 1980 yılları arasında sözü geçen yaş grubunun mutlak sayısı 8 kez artmıştır (**Terry ve Katzman'dan aktaran Rogers ve ark 1986**). Bu nedenle demansiyel sendromların yarattığı mali bilanço dikkati çeker hale gelmiştir. ABD'de 1983'te bir hastanın sağlık ve işgücü kaybının faturası hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak, en temel koşullarda 48 500 ile 493 000 ABD doları (1983 yılı hesabıyla) arasında değiştiği hesaplanmıştır (**Hay ve Ernst 1987**). Bu miktar günümüzdeki kurdan TL'e çevrilecek olursa 1.5-17 milyar TL arasında bir değere denk düşmektedir. ABD'de ağır demans prevalansının 65 yaş üzerindeki için % 4.15 olduğu düşünülürse (**Bachman DLve ark 1992**) hastalığın ülkemize toplam maliyetinin de ürkütücü rakamlara ulaşması söz konusu olabilecektir.

Bu korkutucu rakamlar ve batı dünyasının yetersiz aile desteği, demansiyel hastalıklara ilginin artmasına yol açmış ve 1990'lar "beyin onyılı" olarak adlandırılmıştır. Bunu konuyla ilgili bütçenin artması ve bilim adamlarının konuyla ilgili çalışmaların yoğunlaşması izlemiştir. Ülkemiz için de tablo, değişen sosyal koşullarla ve çekirdek aile kavramının iyice yerleşmesiyle giderek batı dünyasındakine benzer bir hal almaktadır. Bu nedenle ülkemizde de bilimsel çalışma konuları arasında demansın payı artmaya başlamıştır. Örneğin 1990 Ulusal Nöroloji kongresinde sunulan demans ve kognitif bozukluklarla ilgili bildiri sayısı toplam 5 iken, 1992 yılında neredeyse 3 katına, 14'e ulaşmış ve 1992 yılında ilk geriatri kongresi izmir'de düzenlenmiştir.

Yaşlı hastalarda nütrisyonel yetmezliklere bağlı demans sık görülür ve tedavi edilmemesi hasta ve ailesi için büyük şanssızlıktır. Ancak demansiyel tabloların çoğunu tedavi edilemeyen dejeneratif doğadaki demanslar, özellikle de Alzheimer hastalığı oluşturur (**Maletta 1982, Erkinjuntti 1987, Thal 1988**). Alzheimer hastalığı üzerinde yapılan yoğun araştırmalar sırasında ilk kez Brun (1987) ve Neary (1988) klinik ve patolojik özellikleriyle Alzheimer hastalığından farklı yeni bir demans türünü, frontal lob demans (FLD) adı altında ayırt etmişlerdir. Klasik Pick hastalığının da dahil olduğu bu demans türü klinik olarak Pick hastalığından ayırt edilememektedir. FLD'nin tüm demansların % 12'sini oluşturduğu bildirilmiştir (**Brun ve ark 1990**).

Alzheimer hastalığı (AH) ve frontal lob demanslarda (FLD) etiyopatogenez henüz tam aydınlatılmamış olup çok yönlü yoğun araştırmalar sürdürülmektedir. Sözü edilen iki dejeneratif demansa ilişkin olarak klinik tanı yanlışları sürmektedir. **Mendez ve arkadaşları (1993)** patolojik olarak kanıtlanmış 21 Pick demanslı olgudan, 18'inin (% 87) yaşarken yanlış klinik tanı aldığını, yanlış tanı alanların çoğuna Alzheimer hastalığı denildiğini saptamışlardır. Bu iki hastalıkta klinik tablonun birbiriyle karışması, araştırılan hasta grubunun homojenliği yönünden sorun yaratır. Tanı doğruluğunun artışı, şu anda dejeneratif diye adlandırılan demansların temelinde yatan etiyopatogenez ve tedaviye ilişkin araştırmaların daha doğru yorumlanmasına olanak sağlayacaktır. Yanısıra, Alzheimer hastalığında görülen kolinerjik defisit, FLD'de söz konusu değildir. Böylece AH'de kolinerjik tedavinin kullanımı uygun bir seçimken (**Summers ve ark 1986, Davis ve ark 1992**), FLD'de hastanın ajitasyonunu arttırabilir. Bu nedenlerle yukarıda sözü edilen iki dejeneratif demansın klinik kriterlerle ve yardımcı laboratuvar incelemelerle hasta hayattayken ayrılması çözümlenmeyi bekleyen önemli bir konudur.

AH ve FLD'yi ayırt etmede konvansiyonel biyokimyasal, nöro-radyolojik, nörofizyolojik yöntemler yeterli olamamaktadır. Beynin yapısal durumu hakkında bilgi veren bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin dejeneratif demansların ayırıcı tanısına katkısı sınırlıdır. Örneğin nörolojik görüntüleme yöntemleri ile (BT, MRG) FLD'de anterior yerleşimli (**Cummings ve ark 1981, Knopman ve ark 1989, Miller 1991**), Alzheimer hastalığında ise posterior bölgelerde ağırlıklı diffüz bir atrofi gösterilebilmektedir (**Brinkman ve ark 1981, Damasio ve ark 1983**). Ancak özgül olmayan bu bulgu, ipucu verse de kesin tanı koydurucu olmaktan uzaktır. Günümüzde dejeneratif demansları ayırt ederken en fazla yararlanılan ve tanıda yönlendirici olan en yaygın yardımcı inceleme yöntemlerinden biri tek foton emisyon bilgisayarlı tomografidir (SPECT). SPECT Dejeneratif demanslardan özellikle frontal lob demanslarda tanı için sine qua non (olmazsa olmaz) bir inceleme yöntemidir. Rutin klinik uygulamalarda HMPAO-SPECT kullanılmaktadır. Bölgesel görece (beynin en fazla kanlanan bölgesi olarak alınan oksipital lob veya serebellum kan akımının ilgili beyin bölgesinin kan akımına % cinsinden oranı) beyin kan akımı değerlerini yansıtan bu yöntem, elde edilen oranların renklerle kodlanması yoluyla görüntülenmekte ve değerlendirilmesi de bu görüntülerin öznel yorumuna dayanmaktadır. Bu nedenle araştırmalarda HMPAO'ya göre daha düşük rezolüsyonlu, ama sayısal değerler veren Xenon-SPECT yöntemi yeğlenmektedir. Xenon SPECT yönteminin uygulamaları AH'de çok fazla çalışılmışken (**Rogers ve ark 1986, Cohen ve ark 1986, Costa ve ark 1988, Montaldi ve ark 1990, O'Brien ve ark, 1992**) FLD'de tarayabildiğimiz kaynaklara göre sınırlı sayıda (Miller ve ark. 1991).

Dejeneratif doğadaki demanslarda konvansiyonel EEG özellikle 1950 ve 1960'lı yıllarda çok çalışılmıştır (**Letemendia ve Pampiglione 1958, Swain 1959, Gordon ve Sim 1967**). Konvansiyonel EEG, AH'nda erken evrelerden başlayarak diffüz olarak posterior dominant ritmin yavaşlaması ve hızlı dalgaların artışı ile karakterizedir (**Letemendia ve Pampiglione 1958**). Oysa ki FLD'de AH'den farklı olarak EEG'nin olguların çoğunda posterior dominant ritimde yavaşlama göstermediği ve hastalığın ileri evrelerinde bile normal olabildiği bildirilmiştir (**Gordon ve Sim 1967, Gustafson ve ark 1979**). Ancak EEG'nin de öznel yoruma dayanması ve sayısallaştırılamaması nedeniyle dejeneratif demansların ayırt edilmesine yönelik araştırmalardaki payı giderek azalmıştır. Son yıllardaki bilgisayarların günlük kullanıma girmesinden konvansiyonel EEG de payını alarak, kantitatif EEG (KEEG) adıyla klinik

araştırmalarda yerini tekrar kazanmıştır. Kantitatif EEG ile yapılan çalışmalar rutin EEG ile yapılanlardan daha duyarlı sonuçlar vermektedir (**Nuwer 1988**). Günümüzde KEEG ile AH'yi normal kontrollerden (**Coben ve ark. 1983, Duffy ve ark. 1984, Penttilä ve ark.1985, Visser ve ark. 1985, Brenner ve ark. 1986, Breslau 1989, Maurer ve Dierks 1992**), ve depresiflerden ayırmaya yönelik çalışmalar (**Brenner ve ark 1986**) yapılmasına karşın, FLD'den ayırt etmeye çalışan araştırmaya ulaşabildiğimiz literatürde rastlanmamıştır. Ayrıca FLD hastalarında yapılan tek KEEG çalışması çok küçük bir seriyi içermektedir (**Stigsby ve ark 1981**) Sonuç olarak bu konu hala aydınlatılmaya açık bir durumdadır.

Dejeneratif doğadaki demanslarda hastalığın bulunduğu evreyle beyindeki patolojik değişiklikler arasında korrelasyon olması beklenir. Hastalığın evresi arttıkça patolojik sürecin fonksiyonel yansıması olarak kabul edilebilecek serebral kan akımı ve EEG değişikliklerinin de artması beklenir (**Gueguen ve ark 1991**). Roy ve Sherrington 1890'da bölgesel kan akımının sinir sisteminin metabolik aktivitesi tarafından düzenlendiğini ileri sürmüşlerdir (**Baldy-Moulinier ve Ingvar 1968** tarafından aktarılmıştır). Daha sonraki beyin metabolik aktivitesini yansıtan PET ile beyin kan akımını yansıtan SPECT korrelasyonunu araştıran çalışmalar Sherrington'ın bu görüşünü desteklemiştir (**Jagust ve Eberling 1991**). PET (**McGeer ve ark 1986, Mazziotta ve ark 1992**) veya SPECT (**Rogers ve ark 1986, Cohen ve ark 1986, Costa ve ark 1988, Montaldi ve ark 1990, O'Brien ve ark, 1992**) yöntemleriyle incelenen AH olgularında korteksin posterior yerleşimli bölümlerinde , FLD hastalarında ise anterior hemisferik bölgede hem kan akımı (**Brun 1987, Knopman 1989, Neary 1990, Miller ve ark 1991**) hem de metabolik aktivitede (**Kamo ve ark 1987**) azalma olduğu bildirilmiştir.

Beyin ritmik elektrik aktivitesinin de serebral metabolik aktiviteye bağlı olduğu düşünülürse (**Baldy-Moulinier ve Ingvar 1968**). EEG frekansı ile bölgesel kan akımı arasındaki ilişkiyi araştırmak ilginç olabilir. Şimdiye dek ulaşabildiğimiz kadarıyla FLD'de SPECT ve KEEG'ye ilişkin yayın çok kısıtlıdır (**Stigsby ve ark 1981**). Alzheimer hastalarında ise SPECT çalışmaları daha fazla olmasına karşın SPECT değerleri ile KEEG korrelasyonunu araştıran yayın çok fazla değildir (**Gueguen ve ark 1991**). Bu konu da incelenmeye açık bir başlık olarak beklemektedir.

Bu çalışmada,

a. Alzheimer hastalığı ve frontal lob demansların kantitatif EEG (KEEG) ile ayırt edilmeye çalışılması,

b. Klinik demans ağırlığının bir göstergesi olan Mini Mental State Examination skorları ile (MMSE) **(Folstein ve ark 1975)** (Bkz: Ek2). KEEG değişkenlerinin ilişkisinin araştırılması

c. AH ve FLD'de Xenon-SPECT'le elde edilen bölgesel beyin kan akımı ölçümlerinin karşılaştırılması,

d. Bölgesel Xenon-SPECT değerleri ile KEEG değerlerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.





## BÖLÜM 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demansların Sınıflanması, insidansı ve risk faktörleri

Demans yaratabilen hastalıklar çok geniş bir şemsiye altında toplanabilir. Metabolik, nütisyonel, neoplazik, travmatik, enfeksiyöz, vasküler, endokrin, demiyelinatif, paraneoplastik, toksik ve dejeneratif (genetik geçişli veya değil) nedenler demansiyel tablo yaratabilir (Bakınız Tablo 2.1). Demansiyel tabloların çeşitli sınıflanması yapılabilir. Bunlardan bir tanesi yerleşim yerine göre kortikal, subkortikal demans ayrımı yapılan sınıflamadır (**Chui, 1989**), bazen ikisinin karışımı olan tablolar da buna katılır (**Cummings ve Benson 1992**) veya frontotemporal kortikal ağırlıklı, temporoparyetal kortikal ağırlıklı, subkortikal ağırlıklı olanlar diye ayrımlandığı da olmuştur (**Gustafson 1992**). Temel demans türleri Tablo 2.1.a'da, kortikal ve subkortikal demans tablolarının klinik özellikleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bir başkası nörolojik bulguların eşlik edip etmemesine dayanan sınıflamadır (**Adams ve Victor, 1989**) (Tablo 2.1.b).

**Tablo 2.1.a. Kortikal ve subkortikal yerleşim özelliklerine dayanan demans sınıflanması (Cummings ve Benson 1992)**

KORTİKAL DEMANSLAR	KOMBİNE KORTİKAL VE SUBKORTİKAL DEMANSLAR
Alzheimer hastalığı	Multi-enfarkt demanslar
Frontal lob dejenerasyon	Enfeksiyöz demanslar
	Yavaş virüs demansları
SUBKORTİKAL DEMANSLAR	Toksik ve metabolik ansefalopatiler
Ekstrapiramidal sendromlar	Sistemik hastalıklar
Parkinson hastalığı	Endokrinopatiler
Huntington hastalığı	Avitaminoz B12
Progresif supranükleer palsi	İlaç entoksikasyonu
Wilson hastalığı	Ağır metal zehirlenmeleri
Spinocerebellar dejenerasyon	Diğer
İdiopatik bazal ganglia kalsifikasyonu	Posttravmatik
Hidrocefali	Postanoksik
Depresyonun demans sendromu	Neoplastik
Beyaz cevher hastalıkları	
Multipl skleroz	
HIV ansefalopati	
Vasküler demanslar	
Laktiner tablo	
Binswanger hastalığı	

**Tablo 2.1.b. Nörolojik bulguların eşlik edip etmemesine dayanan demans sınıflaması (Adams ve Victor 1989)**

**I. Demansın eşlik ettiği medikal hastalıklar**

- A. Hipotiroidi
- B. Cushing hastalığı
- C. Nutrisyonel bozukluklar (pellegra, Wernicke-Korsakoff send, Vit B12 yetmezliği)
- D. Kronik menengo-ansefalitler (Sy, kriptokokkoz)
- E. Hepatolentiküler dejenerasyon
- F. Kronik ilaç entoksikasyonları

**II. Demansın eşlik ettiği nörolojik hastalıklar**

- A. Her zaman nörolojik belirtilerle birlikte olanlar
  - \*Huntington hastalığı
  - \*Schilder hastalığı
  - \*Lipid depo hastalıkları, amaratik familyal idiyosite
  - \*Miyoklonik epilepsi (diffüz miyokloni, jeneralize nöbet, serebellar ataksi)
  - \*Subakut sponjiiform ansefalopati (Jakob-Creutzfeldt hastalığı)
  - \*Serebroserebellar dejenerasyon
  - \*Kortiko-bazal ganglionik dejenerasyon
  - \*Spastik paraplejiyle giden demans
  - \*Progresif supranükleer palsi
- B. Çoğu kez nörolojik belirtilerle birlikte giden demanslar
  - \*Serebral enfarkt
  - \*Beyin tümörü veya absesi
  - \*Beyin travması, kontüzyon, mezensefalon kanaması, kronik subdural kanama
  - \*Marchiafava-Bignami hastalığı
  - \*Hidrocefali, Adams Hakim sendromu
  - \*Progresif multifokal lökoansefalopati

**III. Demansın tek semptom olarak ortaya çıktığı hastalıklar**

- A. Alzheimer hastalığı
- B. Pick hastalığı
- C. AIDS demansı
- D. Alkolik demans
- E. Diğer dejeneratif hastalıklar

**Tablo 2.2. Kortikal ve subkortikal demansların klinik özellikleri (Cummings ve Benson 1992)**

ÖZELLİK	KORTİKAL DEMANS	SUBKORTİKAL DEMANS
<b>Verbal durum</b>		
Lisan	Afazik	Normal
Artikülasyon	Normal	Anormal (hipofoni, dizartri, mütizm)
<b>Mental durum</b>		
Bellek	Amnestik (öğrenemez)	Unutkan (bilgiyi olduğu yerden alıp çıkaramaz) •
Kognitif fonk.	Anormal (akalkuli, yargılama bozukluğu, soyutlama bozukluğu)	Anormal ( yavaşlamış), ancak afazi, apraksi, agnozi yok ••
Görsel,uzaysal	Anormal	Anormal
Affekt	Anormal (tasasız, disinhibe)	Anormal (deprese veya apatik) •••
<b>Motor sistem</b>		
Postür	Normal *	Anormal
Tonus	Normal *	Genellikle artmış
İstem dışı hareket	Yok *	Var ( tremor, kore, distoni)
Yürüyüş	Normal *	Anormal

\* Son evrelerde kortikal demanslarda da tonus artışı ve flekse postür görülür.

•(Cummings 1993), ••(Whitehouse PJ 1986) •••(Mayeux R 1983, Whitehouse PJ 1986)

Demansiyel sendromlarda ayırıcı tanının mutlaka yapılması gereken hastalıklar tedavi edilebilir demans yaratabilen klinik tablolarıdır (Tablo 2.3'). Uygun laboratuvar incelemelerle bunlar dışlanmalıdır (Tablo 2.4).

**Tablo 2.3. Tedavi edilebilir veya önlenebilir demans nedenleri (Cummings ve Benson 1992)**

Metabolik ve toksik nedenli	Yapısal nedenli	Psikiyatrik kökenli
Anoksik tablolar	Hidrocefali	Depresyon
•Pulmoner yetmezlik	Adams Hakim sendr.	Mani
•CO entoksikasyonları	Kafaiçi neoplazmlar	Psikoz
•Kardiyak yetmezlik	Subdural hematoma	
•Anemik anoksi		
Karaciğer &böbrek yetm.		
Hipoglisemi,insulinom		
Elektrolit bozukluklar		
•Hiponatremi		
•Hipernatremi		
Vitamin eksiklikleri		
•B1, B12, Niasin		
Endokrin bozukluk		
•Tiroid bozukluğu		
•Paratiroid bozukluğu		
•Adrenal bozukluk		
•Pituiter bozukluk		
Alkolizm		
Enfeksiyöz		
•Sifiliz		
Diğer		
•Wilson hastalığı		
•Porfiri		

**Tablo 2.4. Tedavi edilebilir veya önlenebilir demans türlerini dışlamak için gereken laboratuvar incelemeler:**

Kanda glukoz, Na, K, Ca, P, Cu, seruloplazmin, SGOT, SGPT, GGTP, proteinler, lipidler, üre, kreatinin
Hemogram, eritrosit indeksleri, sedimentasyon
Serumda VDRL, AntiDNA
Tiroid hormonları, paratiroid hormon, kortizol
Düz idrar, kuşkanılırsa üroporfiri, koproporfiri
B12, folik asit düzeyi
Bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntülemesi

Demans insidansı genel sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ile yaşlı popülasyonun artışına paralel artış göstermektedir. Bu konuda ayrıntılı çalışmaların yapıldığı A.B.D.'nde 1950'de 65 yaş üzeri popülasyonun genel nüfusa oranı % 8 iken, bu oran 1978 yılında % 11'e yükselmiştir. Genel nüfus artışı da hesaba katılırsa neredeyse 18 yıl gibi kısa bir sürede 65 yaş-üzeri grubunun mutlak sayısı iki kez katlanmıştır ve 2030 yılında ABD'de toplam nüfusun % 20 si 65 yaş üzerinde olacaktır (**Bachman ve ark**). Türkiye'de 1980 nüfus sayımına göre, 60 yaş üzeri olanların tüm nüfusa oranı % 6.6, aynı yıl ABD'de bu oran %15.7 bulunmuştur (**Ana Britannica, Karşılaştırmalı Ulusal İstatistikler, 1986**). Demansın prevalansını artan yaşlı nüfus içinde (Tablo 2.5) doğru hesaplamak kolay değildir. Demans prevalansını araştıran bir çalışmada 65 yaş üzeri yaş grubu için demans prevalansı % 4.15 olarak bildirilmiştir (**Bachman ve ark 1992**). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dile getirilen en büyük sorun Alzheimer hastalığı veya vasküler demanslar gibi ağır ve/veya progresif entellektüel yıkım yaratan hastalıkların bu oranlamalarda olduğundan fazla; öte yandan kronik sistemik hastalıklar, depresyon veya travma sonucu ortaya çıkan hafif demansların olduğundan daha düşük görülmesidir (**Kökmen ve ark 1989**). A.B.D.'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda demans tiplerinin içinde ilk sırayı Alzheimer hastalığı ve ardından vasküler demanslar alır (Tablo 2.6). Yurdumuzda demansa ilişkin epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır ve yaşlı popülasyonun yaşadığı sorunlar gelişmiş ülkelerdekine göre daha az ses getirmektedir. Bunun nedenleri arasında ülkemizde yaşlı oranının daha az olması, yaşlanmanın gereği olarak algılanan bunamanın güçlü aile destek sistemleri tarafından kompanze edilmesi, ve konuyla ilgili sosyal örgütlerin azlığı sayılabilir.

**Tablo 2.5. Kökmen ve arkadaşlarının (1989) Rochester'da (Minnesota, A.B.D) yaptığı bir çalışmada yaşa özgü orta-ağır demans prevalansı**

yaş grubu	demans prevalansı
60-64 yaş	% 0.2
65-69 yaş	% 0.9
70-74 yaş	% 2
75-79 yaş	% 4
80-84 yaş	% 9
85 yaş ve üzeri	% 16

**Tablo 2.6. Demans tiplerinin dağılımı**

TANI	Maletta ve ark 1982 (%)	Erkinjuntti ve ark 1987 (%)	Thal ve ark 1988 (%)	Kümülatif sonuçlar (%)
Alzheimer H.	43	26	70	47
alkolik D.	7	2	1	1.3
vasküler D.	10	25	4.8	13
enfeksiyon	--	1	--	0.3
metabolik	3	2	1	1.7
neoplazm	1	2	1	1
hidrosefali	1	2	1	1
toksik	1	--	--	0.1
posttravmatik	--	1	1	0.8
subdural hem.	--	1	--	0.3
Huntington H.	2	1	--	0.5
Parkinson H.	--	2	--	0.7
pseudodemans	28	16	3	11.3
çeşitli	3	8	16	9.9
demanssız	1	13	4	7
<b>toplam olgu</b>	<b>100</b>	<b>280</b>	<b>375</b>	<b>755</b>

Tablo 2.6'dan da görüldüğü gibi en sık rastlanılan demans tipleri Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler demans (VaD) ise de, seriler arasındaki büyük farklar çarpıcıdır. Kümülatif olarak bakıldığında, AH % 47, VaD % 13, psödo-demans %11, metabolik nedenli olanlar % 1.7, alkolik demans %1.3 oranında bulunmuştur.

Ayrıca burada sözü edilmeyen kortikal demanslardan frontal lob demans (FLD) da inceleme yöntemlerinin gelişmesiyle giderek fazla oranda tanınmaya başlamıştır. İskandinav'daki bir çalışmada, tüm demans tiplerinin % 12'sini frontal lob demansların oluşturduğu bildirilmiştir (**Brun ve ark 1990**). **Mendez ve arkadaşları (1993)** patolojik olarak kanıtlanmış 21 Pick demanslı olgudan, 18'inin yaşarken yanlış tanı aldığını, yanlış tanı alanların çoğuna Alzheimer hastalığı denildiğini saptamışlardır. Presenil çağda en sık karşılaşılan iki dejeneratif demans türünün Alzheimer hastalığı ve frontal lob demans olduğu belirtilmiştir (**Brun et al. 1990**).

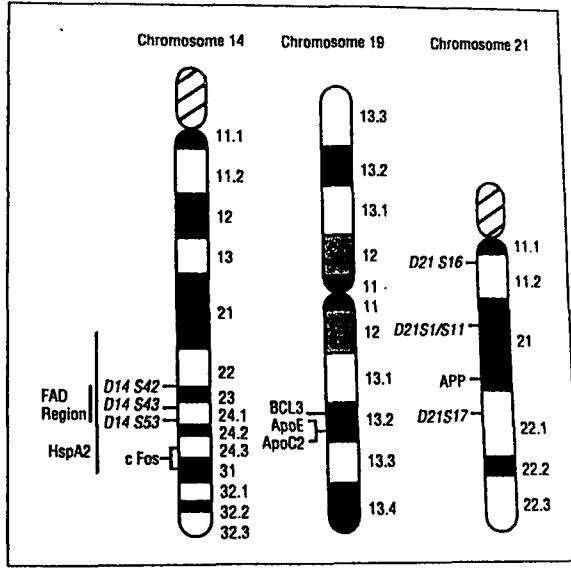
### **AH ve FLD'de risk faktörleri:**

AH ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda son yıllarda çok fazla gelişme kaydedilmesine karşın FLD'de yeni tanınan bir tablo olması ve insidansının daha düşük olmasına bağlı olarak çok fazla değildir.

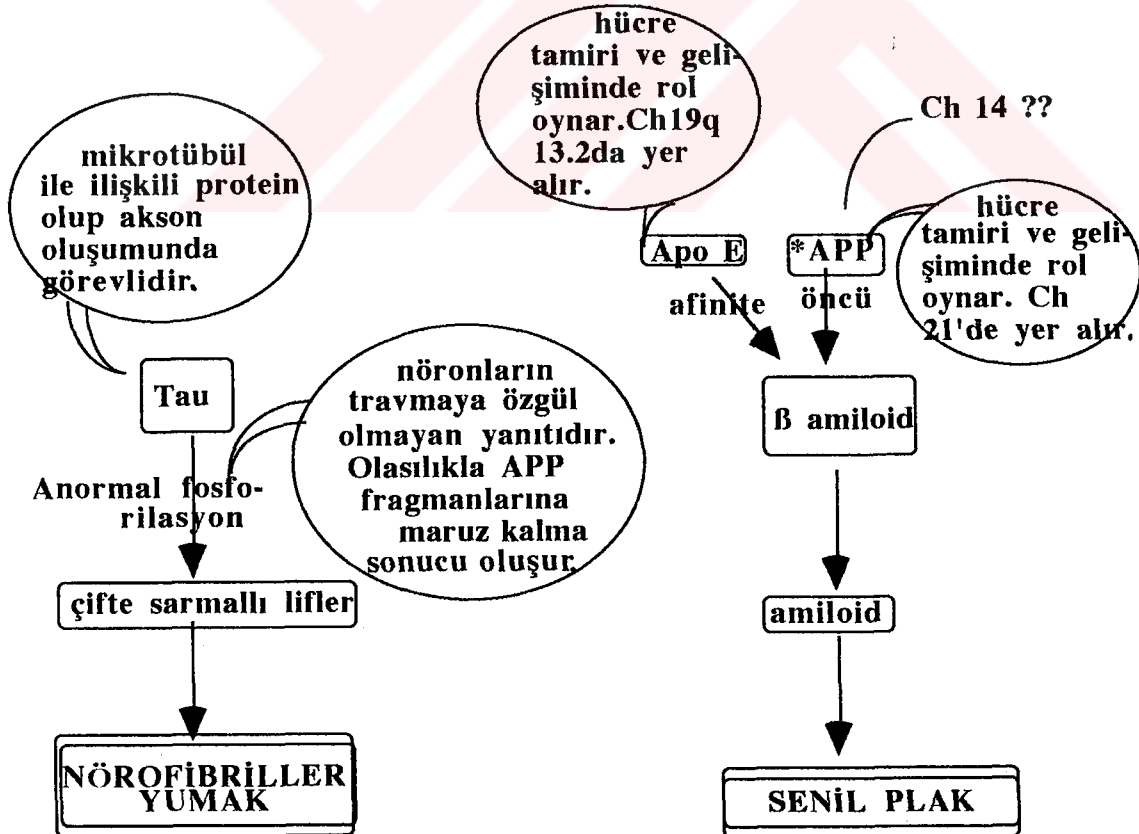
AH'de özellikle genetik çalışmalar çok fazla hız kazanmıştır. AH patojenezinde önemli olduğu düşünülen amiloid  $\beta$  proteinin senil plakta biriktiği gösterilmiş, bunun öncü maddesinin aminoasit dizisi yapıldıktan sonra sorumlu gen kromozom 21'in uzun koluna lokalize edilmiştir (**Shoji ve ark 1992**). Alzheimer hastalığı etiyojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündüren genetik çalışmalar umut vericidir. Kromozom 21 trizomili Down sendromlu olgularda Alzheimer'i andıran demans gelişmesi (**Schapira 1988**) ve erken yaşta görülen AH'de 14. kromozomun (**Clark ve Goate 1993**) veya 21. kromozomun mutasyonlu bulunması (**St George Hyslop ve ark 1987**) bunlar arasında sayılabilir. Geç başlangıçlı AH'deyse kromozom 21 değil, kromozom 19'un uzun kolunda yerleşmiş gen sorumlu tutulmuştur (**Pericak-Vance ve ark 1991**). Bu da Alzheimer hastalığının heterojen doğada bir hastalık hatta bir sendrom olduğunu düşündürmektedir. Genetik görüşü destekleyen diğer kanıtlar arasında Apolipoprotein E alleli taşıyanlarda AH riskinin artması (**Strittmatter ve ark 1993**), tek-yumurta ikizlerde AH'nın konkordansının % 50, çift-yumurta ikizlerde % 30 bulunması (**Small ve ark 1993**) ve AH'li hastalarda en önemli risk faktörünün 1. derece akrabalarda demansın varlığının bulunması yer alır (**Mendez ve ark 1992**). AH patofizyolojisinde sözü edilen gelişmeler şekil 2.1 ve 2.2'de özetlenmiştir.

Alzheimer hastalığı patofizyolojisine ilişkin olarak Apolipoprotein E çalışması çok yankı getirmiştir.  $\beta A4$  peptidi (senil plağın temel bileşeni)'ne yüksek bir afinite ile bağlanan proteinler arasında yer alan Apolipoprotein E, serumda kolesterol taşınması ile ilgili bir proteindir. Beyinde çok yüksek kantitede bulunur ve sinir sistemi gelişimi ve tamirinde görev yaptığını düşündürür kanıtlar vardır. Genetik olarak kodlandığı bölgenin (19q13.2), de tam olarak geç başlangıçlı AH'ndan sorumlu tutulan 19. kromozomun uzun kolunda linkaj analizleriyle gösterilen 19q13.1-q13.3 bölgesine denk düştüğü gösterilmiştir (**Strittmatter ve ark 1993**). Daha da ilginç Apolipoprotein E geninin sağlıklı kontrollerde görülme sıklığının düşük, oysa sporadik veya geç başlangıçlı familial AH olgularında yüksek olmasıdır. Apo E allelinin homozigot taşıdığı bireylerde AH görülme riski, heterozigot taşıyan bireylere göre daha da artmıştır (**Corder ve ark 1993**).

Şekil 2.1. Alzheimer hastalığıyla ilgili olduğu düşünülen genlerin Kromozom 14, 19 ve 21 ideogramları (Clark ve Goate, 1993)



Şekil 2.2. Alzheimer hastalığında sorumlu tutulan genetik bozukluklar ve patolojisiyle ilişkisi. (Clark ve Goate 1993) ve (Blass 1993).



\*APP=Amiloid prekürsör protein



Henüz üzerinde kesin kanıya varılamamış risk faktörleri arasında kafa travması ve alüminyum toksisitesi yer alır. Kafa travması Mendez'in çalışmasında risk faktörü olarak bulunmamıştır. Alüminyumla ilgili olarak bazı yazarlar risk faktörü olduğuna ilişkin kesin bulgular olmadığı inancındayken (**Mozer ve ark 1987**), diğerleri Alüminyumun hastalık etiolojisinde rol oynadığı kanısındadır (**Perl 1983**), (**Martyn ve ark 1989**, ). İlgili çekici bir başka nokta yüksek eğitim düzeyinin demans riskini azalttığına gösterilmesi olmuştur (**Friedland 1993**), (**Hill ve ark 1993**). Koruyucu bir ajan olarak öne sürülen bir diğer etken ise sigara kullanımınıdır (**Brenner ve ark 1993**).

Frontal lob demansta genetik ve etiyojijiyi açıklamaya yönelik çalışmalar çok daha az sayıdadır. AH'ye göre FLD'de genetik yatkınlık daha belirgindir ve olguların %50'sinde birinci dereceden yakını benzer bir hastalık tanımlanır (**Baldwin ve Förstl 1993**). Ancak ne FLD'de ne de Pick hastalığında kromozom lokalizasyonu henüz belli değildir.

## 2.2. AH ve FLD'de KLİNİK ÖZELLİKLER

### 2.2.a AH'de klinik özellikler:

Kortikal demans ve subkortikal demanslarda klinik tablo şöyle özetlenebilir. Kortikal demansta akıcı afazi (özellikle transkortikal sensoriyal afazi, adlandırma bozukluğu) (**Price ve ark 1993**, **Cummings JL ve Benson DF 1986**), bellek sorunları, agnozi, apraksi, akalkuli, görsel-uzaysal yeteneklerde kayıp, yargılama bozuklukları görülür. Kişilik görece olarak korunsa da çevreye ilgide azalma, inisiyasyon yitimi, hobilerinden vazgeçme, disinhibisyon (**Bozzola ve ark 1992**) gözlenir. Primer dejeneratif demanslardan en sık görülen Alzheimer hastalığında nörolojik bakı son evrelere değin normal bulunur. En sık rastlanan nörolojik bozukluklar rijidite, hafif anteflekse postür, dermografi bozukluğu, aynı anda iki uyardandan birini farketmeme (pariyetal sönme fenomeni), primitif reflekslerden (frontal release refleksleri) yakalama, glabella, emme reflekslerinin varlığıdır (**Galasko ve ark 1990**). Nöropsikiyatrik açıdan en sık rastlanan iki demans türü (Alzheimer hastalığı ve vasküler demans) arasında bir karşılaştırma yapıldığında delirlerin hastaların %30 ve %40'ında (sırasıyla) görüldüğü izlenir. Delirler çoğu kez paranoid özelliktedir. Depresyon, vasküler demansta Alzheimer hastalığındakinden daha çok görülür, bu oran AH'nda %17 , vasküler demanstakinde %60'tır (**Cummings ve Miller 1987**). Öte yandan subkortikal

demanslar kolaylıkla kortikal demanstan ayrılır. Subkortikal demansta kognitif fonksiyonlarda yavaşlama, affektte değişme olur, yanısıra motor fonksiyonlarda bozukluk vardır: Konuşma, anlama yavaşlamıştır. Bellek bozukluğu karakteristik olarak spontan olarak anımsayamama, ancak ipucu verilince veya çok seçenekli sorulunca anımsama şeklindedir (**Cummings 1993**). Bu hastalar genel olarak bilişsel işlevlerin tek tek basamaklarını yapabilir ancak bunları belirli bir stratejiyle bir araya getirip bütün olarak uygulayamazlar. Son olarak, subkortikal demanslarda sırasıyla depresyon, sonra apati ve mani olmak üzere mizaç değişiklikleri sık rastlanır bir bulgudur.

Alzheimer hastalığı için tanı doğruluğu NINCDS-ADRDA kriterlerinin yaygınlık kazanmasından sonra %90'lara ulaşmıştır (**Tierney ve ark 1988**). Günümüzde en sık kullanılan AH kriteri olan NINCDS-ADRDA Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Klinik tablo olarak Alzheimer hastaları ilerleyici kognitif yıkım gösterirler. Remisyon, hatta duraklama görülmesi son derece enderdir. Yüksek kortikal fonksiyonların kaybolma sırası klinik tanıda önem taşır. Birçok çalışmacı hastalığı 3 aşamada değerlendirmeyi yeğler. İlk evrede, bellek bozukluğu ve konstrüksiyonel yeteneklerde gerileme en sık rastlanan bulgudur. Yargılama bozukluğu, akıl yürütmede zorluklar görülür. Zamansal ve yer yöneliminde bozulma, işyeri ve evdeki görevlere kayıtsızlık erken belirtilerendir. İkinci aşamada afazi, apraksi de eklenir. Hastanın kayıtsızlığı artar ve yerinde duramama, hatta sürekli dolaşma görülebilir. Arada enkontinans olabilir. Son evrede neredeyse tüm kognitif yetenekler yitirilir, motor zorluklar başlar, idrar ve gaita enkontinansı vardır. Bu aşamalarda klinik ve yardımcı inceleme bulguları Tablo 2.8'de verilmiştir.

Hastada ilk belirtiler genellikle bellek fonksiyonlarında olur (**Price ve ark 1993**) hem yakın hem de uzak bellek defekti görülür. Bunun nedeni yalnız yakın belleğin işlemlendiği limbik yapıların değil, eşzamanlı olarak diğer neokortikal yapıların da etkilenmiş olmasıdır (**Chui 1989**). Bu yüzden hatırlanması istenen bilgiler çoktan seçmeli seçeneklerle veya kategoriye ait ipuçlarıyla hatırlanamaz. Yalnız sözel değil, görsel bellek de bozuktur (**Cummings ve Benson 1992**).

AH'de lisan fonksiyonları ilk mental bakı sırasında bozuk bulunur. Çoğu kez tablonun en belirgin bulgusu olarak başlamaz. Kural olarak afazi akıcıdır,

anomi ve sözcük bulma zorlukları belirgindir (**Price ve ark 1993**). Normal kontrollerle AH olguları arasında en belirgin farklılıklardan bir tanesi bir kategori adı verip belli süre içinde bu kategoriye giren adları saymaktır (örneğin giysi adları, hayvan adları gibi). Kategori akıcılık testi de denen bu testlerle AH grubu kontrollerden kolaylıkla ayırabilir (**Monsch ve ark 1993**). Lisan değişiklikleri kortikal bozukluğun duyarlı belirteçlerindedir. İlk önce kelime bulma zorluğu farkedilir. Konuşma içeriği zayıflar, gösterilen objelerin adını söyleyebilse de kelime listesi yaratma azalmıştır. Önce verbal parafaziler (anlamı yakın ama yanlış sözcük) başlar, örneğin "karım" yerine "kocam" der, sonra literal parafaziler (bir harf yerine başka bir harf gelir, anlam olarak yerine geçtiği kelimeyle ilgisizdir) olur, örneğin hasta "lale" yerine "kale" diyebilir. Konuşma giderek neolojizme doğru ilerler. Anlama ilk evrelerde korunmuştur, ama giderek aşamalı anlama adım sayısı azalır. Genellikle en son olarak transkortikal sensoriyel afazi, yani akıcı ama anlamsız bir konuşma görülür. Artikülasyon, konuşmanın mekanik kısmı ileri evrelere dek korunur (**Cummings ve Benson 1992**).

Görsel-uzaysal yetenekler de AH'de ilk bozulan yeteneklerdendir. Lisan fonksiyonu gibi bu da, tablonun ilk geliştiği anda çok çarpıcı değildir (**Price ve ark 1993**). Daha sonraki evrelerde hasta tanıdık ortamda kaybolabilir, araba kullanırken yolunu kaybedebilir, son evrelerde evinin odalarını karıştırabilir. Yanısıra ideasyonel apraksiye bağlı olarak giyinme, tıraş olma, hijyenini sağlama, günlük aktivitelerde zorlukla karşılaşmaya başlar. Ideomotor apraksi mental bakıda saptanabilir. Kortikal disfonksiyonun belirteçleri olarak düşünülen afazi ve apraksinin erken evrelerde gelişmesi klinik tabloda daha hızlı gerilemenin olacağını gösterir (**Yesavage ve ark 1993**).

Kişilik ve sosyal davranışlar ilk evrelerde entellektüel yıkıma karşın bozulmamıştır. Bu nedenle bazı hastalar işlerine hafif demanslıyken gidip gelebilir, ancak karışık bir görev aldığı anda tablo anlaşılabilir. Hastalık ilerledikçe, kayıtsızlık, uğraşlarıyla ve arkadaşlarıyla ilişkisini azaltma (bu belirtiler içe kapanma olarak algılanıp çoğu kez depresyon tanısı konur) olur. En son olarak da ajitasyon, disinhibisyon, agresyon görülür. Paranoid reaksiyona sık rastlanır, gerçek depresyon içgörü genellikle bozulduğu için daha enderdir, ve major depresif epizoda genellikle rastlanmaz. Psikotik reaksiyon, hallusasyonlar sık rastlanan belirtilerdendir. Hastaların %50'si hastalıkların herhangi bir aşamasında hallusine olur veya delir geliştirir. En sık perseküsyon delirleri (hırsızlık inancı, eşlerin kendilerini aldattığı fikri) gelişir. Bazen de Capgras

sendromu, birisinin (genellikle hastanın eşinin) tıpkı ona benzeyen bir yabancı tarafından yerinin alındığı inancı, görülebilir (Cummings JL, Benson DF 1992).

Uyku düzeni özellikle gece sık sık uyanma şeklinde bozulur. Yavaş dalga uyku evreleri (evre 3 ve 4), REM azalır (Vitiello ve ark 1991). İştah ilk dönemlerde azalabilir veya artabilir, ancak son evrelerde azalır. Seksüel aktivite genellikle azalmıştır. Epileptik nöbetler, geç evrelerde sıkça rastlanan bir bulgudur. Miyoklonik sıçramalar ileri evrelerde görülür, bu bulgu nedeniyle AH, Jakob-Creutzfeldt hastalığı ile karışabilir. Miyokloni, AH' de son evrelerde, Jakob-Creutzfeldt hastalığında genellikle hastalığın ilk 6 ayında ortaya çıkar.

**Tablo 2.7. Kesin, probabl, olası Alzheimer hastalığı için NINCDS-ADRDA kriterleri\***

**KESİN (Definit)AH**

- Probabl AH için gereken klinik tablo
- Otopsi veya biyopsi ile histolojik kanıt

**PROBABL AH**

- Klinik bakı ve mental status testleri ile dokümanite edilmiş demans
- Nöropsikolojik testlerle gösterilmiş demans
- Kognitif alanlardan iki veya fazlasında kayıp
- Bellek ve diğer kognitif fonksiyonların ilerleyici kaybı
- Bilinçte bulanıklık olmaması
- Yaş 40-90 arasında olmalı
- Demans yaratabilecek sistemik veya diğer beyin hastalığının olmaması

**OLASI (Possibl) AH**

•Bilinen bir etiyolojiye bağlı olmaksızın atipik başlangıç, klinik tablo veya ilerleme gösteren demans

•Demans yaratabilecek sistemik veya diğer beyin hastalığının olması ancak demansın buna bağlı olduğunun düşütülmemesi

- Saptanmış bir neden yokken tek bir entellektüel fonksiyonda ilerleyici bozulma

**AH OLDUĞU DÜŞÜNÜLMEMEYEN TABLO**

- Ani başlangıç
- Fokal nörolojik bulgular
- Hastalığın ilk aşamalarında yürütüş bozukluğu ve epileptik nöbet görülmesi

\*McKhann ve ark., "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group, Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease", Neurology 1984, 34:939-944.

**Tablo 2.8. AH'nın çeşitli evrelerinde klinik ve yardımcı inceleme bulguları**

**(Cummings ve Benson 1992)**

**EVRE I-(ilk 1-3 yıl)**

- Bellek:** Yeni şeyler öğrenilemez, uzak bellek defisiti hafif
- Görsel-uzaysal yetenek:** Kompleks şekil çizme bozuk, topografik yönelimi bozuk.
- Lisan:** Kelime listesi yaratma kötü, anomi
- Kişilik:** Kayıtsız, nadiren irritabl
- Psikiyatrik:** Üzüntü hali, bazen hallusinasyon
- Motor:** Normal
- EEG:** Normal, posterior yavaşlama
- BT/MR:** Normal
- SPECT:** Bilateral posterior pariyetal hipoperfüzyon

**EVRE II- ( 2-10. yıl)**

- Bellek:** Yakın ve uzak bellek defisiti belirgin
- Görsel-uzaysal yetenek:** Konstrüksiyonel yetenek bozuk, yer yönelimi bozuk.
- Lisan:** Akıcı afazi
- Hesaplama:** Akalkuli
- Praksis:** İdeomotor apraksi
- Kişilik:** Kayıtsız, irritabl
- Psikiyatrik:** Bazen hallusinasyon
- Motor:** Yerinde duramama, sürekli dolanma
- EEG:** Posterior yavaşlama
- BT/MR:** Normal veya ventriküler dilatasyon, sulkus genişlemesi
- SPECT:** Bilateral pariyetal ve frontal hipoperfüzyon

**EVRE III (8-12 yıl)**

- **Entellektüel fonksiyonlar:** İleri derecede bozuk
- **Motor:** Ekstremiter rigiditesi, fleksiyon postürü
- Sfinkter:** İdrar, gaita enkontinansı
- EEG:**Diffüz yavaş
- BT/MR:** Ventriküler ve sulkus genişlemesi
- SPECT:**Bilateral pariyetal, frontal hipoperfüzyon

**2.2.b. Frontal lob demanslarda klinik tablo**

İngiltere (Neary ve ark 1988) ve İsveç'ten (Brun ve ark 1987) birbirinden bağımsız iki yazar grubu, ağır apati ile disinhibisyon arasında değişen yelpaze içinde huy değişmesi, somut ve stereotipik konuşma, normal fizik bakı, normal

EEG, frontal lob disfonksiyonu düşündüren nöropsikolojik defisitler ve dinamik incelemelerde frontal lobda hipoperfüzyonla giden frontal lob sendromu tablosunu, non-Alzheimer tip frontal lob demans (**Gustafson ve ark 1990**), frontal lob tipi demans (**Neary ve ark 1988**), frontal lob demans (**Jagust ve ark 1989**), ayrımlatıcı histolojik özellikleri göstermeyen demans (**Knopman ve ark 1990**) ve frontal lob dejenerasyon (**Miller ve ark 1991**) adlarıyla tanımladılar. Tüm bu sendromlarda ortak olan nokta hastaların demansı ortaya çıktığı zaman bellek ve görsel-uzaysal yeteneklerinin görece korunmasıdır. Psikiyatrik tablo değişkendir, bazı hastalarda depresyon, mani, perseküsyon düşünceleri hastalığın ortaya çıkışından önce görülür (**Gustafson ve ark 1987, Neary ve ark 1988**). Klinik araştırmalar frontal lob kliniğinin diğer lob sendromlarından kolayca ayırt edilebildiğini söylemektedir (**Miller ve ark 1991**). FLD hastalarının %16'sında ayrıca motor nöron hastalığı saptanmıştır (**Yener ve ark 1994**). Hastalarda açık entellektüel yıkım ortaya çıkmadan yaklaşık 2 yıl önce davranış değişiklikleri görülmüştü. Bunlar arasında, içe kapanma, ağır apati, majör depresyon, psikoz, yargılama bozukluğu, disinhibisyon, iritabilite sayılabilir. Disinhibisyon, uygunsuz hareketler veya sözler şeklinde olabilir. AH'nda da disinhibisyon görülse de hastalığın ilk belirtilerinden değildir. Sosyal kontrol kaybı ve yargılama bozukluğu bir arada olduğu zaman hastalarda işyerinde amirlerine karşı uygunsuz karşı gelme, çevredekilere seksüel imalarda bulunma, dükkanlardan malzeme aşırma gibi hareketler nedeniyle yargı kurumlarıyla karşı karşıya gelme söz konusudur. Bu belirtilerden sonra bellek bozukluğu, organizasyon bozukluğu görülür, ancak yine de klasik mental testlere, örneğin MMSE'ye bunlar yansımaz (**Miller ve ark 1991**). **Cummings ve arkadaşları (1987)** Pick hastalığı olan 5 olguda ve **Gustafson (1990)** FLD olgularından % 40'nda Klüver-Bucy sendromundan söz etmişlerdir. **Miller ve arkadaşları (baskıda)** ise Klüver-Bucy diye tanımlanan, hiperoralizm, hiperseksüalizm, hipermetamorfosisle giden bu tabloda hiperseksüalizm değil tam tersine hiposeksüalizm olduğunu, ancak disinhibisyon sonucu bunun yalnız sözel olduğunu savunmuşlardır. Söz konusu triadın anterior temporal lob etkilenmesine değil, FLD'de görülen reseptör düzeyinde serotonin eksikliğine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Henüz FLD'e ait klinik kriterler geliştirilmiş değildir, ancak Baldwin ve Förstl tarafından önerilen kriterler Tablo 2.9'da, AH'den farklılıkları Tablo 2.10'da, FLD de 3 evreye ayrıldığına, klinik özellikleri Tablo 2.11de özetlenmiştir.

**Tablo 2.9. Frontal lob demans kriterleri\*****KLİNİK AÇIDAN**

- Sosyal davranışlarda ilerleyici bozulma ve/veya
- Kişilikte yavaş seyirli bir değişme
- Nöropsikolojik incelemelerde sınırlı frontal lob disfonksiyonu
- Normal nörolojik bakı veya yalnız primitif refleksler

**ANATOMİK AÇIDAN**

- SPECT'te anterior hemisfer bozuklukları
- Bölgesel kan akımının Xenon inhalasyonu taramasında frontal hemisferlerde fokal olarak azalması

**DESTEKLEYİCİ (ancak koşul olmayan) BELİRTİLER**

- Başlangıç yaşı 50'lerin ortası
- Birinci dereceden yakınında benzer bir hastalık
- Normal EEG
- BT/MR'da seçici fronto-temporal atrofi
- Atipik geç başlangıçlı depresyon, mani, veya psikoz

\*Baldwin ve Förstl'ün önerdiği henüz kliniko-patolojik değeri saptanmamış kriterler (Baldwin B, Förstl H. Pick's disease-101 years on, still there, but in need of reform. *British Journal of Psychiatry* 1993, 163: 100-104).

**Tablo 2.10. AH ve FLD'yi birbirinden ayıran özellikler (Cummings ve Benson 1992)**

<b>AH</b>	<b>FLD</b>
Erken amnezi	Amnezi daha geç
Erken akalkuli	Erken dönemde hesaplama korunur.
Görsel-uzaysal yeteneklerin kaybı erken	Görsel-uzaysal yeteneklerin kaybı geç
Kişilik değişimi geç	Kişilik değişimi erken
Klüver-Bucy geç	Klüver-Bucy erken
Lisan: Palilali, logokloni	Stereotipik konuşma
Konvülsiyon daha sık	Konvülsiyon nadir

**Tablo 2.11. Pick hastalığının 3 aşamasında klinik özellikler**

Evre 1. (Başlangıçtan sonraki 1-3 yıl)

- Kişilik: Kaygı ve utanç kaybı
- Yargılama: Bozulmuş
- İşlerini yürütme: Planlama ve soyutlama bozukluğu
- Bellek: Görece korunmuş
- Görsel-uzaysal yetenek: Görece korunmuş
- Lisan: Normal veya semantik anomni
- Hesaplama: Görece korunmuş
- Klüver-Bucy: Bazı öğeleri bulunabilir.
- Motor sistem: Normal

EVRE 2: (3-6. yılda)

- Lisan: Sözel stereotipi, anlama bozulur, afazi başlar
- Bellek: Görece korunmuş
- Görsel-uzaysal yetenek: Görece korunmuş
- Yargılama: Bozukluğu artar.
- İşleri yürütme: Bozukluğu artar.
- Motor sistem: Görece normal

EVRE 3. (6-12.yıl)

- Lisan: Mutizm veya anlaşılmaz
- Bellek: Bozulmuş
- Görsel-uzaysal yetenek: Bozulmuş
- Kognitif işlevler: İleri derecede bozulmuş.
- Motor: Ekstrapiramidal ve/veya piramidal belirtiler

## 2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI VE FRONTAL LOB DEMANSTA NÖROPATOLOJİK ÖZELLİKLER

### 2.3.a. Alzheimer hastalığında nöropatoloji:

Alzheimer hastalığında makroskopik olarak beyin ağırlığı azalmıştır (kadınlarda 1000-1510 gram, erkeklerde 1250-1300 gram arasındadır). Olguların yarısından çoğunda jeneralize atrofi görülür, atrofi özellikle temporal kıvrımlar ve hippokampusta, paryetal bölgelerde en belirgindir. (Tomlinson ve ark 1970, Brun ve ark 1976) (Şekil 2.3). Mikroskopik olarak senil plaklar ve nörofibril yumakları bulunur. Yanısıra, seçici nöron kaybı, nöron atrofisi, granülovaküoler dejenerasyon (nöron gövdesindeki küçük sitoplazmik boşluklara gümüş boyalarını tutan anormal granüllerin yerleşmesi), Hirano cisimleri (nöron gövdesinin yanında uzanan çomak şekilli eozinofilik yapılar) da izlenebilir. Senil



plaklar gümüş boyası ile boyanır ve çoğu kez kapiller çevresinde yerleşirler (**Alaluzoff 1992**). Plakların yerleşimi korteksin II ve III. katmanlarında fazladır. Alzheimer hastalığındaki bellek bozukluğunun özellikle bu katmanlarda yer alan afferent liflerin etkilenmesiyle gelişen deafferentasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (**Hyman ve ark 1984**). Nörofibriller hücre içi transportu ve hücre sağlamlığını sağlayan proteinlerdir. Nörofibril yumakları, anormal intrasitoplazmik argentofilik nörofibril kitlesinden oluşur ve çoğu kez nöritlere doğru uzanım gösterirler. Yumakları oluşturan nörofibriller çifte sarmallı fibrillerden oluşur ve bunların dejenerasyon uğraması özellikle yerleşim yerleriyle bağlantılıdır, örneğin hippokampus, parahippokampal girus, amigdala, Meynert ve rafe çekirdekleri özellikle bu değişime açıktır. Demans progresyonu ile plak ve yumakların artış korrelasyon gösterir (**Alaluzoff 1992**). Nöron kaybı ve atrofi (**Neary ve ark 1986**) ve senil plak sayısı demans şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (**Tomlinson ve ark 1970**). Bir başka grup çalışmacı ise AH'nin süresi ve ağırlığı ile senil plakların değil, nörofibril yumaklarının ilgili olduğunu belirtmiştir (**Arriagada ve ark 1992**).

Alzheimer hastalığıyla ilgili bir klinikopatolojik çalışmada klinik NINCDS-ADRDA kriterlerine göre belirlenmiş 142 probabl AH olgusunun nöropatolojik incelenmesinde olguların % 91'i kesin veya probabl AH, %2 possibl AH, % 2'si vasküler demans, 1'er olgu da kortikonigral dejenerasyon, progresif supranükleer palsi, Pick hastalığı, lobar atrofi, normal beyin, bilinmeyen etiyojili kortikal dejenerasyon olarak değerlendirilmiştir. Kesin AH'li olguların % 23'ünde eşlik eden Parkinsoniyen patolojik değişiklikler, % 34'nde eşlik eden serebrovasküler hastalık bulunmuştur. Alzheimer hastalığı için öne sürülen nöropatolojik kriterler Tablo 2.12 ve 2.13'de gösterilmiştir (**Mirra ve ark 1991**).

AH'nin histopatolojik özellikleri arasında çok sayıda nörofibriler yumak ve senil plak yer alır. Nöronörofibriler yumaklar immunohistokimyasal yöntemlerle boyanan tau proteini ve ubiquitin; senil plaklar ise, ortadaki amiloid yapının içinde  $\beta$  veya A4 peptid denen amiloidimsi proteini içerir. Amiloid  $\beta$  proteinin nereden kaynaklandığı henüz bilinmemektedir. Ancak daha büyük bir protein olan Amiloid Prekürsor Protein (APP)'in bir ucunun anormal proteolitik bir süreç sonucu ayrılması ile oluştuğu sanılmaktadır. APP'nin yalnız nöronlar değil glialar hatta nöral olmayan dokular tarafından da üretildiği saptanmıştır. Kısaca,  $\beta$  proteinin yerel nöronlardan mı, glialardan mı yoksa beyin dışı yapılardan kan yoluyla beyne gelip burada patolojik sürece uğradığı bilinmemektedir.  $\beta$  protein yalnız AD'de değil, Down sendromunda, Parkinson hastalarında, Huntington

hastalarında, progresif supranükleer palside, progresif afazi, frontal lob demansta ve 65 yaş sonrasında bazı normal bireylerde de görülebilir. Ancak bu kişilerde diffüz  $\beta$  protein görülse de bunlar senil plaklarla ilişkili değildir (**Mann ve ark 1992**). Bu bulgular dışında immunohistokimyasal yöntemlerle Alzheimer hastalığında sinaptik aralıkta ultrastrüktürel değişiklikler (**Fadiloğlu 1970**) ve hipokampus-dentat girusta sinaptik kayıp olduğu bulunmuştur, ancak sinaptik değişikliklerin primer olmadığı, nöron kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir (**Hamos ve ark 1989**).

**Şekil 2.3. Alzheimer hastalığında görülen kortikal atrofi diffüzdür (Okazaki ve Scheithauer 1988)**



**Tablo 2.12. Yaşa bağlı plak skorları (Mirra ve ark 1991)**

Ölüm yaşı	Plak sıklığı*			
	Hiç yok	Seyrek	Orta	Sık
50 yaşın altı	0	C	C	C
50-75	0	B	C	C
75' in üstü	0	A	B	C

\*Maksimum tutulmuş gösteren frontal, temporal veya paryetal korteks kesitlerine göre  
Yukarıda belirtilen harflerin anlamı şöyledir:  
0 = Alzheimer hastalığının hiçbir histolojik belirtisi yoktur.  
A = Histolojik belirtiler Alzheimer hastalığının kesinlik taşımayan kanıtlardır  
B = Histolojik belirtiler Alzheimer hastalığını düşündürür.  
C = Histolojik belirtiler Alzheimer hastalığının kesin kanıtlardır

**Tablo 2.13. Alzheimer hastalığında CERAD nöropatolojik tanı kriterleri (Mirra ve ark 1991)**

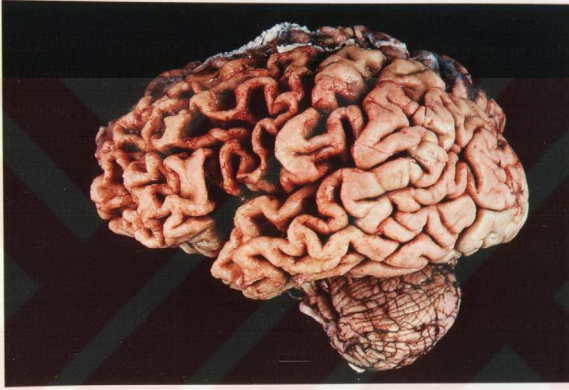
NORMAL  (Seçeneklerden birisini seçiniz)	<p><b>a:</b> Alzheimer'in histolojik belirtisi yok (0 skor), klinik demansı yok, demansa neden olabilecek diğer nöropatolojik lezyonları yok.</p> <p><b>b:</b> Plak skoru "A", ve klinik demans öyküsü yok</p> <p><b>c:</b> Demans öyküsü var ama demansa neden olabilecek hiçbir nöropatolojik lezyon yok.</p>
KESİN	Plak skoru "C", ve demans öyküsü var, demansa neden olabilecek nöropatolojik lezyon var veya yok.
PROBABL	Plak skoru "B", ve klinik demans öyküsü var, demansa neden olabilecek nöropatolojik lezyon var veya yok.
POSSİBL  (Seçeneklerden birisini seçiniz)	<p><b>a:</b> Plak skoru "A", ve klinik demans öyküsü var, demansa neden olabilecek nöropatolojik lezyon var veya yok.</p> <p><b>b:</b> Plak skoru "B" veya "C", ama klinik demans öyküsü yok</p>

### 2.3.b. FLD'de nöropatoloji

Frontal lob demans, Pick hastalığını da kapsayan bir terimdir. Frontal lob demans yaratabilen diğer hastalıklar arasında Pick hastalığı, ALS - frontal lob demans kompleksi, progresif subkortikal gliosis, ayırt ettirici histolojisi olmayan kortikal demans sayılabilir (Tablo 2.14). Yüzelli ardışık demans olgusunun patolojik sonuçlarının değerlendirildiği bir seride, tüm olguların %12 sinin frontal tip demans özellikleri gösterdiğini, bunların yalnız 1/5'nin Pick hastalığının histolojik özellikleri (Pick cismi ve balonlaşmış hücreler) bulunduğu; 4/5'nde dokuda nöron kaybı, süngerleşme gibi özgül olmayan değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (Brun ve ark 1990). Bu olgularda ortak nokta, seçici frontal ve ön temporal lobar atrofidir (Neary ve ark 1993), limbik yapılar görece az etkilenmiştir. Pick cismi görülenlerde, frontal lobların özellikle bazal kısımları tutulmuş, temporal lobun 1/3 ön kısmı ve striat çekirdekler de etkilenmiş, senil plaklar, yumaklar, amiloid anjyopatiye rastlanmamıştır. Öte yandan Pick hastalığı

histolojik özelliklerini taşımayan ancak yine de fronto-temporal atrofi ile seyreden olgularda temporal lobların uçları en çok etkilenmiş, striat bölge ve bazal temporo-limbik yapılar daha az etkilenmiştir. Bu ikinci grupta da plaklar, yumaklar, amiloid anjiyopati bulunmadığı gibi Pick cisimi, balonlaşmış hücreler de bulunmamıştır. Atrofi Pick hastalığındakine göre daha ılımlıdır. Frontal korteks atrofisi son derece keskin sınırlıdır ve nöron sayısı çok azalmıştır. Beyaz cevherde gliozis, astrositozis ve moleküler katmanın tümüyle kaybı söz konusudur (Brun ve ark 1990) (Tablo 2.15).

**Şekil 2.4.** FLD'de AH'dekinden daha keskin bir atrofi frontal ve anterior temporal bölgeyi tutar (Okazaki ve Scheithauer 1988)



**Tablo 2.14.** Fokal fronto-temporal atrofi yaratan hastalıklar (Brun ve ark 1990)

Hastalık	Lobler tutuluş	Histopatolojisi
Pick hastalığı	Frontal/temporal	Pick cisimleri
Non-Alzheimer tip frontal lob demans	Frontal/temporal	Nonspesifik nöronal dejenerasyon
Progresif subkortikal gliozis	Frontal/temporal	Beyaz cevher gliozisi
ALS-demans	Frontal	Nonspesifik nöronal dejenerasyon
Primer progresif afazi	Sol frontal başlangıçlı	Spongiform veya Alzheimer tipi değişiklikler

**Tablo 2.15. Dejeneratif kortikal demanslarda patolojik anatomi (Gustafson ve ark 1990)**

	<b>Alzheimer H.</b>	<b>Pick tipi FLD</b>	<b>Pick olmayan FLD</b>
<b>*Dejenerasyona uğrayan bölge</b>	paryeto-temporo- limbik	fronto-bazal- temporal	frontal konveksite (ön temporal)
<b>*genel görünüm</b>	diffüz, hafif-ağır atrofi	keskin sınırlı, ağır atrofi	diffüz, hafif atrofi
<b>*singulat girus</b>	arka bölümü	ön bölümü	ön bölümü
<b>*Striat bölge</b>	(+)	++	+
<b>*Pick cisimleri</b>	-	+	-
<b>*Plak &amp; yumaklar</b>	+	-	-
<b>*Amiloid anjiopatii</b>	+	-	-

## 2.4. Alzheimer hastalığı ve FLD'de nörokimyasal değişiklikler

Günümüzde nörokimyasal çalışmaların temel amacı hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen eksik maddeyi saptayıp eksikin yerine konulmasıdır. Alzheimer hastalığı için de şu anda en geçerli tedavi yöntemi budur. Temmuz 1993'te A.B.D.'nde tarihinde ilk kez, Ulusal Besin ve ilaç Denetleme Kurulu (FDA) Alzheimer hastalığında kullanılmak üzere bir ilaca onay vermiştir. Bu ilaç, Tetra hidro amino akridin veya kısaca Tacrine, bir anti-kolin esteraz inhibitörüdür. Söz konusu ilaç ilk kez yararlı olduğu bildirilmesinden (**Summers ve ark 1986**) sonra geniş AH serilerinde 1 yıl denenmiş ve olguların 1/3'nde günlük işlevlerde yarar görüldüğü, 1/3'de ilerleme olmadığı, 1/3'nde ise hastalığın gidişine etkili olmadığı bildirilmiştir (**Davis ve ark 1992**).

Alzheimer hastalığında en büyük nörokimyasal kayıp kolinerjik sisteme ait ve senil plak ve yumak sayısı ile kolin asetil transferaz düzeyinin azalması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**Neary ve ark 1986**). Yanısıra serotonin, noradrenalin, somatostatin de azalmıştır. Dikkati çeken nokta kaybın genellikle presinaptik bölgede olmasıdır.

Bazal önbeyin kolinerjik sistem primatlarda Ch 1-4 sistemi diye adlandırılır: Ch 1, medyal septumdaki kolinerjik nöronları, Ch 2-3, Broca'nın diagonal bandı, Ch 4

ise, Meynert çekirdeği olmak üzere. Bu bölgelerde yoğun kolin asetil transferaz (ChAT) ve asetil kolin esteraz (AChE) aktivitesi gözlenir. Ch 1-2 fimbria-forniks yoluyla hippokampus, Ch 4 ise amigdala ve medyal neokortekse (septum ve singulum) ve dorsolateral neokortekse projekte olurlar. Ch 4 neokorteks kolininin %70'ni tek başına sağlar. Meynert çekirdeğinin AH'nda bozulduğunu **Whitehouse ve arkadaşları (1981)** bildirmişlerdir. Ch 1-4 sisteminin fizyolojik fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamışsa da kortikal aktivasyonda önemli bir yer tuttuğu sanılmaktadır. Beyinsapında motor olmayan 2 grup kolinerjik nöron vardır: ilki, pedunkülo-pontin tegmental çekirdek, ikincisi lateral dorsal tegmental çekirdek. Bunlar temel olarak diensefalik yapılara projekte olurlar. Alzheimer hastalığında Ch 1-4 sistemi disfonksiyonu olur. Bu, ChAT aktivitesinin ileri derecede azalması ile gösterilmiştir. Buradaki azalma kolinerjik sistemdeki nöron kaybı ile açıklanamayacak denli büyük bir kayıptır. Kolinerjik nöronlarda dikkati çeken sayısal azalmadan çok boyutlarındaki küçülmüştür. Bu nedenle kolinerjik nöronlarda disfonksiyon düşünülmektedir (**Price ve ark 1985**).

Somatostatin, 24 aminoasitli bir transmitter olup ön beyin, striatum, amigdala, hippokampus, neokortekste üretilir. Kortekse uygulandığında büyük piramidal hücrelerin ateşlenmesini artırır. AH'nda bazı olgularda çok ağır biçimde etkilendiği görülür. Plak ve yumaklarla somatostatin düzeyleri negatif korrelasyon gösterir (**Price ve ark 1985**).

Kateşolaminerjik nöronlardan noradrenerjik sistem AH'nde etkilenmişken dopaminerjik sistem ileri evrelerde olan hastalar dışında etkilenmez. AH'de noradrenalin kaynağı olan locus ceruleus'da nöron sayısı azalır, noradrenalin düzeyi düşer, ayrıca noradrenalin sentezleten dopamin  $\beta$ -hidroksilaz aktivitesi azalır (**Cross ve ark 1986**).

AH'de serotonerjik sistemde de kontrollere göre anlamlı düşmeler gözlenir (**Francis ve ark 1985**). Postsinaptik serotonerjik reseptörlerde azalma bildirildiyse de (**Cross ve ark 1986**), Francis ve arkadaşlarının (1985) çalışmasına göre AH'nda serotonin düzeyinde azalma yalnız temporal bölgededir, frontal bölgede normaldir, temel bozukluk presinaptik bölgede, raphe çekirdektedir, postsinaptik reseptörler görece korunmuştur (**Francis ve ark 1993**).

Öte yandan Pick hastalığında, biyokimyasal olarak AH'ndan farklı sonuçlar elde

edilmiştir. Presinaptik kolinerjik eksiklik, Pick hastalığında görülmez, çünkü ChAT Pick hastalığında normal düzeylerde, hatta tutuluşun fazla olduğu fronto-temporal bölgelerde normallere göre artmıştır (**Hansen ve ark 1988**). **Sparks ve Markesbery (1991)** Pick hastalığında azalmış serotonin reseptör bağlanması karşılık ChAT veya AChE aktivitesinin yalnız Meynert çekirdeğinde azaldığını ama diğer bölgelerde normallerden farklı olmadığını belirtmişlerdir. **Francis ve arkadaşları (1993)** da benzer görüştedir, yaptıkları reseptör çalışmalarına göre presinaptik kolinerjik kaynaklar normal veya artmış olabilir, ama postsinaptik bölgede reseptörlerde azalma vardır. Bu çalışmacıların AH ile FLD hastalarının kimyasal olarak karşılaştırmalarını yansıtan tablo aşağıda sunulmuştur (Tablo 2.16).

**Tablo 2.16. AH ve FLD'de nörokimyasal değişiklikler**

Transmitter	Yeri	AH	FLD
Kolin	Presinaptik	Azalmış	Normal
Kolin	•Postsinaptik (=reseptör)	Normal	Azalmış
Serotonin	•Presinaptik	Azalmış	Normal veya artmış
Serotonin	•S2 dışı reseptörler	Normal	Azalmış
Serotonin	•S2 reseptörü	Azalmış	Normal
Dopamin	Presinaptik	Normal	Normal veya artmış
GABA	Postsinaptik	Normal	Normal
Somatostatin	dokuya salınımı	Azalmış	Artmış
Noradrenalin	dokuya salınımı	Azalmış	Azalmış

## 2.5. LABORATUAR İNCELEMELER

### 2.5.a. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS):

Demanslı olguların reversibl demans tiplerinden ayrılmanması için BBT veya MRG gereklidir. Böylece hidrosefali, hematomlar, neoplazik oluşumlar, vasküler olaylar rahatlıkla dejeneratif demanslardan ayrılmanabilir. Bunun yanısıra, görüntüleme yöntemlerinin dejeneratif demanslarda katkısını saptamak amacıyla yapılan çalışmalar vardır. Bu konudaki ilk çalışmalar bilgisayarlı tomografi (BT)

ile yapılmıştır. BT çalışmalarında beyin kantitatif indekslerinin, özellikle beyin / ventrikül oranının (**Brinkman ve ark 1981**) veya ventrikül alanları ölçümlerinin (**Damasio ve ark 1983**) demans hastalarını normal kontrollerden ayırt etmede yardımcı olabileceği öne sürülmüş, ancak normal grup değerleriyle çakışabilen bu değerler pratikte çok fazla taraftar toplamamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dönemindeki kantitatif çalışmalar ise daha iddialı sonuçlar vermiştir. Hippokampus hacmini ölçen bir çalışmada Alzheimer demanslı olguların %85'i yalnız bu MRG ölçümleriyle tanınmıştır (**Jack CR ve ark 1992**). Yine çok benzer bir çalışmada Alzheimer hastalığında hipokampus ve parahippokampal atrofının mental test skorları ile orantılı olduğu bildirilmiştir (**Kesslak ve ark 1991**). Yedi Tesla gücündeki bir MRG aygıtıyla yapılan mikroskopik görüntüleme çalışmasında ise hipokampus kesit alanının kontrollerdekine göre % 31 oranında azaldığı, ve daha sonra bu alanda nörofibril yumak ve senil plak sayımları yapıldığında MR'da görülen hipokampal kesit alanının senil plak değil yumak sayısı ile orantılı olduğu bulunmuştur (**Huesgen ve ark 1993**). Bu sonuç Tomlinson ve arkadaşlarının 1970'deki nöropatolojik çalışmasıyla senil plak sayısının nörofibril yumakları gibi atrofiyle orantılı olduğunu söylemeleri açısından uyumlu değildir, ancak daha yeni kantitatif nöropatolojik çalışmalar bu mikroskopik MR çalışmasıyla uyumludur (**Arriagada ve ark 1992**). Erken AH olgularında yapılan volümetrik MR incelemelerinde ise farklı sonuçlar verilmiştir. Bu iki çalışmadan birinde erken evredeki olgular için amigdala atrofisinin en az değişken indeks olduğu (**Cuénod ve ark 1993**), ikinci çalışmada ise hipokampus ve lateral ventrikül temporal boynuzunun hacimleri lineer olarak kombine edildiğinde erken AH hastalarının kontrollerden % 100 ayırt edilebildiği, ancak amigdala atrofisinin erken evrede istatistik anlama ulaşacak denli farklı olmadığı belirtilmiştir (**Killiany ve ark 1993**). Öte yandan demansta, MRG'deki sinyal bozukluklarıyla ilgili bir çalışmada yaşlı normallerde periventriküler lezyonların % 89'nda, subkortikal lezyonların ise %39'nda görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu lezyonların alanının Alzheimer hastalarında kontrollere göre daha fazla olduğu (özellikle periventriküler halo), vasküler demansta ise hem kontrollerden hem de Alzheimer hastalarından daha fazla olduğu bildirilmiştir. Stroklı olup da demanssı olmayan hastalar ile vasküler demansı olan hastaların MR'ları karşılaştırıldığında, kortikal lezyonların, subkortikallere göre daha fazla demansa yol açtığı; toplam enfarkt alanının demanslı grupta daha fazla olduğu; sol hemisferik lezyonların sağda yerleşenlere göre 8 kez daha fazla demansla ilgili olduğu bulunmuştur (**Liu ve ark 1992**).



Demansların ayırımında henüz emekleme aşamasındaki yeni bir yöntem manyetik rezonans spektroskopidir (MRS) (**Chang ve ark 1994**). Bu yöntem özellikle bir maddenin içindeki bir molekülün düzeyini saptama amacıyla kimya alanında 1940'lerden beri kullanılmaktadır. MRS'nin in vivo kullanımı 1990'larda başlamıştır. MRS, salt görüntü özellikleriyle birbirinden ayırt edilemeyen beyin tümörleri (örneğin gliom) ve enfeksiyonların (örneğin toksoplazmanın) ayırt edilmesinde lezyon alanındaki kimyasal ortam içeriğini saptayarak katkıda bulunur (**Murphy ve ark 1993**). Demansiyel hastalıklarda kullanımı yaygın değildir, ama yapılan çalışmalar umut vericidir. MRS'de kontrollerle karşılaştırılan AH olgularında, bir nöron belirteci olan n-asetil aspartat (NAA)'ın düşük olduğu, ama miyoinozitolün yüksek olduğu bulunmuştur. Miyoinozitol yüksekliğinin AH'nda inozitol polifosfat messenger yolu bozukluğuna bağlı, NAA azlığının da nöron kaybına sekonder olabileceği öne sürülmüştür (**Miller ve ark 1993**).

Yakın gelecekte görüntüleme yöntemlerinde kantitatif çalışmaların ve rezolüsyonun giderek artışı yanısıra bilgisayarlar yardımıyla SPECT gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle süperpoze edilmesi kognitif fonksiyon bozukluklarını anlamamıza yardımcı olacaktır.

### 2.5.b.SPECT:

Demansiyel sendromlarda beyin kan akımında azalmanın 1948'lerde Kety ve arkadaşları tarafından gösterilmesinden sonra bu konudaki çalışmalar günümüze dek süregelmiştir. 1950'lerdeki ilk uygulamalarda, bir soy gazın, örneğin Kriptan, inhalasyonundan hemen sonra karotis arteri ve juguler venden eşzamanlı ölçümü esasına dayanan bir yöntem kullanılmıştır . Bu inert gazlar hücre içine girer, bir süre orada hapsolür, ama metabolize olmadan çıkar. Böylece, beyin perfüzyonu venöz kan ve arteriyel kandaki yoğunluk farkından hesaplanabilir. Daha sonraları 1980'lerde bilgisayarlı tomografik yöntemlerin de katkısıyla radyoaktif madde ile işaretli bu maddelerin beyinde dağılımını saptamak olanaklı hale gelmiştir. En yaygın olarak kullanılan iki izotop tipi, kalitatif sonuçlar veren HMPAO-Technetium<sup>99</sup> ve kantitatif beyin akımını veren Xenon-133 gazıdır. Beyin kan akımını demansiyel sendromlarda ilk kullananlardan biri **Hachinski ve arkadaşlarıdır (1975)**. Çalışmalarında ortalama kan akımının MID'de kontrollerdekinden az, ancak primer demans grubunda kontrollerden farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Ancak 1980 sonrası sofistike yöntemlerle bunun doğru olmadığı gösterilmiş ve SPECT

demansiyel tabloların ayırımında büyük bir rol üstlenmiştir. Patolojik olarak tutulan anatomik bölgeler ile SPECT'te gözlenen hipoperfüzyon alanları uyumludur. Roth'un 1979'da güzel bir tekerleme ile ortaya koyduğu gibi "dead cells tell no tales" ölü hücreler hiçbir hikaye anlatmaz. Örneğin ılımlı Alzheimer hastalığı (AH) olgularında beyin kan akımı (BKA) tipik olarak bilateral temporo-paryetalde azalmışken, bazen bu paterne frontal bölgenin hipoperfüzyonunun da katıldığı gözlenir (**Rogers ve ark 1986, Cohen ve ark 1986, Costa ve ark 1988, Montaldi ve ark 1990**). Öte yandan, subkortikal yapılarda kontrollerden farklılık yoktur (**O'Brien ve ark, 1992**) ve oksipital lobun görece korunması söz konusudur (**Montaldi ve ark 1990**).

Normal yaşlanma sırasında da bazı BKA değişiklikleri görülür. **Waldemar ve arkadaşlarına (1991)** göre global SKA değişikliklerinin ancak %30'u yaş, cinsiyet, atrofi gibi nedenlere bağlanabilir, bunun ötesindeki değişimler patolojiktir. Bu çalışmacılara göre frontal lob aktivitesi ilerleyen yaşla koşut olarak azalma gösterir. Unutulmaması gereken bir diğer nokta SPECT'te paryeto-temporal hipoperfüzyonun Alzheimer hastalığına özgül olmamasıdır. Bu paterni Parkinson hastalığı, uyku apne sendromu, hipoksik kortikal enfarktılarda, frontal lob hiperperfüzyonunun görüldüğü frontal epilepsili olgularda yalancı-temporo-paryetal hipoperfüzyon olarak görmek de olasıdır (**Miller ve ark 1990**).

FLD'de ise beyin kan akımının frontal ve anterior temporal lob bölgelerinde azaldığı gösterilmiştir (**Neary ve ark 1990, Miller ve ark 1991, Friedland ve ark 1993**). FLD'de SPECT incelemelerinde frontal perfüzyon azalması tanı için gerekli kriterlerdendir (**Miller ve ark 1990, Mendez ve ark 1993**). Ancak bu bulgunun özgüllüğü hala araştırılmaktadır. Bir SPECT ve histopatoloji incelemesinde frontal hipoperfüzyon gösteren üç hastanın birinde otopside erişkin poliglukozan cisim hastalığı, birinde multisistem atrofi, birinde ise olası Alzheimer hastalığı saptanmıştır (**Bonte ve ark 1993**). Bu özgüllüğü arttırmak amacıyla AH ve FLD hastalarında dopaminerjik D2 reseptör incelemeleri yapılmış ve D2 reseptörleri FLD'de frontal bölgede AH'dekinden daha az bulunmuştur. Yazarlara göre bu bulgu, FLD için frontal hipoperfüzyona göre daha özgüldür (**Frisoni ve ark 1994**).

Bu çalışmada ise SPECT perfüzyon paternlerinin AH ve FLD için özgüllüğünden çok KEEG ile korrelasyonu araştırılması planlanmıştır.

### 2.5.c. Elektroensefalografi (EEG):

Elektroensefalografi, bilgisayarlı tomografinin ortaya çıktığı 1980'lere değin nörolojide çok geniş kullanım alanı bulmuş bir tekniktir. Kolay ulaşılır olması ve ucuzluğu bu yaygınlıkta rol oynamıştır. Ancak yapısal lezyonların saptanmasında yeri günümüzde çok sınırlı hale gelmiştir. Fonksiyonel bozuklukları, örneğin epilepsiyi, tanımak için hala biricik yöntem olma özelliğini korumaktadır. Demansiyel sendromlarda tanıya katkısı da çalışılmıştır. Son yıllarda bilgisayar yardımıyla sayısal değerler verecek duruma getirilmiştir ve kantitatif EEG, beyin haritalaması gibi terimler EEG literatürüne girmiştir.

Rutin EEG'de değerlendirilen beyin elektriksel ritmi ait olduğu frekans gruplarına göre sınıflandırılır. Bunlardan yavaş dalgalar, saniyede 0-4 frekanslı delta ve 4-8 Hertz frekanslı teta'dan oluşur. Hızlı dalgalar ise 8-13 Hz frekanslı alfa ve 12-26 Hz frekanslı beta'dan oluşur. Beta dalgaları da beta-1 ve beta-2 diye ikiye ayrılır: beta-1, 12-18 Hz, beta-2 ise 18-26 Hz arasındaki dalgalardan oluşur. Bunun ötesindeki hızlı dalgalara gamma bandı adı verilir. Gamma bandının özellikle öğrenme ve bilgi işlemlerde önemli rol üstlendiği öne sürülmüştür (**Singer 1993**). Normal erişkin uyanıklık EEG'sinde hafif dalgalılık ve hiperventilasyon durumunda teta frekansında dalgaların ortaya çıkması dışında yavaş dalgalar görülmez (**Aminoff 1992**). EEG bozuklukları metabolik olaylardan, yapısal lezyonlara, epilepsilerden, enfarktlara ve demanslara uzanan bir yelpaze içinde çok değişik tablolarda izlenebilir.

Normal yaşlanmada da hafif EEG değişiklikleri görülebilir. Bunlar arasında en sık görüleni sol temporal bölgede asimetrik teta aktivitesidir (**Soininen ve Riekkinen 1992**). Ancak normal yaşlılarda görülen EEG yavaşlaması daha genç yaş grubuna göre anlamlı bir fark göstermez (**Giaquinto ve Nolfe 1986**). Çok yaşlı sağlıklı kontrollerde ise (84-98 yaş aralığı) intermitan temporal yavaşlama % 50 olguda görülür, posterior bölgenin pik frekansı ise 7-8 Hz arasında değişebilir (**Oken ve ark 1992**).

Alzheimer hastalığında EEG bozukluğunu ilk bildiren kişi 1932'de Hans Berger olmuştur (**Fenton 1986**). O günden günümüze birçok EEG çalışması yapılmıştır. Demansiyel tablolarda, özellikle de AH'nda görülen EEG değişiklikleri normal kontrollerden farklılıklar gösterir. Bu farklar kısaca şöyle özetlenebilir:

1. Zemin ritmi değişiklikleri: Posterior dominant ritim (alfa) yavaşlar. Diffüz delta ve teta aktivitesi artar. Düşük voltajlı hızlı aktivitede azalma olur (**Letemendia ve Pampiglione 1958, Coben ve ark. 1983, Duffy ve ark. 1984, Penttilä ve ark.1985, Visser ve ark. 1985, Brenner ve ark. 1986, Breslau ve ark 1989, Maurer ve Dierks 1992**).

2. Fotik stimulusa yanıt azalır. Hızlı (18/sn den fazla) fotik uyarana EEG yanıtı % 81'nde kaybolur. Kontrollerde ise bu oran %34'tür (**Fenton 1986**).

3. Paroksizmal bozukluklar, bifrontal delta epizodları, sharp dalgalar. Bifrontal delta aktivitesi normal kontrollerde görülebilirse de demanslı olgulardan 10 kez daha az sıklıkta karşılaşılr (**Fenton 1986**).

AH'nda diğer demans tiplerinden EEG farklılığı şöyle özetlenebilir:

1. Vasküler demans (VaD): Bu grupta asimetri görülmesi, lokalize yavaş dalgaların varlığı daha sıktır (VaD'da %72, AH'nda %19). Alfa ritmiyle 3 kez daha fazla sıklıkta karşılaşılr. Teta-delta foküsü 5 kez daha sıktır. AH'ndaki yavaşlama daha diffüzdür (**Fenton 1986**).

2. Jakob-Creutzfeldt (J-C): Üçte bir olguda karakteristik EEG değişiklikleri görülmez. Bir kısmında yalnız hafif jeneralize zemin ritmi yavaşlığı görülür. Ancak bu çoğu kez bir hemisferdedir, hatta fokaldır. Bazı hastalarda ise özgül görünümlü trifazik, her yarım veya 1 saniyede ortaya çıkan jeneralize periyodik sharp dalgalar görülür. Bu dalgalar önce unilateral olup sonradan jeneralize hale gelebilir (**Fenton 1986**).

3. Huntington hastalığı: 10 mikrovolttan daha düşük voltajlı EEG özgüldür. Ancak bu EEG bulgusu istemdişı hareket ve demansın ortaya çıkmasından sonra ortaya çıkar. O zaman bile olguların ancak 1/3'nde görülür (**Fenton 1986**).

4. Depresyon: Olguların delta ve teta miktarında artış görülmez, ama demanstakine benzer olarak orta hat çevresinde beta azalması görülür (**Brenner ve ark 1986**). KEEG demans, depresyon ayırımında yararlıdır (**Nuwer 1988**).

5. Frontal lob demans: EEG normalliği FLD'da AH'dan daha sık rastlanır bir bulgudur, bu olguların % 57-79'unda EEG normal bulunabilir (**Swain ve ark 1959, Johannessohn ve ark 1979, Gustafson ve ark 1990**). FLD'nin bir

alt grubu olarak ele alınan Pick hastalığında genel yavaşlama AH'dekinden daha hafif olarak izlenir (**Gordon ve Sim 1967**).

**Stigsby ve arkadaşları (1981)** FLD'de ilk kantitatif EEG sonuçlarını veren yazarlardır. Bu çalışmada 4 Pick hastasında posterior dominant ritmin korunduğu, paryetal bölgedeki yavaş dalgalarda artış olduğu belirtilmiştir. EEG bozukluğu ile klinik ağırlık derecesi ilgisizdir (**Johannesson ve ark. 1979**). Oysa ki AH'de klinik ağırlık ile EEG bozukluğu arasında korrelasyon vardır (**Johannesson ve ark 1979, Soininen 1982, Coben ve ark 1983, Penttilä ve ark 1985, Brenner ve ark 1986, Szeliés ve ark 1992**).

AH'nda erken evre demanslı olguların %37 (**Jordan ve ark 1989**) ile 50'sinde; orta ve ağır demanslı olguların %96'sında EEG bozuk bulunmuştur. Erken evrede EEG bozukluğu gösteren hastalarda ekstrapiramidal bulguların ortaya çıkma ve yataklı kurumlara gereksinim duyma riski yüksektir (**Helkala ve ark 1991**). Bu hastalar kolinerjik ilaç denemeleri için uygun hastalardır (**Soininen ve Riekkinen 1992**).

Kantitatif EEG ile yapılan çalışmalar rutin EEG ile yapılanlardan daha duyarlı sonuçlar verir (**Nuwer 1988**). Beyin haritalaması, yani renk veya ton skalası yapılarak topografik görüntü verilen yöntem (Brain mapping) ile ilgili çekinceler biraz daha fazladır. Beyin haritalarının diskriminant analizler (çok değişkenli-multivariate analizler) yapılmadan haritaların normal-anormal ayrımının yapılmaması gerektiğini, ancak beyin haritalarının bu analizleri yorumlamada kolaylık sağlayabileceği inancı yaygındır (**Lopes da Silva 1990, Nuwer 1988**).

Roy ve Sherrington 1890'da bölgesel kan akımının sinir sisteminin metabolik aktivitesi tarafından düzenlendiğini öne sürerler (**Baldy-Moulinier ve Ingvar 1968**). Beyin ritmik elektriksel aktivitesinin serebral metabolik aktiviteye bağlı olduğu düşünülürse EEG parametreleri ile bölgesel kan akımı arasındaki korrelasyonu araştırmak ilginç olabilir. Bu konu birçok çalışmacı tarafından incelenmiştir. İzole kedi beyinlerinde EEG frekans içeriği ile bölgesel kan akımı ölçümleri arasında pozitif korrelasyon olduğu gösterilmiştir (**Baldy-Moulinier ve Ingvar 1968**). Ancak AH'nda EEG değişiklikleri diffüzdür ve SPECT'te görülen hipoperfüze alanların dağılımıyla EEG değişikliği olan bölgeler arasında korrelasyon görülmez (**Gueguen ve ark 1991**). Ancak AH'nda genel delta aktivitesi ile kan akımına bakıldığında kolinerjik ilaç

uygulamalarından sonra delta aktivitesindeki azalmayla birlikte bölgesel serebral kan akımında artış bildirilmiştir (**Gustafson 1987**). Kronik dönemdeki serebral enfarktlarda ise, teta ve delta artışı serebral kan akımının azalması ile korrelasyon gösterir (**Nagata 1988**). Pick hastalığında ise ortalama frekans ile serebral beyaz cevher kan akımı arasında korrelasyon saptanmıştır (**Stigsby ve ark 1981**)



## BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Olgular, grupların oluşturulması:

Bu çalışmada olgular 3 grup altında incelendi. İlk grup, sağlıklı kontrol, ikinci grup Alzheimer hastalığı (AH), üçüncü grup frontal lob demansı (FLD) olan hastalardan oluşuyordu. Bu grupların yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, hastaların el dominansı, öğrenim durumu, MMSE, CDR skorlarını gösterir bilgiler Tablo 3.1'de, tüm olguların dökümü ise Ek 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1. AH ve FLD hastalarının özellikleri**

Özellik	Kontrol	AH	FLD
Olgu sayısı	27	26	13
Yaş ort ± St sapma	66.07 ± 6.64	74.8± 6.8	64.8 ± 5.1
Cinsiyet ( K/E)	15/27	12/14	6/7
*Başlangıç yaşı		70.6 ± 9.2	61.5 ± 6.9
†El dominans (sol/sağ)	2/25	1/25	3/10
♣CDR skoru	0	1.56±0.61	1.57±0.66
Öğrenim süresi (yıl)	14.5±4.5	13.2±3.4	14.8±4.4
**MMSE skoru	29.2	16.5	20.73

\*AH ve FLD arasında  $p < 0.003$  (öğrenci T testi)

†AH ve FLD arasında  $p < 0.05$  (Ki kare testi)

\*\*kontrol ve AH, kontrol ve FLD arasında  $p < 0.05$  (öğrenci T testi)

♣CDR=Clinical dementia rating (**Hughes ve ark 1982**)

Kontrol grubu gazete ilanı yoluyla bulunan ve evlerinde yaşayan 51-75 yaşındaki sağlıklı bireylerden oluşuyordu. Hiçbirinde travma öyküsü, santral sinir sistemi veya psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Tümü normal nörolojik bakı, nöropsikolojik test ve normal MRG'ye sahipti. Toplam 26 Alzheimer hastalığı ve 13 Frontal lob demans olgusu Harbor-UCLA Medical Center, Westwood-UCLA ve John Douglas French Center (demans hastalarının bakımı ve demans araştırmaları için kurulmuş, UCLA ile ortak çalışmalar yürüten özel bir enstitü) de görüldü. Hastaların tümü kraniyal MRG, tedavi edilebilir demans için rutin laboratuvar incelemeler ve sistemik ve nörolojik bakıdan geçtiler. Hastaların tümüne ayrıntılı mental bakı (MMSE, rakam dizisi, mental kontrol testleri, hesaplama, soyutlama, kelime listesi öğrenme, lisan fonksiyonları, kelime listesi yaratma, kelime hatırlama ve tanıma testleri) yapıldı. AH grubundaki 26 hastadan 16'sına ve FLD grubunun tümüne HMPAO-SPECT uygulandı. Ayrıca

kantitatif SPECT (Xenon inhalasyonu) 12 AH ve 8 FLD olgusuna uygulandı. SPECT laboratuvarında yaş ortalaması 65.1 olan kontrol olgularından elde edilen Xenon-SPECT veri tabanı bulunduğu için kontrollere SPECT uygulanmadı. Yedi AH ve 3 FLD olgusu psiko-aktif ilaç kullanıyordu. AH grubundan 6'sı pregnenolone (demans için deneysel amaçla kullanılan steroid yapıda bir tür hormon) 1'i haloperidol, 1'i aralıklı imipramin, 1'i ergot preparatı, 1'i L-dopa, 2'si tiroid replasmanı, 1'i B12 alıyordu. Böylece NINCDS-ADRDA kriterleriyle (**McKhann ve ark 1984**) 26 AH olgusunun 22'si probabl, 4'ü possibl AH olarak değerlendirildi. FLD grubundan 2 hasta fluoksetin, 1'i haloperidol, 2'si tiroid replasmanı, 1'i B12 vitamini alıyordu (Bkz Ek 1). Tanı FLD için son yıllarda tanımlanmış klinik belirtiler (**Neary ve ark 1988, Gustafson ve ark 1990, Miller ve ark 1991**) ve HMPAO-SPECT'te frontal ve anterior temporal hipoperfüzyon saptanmasına; AH için ise NINCDS-ADRDA kriterlerine göre konuldu. FLD olgularının 2'nde ALS-frontal lob demans kompleksi saptandı. AH olgularından 16'sında ise ek olarak yapılan HMPAO-SPECT'da bilateral posterior serebral hipoperfüzyon görülmesi tanıyı destekledi.

### 3.2.Kullanılan inceleme yöntemleri:

#### 3.2.a. Kantitatif EEG Çekimleri:

Kontrol ve hastaların tümüne kantitatif EEG uygulandı. Elektrodlar uluslararası 10-20 Sistemine göre yerleştirildi (Şekil 3.1). Onaltı EEG kanalı QND yazılım programı (Neurodata, Inc.; Pasadena, CA, ABD) kullanarak kayıtları. İşleme hızı saniyede kanal başına 128 noktayı. Göz hareketleri sağ kulağa referansı olan saçlı deride anterior yerleşimli bir elektrod ve sağ infraorbital elektrod kullanarak kayıtları. Toplam 5 dakikalık KEEG verisi her bireyden gözler kapalı, supine yatar durumda, olabildiğince uyanık durumda çekildi. Hastanın uyukladığı EEG'den anlaşılır anlaşılmaz hasta uyandırıldı.

#### 3.2.b. SPECT Çekimleri:

izotop olarak HMPAO ve Xenon SPECT (12 AH, 8 FLD) uygulandı. Hastaların düşük ışık ve sesli bir ortamda sırtüstü, gözleri açık yatması sağlandı. Beyin kan akımı Xenon inhalasyonundan sonra, beyin-dedike, yüksek duyarlılıklı bir ünite (Headtome II, Shimadzu, Kyoto, Japonya) ölçüldü. Referans düzlem olarak orbito-meatal çizgi alındı. Kesitler bu çizgiye paralel 2, 6, 10 santimetre öteden geçen düzlemlerden alındı (Şekil 3.2). Ardından [<sup>99m</sup>Tc] HMPAO (Ceretec, Amersham, Arlington Heights, İrlanda) intravenöz olarak enjekte edildi. Kayıtlama 2 saat sonra, yumuşak doku artefaktını gidermek için, yapıldı.



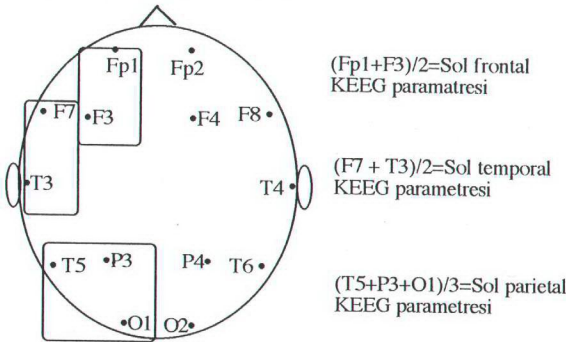
Orbitomeatal hat'a paralel 32 mm arayla 9 kesit alındı.

### 3.3. Sayısal verilerin elde edilmesi

#### 3.3.a. KEEG Veri analizi:

EEG yazdırıldıktan sonra göz, kas, ve diğer olası artefaktlardan ayıklanmış ilk 32 saniyelik (2 saniyelik bölümler halinde toplanan) EEG spektral analize tabi tutuldu. Fourier analizi ile yapılan EEG'nin sayısallaştırılması işlemi sonucu her elektrod alanından dalgaların delta (0-3.98 Hz), teta (4-7.98 Hz), alfa (8-11.98 Hz) ve beta-1 (12-17.98 Hz), beta-2 (18-26 Hz) frekans bandlarından elde edilen mutlak ve görece kuvvetleri yazdırıldı. Mutlak kuvvet söz konusu frekans bandında izlenen dalgaların toplam alan hesabı yapılarak  $\mu\text{volt}^2$  cinsinden bulunan değerdı. Görece kuvvet ise söz konusu frekans bandının, sözgelimi alfa için alfa mutlak kuvvetinin, tüm frekans bandlarından elde edilen toplam mutlak kuvvete oranı olarak hesaplandı (**Nuwer ve ark 1988**). Altı ilgili bölge seçildi. Bunlar sağ ve sol yanlı frontal, temporal ve paryetal bölgelerdi. Uluslararası sistemine göre yerleştirilmiş elektrodlardan Fp1 ve F3 sol frontal, Fp2 ve F4 sağ frontal, F7 ve T3 sol temporal, F8 ve T4 sağ temporal, T5, P3 ve O1 sol paryetal, ve T6, P4 ve O2 sağ paryetal bölgeleri temsil ediyordu. Örneğin Fp1 ve F3 elektrodlarından gelen değerlerin (mutlak kuvvet, görece kuvvet, ortalama frekans, spektral oran için ayrı ayrı) ortalaması alınarak sol frontal bölgeyi temsil eden tek bir sayı elde edildi (Şekil 3.1). Seçilen bölgelerde ayrıca her frekans bandı için ortalama frekans ve spektral oran diye tanımladığımız, 2-6 Hz ve 18-22 Hz dalga bandı mutlak kuvvetlerinin birbirine oranı değerlendirildi (**Leuchter ve ark 1992**).

**Şekil 3.1. Bölgesel KEEG değişkenini elde etmek için kullanılan 10-20 sistemine göre dizili elektrodlar**



Diskriminant fonksiyon analizinde en fazla bilgi veren değişkenlerin görece kuvvet olması nedeniyle değerlendirmede yalnızca görece kuvvet değerleri kullanıldı. EEG'nin sayısallaştırılmasında, karmaşık dalga formlu yapıların matematiksel ifadesini sağlayan Fourier transformasyonu kullanıldı (**Bracewell 1989**). Transformasyon QND (Pasadena, California, ABD) yazılım programı ile sağlandı.

### 3.3.b. SPECT:

Xenon-SPECT çekimleri Harbor-UCLA Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastaların şekil 3.2'de gösterildiği üzere SPECT kesitlerinde ilgili alanlardan okunan Xenon inhalasyonu sonucu ölçülen değerler istatistiksel olarak incelendi. SPECT Laboratuvarında beyin kan akımı ölçümleri Kesit 1'de (Şekil 3.2) anteriordan posteriora bazal frontal bölgelerdeki 3 alandan, alt temporal bölgelerdeki 3 alandan, ikinci kesitte üst frontal bölgedeki 2 alandan, üst temporal bölgedeki 2 alandan ve alt inferior bölgeden 2 alandan yazdırılmıştır.

**Şekil 3.2. Xenon SPECT kesitleri**



Bu laboratuvarında SPECT'te ortalama bölgesel kan akımları şöyle hesaplanmıştır:

Ortalama frontal kan akımı= (bazal-anterior-frontal + bazal-orta-frontal + bazal-posterior-frontal + dorsal-frontal-anterior kan akımı değerleri) / 4

Ortalama temporal kan akımı= (dorsal-frontal-posterior + temporal-inferior-anterior + temporal-inferior-orta + temporal-superior-ön kan akımı) / 4

Ortalama paryetal kan akımı= (temporal-inferior-posterior + temporal-superior-posterior + paryetal-inferior-ön + paryetal-inferior-posterior) / 4

### 3.4. İstatistik incelemeler:

#### 3.4.a. KEEG ile AH ve FLD olgularının ayırt edilmesi:

AH, FLD ve kontrollerden elde edilen, 6 farklı bölgeye ait görece KEEG değişkenleri logaritmik olarak transforme edildi . KEEG değişkenlerinin logaritmik platforma taşınmasının nedeni bireylerarası değişkenliğin böylelikle azalmasıydı (**Nuwer 1988, Pollock ve ark 1990**). Ardından adımlı diskriminant fonksiyon analizi (stepwise discriminant function analysis, **BMDP istatistik analiz paketi**) kullanılarak 3 grup birbirinden KEEG değişkenlerine dayanılarak ayırt edilmeye çalışıldı. Diskriminant fonksiyon analizinde önce iki tanı grubunun ayırımında en iyi bilgiyi veren 5 KEEG değişkeni, bu değişkenlere ait kanonik katsayılar ve kanonik sabitler BMDP istatistik analiz paketi ile saptandı. Ardından KEEG değişkenlerine ait kanonik katsayı ve kanonik sabit kullanılarak her bir olguya ait kanonik bir değer saptandı. Tanı gruplarıdaki kanonik değerlerin dağılımına göre tanı koymak için kritik kanonik değer belirlendi. Böylece bir olgunun kanonik değeri hangi tanı grubunun kritik değerini aşıyorsa, olgu o tanı kapsamına alındı. KEEG ile yapılan tanı grupları sınıflamasının doğruluğu, KEEG ile tanınan hasta sayısının, o tanı grubundaki olgu sayısına oranı hesaplanarak elde edildi. Sözelimi, bir olgunun kanonik değeri -3.4 idiyse, ve AH ile FLD ayrımı için belirlenen kritik kanonik değer AH grubu için -1'den küçük değerler, FLD grubu için +0.5'den büyük değerler olarak belirlendiyse bu olgu KEEG ile AH grubuna sokuldu. Her bir olgu böylece KEEG ile sınıflandıktan sonra, sözelimi 26 AH olgusunun KEEG'le 2'si FLD olarak tanınmışsa tanı doğruluk oranı  $24/26 = \% 92.3$  olarak belirlendi. Diskriminant fonksiyon analizinde kullanılan değişken sayısı arttıkça tanı sınıflamasında doğruluk artar (**Norusis, 1990**). Bu nedenle ikinci adım olarak, KEEG parametre sayısını pratik kullanım amacıyla belirlediğimiz 5 ile kısıtlamayıp, en fazla tanı doğruluğuna ulaşmak üzere arttırdığımızda elde edilen daha uzun KEEG değişkeni ve kanonik katsayı listeleri de ayrıca tablolar halinde verildi.

Olası ilaç etkilerine bağlı EEG değişikliklerini dışlamak amacıyla Haloperidol, fluoksetin, ergot, L-Dopa, pregnenolon almayan 17 AH ve 10 FLD hastasının sonuçları üzerinde diskriminant fonksiyon analizi yineleni. AH Grubunda en çok kullanılan ilaç olan Pregnenolon'un KEEG'ye etkilerini anlamak amacıyla CDR skoru aynı veya  $\pm 1$  olan, yaşları birbirine yakın seçilen 6 pregnenolon kullanan ve 6 ilaç kullanmayan Alzheimer hastasının KEEG'leri diskriminant fonksiyon analizi ile karşılaştırıldı.

### **3.4.b. KEEG ile MMSE skorlarının ilişkisinin değerlendirilmesi**

MMSE skorları ile EEG korrelasyonu araştırmak amacı ile AH ve FLD'yi en iyi ayırmılayan 5 KEEG parametresi (sağ temporal teta, sağ frontal alfa, sol frontal delta, sol pariyetal alfa, sağ temporal beta-1) ve MMSE arasında basit regresyon analizleri yapıldı.

### **3.4.c. AH ve FLD'de Xenon SPECT'in değerlendirilmesi:**

Xenon-SPECT'ten elde edilen bölgesel kan akımı değerleri, ön pariyetal / ön frontal, arka pariyetal / arka frontal, ön superior temporal / ön superior frontal, arka superior temporal / arka superior frontal gibi 4 oran iki demans grubu arasında ANOVA testi ile incelendi. İstatistiksel  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı olarak alındı.

### **3.4.d.KEEG ve SPECT korrelasyonunun değerlendirilmesi:**

Tüm hastalardan (12 AH, 8 FLD, toplam=20) elde edilen Xenon SPECT ve KEEG değerleri, seçilen 6 beyin bölgesi için basit regresyon testiyle değerlendirildi; örneğin sağ frontal ortalama kan akımı ile sağ frontal delta, teta, alfa, beta-1, beta-2 değerleri, sol temporal ortalama kan akımı ile sol temporal delta, teta, alfa, beta-1, beta-2 görece kuvvet değerleri teker teker karşılaştırıldı (6 bölge X 5 frekans bandı).

## BÖLÜM 4. SONUÇLAR:

### 4.1. KEEG SONUÇLARI

KEEG'de her bir hasta için değerlendirilen 30 parametreden basamaklı diskriminant fonksiyon analiziyle saptanan en iyi ayırt ettirici 5 parametre (en büyük F değerlerine sahip) kullanılarak çeşitli gruplar birbirinden ayırt edilmeye çalışıldı.

#### 4.1.a. AH ve Normal kontroller

AH ve Normal kontrollerin KEEG ile ayırt edilmesi için en fazla anlamlı bilgiyi veren KEEG parametreleri, önem sırasıyla sağ temporal teta, sağ frontal alfa, sol frontal delta, sol paryetal alfa ve sağ temporal beta-1'di (Tablo 4.1). Optimum sınıflama doğruluğunu sağlamak için parametre arttırıldığında elde edilen 6 KEEG parametresine ait kanonik katsayı, sabit ve kritik değerler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Bu parametreler yardımıyla normal kontrollerden 24/27'si, AH olgularından 20/26'sı doğru tanınarak sırasıyla kontroller ve AH için KEEG'de %92.3 ve %77' tanı doğruluğuna ulaşılmıştır .

**Tablo 4.1. Normal ve AH grubunu birbirinden ayırt etmede en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, hasta grupları için ortalama değerleri, diskriminant fonksiyon analizinde F ve p değerleri.**

	AH (n=26)		Kontrol (n=27)		F değeri (1,48)	p değeri
	Ortalama	St sapma	Ortalama	St sapma		
Ç Temp teta	1.281	0.169	1.013	0.155	35.7	$2.3 \times 10^{-9}$
Ç Fro alfa	1.045	0.311	1.361	0.228	24.9	$3.9 \times 10^{-6}$
L Fro delta	1.660	0.146	1.602	0.109	18.5	0.0003
L Par alfa	1.238	0.378	1.505	0.258	14.8	0.005
Ç Temp β-1	0.858	0.296	1.098	0.177	13.1	0.022

**Tablo 4.2. Normal ve AH grubunu birbirinden ayırt ederken diskriminant fonksiyon analizinde en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, kanonik katsayıları, kanonik sabit sayılar ve her bir grup için kritik değerler**

	AH (n=26)		Kontrol (n=27)	
	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer
	-1.227	<0	1.227	>0
Kanonik katsayı				
Ğ Tem teta		-3.199		
Ğ Fro alfa		7.760		
L Fro delta		6.247		
L Par alfa		-2.820		
Ğ Tem B-1		3.765		
Ğ Fro B-1		-2.781		
<b>Kanonik sabit</b>		-13.08		

#### 4.1.b. FLD ve Normal kontroller

FLD ve normal kontrollerin ayırt edilmesinde en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, önem sırasıyla sol frontal teta, sağ temporal beta-1, sol frontal delta, sol parietal teta, sağ parietal beta-1 olarak bulundu. Bunlardan sol frontal teta, sağ temporal beta-1 ve sol frontal delta ayrımlayıcılık açısından istatistik anlamlılığa ulaştı (Tablo 4.3). Bu parametrelerle normal kontrollerin %100'ü ve FLD grubunun %84.6'sı doğru olarak ayırt edildi. Tanı doğruluğunu arttırmak için KEEG parametreleri 11'e çıkarıldığı zaman ise FLD ve normal kontrol gruplarının ikisi de %100 doğru olarak sınıflandı. Onbir KEEG parametresinin diskriminant fonksiyon analizi kanonik katsayıları, sabiti, grup ortalaması ve kritik kanonik değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. FLD hastalarından kontrol olguları ayırt etmede en fazla bilgi veren KEEG parametreleri: Logaritmik transformasyon uygulanmış görece kuvvet ortalama ve standart sapmaları, basamaklı diskriminant fonksiyon analizinden elde edilen F ve p değerleri.**

	Kontrol (n=27)		FLD (n=13)		F(1,34)	p değeri
	Ortalama	St sapma	Ortalama	St sapma		
Sol Fro teta	1.06	0.13	1.28	0.23	22.16	0.00004*
Sağ Tem β-1	0.96	0.26	0.76	0.28	15.58	0.0004*
Sol Fro delta	1.60	0.11	1.68	0.13	10.12	0.0031*
Sol Par teta	1.01	0.17	1.20	0.23	3.94	0.055
Sağ Par β-1	1.10	0.20	0.97	0.32	3.64	0.065

\* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

**Tablo 4.4. Normal ve FLD grubunu birbirinden ayırt ederken diskriminant fonksiyon analizinde en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, kanonik katsayıları, kanonik sabit sayılar ve her bir grup için kritik değerler**

	FLD (n=13)		Kontrol (n=27)	
	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer
	-3.29	<-1.39	1.59	>-0.52
	Kanonik katsayı			
Ğ Temp teta				-10.318
Ğ Temp beta-1				5.389
Ğ Temp ort frek				21.261
Ğ Par beta-1				-9.118
Ğ Par ort frek				-52.120
L Fro,delta				-8.988
L Fro teta				-4.554
L Fro beta-1				8.004
L Fro ort frek				-22.494
L Par teta				7.085
L Par ort frek				62.143
<b>Kanonik sabit</b>				11.129

#### 4.1.c. AH ve FLD Grupları

AH ve FLD grupları birbirinden önem sırasına göre sol temporal beta-2, sağ paryetal beta-2, sol paryetal teta, sol paryetal beta-2 ve sağ paryetal alfadan oluşan 5 KEEG parametresi ile her iki grup olguları 84.6% oranında ayırt edildi (Tablo 4.5). Eğer KEEG parametre sayısı 18'e çıkarılırsa her iki grup %100 doğru olarak sınıflanabiliyordu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.5. AH ve FLD' yi ayırt etmede en fazla bilgi veren KEEG parametreleri, ortalama ve standart sapmaları, basamaklı diskriminant fonksiyon analizinden elde edilen F ve p değerleri.**

	AH (n=26)		FLD (n=13)		F(1,33)	p değeri
	Ortalama	St sapma	Ortalama	St sapma		
Sol Temp β-2	0.83	0.42	0.70	0.30	14.15	0.0007*
Sağ Pary β-2	0.66	0.443	0.75	0.33	13.97	0.0007*
Sol Par. teta	1.29	0.20	1.20	0.23	4.78	0.036*
Sol Par. β-2	0.65	0.43	0.62	0.37	4.22	0.048*
Sağ Par. alfa	1.23	0.38	1.37	0.22	2.68	0.11

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

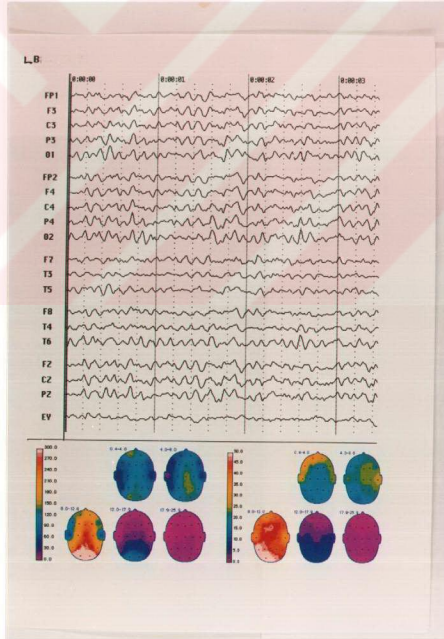
**Tablo 4.6. AH ve FLD grubunu birbirinden ayırt ederken diskriminant fonksiyon analizinde en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, kanonik katsayıları, kanonik sabit sayılar ve her bir grup için kritik değerler.**

	AH (n=26)		FLD (n=13)	
	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer
	2.054	>-0.10	-4.107	<-1.67
KEEG değişkeni	Kanonik katsayı	KEEG değişkeni	Kanonik katsayı	
Ğ fro teta	-12.057	L fro beta-1	19.908	
Ğ fro beta-1	-22.185	L fro ort frekans	-64.461	
Ğ fro beta-2	19.643	L temp beta-1	14.729	
Ğ temp beta-2	-18.544	L tem beta-2	21.048	
Ğ par teta	-14.188	L par delta	2.210	
Ğ par alfa	-10.598	L par teta	27.570	
Ğ par beta-2	-21.258	L par alfa	4.615	
Ğ par ort frekans	46.959	L par beta-1	7.830	
L fro teta	5.908	L par beta-2	-4.613	
<b>Kanonik sabit</b>		<b>-6.61</b>		



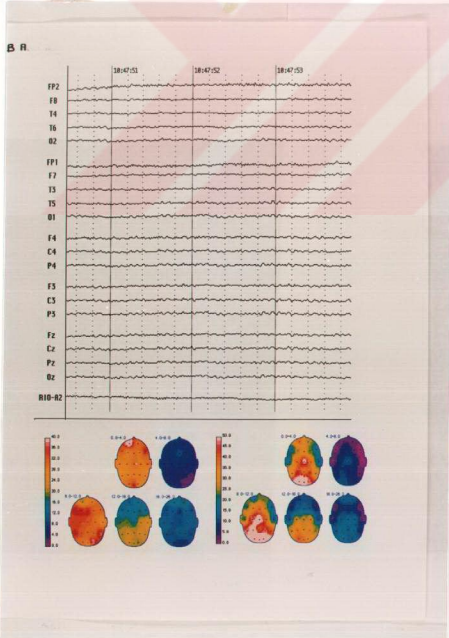
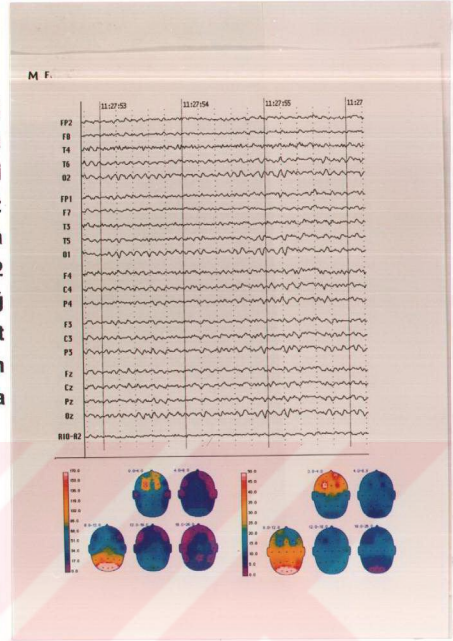
Normal kontrollerde en fazla aktivitenin alfa frekans bandına ait olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 4.1 ve 4.2). AH olgularında diffüz delta aktivitesi dikkati çekerken görece kuvvet topogramlarında bu aktivite diğer tüm frekans bandlarının üstünde aktivite göstermektedir (Şekil 4.3-4.6). FLD olgularında delta dağılımının diffüz olmaması, daha çok frontal lokalizasyonlu olması FLD EEG'sini AH EEG'sinden ayıran bir özellik olmuştur (Şekil 4.7-4.10).

**Şekil 4.7.a. Bir EEG trasesi ve topogramındaki yerleşim. Şeklin alt yarısında yer alan topogramlardan soldaki beş tanesi her frekans bandına ait mutlak kuvvet topogramları olup, sağdaki beş tanesi ise görece kuvvet topogramlarıdır. Bu 5 topogramdan üstteki iki tanesi soldaki delta ve sağda teta; alttaki 3 taneden en soldaki alfa, ortadaki beta-1, en sağdaki beta-2 frekans bandına aittir.**



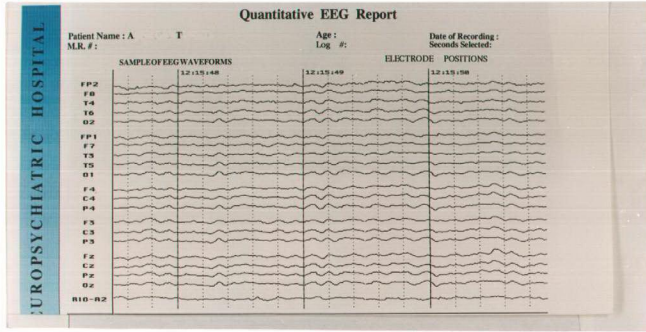
**mutlak kuvvet topogramları**      **görece kuvvet topogramları**

**Şekil 4.1.** Bir normal kontrol olgusunda en fazla aktivitenin alfa frekans bandına ait olduğu dikkati çekmektedir. Şeklin sol alt köşesindeki 5 topogram sırasıyla delta, teta, alfa, beta-1, beta-2 mutlak kuvvetini yansıtırken, sağ alt köşedeki 5 görece kuvvet topogramlarında alfa aktivitesinin tüm diğer bandlarından fazla aktivite gösterdiği görülmektedir.

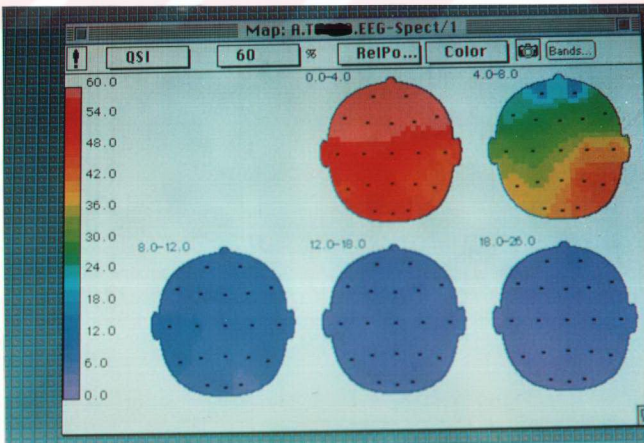


**Şekil 4.2.** Bir normal kontrol olgusunda en fazla aktivitenin alfa frekans bandına ait olduğu dikkati çekmektedir. Şeklin sol alt köşesindeki 5 topogram sırasıyla delta, teta, alfa, beta-1, beta-2 mutlak kuvvetini yansıtırken, sağ alt köşedeki 5 görece kuvvet topogramlarında alfa aktivitesinin tüm diğer bandlarından fazla aktivite gösterdiği görülmektedir.

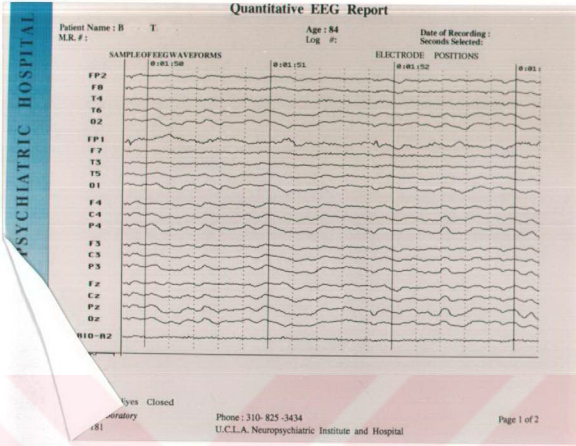
**Şekil 4.3. Bir Alzheimer olgusunun (Olgu AT) EEG trasesinde diffüz yavaşlama**



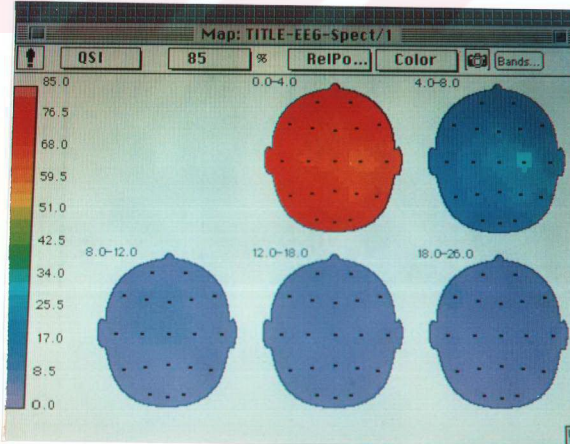
Şekil 4.4. Şekil 4.3'teki Alzheimer olgusunun görece kuvvet topogramları. Üstteki iki topogram soldan sağa delta ve teta aktivitesini, alttaki 3 topogram da soldan sağa alfa, beta-1, beta-2 aktivitelerini yansıtmaktadır. Hastadaki delta aktivitesi diğer frekans bandlarına göre egemen olmuştur, diffüzdür. Alfa aktivitesi ise son derece azalmıştır.



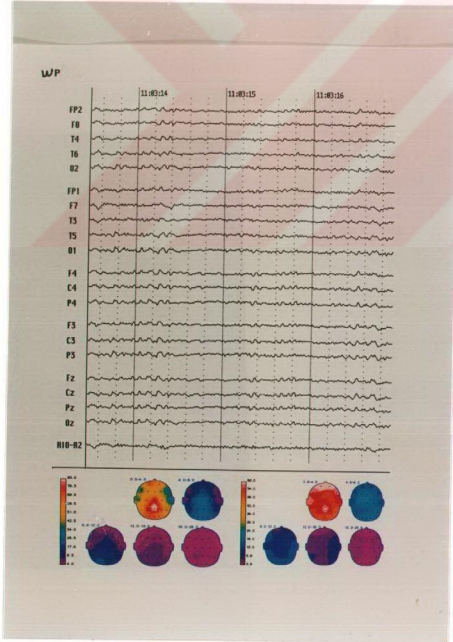
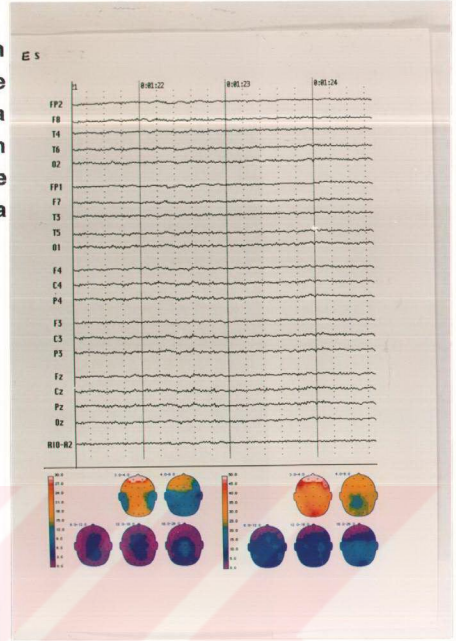
**Şekil 4.5. Bir Alzheimer olgusunun (Olgu BT) EEG trasesinde diffüz yavaşlama.**



**Şekil 4.6. Şekil 4.5'teki Alzheimer olgusunun görece kuvvet topogramları. Üstteki iki topogram soldan sağa delta ve teta aktivitesini, alttaki 3 topogram da soldan sağa alfa, beta-1, beta-2 aktivitelerini yansıtmaktadır. Hastadaki delta aktivitesi diğer frekans bandlarına göre egemen olmuştur, diffüzdür. Alfa aktivitesi ise son derece azalmıştır.**

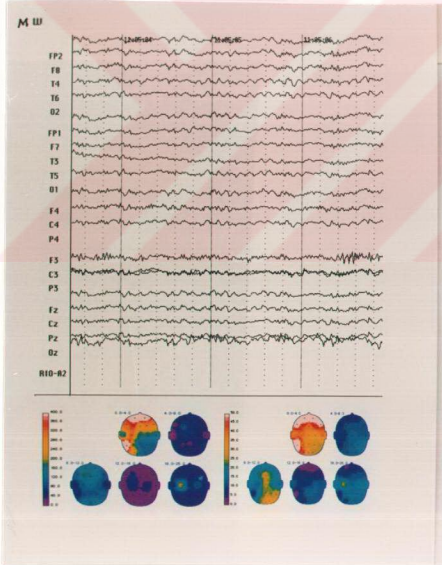
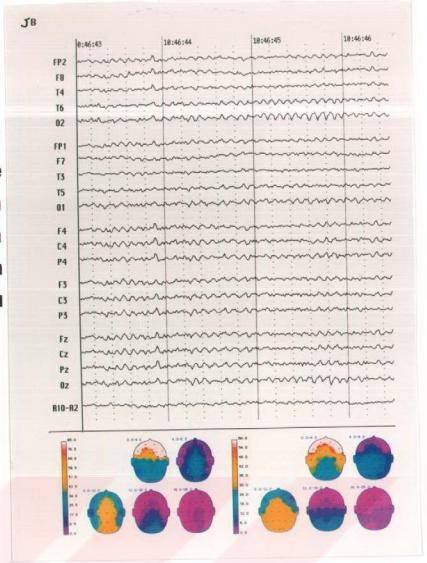


Şekil 4.7. Bir erken FLD olgusunun (Olgu ES) EEG trasesi ve topogramı. Frontal yerleşimli delta aktivitesi topogramlarda egemen aktivite olarak görülürken trasede zemin ritminde yavaşlama çok da belirgin izlenmiyor.



Şekil 4.8. Bir başka erken FLD olgusunun (Olgu WP) EEG trasesi ve topogramı. Frontal yerleşimli delta aktivitesi topogramlarda egemen aktivite olarak görülürken trasede zemin ritminde yavaşlama çok da belirgin izlenmiyor.

Şekil 4.9. Demans ağırlık derecesi orta olan bir FLD olgusunun (Olgu JB) EEG trasesi ve topogramı. Frontal yerleşimli delta aktivitesi topogramlarda egemen aktivite olarak görülürken trasede zemin ritminde yavaşlama çok da belirgin izlenmiyor. Alfa aktivitesinin görece olarak korunduğu topogramdan izlenebilir.



Şekil 4.10. Bir ileri evre FLD olgusunun (Olgu MW) EEG trasesi ve topogramı. Frontal yerleşimli delta aktivitesi topogramlarda egemen aktivite olarak görülürken trasede zemin ritminde yavaşlama çok da belirgin izlenmiyor. Alfa aktivitesinde görece korunma dikkat çekici.

#### 4.1.d. Psikoaktif ilaç almayan AH ve FLD gruplarında KEEG

Psikoaktif ilaç (haloperidol, fluoxetine, pregnenolone) alan hastaları dışlayarak KEEG diskriminant fonksiyon analizi geri kalan hastalar üzerinde tekrarlandı (10 FLD, 17 AH hastası). Psikoaktif ilaç almayan AH ve FLD grubunu birbirinden ayırt etmede en fazla bilgi veren 5 KEEG değişkeninin ortalama ve standart sapmaları, basamaklı diskriminant fonksiyon analizindeki F ve p değerleri Tablo 4.7'de izlenmektedir. Tablo 4.7'den de görülebildiği gibi sol parietal teta, sağ parietal alfa and sol frontal teta, önem sırasına göre, frekans bandı görece kuvveti gruplar arasında en ayırt edici değişkenlerdi. Tanı doğruluğunu arttırmak için oniki KEEG parametresi kullanıldığı zaman ise her iki demans grubu %90 oranla doğru tanındı (AH grubunda 16/17 olgu, FLD grubunda 9/10 olgu KEEG tarafından doğru sınıflandı). Psiko-aktif ilaç almayan AH ve FLD olgularını ayırmayı sağlayan KEEG değişkenlerine ait kanonik katsayılar ve sabit Tablo 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.7. Psikoaktif ilaç almayan FLD ve AH grubu hastaları arasında ayırmada en fazla bilgi veren KEEG parametreleri. Logaritmik transformasyon ( $\log_{10}$ ) uygulanmış görece kuvvet ortalama ve standart sapmaları, basamaklı diskriminant fonksiyon analizinden elde edilen F ve p değerleri.**

	AH (n=17)		FLD (n=10)		F(1,23)	p değeri
	Ortalama	St sapma	Ortalama	St sapma		
Sol Par. teta	1.28	0.22	1.14	0.19	8.91	0.007*
Sağ Par alfa	1.17	0.37	1.37	0.24	6.23	0.02*
Sol Fro.teta	1.26	0.19	1.28	0.23	4.86	0.038*
Sol Tem $\beta$ -2	0.84	0.43	0.77	0.30	3.22	0.086
Sol Par. delta	1.56	0.24	1.54	0.26	3.16	0.089

\* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ )

**Tablo 4.8. Psikoaktif ilaç almayan AH ve FLD grubunu birbirinden ayırt ederken diskriminant fonksiyon analizinde en fazla bilgiyi veren KEEG parametreleri, kanonik katsayıları, kanonik sabit sayılar ve her bir grup için kritik değerler**

	ilaçsız AH (n=17)		ilaçsız FLD (n=10)	
	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer	kanonik grup ortalaması	kritik kanonik değer
	0.95	>-0.02	-1.80	<-1.13
	Kanonik katsayı			
L Fro delta			-5.768	
L Fro teta			-7.181	
L Tem teta			4.863	
L Tem alfa			-4.781	
L Par delta			-1.366	
L Par teta			3.940	
L Par alfa			-2.586	
L Par beta-1			1.366	
<b>Kanonik sabit</b>			3.149	

#### **4.1.e. Pregnenolon alan ve almayan AH hastalarında KEEG:**

Basamaklı diskriminant fonksiyon analizini kullanarak Pregnenolone alan ve almayan AH hastalarının EEG farklılıkları değerlendirildi. Pregnenolone alan AH olguları, Pregnenolon almayan AH olgularına göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan KEEG değişiklikleri gösterdiler. ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.9).



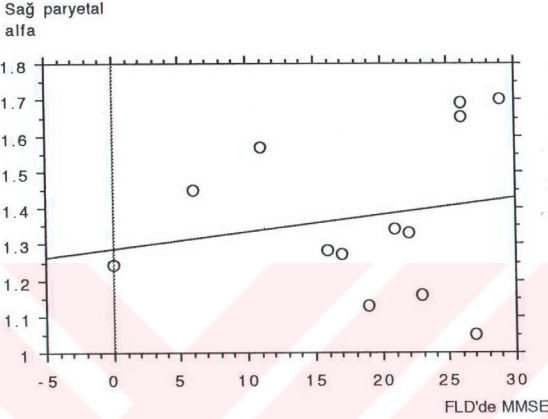
**Tablo 4.9. Pregnenolone alan AH olguları, Pregnenolon almayan AH olgularına göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan KEEG değişiklikleri gösterdiler ( $p>0.05$ ).**

	Pregn (+) (n=6) AH		Pregn (-) (n=6) AH		F(1,10)	p değeri
	Ortalama	St sapma	Ortalama	St sapma		
Ç Tem beta-1	0.76	0.236	0.945	0.377	1.039	0.296
Ç Tem delta	1.595	0.153	1.625	0.129	2.127	0.144
Ç Tem beta-2	0.715	0.245	0.793	0.475	2.049	0.153
Ç Fro teta	1.318	0.093	1.242	0.253	1.945	0.163
Ç Fro beta-2	0.637	0.219	0.828	0.407	2.295	0.129
Ç Fro beta-1	0.735	0.196	0.878	0.301	2.510	0.113
Ç Par beta-1	0.73	0.24	0.908	0.350	1.059	0.30
Ç Par delta	1.417	0.281	1.505	0.121	1.608	0.204
Ç Par teta	1.307	0.22	1.320	0.245	1.216	0.27
Ç Par alfa	1.453	0.387	1.355	0.244	0.911	0.34

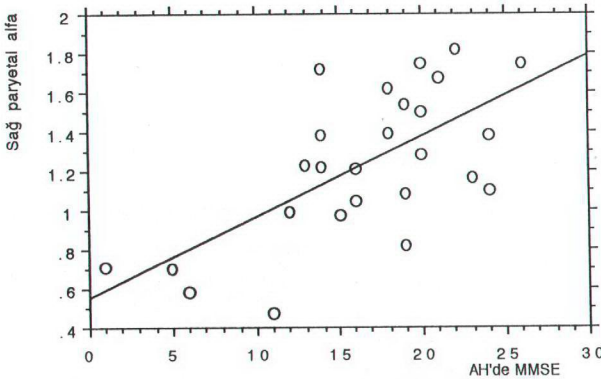
#### 4.1.f. KEEG ve MMSE ilişkisi

Hasta gruplarında klinik ağırlığı yansıtan MMSE ile KEEG arasındaki ilişkiye bakıldığında, FLD'de AH ve FLD arasındaki en iyi ayırt ettirici 5 KEEG değişkeni ile MMSE arasında anlamlı bir korrelasyon görülmedi ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.13). AH grubunda aynı testlerle sol ve sağ paryetal beta-2, sol temporal beta-2, ve sağ parietal alfa ile MMSE arasında anlamlı bir korrelasyon izlendi (Şekil 4.14) ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Şekil 4.13. FLD grubunda KEEG parametrelerinin MMSE ile ilişkisi. Sağ paryetal alfa görece kuvvet değerlerinin logaritmik transformasyonu ile MMSE skorlarının basit regresyon analizi. FLD hastalarında klinik ağırlık derecesi ile KEEG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korrelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ).**



**Şekil 4.14. AH grubunda KEEG parametrelerinin MMSE ile ilişkisi. Sağ paryetal alfa görece değerlerinin logaritmik transformasyonu ile MMSE skorlarının basit regresyon analizi. Alzheimer hastalarında klinik ağırlık derecesi ile KEEG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korrelasyon vardır ( $p<0.05$ ).**







hasta	tanı	LTAİfa	LPDelta	LPTeta	LPAlfa	LP B1	LP B2						
BA	kontrol	1.55	1.44	0.85	1.52	1.33	1.01						
CB	kontrol	0.97	1.7	0.95	0.95	1.27	1.13						
CR	kontrol	0.87	1.46	0.84	0.91	1.59	1.23						
DS	kontrol	1.28	1.27	1.35	1.51	1.36	0.56						
GS	kontrol	1.35	1.64	1.06	1.36	1.14	0.92						
HP	kontrol	1.63	1.04	0.65	1.8	1.18	0.76						
HW	kontrol	1.58	1.19	0.99	1.8	0.85	0.64						
JD	kontrol	1.34	1.29	0.85	1.47	1.56	0.88						
JY	kontrol	1.51	1.5	0.88	1.52	1.23	1.05						
LS	kontrol	1.62	1.32	0.94	1.69	1.13	0.88						
MFo	kontrol	1.45	1.2	1.09	1.64	1.28	0.96						
MF	kontrol	1.31	1.38	1.32	1.48	1.16	1.03						
MS	kontrol	1.06	1.59	1.07	1.22	1.16	1.27						
NW	kontrol	1.4	1.37	0.72	1.79	0.81	0.45						
FF	kontrol	1.44	1.47	0.97	1.63	1.09	0.79						
FR	kontrol	1.23	1.63	1.2	1.39	1.1	0.62						
SA	kontrol	1.54	1.17	1.05	1.79	0.82	0.73						
SF	kontrol	1.63	1.11	1.21	1.8	0.66	0.42						
TD	kontrol	1.26	1.64	1.1	1.4	1.14	0.69						
UK	kontrol	1.17	1.73	0.88	1.16	1.11	1.07						
VF	kontrol	1.52	1.08	1.12	1.79	0.93	0.69						
VS	kontrol	1.33	1.57	1.14	1.35	1.03	1.21						
YP	kontrol	1.54	0.98	1.01	1.82	0.9	0.77						
JL	kontrol	1.4	1.37	1.17	1.53	1.14	1.13						
JH	kontrol	0.93	1.71	1.12	1.23	0.95	0.97						
WB	kontrol	1.34	1.42	0.85	1.72	0.98	0.66						
MH	kontrol	1.38	1.49	1	1.64	1	0.72						
AC	AH	1.56	0.99	1.14	1.82	0.8	0.55						
KA	AH	1.27	1.37	1.23	1.66	1	0.61						
VA	AH	0.64	1.89	1.22	0.57	0.23	-0.04						
AT	AH	0.93	1.69	1.57	0.92	0.58	0.11						
CN	AH	0.92	1.53	1.29	1.14	1.07	1.32						
AC	AH	0.9	1.66	1.53	0.98	0.78	0.68						
PB	AH	0.58	1.84	1.33	0.66	0.51	0.11						
MG	AH	1.29	1.4	1.03	1.65	1.06	0.87						
CG	AH	1.09	1.22	0.78	1.53	1.46	1.15						
FG	AH	0.76	1.61	1.61	1.05	0.63	0.51						
WG	AH	1.13	1.69	1.28	1.44	0.42	0.33						
AH	AH	1.66	1	1.38	1.72	1.02	0.54						
CH	AH	1.04	1.57	1.57	1.29	0.64	0.31						
JFv	AH	1.1	1.29	1.26	1.57	1.11	1.08						
JFz	AH	1.1	1.53	1.49	1.47	0.55	0.27						
CJ	AH	1.45	1.2	1.13	1.77	0.89	0.65						
JP	AH	1.31	1.4	0.92	1.49	1.25	1.26						
MB	AH	1.03	1.71	1.31	1.1	1.12	0.48						
NN	AH	0.91	1.73	1.33	1.07	0.78	0.87						
PB	AH	0.82	1.75	1.4	0.98	0.68	0.63						
PC	AH	0.89	1.69	1.56	0.87	0.62	0.37						
SO	AH	1.25	1.52	1.15	1.34	1.24	1.11						
DS	AH	1.28	1.75	1.1	1.12	0.98	0.91						
BT	AH	1.14	1.42	1.29	1.48	1.08	1.06						
MW	AH	1.03	1.51	1.25	1.06	1.2	1.35						
BT	AH	0.43	1.87	1.33	0.43	-0.04	-0.2						
JB	FLD	1.3	1.41	1.23	1.55	1.18	0.86						
BK	FLD	1.29	1.44	0.79	1.74	0.82	0.67						
ED	FLD	0.69	1.83	1.27	1.07	0.21	0.01						
ES	FLD	0.91	1.83	1.27	1.07	0.21	0.01						
LB	FLD	1.59	1.22	1.21	1.71	1.03	0.68						
MM	FLD	0.89	1.59	1.15	1.44	1.11	0.79						
MW	FLD	1.26	1.7	1.07	1.24	0.95	1.07						
WP	FLD	1.17	1.72	1.26	1.18	0.97	0.7						
WW	FLD	1.04	1.63	1.28	1.22	1.1	0.95						
BF	FLD	1.21	1.59	1.25	1.5	0.81	0.73						
EG	FLD	1.51	1.03	1.23	1.79	0.88	0.5						
ZV	FLD	1.21	1.32	1.73	1.33	0.5	0.07						
WR	FLD	1.26	1.39	0.8	1.31	1.59	0.98						

MMSE="Mini mental state examination" skoru, G=Sağ, L=Sol, F=Frontal, T=Temporal, P=Paryetal, B1=Beta 1, B2=Beta 2

Burada gösterilen tüm kantitatif EEG değerleri ilgili elektrodardan elde edilen frekans bantı görece kuvvet değerlerinin ortalamasıdır.

Bu değerler daha sonra log<sub>10</sub> tabanına göre transforme edilmiştir.

Sağ Frontal= FP2+F4/2

Sağ Temporal= F8+T4/2

Sağ Paryetal=T6+P4+O2/3

Mutlak kuvvet= Fourier transformasyonu ile hesaplanmış ilgili frekans bandının kapsamındaki dalgaların jvolt-kare cinsindeki alanı

Görece kuvvet= İlgili frekans bantındaki mutlak kuvvetin tüm diğer frekans bantları mutlak kuvvetinin toplamına oranı

## 4.2 XENON-SPECT SONUÇLARI:

Tablo 4.11 den de görüleceği gibi AH ve FLD grupları arasında frontal bölgelerde perfüzyon yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Buna karşın korteksin posterior bölgelerinde (temporal ve pariyetal) AH grubunun beyin perfüzyonu FLD grubununkinden anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Bu farklılık pariyetalde temporaldekinden daha belirgindi (Tablo 4.12). Çalışmanın yürütüldüğü Xenon-SPECT laboratuvarında daha önce belirlenen 65 yaş ortalaması ve 6.1 yaş standart sapması olan sağlıklı kontrollerden elde edilen kan akımlarının ortalama ve standart sapmaları bazal medial frontalde  $44.1\pm 5.1$ , dorsolateral frontalde  $45.8\pm 5.2$ , anterior temporalde  $47.5\pm 5$ , posterior temporalde  $42.6\pm 4$ , ve posterior pariyetalde  $44.6\pm 6.8$  olarak bulunmuştu (Tablo 4.12.b). FLD grubunda genellikle pariyetal kan akımı 30-35 ml/100 gr doku/dakika'dan yüksekti. AH grubunda bu, 20-25 ml/100 gr doku/dakika düzeyindeydi. Frontal bölgelerde kan akımı, her iki demans grubunda da kontrollere göre düşük olduğu halde hasta grupları arasında fark yoktu. Bu nedenle posterior / anterior beyin bölgeleri arasında akım oranı hesaplandı. Her hasta için pariyeto-frontal, temporo-frontal beyin kan akımı oranlaması yapıldığında AH grubunda oranın %100'ün altında, FLD için ise %100'ün üstünde seyretme eğiliminde olduğu görüldü, iki demans grubu arasında bu oranlar anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.11. Xenon SPECT 1. kesitlerinden (Bkz. Şekil 3.3) elde edilen değerlerin hasta grupları arasında karşılaştırılması**

	SOL	Ort± St s.	p değeri	SAĞ	Ort± St s.	p değeri
Fr-bazal-ön	AH	38.92±18.0	0.44	AH	39.2±16.0	0.66
	FLD	32.75±15.5		FLD	35.5±21.9	
Fr-bazal -orta	AH	29.33±5.9	0.9	AH	28.5±6.4	0.18
	FLD	29.37±7.3		FLD	32.5±6.4	
Fr-bazal-arka	AH	24.83±4.7	*0.03	AH	26.75±7.7	0.05
	FLD	31.5±8.2		FLD	33.87±7.2	
Temp-inf-ön	AH	19.17±8.3	0.21	AH	21.58±9.3	0.074
	FLD	24.87±11.6		FLD	30.75±12.4	
Temp-inf-orta	AH	18.33±5.2	*0.009	AH	22.08±6.3	0.17
	FLD	26.25±6.9		FLD	27.27±11.5	
Temp-inf-arka	AH	22.75±5.2	*0.024	AH	22.5±7.17	*0.0027
	FLD	30.87±9.6		FLD	34.5±8.1	

\* İstatistiksel anlamlı ( $p<0.05$ )

**Tablo 4.12.a. Xenon-SPECT 2. kesitlerinden (Bkz. Şekil 4.2) elde edilen değerlerin hasta grupları arasında karşılaştırılması**

	SOL	Ort± St s.	p değeri	SAĞ	Ort± St s.	p değeri
Fr-sup-ön	AH	30.75±5.1	0.9	AH	28±4.9	0.84
	FLD	30.5±5.0		FLD	28.5±6.3	
Fr-sup-arka	AH	28.16±4.2	0.15	AH	27.58±5.4	0.38
	FLD	31.75±6.6		FLD	30.12±6.4	
Temp-sup-ön	AH	29.42±5.1	*0.0027	AH	29.3±5.6	*0.0075
	FLD	37.75±5.5		FLD	38.3±7.6	
Temp-sup-arka	AH	24.17±8.3	*<0.0001	AH	26.0±4.6	*0.0002
	FLD	36.63±5.9		FLD	35.7±4.6	
Par-inf-ön	AH	21.0±3.8	*0.0002	AH	22.0±4.2	*0.0001
	FLD	29.38±7.2		FLD	33.5±6.4	
Par-inf-arka	AH	24.17±4.2	*0.0002	AH	25.2±6.0	*0.016
	FLD	36.13±7.5		FLD	37.0±13.6	

\* İstatistiksel anlamlı (p<0.05)

**Tablo 4.12.b. Aynı laboratuarda kontrollerden elde edilmiş olan Xenon-SPECT bölgesel kan akımı değerleri (ml/100 gr doku/dk)**

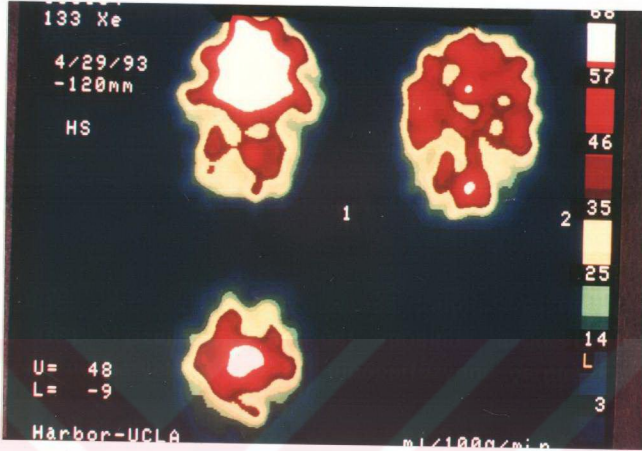
bazal medial frontal	44.1±5.1
dorsolateral frontal	45.8±5.2
anterior temporal	47.5±5.0
posterior temporal	42.6±4.0
posterior paryetal	44.6±6.8

**Tablo 4.13. Her iki hasta grubu için Xenon-SPECT değerlerinden posterior / anterior yerleşimli olanlara % cinsinden oranları**

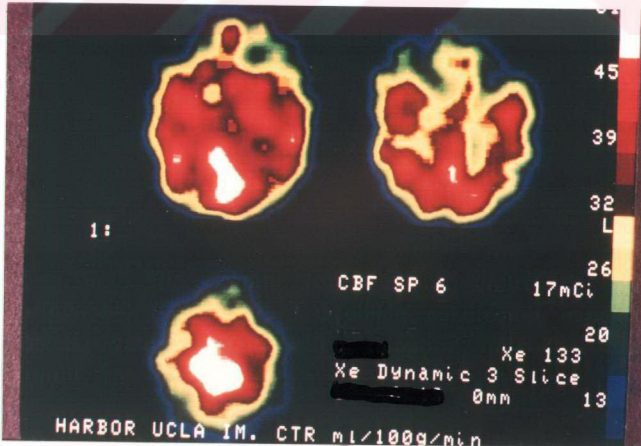
	SOL	Ort± St s.	p değeri	SAĞ	Ort± St s.	p değeri
Par-Ön / Fr-Ön	AH	69.07±12.4	*0.0007	AH	79.9±15.5	*0.0005
	FLD	99.0±20.4		FLD	121.8±28.9	
Par-arka / Fr-arka	AH	87.9±21.6	*0.015	AH	92.1±18.9	*0.0035
	FLD	115.5±23.9		FLD	122.8±21.7	
T Sup.arka / Fr-Sup-ar	AH	87.3±16.1	*0.0029	AH	95.2±16.3	*0.013
	FLD	117.9±23.8		FLD	125.5±32.7	
T-Sup-ön / Fr-sup-ön	AH	97.5±21.0	*0.0094	AH	107.0±26.1	*0.026
	FLD	125.9±21.8		FLD	138.6±32.0	

\* İstatistiksel anlamlı (p<0.05)

Şekil 4.15. Bir Alzheimer olgusunda Xenon-SPECT görüntülemesi (Olgu CG). Özellikle şeklin üst yarısında sağdaki kesitte arka temporal ve pariyetal bölgelerin hipoperfüzyonu çarpıcıdır.

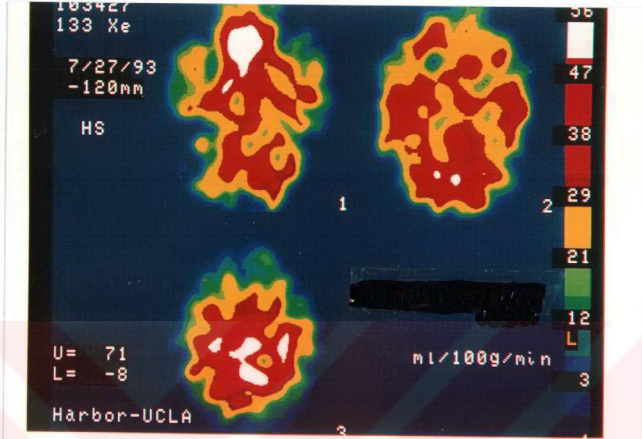


Şekil 4.16. Bir Frontal lob demans olgusunda Xenon-SPECT görüntülemesi (Olgu WP). Özellikle şeklin üst yarısında sağdaki kesitte iki yanlı frontal ve ön temporal bölgedeki hipoperfüzyon çarpıcıdır.

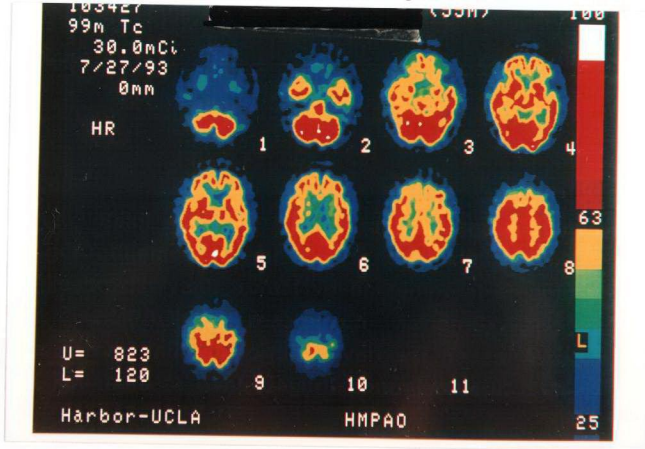




Şekil 4.17. Bir motor nöron hastalığı ile birlikte seyreden frontal lob demans olgusunda Xenon-SPECT görüntülemesi (Olgu BK). Özellikle şeklin üst yarısında sağdaki kesitte iki yanlı frontal ve ön temporal hipoperfüzyon çarpıcıdır.



Şekil 4.18. Şekil 4.17'deki frontal lob demans olgusunda HMPAO-SPECT görüntülemesi (Olgu BK). Özellikle şeklin üst yarısında sağdaki kesitte iki yanlı frontal ve ön temporal hipoperfüzyon dikkat çekicidir. HMPAO'daki rezolüsyon Xenon-SPECT'den çok fazla olmasına karşın kalitatif sonuçlar vermesi nedeniyle iki incelemenin birarada kullanılması daha değerli sonuçlar verir.



### 4.3. Xenon-SPECT ve KEEG ilişkisi:

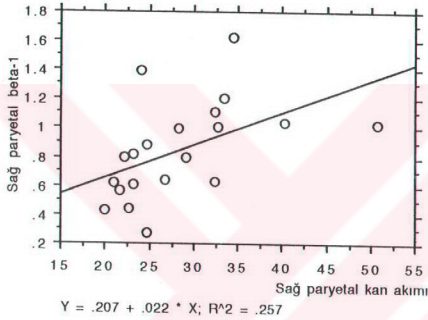
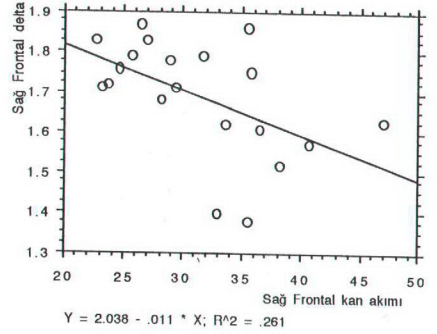
Tüm demans hastalarında (12 AH ve 8 FLD) beyin kan akımı ve KEEG değişkenleri arasında yapılan basit regresyon testinde sağ frontal delta, sol ve sağ paryetallerdeki beta-2 ile ortalama beyin kan akımı değerleri arasında anlamlı bir korrelasyon bulundu ( $P<0.05$ ) (Tablo 4.14) (Şekil 4.19-4.21). Sol frontal ve her iki temporal bölgede hiçbir KEEG parametresi ile SPECT değerleri arasında anlamlı bir korrelasyon saptanmadı ( $P>0.05$ ). Her iki hasta grubunda regresyon analizleri ayrı ayrı tekrar yapıldığı zaman anlamlı sonuç daha da azaldı. Örneğin 8 hastadan oluşan FLD grubunda 30 regresyon analizinin hiçbirinde SPECT ve KEEG korrelasyonu saptanmazken, 12 hastadan meydana gelen AH grubunun 30 regresyon testinin yalnız 1'inde, sol frontal bölgede teta azalması ile kan akımı artışı arasında negatif korrelasyon bulundu. Tüm olguların Xenon-SPECT sonuçları Tablo 4.20'de döküm halinde verilmiştir.

**Tablo 4.14. Tüm demans hastalarında beyin kan akımı (tümü Xenon-SPECT'in ml/100 gr/dakika cinsinden bölgesel ortalama değerleridir) ve EEG değişkenleri (tümü ilgili frekans bandlarına ait görece kuvvet değerleridir) arasındaki ilişkinin basit regresyon testi ile aranması**

	Formül	F değeri	p değeri	R <sup>2</sup>
Sağ Frontal (ort kan akımı-delta)	$y=2.038-0.011 x$ ( $y=\text{delta}, x=\text{kan akımı}$ )	6.4 (df: 1,18)	*0.021	
Sağ Paryetal (ort kan akımı- $\beta$ 1)	$y=0.207+0.022 x$ ( $y=\beta$ 1, $x=\text{kan akımı}$ )	6.12 (df: 1,18)	*0.023	0.26
Sol Paryetal (ort kan akımı- $\beta$ 1)	$y=0.184+0.024 x$ ( $y=\beta$ -1, $x=\text{ort kan akımı}$ )	4.83 (df: 1,18)	*0.041	0.21

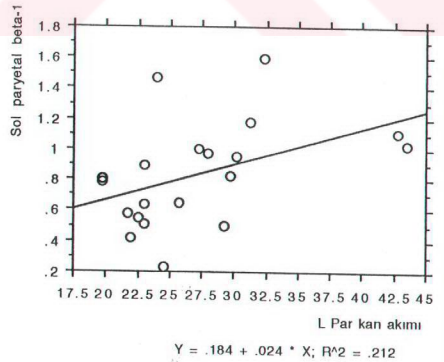
\* İstatistiksel anlamlı ( $p<0.05$ )

**Şekil 4.19.** Kantitatif SPECT uygulanan tüm hastalar (n=20, 12'si AH, 8'i FLD) için KEEG değişkenleri ile kan akımı değerleri arasındaki basit regresyon testi. Sağ frontal ortalama kan akımı ile sağ frontal delta arasında anlamlı negatif bir ilişki vardır (p=0.021).



**Şekil 4.20.** Kantitatif SPECT uygulanan tüm hastalar (n=20, 12'si AH, 8'i FLD) için KEEG değişkenleri ile kan akımı değerleri arasındaki basit regresyon testi. Sağ pariyetal ortalama kan akımı ile sağ pariyetal beta 1 arasında pozitif anlamlı bir ilişki vardır (p=0.023).

**Şekil 4.21.** Kantitatif SPECT uygulanan tüm hastalar (n=20, 12'si AH, 8'i FLD) için KEEG değişkenleri ile kan akımı değerleri arasındaki basit regresyon testi. Sol pariyetal ortalama kan akımı ile sol pariyetal beta 1 arasında pozitif anlamlı bir ilişki vardır (p=0.041).



**Tablo 4.20. Tüm demanslı olguların Xenon-SPECT dökümleri. Rakamlar ml/100 gr doku/dk cinsinden beyin kan akımı değerleridir.**

Hasta	Tanı	Ş F D-Ant	Ş F D-Post	Ş T Sup-Ant	Ş T Sup-Post	Ş P Inf-Ant	Ş P Inf-Post	L P Inf-Post	L P Inf-Ant	L T Sup-Post	L F B-Orta	L F B-Ant
KA	AH	**28	26	20	23	21	25	22	19	19	28	60
AC	AH	37	34	35	31	32	29	22	26	28	42	40
VA	AH	30	33	34	21	24	40	26	24	24	34	51
AT	AH	25	26	32	26	22	20	18	23	25	30	25
AC	AH	27	29	30	29	18	21	19	17	23	23	27
PB	AH	24	23	33	18	20	25	33	18	19	28	31
OG	AH	35	25	28	32	25	25	26	26	29	29	82
RG	AH	34	29	32	24	17	19	22	20	22	25	36
WG	AH	24	23	17	25	21	18	25	19	26	23	42
CH	AH	26	22	28	23	17	26	22	25	27	33	29
JFZ	AH	24	28	29	27	23	30	27	14	24	22	26
CJ	AH	22	33	34	33	24	25	28	21	24	35	29
JB	FLD	25	24	34	38	33	35	39	30	32	30	25
BK	FLD	30	24	34	32	30	32	32	26	42	14	15
LB	FLD	29	46	53	43	47	68	50	35	45	35	33
MM	FLD	28	31	44	39	37	40	44	45	42	38	36
MM	FLD	26	28	41	36	32	25	28	27	28	28	25
MP	FLD	17	19	28	34	26	25	32	24	28	27	23
ZV	FLD	37	35	36	28	34	36	32	23	35	34	66
WR	FLD	36	34	36	36	29	35	32	29	33	29	37

\*Kısaltmalar:  
 G=Sağ L=Sol, F=Frontal, B=Basal, D=Dorsal, Inf=Inferior, Ant=Anterior, Post=Posterior, Sup=Superior.

\*\*Yukarıdaki rakamlar ml/100 gr doku/dk cinsinden beyin kan akımını göstermektedir.

Hasta	Tam	*G F Bant	G F B-Otra	G F B-Post	G T Inf-Ant	G T Inf-Otra	G T Inf-Post	L T Inf-Post	L T Inf-Post	L T Inf-Otra	L T Inf-Ant	L F B-Post
KA	AH	**66	25	13	7	21	20	19	19	23	10	16
AC	AH	43	42	41	38	36	39	33	33	23	36	34
VA	AH	43	32	37	25	26	14	24	24	8	16	32
AT	AH	29	24	30	24	17	23	21	20	20	26	25
AC	AH	24	24	20	22	17	25	20	20	15	13	25
PB	AH	34	22	26	14	18	21	22	22	18	9	22
CG	AH	74	24	20	7	22	14	15	15	18	11	22
WG	AH	34	33	26	16	15	27	28	28	18	14	24
FG	AH	26	24	29	23	18	16	18	18	21	25	23
CH	AH	41	38	30	32	31	27	29	29	20	26	27
JFz	AH	23	25	21	24	24	27	25	25	24	21	25
CJ	AH	34	29	28	27	20	17	19	10	26	23	29
JB	FLD	26	30	35	34	29	28	24	24	26	28	23
BK	FLD	18	23	20	7	9	23	19	19	21	14	26
LB	FLD	30	42	41	34	45	45	44	44	27	34	43
MM	FLD	38	38	39	46	36	45	40	40	38	42	43
MM	FLD	27	29	36	41	34	37	38	38	29	29	42
WP	FLD	26	27	29	22	19	28	20	20	20	14	22
ZV	FLD	88	33	30	25	19	32	27	27	18	8	28
WR	FLD	31	38	41	37	31	38	35	35	34	30	36
*Kısaltmalar:												
G=Sağ, L=Sol, F=Frontal, B=Basal, D=Dorsal, Inf=inferior, Ant=anterior, Post=Posterior, Sup=Superior.												
**Yükarıdaki rakamlar ml/100 gr dokükk cinsinden beyin kan akımını göstermektedir.												

## BÖLÜM 5. TARTIŞMA:

Demans prevalansının giderek arttığı günümüzde en büyük sorunlardan birisi olguların çoğunu oluşturan dejeneratif demanslarda tedavi şansının bulunamamasıdır. Bilim adamları bu çare arayışını sürdürürken karşılaştıkları ilk sorun hastanın hayatta iken tanı alması olmaktadır. Dejeneratif demanslar arasında yer alan Alzheimer hastalığı (AH) ve daha yakın zamanlarda literatürde sözü edilmeye başlanan frontal lob demansla (FLD) ilgili olarak tanı yanlışları, devam eden etiopatogeneze yönelik çalışmaların doğruluğuna gölge düşürmektedir.

AH ve FLD ayrımı için klinik kriterler henüz yeterli değildir. AH'de klinikopatolojik çalışmalarla denenen NINCDS-ADRDA kriterleri ile tanı doğruluğu %90'lara ulaşmışken (**Tierney ve ark 1988**) FLD için bu kriterler henüz saptanmamıştır. Bu nedenle bir hastanın FLD tanısı alabilmesi için yardımcı incelemelere gerek vardır. Bu yardımcı incelemeler beynin yapısal veya fonksiyonel bütünlüğünü ortaya koymaya yönelik olabilir. Fonksiyonel inceleme yöntemleri arasında pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), elektroensefalografi (EEG) sayılabilir. Bunlar arasında en önemli yeri şu anda SPECT almaktadır; non-invazif olması, PET gibi araçlara göre daha kolay bulunur ve ucuz olması dejeneratif demansların ayrımında SPECT'in yerini sağlamlaştırmaktadır. Rutin uygulamalarda kaliteli sonuçlar veren HMPAO-SPECT kolay değerlendirilmesi ve rezolüsyonunun iyi olması nedeniyle kantitatif değerler veren Xenon-SPECT'e yeğlenmektedir. Ancak araştırmalarda Xenon-SPECT sayısal değerler bildirmesi nedeniyle düşük rezolüsyonuna rağmen tercih edilmektedir.

Beynin fonksiyonel incelemesini yapabilecek diğer bir yöntem EEG'dir. Rutin EEG'nin kantitatif ve öznel sonuçlar vermesi nedeniyle araştırmalarda yeri fazla değildir. Ancak son yıllarda gelişen bilgisayarların desteğiyle rutin EEG kantitatif EEG (KEEG)'ye dönüşmüş ve daha objektif bir hal almıştır.

KEEG ile Alzheimer hastalığı normal kontrollerden, multienfakt demanstan ve depresyondan birçok çalışmacı tarafından ayırt edilmeye çalışılmış, ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Oysa frontal lob demans (FLD) ve Alzheimer hastalığını KEEG ile ayırt etme amacıyla çok fazla çalışma yapılmamıştır. Pick tipi FLD'de rutin EEG yaygın olarak çalışılmasına karşın KEEG çalışmasına tarayabildiğimiz kaynaklarda **Stigsby ve arkadaşlarının (1981)** çalışması dışında

rastlanmamıştır. Rutin EEG'nin normal olması Pick hastalığı için kriter olarak ele alınırken Stigsby ve arkadaşları ilk kez KEEG'de Pick tipi FLD'nin normallerden farklı özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak söz konusu çalışma ancak 40guya dayalı olarak yapılmıştır.

### 5.1. AH ve FLD'de KEEG :

AH olgularını KEEG'le ilk inceleyenlerden **Coben ve arkadaşları (1983)**, olgularında kontrollere göre diffüz teta dalgalarında artış ve beta azalması bildirmiş, alfa dalgalarında ise anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Coben ve arkadaşlarının olgularının özelliği tümünün erken evre AH hastaları olmalarıydı. Daha sonraki çalışmacılardan **Brenner ve arkadaşları (1986)** da Coben ve arkadaşlarının bulgularını doğrulamıştır. AH olgularını klinik ağırlık evrelerine göre inceleyen **Penttilä ve arkadaşları (1986)** ise teta artışının erken evre AH'lerde, delta artışı ve alfa azalmasının ise ileri evredekiilerde görüldüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamızda KEEG yardımıyla AH olguları %76 oranında doğru tanınırken, %24'ü normal olarak değerlendirilmiştir. AH olgularımızda görülen teta artışı **Duffy ve arkadaşlarının (1984)**, alfa azalması **Visser ve arkadaşlarının (1985)**, **Mody ve arkadaşlarının (1991)** sonuçlarına uymaktadır. Bu çalışmamızda Coben ve arkadaşları ile Brenner ve arkadaşlarının gözlemediği delta dalgalarının artışı ve alfa dalgalarının azalması olgularımızın evresiyle ilgili olabilir. Çünkü, AH olgularımız arasında ileri evre olgular da bulunmaktadır, ayrıca klinik ağırlık derecesini yansıtan MMSE skorları ile sağ paryetal alfa ve delta istatistiksel olarak anlamlı ( $P < 0.05$ ) korrelasyon göstermiştir. Özetle, Penttilä ve arkadaşlarının belirttiği gibi erken evre hastalarda teta ve beta değişiklikleri görülürken, ileri evredekiilerde alfa ve delta değişikliklerinin ayırt ettirici EEG özellikleri arasına katılması söz konusudur. Çalışmamızda KEEG'de AH grubu literatürde bildirilenleri destekler şekilde normallerden daha fazla teta ve delta, daha az beta ve alfa aktivitesi göstermişlerdir. KEEG'le normal olarak değerlendirilen AH olgularımızın (KA, CG, AH, JP, SO, DS) tümü erken evredeki (CDR evreleri 1) olgulardı. Diğer taraftan CDR skoru 1 olan erken evredeki 15 AH olgumuzdan 6'sında (%40) KEEG'in normal olarak değerlendirilmesi, **Soininen ve arkadaşlarının (1992)** bildirdiği gibi KEEG bozukluğunun erken evre AH'de %50 oranda görülmesine yakın sayılabilecek bir sonuçtur. **Helkala ve arkadaşları (1991)** ise erken evrede KEEG bozukluğu gösteren olgularda prognozun daha kötü olduğunu bildirmiştir.

AH ve normal kontrolleri en iyi ayırt ettiren KEEG parametreleri olgularımızda frontal, temporal ve paryetallerden elde edilmiştir; bu sonuç AH'de EEG yavaşlamasının diffüz olduğunu belirten **Dierks ve arkadaşlarının (1991)** sonuçlarına uymaktadır. Sıralama yapıldığında temporal ve frontal KEEG parametreleri, AH'yi kontrollerden ayırt etmede daha çarpıcı bulunmuştur. **Duffy ve arkadaşları (1984)** kontrol olgularıyla AH olguları arasında en iyi ayırt ettirici derivasyonların presenil çağda temporal bölgede; senil çağda ise frontal bölgede olduğunu bularak hastaların yaşı ile sergiledikleri KEEG patolojisinin topografisi arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. AH olgularımızda yaşa bağlı istatistik çalışma yapılmamış, ancak AH olgularımızı kontrol olgularında ayırt etmede temporal ve frontal derivasyonlar paryetal derivasyonlardan daha fazla anlamlı bulunmuştur. Bunun göz hareketi artefaktından dolayı görüldüğü ileri sürülebilir; ancak bu artefaktı dışlamak için çok dikkatli EEG örnekleme yapıldığından bu görüş çok geçerli olmamalıdır.

FLD'de KEEG incelemesi çok sınırlı sayıda araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bunda en büyük etken FLD tanısı alan olguların azlığı, ve FLD'nin yeni tanımlanan bir kavram olmasıdır. **Stigsby ve arkadaşları (1981)** otopsi ile kanıtlanmış 4 Pick tipi FLD olgusunda normal kontrollerden daha fazla miktarda frontal, temporal ve paryetal bölgelerde teta ve dotalardan oluşan yavaş dalga egemenliği görmüş ve paryeto-okspital alfanın korunmasına dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda istatistik anlamlılığa yalnız frontal ve temporallerden elde edilen parametreler ulaşmış olup paryetal bölgede yavaşlama görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. FLD'de fronto-temporal bölgelerde kontrollerde görülen KEEG'de yavaş dalgalarda artış ve hızlı dalgalarda azalma, AH'de izlenen yavaşlamadan daha az düzeydedir. Bu Stigsby ve arkadaşları (1981) tarafından da bildirilmiş olan bir sonuçtur. Bize göre, FLD'deki EEG değişiklikleri bilinen nöropatolojik yerleşimle uyumludur. Nitekim **Brun ve arkadaşlarının (1990)** 26 olguluk otopsi serisinde FLD beyinlerindeki atrofinin frontal ve anterior temporal ağırlıklı olduğu bildirilmiştir.

AH ve FLD grupları arasında az sayıdaki karşılaştırmalı KEEG çalışmasını yapanlardan **Stigsby ve arkadaşları (1981)**, Pick hastalığını AH'den ayırt eden en önemli KEEG özelliğinin posterior dominant ritmin (alfa) korunması ile paryetal derivasyonlarda farklılığın en fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda da bununla uyumlu sonuçlar alınmıştır; paryetal alfa bandı iki demans grubunu ayırt etmede en fazla bilgi veren KEEG değişkenleri arasında yer almaktadır ve FLD grubunda paryetal alfa görece kuvvet değerleri



AH'dekinden anlamlı olarak fazladır.

Çalışmamızda MMSE ve KEEG parametreleri arasında FLD'de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**Şekil 4.13**); oysa AH'de, bu korelasyon anlamlı bulunmuştur (**Şekil 4.14**). Bu sonuç daha önceki bir FLD serisinde EEG bozukluğu ile klinik ağırlığın ilgisiz olduğunu söyleyen **Johannesson ve arkadaşlarının (1979)** çalışmasıyla uyumludur. Oysa ki AH'de klinik ağırlık ile EEG bozukluğu korelasyon göstermiştir (**Johannesson ve ark. 1979, Soininen 1982, Coben ve ark. 1983, Penttilä ve ark. 1985, Brenner ve ark. 1986, Szelies ve ark. 1992**).

## 5.2. AH ve FLD'de Xenon SPECT:

Demanslarda ilk fonksiyonel görüntülemeler PET (pozitron emisyon tomografi) ile yapılmıştır. AH'de oksijen ve glukoz metabolizmasının paryetal kortikal bölgelerde azaldığı ilk kez **Benson ve arkadaşları (1983)** tarafından gösterildikten sonra, izleyen yıllarda SPECT ile yapılan çalışmalar aynı topoğrafik paterni doğrulamıştır (**Johnson ve ark 1987, Deutsch ve ark 1987, Smith ve ark 1988, Perani ve ark 1988, Montaldi ve ark 1990, O'Brien ve ark 1992, Kawabata ve ark 1993**) Literatürde demansta beyin kan akımı daha çok HMPAO-SPECT ile değerlendirilmiştir. Bilgisayarın olmadığı dönemlerde invazif bir teknik olan intraarteriyel Xenon beyin kan akımı ölçümleri (**Hachinski ve ark 1975**), son yıllarda yerini non-invazif inhalasyon yoluyla verilen Xenon-SPECT'e bırakmıştır. Ancak kantitatif Xenon-SPECT çalışmaları hem AH (**Deutsch ve ark 1987, Miller ve ark 1990, Bonte ve ark 1993**) hem de FLD'de çok az sayıdadır (**Miller ve ark 1991**). Çalışmamızda AH ve FLD gruplarının SPECT'leri karşılaştırıldığında görülen ortak nokta olarak tüm beyin bölgelerinde normalden düşük kan akımıyla giden bir genel kan akımı azalması bulunmuştur. Ancak AH olgularının paryetal perfüzyonu frontaldekinden düşük, FLD olgularının ise frontalde paryetalden düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmadakine benzer olarak, **Johnson ve arkadaşları (1987)**, AH olgularında, özellikle posterior temporo-paryetal ve daha ileri evrelerde frontal bölgelerin de eklendiği genel bir perfüzyon azalmasından söz etmişlerdir ve daha sonraki çalışmalar da onları desteklemiştir (**Deutsch ve ark 1987, Montaldi ve ark 1990, O'Brien ve ark 1992, Kawabata ve ark 1993**). **Perani ve arkadaşları (1988)** ve **Smith ve arkadaşları (1988)** ise erken AH olgularında da paryetal perfüzyonla birlikte frontal kan akımında azalmaya sıklıkla rastlandığını vurgulamıştır. Sonuç olarak kısıtlı sayıdaki

literatürdekiyle uyumlu olarak olgularımızda AH'de genel bir hipoperfüzyon olduğu, ancak patolojik etkilenmenin yerleşimine koştut olarak en düşük perfüzyon bölgesinin paryetallerde olduğu söylenebilir.

FLD hastaları ile ilgili SPECT çalışmaları AH'e göre daha az sayıdadır. Yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar da HMPAO-SPECT cinsinden verilmiş olup kalitatif özelliktedir. HMPAO-SPECT'le incelenen en geniş FLD serisinde, **Risberg ve arkadaşlarının (1993)** otopsi ile kanıtlanan 26 FLD hastasında iki yanlı frontal veya fronto-temporal bölgelerde hipoperfüzyon bulunmuştur. Çalışmacılar, frontal hipoperfüzyonun FLD'ye özgül olmadığını, Alzheimer hastalığı, Jakob-Creutzfeldt hastalığında da görüldüğünü, hatta şizofreni ve alkolik ansefalopatide frontal bölgede düşük kan akımı rapor edildiğine dikkati çekmektedirler. **Miller ve arkadaşları (1991)**'nin çalışmasına paralel biçimde çalışmamızda da klinik özellikleri ve HMPAO-SPECT paternlerine göre frontal lob demans tanısı alan hastalarda Xenon-SPECT frontal perfüzyon paryetallerdekinden yüksek bulunma eğilimi göstermiş, ve gruplararası anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç olarak AH grubumuzda rastlanan frontal hipoperfüzyon daha önceki HMPAO-SPECT çalışmalarıyla uyumludur. FLD'dekiyle karşılaştırıldığında AH grubundaki frontal beyin kan akımının özelliği, paryetal kan akımına oranla daha fazla olmasıdır (Tablo 19). Bir anlamda, her iki demansta klinik tabloyu belirleyen etmenin hipoperfüzyonun mutlak yerleşiminden çok, fronto-paryetal kan akımının birbirlerine oranlarının olduğu söylenebilir. Ancak bu görüşün desteklenmesi için daha geniş FLD ve AH serilerinde kantitatif değerler veren Xenon-SPECT beyin kan akımı çalışmalarının yapılması gereklidir.

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz EEG ve SPECT topoğrafik paternleri arasında uyum izlenmektedir şöyle ki, SPECT'te iki demans grubu arasında görülen kan akımı dağılımına benzer olarak KEEG'de de iki grubu en iyi ayırt ettiren elektrodlar temporal ve paryetal yerleşimli bulunmuştur. Ancak istatistik olarak KEEG değişkenleri ile beyin kan akımı ölçümleri ilişkisi arandığında zayıf bir ilişki izlenmiştir (incelenen 30 regresyon analizinden yalnız paryetallerde ve sağ frontalde 3 anlamlı korrelasyon saptanmıştır). AH ve FLD grupları tek tek ele alındığı zaman ise bu ilişkinin iyice zayıfladığı görülür. KEEG ile SPECT bozukluklarının dağılımları her iki demansta birbiri ile uyumlu görünüyorsa da, bu ilişki istatistik çalışmalarla gösterilememiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, AH'nda EEG değişikliklerinin diffüz olduğunu ve SPECT'te görülen hipoperfüze

alanların dağılımıyla EEG değışikliği olan bölgeler arasında korrelasyon görülmeyiğini belirten **Gueguen ve arkadaşlarının (1991)** çalışmasıyla uyumlu, ama Pick hastalığında EEG ortalama frekanslarıyla bölgesel kan akımı arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren **Stigsby ve arkadaşlarının (1981)** sonuçlarıyla uyumsuzdur. Bu uyumsuzluk Stigsby ve arkadaşlarının olgu sayısının az olmasından ve bölgesel beyin kan akımını ölçen yöntemin eski olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Stigsby ve arkadaşları (1981) ayrıca inceledikleri 9 AH olgusunda bölgesel kan akımı değerlerinin Pick hastalarından farklı olarak KEEG ile korrelasyon göstermediğini, bunun da Pick hastalığında subkortikal yapıların görece korunmasına karşın AH'de etkilenmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda tüm demanslı (AH+FLD) hastalarda beta-1 azalması şeklinde kendini gösteren EEG yavaşlaması, kan akımı azalmasının en belirgin olduğu paryetal bölgelerde SPECT ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan AH'de neden yalnızca sağ frontal bölgede delta artışıyla frontal kan akımının azalmasının negatif korrelasyon gösterdiği net değildir. Bu sonuçlar topluca değerlendirildiğinde **Gueguen ve arkadaşlarının (1991)** da belirttiği gibi hem AH hem de FLD'de EEG ve SPECT korrelasyonunun zayıf olduğu söylenebilir. EEG'nin ritmisitesinin subkortikal yapılar (**Steriade 1990**) ve kolinerjik transmitterlerle (**Fairchild ve ark 1975, Schaul ve ark 1978**) bağlantılı olduğu düşünülecek olursa bu, beklenen bir sonuçtur. Eğer SPECT'e ilişkin şu anki teknik olanaklar beyin sapı yapılarının kan akımını gösteriyor olabilseydi EEG ritmisitesi ile SPECT arasında daha anlamlı korrelasyon belki de izleniyor olabilirdi (**Stigsby ve ark 1981**). EEG ve SPECT arasındaki zayıf ilişkinin bir başka açıklaması ise EEG elektrodlarının yerleşimi ile SPECT değerlerinin saptandığı bölgelerin çakışmaması olabilir. Bu olası uyumsuzluk, ileride radyoaktif madde ile işaretlenmiş elektrodlar konarak yapılan ve böylece süperpoze edilebilen EEG ve SPECT incelemeleriyle çözümlenebilir.

AH ve FLD'deki EEG patern farklılığına getirilecek bir açıklama da, EEG ritmisitesi ile ilgili beyin sapı yapılarının Alzheimer hastalığında Pick hastalığından daha fazla etkilenmesi olabilir. Nitekim **Steriade ve arkadaşları (1990)** Pick hastalığında AH'den daha fazla etkilenen talamusun (**Brun ve ark 1990**), özellikle görsel talamusun (pulvinar ve lateral genikulat nukleus), alfa ritmi jeneratörü olduğunu ve yaratılan sinyallerin buradan görsel kortekse iletildiğini bildirmişlerdir. **Gordon ve Sim (1958), Swain ve ark (1959), Gustafson (1979)**'in bildirdiği gibi Pick tipi FLD'de posterior

dominant ritmin korunmuş olması, **Brun ve arkadaşlarının (1990)** gösterdiği posterior korteks ve talamusun FLD'de görece az tutulmasından kaynaklanıyor olabilir. Özellikle beyinsapı ve talamik yapıların fonksiyonu hakkında bilgi vermede şu anki teknik koşullarda Xenon-SPECT yetersiz kaldığından bu farklılığı açıklamak için ileride çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmamızın bazı sınırlamaları şöyle özetlenebilir:

1) AH ve FLD gruplarımız arasında belirgin yaş farkı vardır. Ancak bu, FLD'nin daha genç yaşta ortaya çıkmasına bağlı kaçınılmaz bir sınırlamadır.

2) Otuzdokuz demans hastasının 10'unun bu çalışma sırasında psiko-aktif tedavi görmesi (6 pregnenolone, 2 fluoxetine, ve 2 haloperidol) sınırlayıcı özellikle görülebilir; ancak bu hastaları dışlayarak yapılan istatistik değerlendirmede beta-2 aktivitesi dışında bir farklılık görülmemiştir. Kaldı ki, ilaç alan (Pregnenolon) ve almayan AH hastalarında analiz tekrarlandığında beta-2 bandında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 25). Bu nedenle, olgularımızın KEEG'le ayırt edilmesinde, ilaç kullanımının yanıtıcı bir etkisi düşünülmemiştir.

Sonuç olarak, KEEG Alzheimer hastalığı ve frontal lob demans gruplarını %85 doğrulukla ayırt etmiştir. AH'de EEG'nin özelliği diffüz yavaşlama ve paryeto-okspital bölgelerden alfa kaybı iken, FLD'de posterior kortikal bölgelerdeki alfa aktivitesinde görece korunma ve frontal bölgede yavaşlama şeklindedir. AH ve FLD KEEG'si arasındaki bir fark da AH'de klinik ağırlık derecesi KEEG'in ilişkili olmasına karşın aynı ilişkinin FLD'de görülmemesidir. İki dejeneratif demansın ayırt edilmesinde en fazla bilgi veren EEG elektrodlarının yerleşimi Xenon-SPECT'te de gruplar arası en fazla farkın görüldüğü temporo-paryetal bölgelerine uymaktadır. Kortikal SPECT ile KEEG arasında zayıf bir ilişki vardır. Bunun nedeni EEG ritmisitesinin daha çok beyin sapı yapılarından kaynaklanmasıyla ilgili olabilir. Şu anki teknik olanaklar beyin sapı yapılarının kan akımı değerlerini vermediğinden SPECT-KEEG korrelasyonu ileride daha duyarlı SPECT incelemeleriyle anlamlılığa ulaşabilir.

Dejeneratif demanslardan en sık karşılaşılan Alzheimer hastalığı ve daha nadir görülen frontal lob demansı tanımak için kullanılan SPECT gibi yardımcı incelemeler henüz yeterince yaygın ve ucuz olmadığı için gelişmekte olan ülkelerde kantitatif EEG gibi daha ucuz yöntemler tarama testi, hatta tanı aracı olarak kullanıma potansiyeli taşıyabilir. Bu konuda daha duyarlı sonuçlara ulaşmak için histolojik olarak kanıtlanmış olgulardan oluşan daha geniş

serilerde Xenon-SPECT ve kantitatif EEG'nin korrelasyon gösterip göstermediği, kantitatif EEG'nin tek başına çeşitli demans grupları arası tanı doğruluğu araştırılmaya açık bir konu olarak bilim adamlarının dikkatini çekmeyi beklemektedir.



## BÖLÜM 6. ÖZET

**Amaç:** a) Dejeneratif demanslardan Alzheimer hastalığı (AH) ve frontal lob demansları (FLD), Kantitatif EEG (KEEG) yardımıyla ayırt etmek ve bu iki demanstaki KEEG özelliklerini belirlemek

b) KEEG'nin iki hasta grubunda klinik ağırlık derecesi ile ilgisini araştırmak

c) Bu iki demans tipinde Xenon-SPECT ile beyin kan akımı özelliklerini saptamak

d) KEEG ile Xenon-SPECT arasındaki korrelasyonu araştırmak

**Bilgi:** AH'de erken evre olguların %50'si ve daha sonraki evre olgularının %90'ı EEG'de diffüz yavaşlama gösterir, posterior dominant ritm (alfa) erken evrede kaybolur. AH SPECT'lerinde ise oksipital bölgenin korunduğu iki yanlı paryetal ve posterior temporal perfüzyonun ağırlıklı etkilendiği diffüz bir hipoperfüzyon görülür. FLD yeni tanımlanan ve Pick tipi demansı da kapsayan bir demans türüdür. Pick tipi FLD'de rutin EEG'de çoğunlukla normal olarak değerlendirilmişken tek bir KEEG çalışmasında yavaş dalgalarda artış görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda SPECT ise frontal, anterior temporal bölgenin en ağırlıklı etkilendiği genel bir perfüzyon azalması gösterir.

**Gereç Yöntem:** Mental durumları değerlendirilmek üzere demans araştırma merkezine gönderilen ve evinde ailesiyle yaşamakta olan, veya yataklı bakım kurumunda yatmakta olan NINCDS-ADRDA kriterlerine göre belirlenen 26 AH, 13 FLD'li olgu ve 27 sağlıklı kontrole KEEG; 12 AH ve 8 FLD olgusuna Xenon SPECT uygulanmıştır. KEEG değişkenlerini kullanarak diskriminant fonksiyon analiziyle önce hasta grupları normal kontrollerden, ardından da iki demans grubu birbirinden ayırt edilmeye ve tanı gruplarına göre sınıflandırılmıştır. MMSE skorları ile KEEG değişkenleri arasındaki ilişki basit regresyon analizi ile incelenmiştir. Xenon-SPECT ile elde edilen bölgesel beyin kan akımları ANOVA testleri ile iki hasta grubunda karşılaştırılmış ve ardından bölgesel Xenon-SPECT ve KEEG sonuçları arasındaki ilişki basit regresyon analizi ile araştırılmıştır.

### Sonuçlar:

a) AH ve FLD grupları yalnız 5 KEEG değişkeni kullanıldığında %85, 18 KEEG değişkeni kullanıldığında %100 doğrulukla birbirinden ayrılabilirdi.

b) KEEG ile klinik ağırlık derecesini yansıtan MMSE skorları arasında anlamlı bir ilişki AH'de izlenirken aynı ilişki FLD için anlamlılık derecesine

ulaşamamıştır.

c) AH'de en ağır olarak paryetal, FLD'de ise frontal bölgelerde izlenen genel bir hipoperfüzyon görülür. İki demans grubu arasında beyin kan akımı yönünden frontal bölgeler arasında anlamlı bir fark izlenmezken bu fark en belirgin olarak paryetal bölgelerde gözlenmiştir.

d) Topoğrafik KEEG paterni ile SPECT paternleri arasında uyum vardır. Her ikisinde de frontal bölgelerde KEEG'de yavaş dalga artışı yanında SPECT'te eşit düzeyde frontal hipoperfüzyon görülmüş, iki grup arasında en belirgin farklılık da hem KEEG'de hem de SPECT'te paryeto-temporallerde izlenmiştir. Ancak bu gözlem sayısal değerlere istatistik yöntemler uygulandığı zaman çok zayıf olarak izlenmiştir. Seçilen 6 beyin bölgesinden elde edilen 5'er frekans bandına ait toplam 30 KEEG değişkeni ile ilgili bölgelerin perfüzyonu ancak 3 KEEG değişkeninde anlamlılığa ulaşabilmiştir.

**Yorum:** Kantitatif EEG, AH ve FLD ayrımını yapmada pratik bir değer taşımaktadır. Özellikle SPECT'e ulaşılamayan durumlarda, dejeneratif demans türlerinin ayrımında KEEG ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yardımcı inceleme yöntemi olma potansiyeline sahiptir. Xenon-SPECT kantitatif olması ve objektif değerler vermesi nedeniyle HMPAO-SPECT'e ek olarak demansiyel hastalıkların ayrımında yararlanması uygun olan bir yöntemdir. SPECT ve KEEG ilişkisinin zayıf bulunması EEG ritmisitesinin beyinsapı yapılarıyla ilgili olabilir. FLD'de demansın klinik ağırlık derecesi ile KEEG değişikliğinin koşut gitmemesi FLD tanısını destekleyen bir bulgu olabilir. İleriki çalışmalarda daha fazla sayıda ve histolojik olarak kanıtlanmış AH ve FLD serilerinde KEEG ve SPECT özelliklerinin ve birbirleriyle ilişkisinin belirlenmesi şu an netlikle bilinmeyen sorulara yanıt getirebilecektir.

## BÖLÜM 7. KAYNAKLAR:

Adams RD, Victor M. Dementia and the amnesic syndrome. "Principles of Neurology" kitabı 4. baskısı. McGraw-Hill International Editions. 1989,sf:340.

Alaluzoff I. The pathology of dementias: an overview. Acta Neurol Scand 1992, Suppl 139:8-15.

Aminoff MJ. Electroencephalography: general principles and clinical applications. Electrodiagnosis in clinical neurology. Ed. MJ Aminoff. Churchill-Livinstone Inc. 1992,sf:48-49.

Ana Britannica, Karşılaştırmalı Ulusal İstatistikler. Ana Yayıncılık, 1986,sf:10-14.

Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. Neurology 1992,42(9):1681-1689.

Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agustino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framington study. Neurology 1992,42:115-119.

Baldwin B, Förstl H. Pick's disease-101 years on, still there, but in need of reform. British Journal of Psychiatry 1993,163:100-104.

Baldy-Moulinier M, Ingvar DH. EEG frequency content related to regional blood flow of cerebral cortex of cat. Exp Brain Res 1968,5:55-60.

Benson DF, Kuhl DE, Hawkins DR ve ark. The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Arch Neurol 1983,40:711-714.

Blass JP. Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome. Neurology 1993,43 (suppl 4):s25-s38.

Bonte FJ, Tintner R, Weiner MF, Bigio EH, White III CL. Brain blood flow in dementias:SPECT with histopathologic correlation.Radiology 1993,186:361-365



Bozzola FG, Gorelick PB, Freels S. Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992,49:297-300.

Bracewell RN. The Fourier transform. *Scientific American* Jun 1989,86-95.

Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB. *Neurology* 1993,43:293-300.

Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG, Scabassi RJ, Reynolds III CF, Marin RS, Boller F. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1986,64:483-492.

Breslau J, Starr A, Sicotte N, Higa J, Buchsbaum MS. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. *Electroencephal clin Neurophysiol* 1989,72:281-289.

Brinkman SD, Sarwar M, Levin HS, Morris III HH. Quantitative indexes of computed tomography in dementia and normal aging. *Radiology* 1981,138:89-920

Brun A, Gustafson L, Risberg J, Hagberg B, Johansson A, Thulin A-K, Englund E. Clinicopathological correlates in dementia: A neuropathological, neuropsychiatric, neurophysiological and psychometric study. *Clinical and scientific psychogeriatrics*. Editörler M. Bergener ve SI Finkel. Gerontologiskt Centrum Lund 1990,sf:1-15.

Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr*, 1987,6:193-208.

Brun A, Gustafson L. Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. A clinico-pathological study. *Arch Psychiat Nervenkr* 1976,223:15-33.

Chang L, Scharre DW, Miller BL, Cummings JL, Vigo-Pelfry C, Schenk D.  $\beta$  Amyloid protein in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease: Correlations with Mini-Mental State Examination scores. *Baskıda*.

Chang L, Yener GG, Miller BL. Magnetic resonance spectroscopy and single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease: New directions. *Fact Res Gerontol* 1994, Suppl, 39-52.

Chui HC. Dementia. A review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behavior relationships. *Arch Neurol* 1989;46:806-814

Clark RF, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:1164-1172

Coben, L.A., Danziger, W.L., Berg, L. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1983;55:372-380.

Cohen MB, Graham LS, Lake R, Metter EJ, Fitten J, Kulkarni MK ve ark. Diagnosis of Alzheimer's disease and multiple infarct dementia by tomographic imaging of Iodine-123 IMP. *J Nucl Med* 1986, 27:769-774.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, GW Small ve ark. Gene dose of Apolipoprotein E Type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923

Costa DC, Eil PJ, Burns A, Philpot M, Levy R. CBF Tomograms with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in patients with dementia (Alzheimer type and HIV) and Parkinson's disease-Initial results. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988,8(suppl1):s109-s115.

Cross AJ, Crow TJ, Peters TJ. Cortical neurochemistry in Alzheimer type dementia. *Progress in brain research*. Editörler DF Swaab, E Fliers, M Mirmiran, A Van Gool, F Van Haaren. Elsevier Science Publishers 1986,sf:153-169.

Cuénod C-A, Denys A, Michot J-L, Jehenson P, Forette F, Kaplan D, Syrota A, Boller F. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease, an in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1993;50:941-945

Cummings JL, Benson DF. Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic features. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:12-19.

Cummings JL, Duchen LW. Kluver Bucy syndrome in Pick disease: Clinical and pathological correlations. *Neurology* 1981;31:1415-1422.

Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*

1987,44:389-393.

Cummings JL. Frontal-Subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 1993,50:873-880.

Cummings, J.L., Benson, D.F. Dementia: A clinical approach. Second edition. Butterworth-Heinemann, 1992

Cummings, J.L., Benson, D.F. Subcortical dementia. Arch Neurol 1984,41:874-879.

Damasio H, Eslinger P, Damasio AR, Rizzo M, Huang HK, Demeter S. Quantitative computed tomographic analysis in the diagnosis of dementia. Arch Neurol 1983,40:715-719

Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER ve ark. A double-blind, placebo controlled multicenter study of Tacrine in Alzheimer's disease. N Engl J Med 1992,327:1253-1259.

Deutsch G, Tweedy JR. Cerebral blood flow in severity matched Alzheimer and multi-infarct patients. Neurology 1987,37:431-437.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1987

Dierks T, Perisic I, Frölich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. Psychiatr Res Neuroimag 1991,40:181-194.

Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical and senile dementia of the Alzheimer type. Ann Neurol 1984,16:439-448.

Erkinjuntti T, Sulkava R, Kovanen J, Palo J. Suspected dementia: evaluation of 323 consecutive referrals. Acta Neurol Scand 1987,76:359-364.

Fadıloğlu Ş. Alzheimer hastalığıında etiyopatogenez. Klinikopatolojik ve ultrastrüktürel inceleme. 1970. Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı. Doçentlik tezi.

Fairchild MD, Jenden DJ, Mickey MR. An application of long term frequency analysis in measuring drug-specific alterations in the EEG of the cat.

Electroenceph clin Neurophysiol 1975,38:337-348.

Fenton GW. Electrophysiology of Alzheimer's disease. British Med Bull. 1986,42(1):29-33

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the mental state of patients for clinician. J Psychiatr Res 1975,12:189-198.

Francis PT, Palmer AM, Sims NR, Bowen DM, Davison AN, Esiri MM, ve ark. N Engl J Med 1985,313:7-11.

Francis PT, Holmes C, Webster M-T, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM. Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. Dementia 1993,4:172-177.

Friedland RP, Epidemiology, education and the ecology of Alzheimer's disease. Neurology 1993,43: 246-249.

Frisoni GB, Pizzolato G, Bianchetti A, Chierichetti F, Ferlin G, Battistin L, Trabucchi M. Single photon emission computed tomography with [<sup>99</sup>Tc]-HM-PAO and [<sup>123</sup>I]-IBZM in Alzheimer's disease and dementia of frontal type: preliminary results. Acta Neurol Scand 1994,89:199-203

Galasko D, Kwo-on-Yuen P, Klauber MR, Thal LJ. Neurological Findings in Alzheimer's disease and normal aging. Arch Neurol 1990,47:625-627.

Giaquinto S, Nolfé G. The EEG in normal elderly: A contribution to the interpretation of aging and dementia. Electroenceph clin Neurophysiol. 1986,63:540-546

Gordon, E.B., Sim, M. The EEG in presenile dementia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1967,30:285-291.

Gueguen B, Ancrì D, Derousné C, Bourdel MC, Guillou S, Landre E. Comparaison des aspects SPECT et EEG quantifié dans le démences de type Alzheimer. Neurophysiol Clin 1991,21:377-387

Gustafson L, Edvinson L, Dahlgren N, Hagberg B, Risberg J, Rosen I, Fernö H. Intravenous physostigmine treatment of Alzheimer's disease evaluated

by psychometric testing, regional cerebral blood flow measurement, and EEG. *Psychopharmacology*, 1987,93:31-35

Gustafson L. Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurol Scand* 1992,suppl 139:16-20.

Gustafson, L., Brun, A., Risberg, J. Frontal lobe dementia of non-Alzheimer type. *Adv. Neurol.*,1990,51:65-71.

Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J ve ark. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1974,32:632-637.

Hamos JE, DeGennaro LJ, Drachman DA. Synaptic loss in Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 1989,39:355-361

Hansen LA, Deteresa R, Tobias H, ALford M, Terry RD. Neocortical morphometry and cholinergic neurochemistry in Pick's disease. *Am J Pathol* 1988,131:507-518.

Hay JW, Ernst RL. The economic costs of Alzheimer's disease. *Am J Public Health*, 1987,77:1169-1175

Helkala E-L, Laulumaa V, Soininen H, Partanen J, Riekkinen PJ. Different patterns of cognitive decline related to normal or deteriorating EEG in 3 year follow-up study of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1991,41:528-532

Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, Yu ESH, Liu WT, Zhang M, Katzman R. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in Shanghai survey. *Neurology* 1993,43:138-145

Huesgen CT, Burger PC, Crain BJ, Johnson GA. In vitro MR microscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993,43:145-152

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RA. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiat* 1982,140:566-572.

Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984,225:1168-1170

Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992,42:183-188

Jagust WJ, Eberling JL. MRI, CT, SPECT and PET: Their use in diagnosing dementia. *Geriatrics* 1991,46:28-35.

Jagust WJ, Reed BR, Seab JP, Kramer JH, Budinger TF. Clinical-physiologic correlates of Alzheimer's disease and frontal lobe dementia. *Am J Physiol Imag* 1989,4:89-96.

Johannesson , G., Hagberg, B., Gustafson, L., Ingvar, D.H. EEG and cognitive impairment in presenile dementia. *Acta Neurol Scandinav* 1979,59:225-240.

Johnson K, Mueller ST, Walshe TM, English RJ, Holman BL. Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease. Use of single photon emission tomography and iofetamine I 123. *Arch Neurol* 1987,44:165-168.

Jordan S, Nowack R, Nuwer M. Computerized electroencephalography in the evaluation of early dementia. *Brain Topography*, 1989,1(4):271-82

Kamo H, McGeer PL, Harrop R, McGeer EG, Calne DB, Martin WRW, Pate BD. Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 1987,37:439-445.

Kawabata K, Tachibana H, Sugita M, Fukuchi M. A comparative I 123 IMP SPECT study in Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med* 1993,18(4):329-336.

Kesslak JP, Nalcioğlu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991,41:51-54

Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesic F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993,50:949-954

Knopman DS, Christensen KJ, Schut LJ, Harbaugh RE, Reeder T, Ngo T,

Frey II, W. The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease. *Neurology* 1989,39:362-368.

Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Ruston T. Dementia lacking distinctive histologic features. A common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990,40:251-256.

Kökmen E, Beard M, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population. Rochester, Minnesota, Jan 1 1975. *Neurology* 1989,39:773-776.

Letemendia F, Pampiglione G. Clinical and electroencephalographic observations in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1958,21:167-172.

Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S. , Lachenbruch PA. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992,115:1543-1561.

Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehinger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992,42:138-143

Lopes da Silva FH. A critical review of clinical application of topographic mapping of brain potentials. *J Clin Neurophysiol* 1990,7(4):535-551

Maletta GJ, Pirozzolo FT, Thompson G, Mortimer JA. Organic mental disorders in a geriatric outpatient population. *Am J Psychiatry* 1982,139:521-523.

Mann DMA, Jones D, South PW, Snowden JS, Neary D. Deposition of amyloid  $\beta$  protein in non-Alzheimer dementias: evidence for a neural origin of parenchymal deposits of  $\beta$  protein in neurodegenerative disease. *Acta Neuropathol* 1992,83:415-419

Martyn CN, Osmond C, Edwardson JA, Barker DJP, Harris EC, Lacey RF. Geographical relation between Alzheimer's disease and Aluminium in drinking water. *Lancet* 1989,8629:59-65.

Maurer K, Dierks T. Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand*, 1992, Suppl 139:40-46.

Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Benson DF. Is subcortical dementia a recognizable clinical entity? *Ann Neurol* 1983,14:278-283.

Mazziotta JC, Frackowiak RSJ, Phelps ME. The use of positron emission tomography in the clinical assessment of dementia. *Semin Nucl Med* 1992,22(4):233-246.

McGeer PL, Kamo H, Harrop R, Li DKB, Tuokko H, McGeer EG, ve ark. Positron emission tomography in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Can Med Assoc J* 1986,134:597-607.

McKhann, G., Drachmann, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984,34:939-944.

Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey II WH. Risk factors in Alzheimer's disease: A clinicopathologic study. *Neurology* 1992,42:770-775

Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, Frey WH. Pick's disease versus Alzheimer's disease: A comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993,43: 289-292.

Miller BL, Mena I, Daly J, Giombetti RJ, Goldberg MA, Lesser I, ve ark. Temporal-parietal hypoperfusion with single photon emission computerized tomography in conditions other than Alzheimer's disease. *Dementia* 1990,1:41-45 89.

Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehninger CM, Lesser IM, Mena I. Frontal lobe degeneration: Clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991,41:1374-1382.

Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Wooley S, Ross BD. *Radiology*



1993,187:433-437.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, ve ark.  
The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II.  
Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.  
Neurology 1991,41:479-486.

Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease. Dementia  
1993,4:137-141.

Mody CK, McIntyre HB, Miller BL, Altman K, Read S. Computerized EEG  
Frequency analysis and topographic brain mapping in Alzheimer's disease.  
Ann. N.Y. Acad. Sci.,1991,620:45-56.

Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ.  
Comparison of verbal fluency task in detection of dementia of the Alzheimer's  
type. Arch Neurol 1993,49:1253-1258.

Montaldi D, Brooks DN, McColl JH, Wyper D, Patterson J, Barron E, ve  
ark. Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in  
Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1990,53:33-38.

Mozar HN, Bal DG, Howard JT. Perspectives on the etiology of  
Alzheimer's disease. JAMA 1987,257:1503-1507

Murphy DGM, Bottomley PA, Salerno JA, DeCarli C, Mentis MJ, Grady CL,  
ve ark. Arch Gen Psychiatry 1993, 50:341-349.

Nagata K. Topographic EEG in brain ischemia correlation with blood flow  
and metabolism. Brain Topography,1988,1(2):97-105

Neary D, Snowden JS, Bowen DM, Sims NR, Mann DMA, Benton JS, ve  
ark. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral  
atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1986,49:163-174.

Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe  
type. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988,51:353-361.

Neary D. Dementia of frontal lobe type. J Am Geriatr Soc 1990, 38:71-72.

Neary D, Snowden JS, Mann DMA. The clinical pathological correlates of

lobar atrophy. *Dementia* 1993,4:154-159.

Norusis MJ. *SPSS Advanced Statistics User's Guide*. 1990. SPSS Inc.

Nuwer M. Quantitative EEG :II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings. *J Clin Neurophysiol* 1988,5(1):45-85

Nuwer MR. Frequency analysis and topographic mapping EEG and evoked potentials in epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988,69:118-126.

O'Brien JT, Eagger S, Syed GMS, Sahakian B, Levy R. A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992,55:1182-1187.

Oken BS, Kaye JA. Electrophysiologic function in the healthy, extremely old. *Neurology* 1992,42:519-526

Okazaki H, Scheithauer BW. *Atlas of neuropathology*. Lippincott, Gower Medical Publishing, 1988:sf 219-225

Penttilä M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1985,60:1-6.

Perani D, Di Piero V, Vallar G, Cappa S, Messa C, Bottini G, ve ark. Technetium-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1988,29:1507-1514.

Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Yamaoka LH, Hung W.-Y, Alberts MJ, ve ark. Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for Chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991, 48:1034-1050

Perl DP. Aluminum and Alzheimer's disease: Intraneuronal X-ray spectrometry studies. *Banbury Report 15: Biological aspects of Alzheimer's disease*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, USA, 1983:sf:425-431.

Pollock VE, Schneider LS, Lyness SA. EEG amplitudes in healthy, late-middle-aged, and elderly adults: Normality of distribution and correlations with

age. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1990,75:276-288

Price BH, Gürvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993,50:931-937

Price DL, Kitt CA, Struble RG, Whitehouse PJ, Cork LC, Walker LC. Neurobiological studies of transmitter systems in aging and in Alzheimer type of dementia. *Ann NY Acad Sci* 1985,457p:35-51.

Risberg J, Passant U, Warkentin S, Gustafson L. Regional cerebral blood flow in frontal lobe dementia of non-Alzheimer type. *Dementia* 1993,4:186-187.

Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, Mahurin RK, Judd BW. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology* 1986,36:1-6.

Saletu, B. Pharmaco-EEG profiles of typical and atypical antidepressants. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1982,32 P:257-268.

Saletu B, Anderer P, Paulus E, Grünberger J, Wicke L, Neuhold A, Fischhof PK, Litschauer G. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991, 5, Suppl 1:S57-S75.

Schapira MB. NIH Conference on Alzheimer Disease: Clinical and biological heterogeneity. *Ann Int Med.* 1988;109:298-311

Schaul N, Gloor P, Ball G, Gotman J. The electromicrophysiology of delta waves induced by systemic atropine. *Brain Res* 1978,143:475-486.

Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992,258:126-129

Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 1993,55:349-374

Small GW, Leuchter AF, Mandelkern MA, La Rue A, Okonek A, Lufkin RB et al. *Arch Neurol* 1993,50:209-219

Smith FW, Besson JAO, Gemmell HG, Sharp PF. The use of Technetium

99m-HMPAO in the assessment of patients with dementia and other neuropsychiatric conditions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988,8:116-122.

Soininen H, Riekkinen PJ. EEG in diagnostics and follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 1992,Suppl 139: 36-39.

Soininen H, Partanen VJ, Helkala E-L, Riekkinen PJ. EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurol Scand* 1982,65:59-70.

Sparks DL, Markesbery WR. Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch Neurol* 1991,48:796-799.

St George Hyslop P, Tanzy R, Polinski R, Haines J, Nee L, Watkins P, Meyers R, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on Chromosome 21. *Science* 1987,235:885-890

Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes da Silva FH, Mesulam M-M. Report of IFCN Committee on basic mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990,76:481-508.

Stigsby B, Johannesson G, Ingvar DH. Regional EEG analysis and regional cerebral blood flow in Alzheimer's and Pick's diseases. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1981,51:537-547.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993,90:1977-1981

Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986,315:1241-1245.

Swain, J.M. Electroencephalographic abnormalities in presenile atrophy. *Neurology*, 1959,9:722-727.

Szelies B, Grond M, Herholz K, Kessler J, Wullen T, Heiss W-D. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1992,110:46-56.

Thal LJ, Grundman M, Klauber MR. Dementia. Characteristics of a referral population and factors associated with progression. *Neurology*

1988,38:1083-1090.

Thal L, Galasko D, Katzman R, Hansen L, Terry R, Butters N, Salmon D. Patients clinically assessed at an Alzheimer's center generally have Alzheimer's pathology. *Neurology* 1991,41,suppl 1:323 (abs.).

Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zorzitto ML, Snow WG, Reid DW, Nieustraten . The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: A clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 1988,38:359-364.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*,1970:205-242

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 elderly; comparison with EEG parameters. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1985,60:115-121.

Vitiello MV, Poceta JS, Prinz PN. Sleep in Alzheimer's disease and other dementing disorders. *Can J Psychol* 1991,45(2):221-239

Waldemar G, Hasselbach SG, Andersen AR, Delecluse F, Petersen P ve ark. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991,11:508-521.

Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981,10:122-126.

Whitehouse PJ. The concept of succortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986,19:1-6.

Yener GG, Miller BL, Mena I. The clinical symptoms and SPECT asymmetry in the frontal lobe dementia. *Neurology (Supplement)* 1994,44(2):A388 [abstrakt] .

Yesavage JA, Brooks JO, Taylor J, Tinklenberg J. Development of aphasia, apraxia, and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1993,150:742-747

**BÖLÜM 8. EKLER:****Ek 1. Tüm olguların klinik özelliklerinin dökümü**

HASTA	Tanı	YAŞ	CİNS	Ei Domin.	Başlama yaşı	İlk belirti	İlaç	Özgeçmiş	Alkol
AC	AH	68	K	Ç	65	bellek bzk	pregnenolon	DM	1
KA	AH	73	E	Ç	66	bellek bzk	pregnenolon	HT	1
VA	AH	58	K	Ç	55	bellek bzk	ASFRİN	kalp hast	1
AT	AH	76	E	Ç	72	bellek bzk	pregnenolon	HT	3
CN	AH	88	E	Ç	81	delir	Halidol 1 MG	HT	1
AC	AH	65	E	Ç	59	bellek bzk	pregnenolon	özellik yok	2
PB	AH	53	K	Ç	50	bellek,vizüosp	yok	özellik yok	1
MG	AH	76	K	Ç	73	bellek bzk	östrojen	glokom	1
CG	AH	79	K	Ç	74	bellek bzk	yok	özellik yok	1
RG	AH	65	E	Ç	58	bellek bzk	yok	özellik yok	2
WG	AH	86	E	Ç	84	bellek bzk	pregnenolon	Prostat Ca	2
AH	AH	78	E	Ç	77	bellek bzk	yok	HT	?
CH	AH	83	K	Ç	81	bellek bzk	tiroid replasmanı	Uterus CA	1
JFv	AH	73	E	Ç	72	bellek bzk	yok	özellik yok	?
JFz	AH	77	E	Ç	73	bellek bzk	kaptori	HT, kalp hs	2
CJ	AH	62	E	Ç	60	bellek bzk	pregnenolon	özellik yok	1
JP	AH	74	E	Ç	67	bellek bzk	yok	özellik yok	3
MB	AH	75	K	Ç	67	delir, obsesyon	yok	özellik yok	2
NN	AH	75	E	Ç	71	bellek bzk	prazosin, diabinese	HT, DM	1
PB	AH	71	K	Ç	66	bellek bzk	B12	özellik yok	2
PC	AH	87	E	Ç	85	anks, paranoid	sinemet	özellik yok	2
SO	AH	73	K	Ç	68	bellek bzk	Trental, hiderjin	HT	1
DS	AH	75	K	Ç	74	bellek bzk	Tiroid, Vazotec	HT, Tiroid op	2
BT	AH	87	K	Ç	81	bellek bzk		özellik yok	2
MW	AH	84	E	L	78	bellek bzk	haftada bir uyku hapi, adı?	mesane tm	3
BTi	AH	84	K	Ç	80	yargı bzk	bazen Imipramin	özellik yok	2
JB	FLD	62	E	Ç	59	Lisan	Prozac	özellik yok	3
BK	FLD	49	E	L	47	ış perf azalma	yok	özellik yok	2
ED	FLD	71	K	Ambidekster	69	algı bozukluğu	NSAI	AC hast	1
ES	FLD	60	E	Ç	59	bellek bzk	Tiroid replasmanı	Mit valv prot	2
LB	FLD	65	K	Ç	59	Anormal davran	yok	özellik yok	1
MM	FLD	60	K	Ç	57	agresiflik	Prozac	özellik yok	1
MW	FLD	64	E	Ç	60	konfüzyon	yok	özellik yok	1
WP	FLD	63	E	Ç	58	lisan	Diltiazem	HT, kalp	4
WW	FLD	69	E	L	67	şüpheli	yok	özellik yok	2
BF	FLD	70	K	Ç	61	depresyon	yok	özellik yok	1
EG	FLD	77	K	Ç	74	bellek bzk	Prednison, Diltiazem	polimiyozit rom	1
ZV	FLD	70	K	Ç	69	apati, enkontinans	Tiroid replasmanı, B12	hipotiroidi	1
WR	FLD	63	E	Ç	60	obsesif semp	İnstilin, kolestrin	DM	4
Notlar, kısaltmalar:									
AH: Alzheimer hastalığı, FLD:Frontal lob demans									
E: Erkek, K: Kadın Ç: Sağ, L: Sol									
DM:Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, AC:Akciğer hastalığı									
Alkol ile ilgili skorlarda 1: Nadir veya hiç, 2:Sosyal olaylarda, 3:Düzenli									
4:Düzenli ve hergün 2 bardaktan fazla alkolü içecek kullanma anlamına gelmektedir.									

HASTA	KR SINIR	MOTOR	DTR	Babinski	Diğer Fokal Bzk	Yürütüş	İstemsiz hareket	PARKINSONİZM
AC	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
KA	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
VA	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
AT	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
CN	NL	NL	NL	Ğ +	yok	Ğ kol sallanması az	yok	yok
AC	DILATE PUPİL	Ğ dışlı çark	aşıl azalmış	NL	yok	Ğ kol sallanması az	yok	yok
PB	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
MG	NL	NL	aşıl azalmış	NL	yok	NL	yok	yok
CG	NL	NL	NL	NL	VIBR azalmış	NL	yok	yok
RG	NL	NL	NL	NL	VIBR azalmış	NL	yok	yok
WG	L pupil yanıtı yok	NL	aşıl azalmış	NL	yok	NL	yok	yok
AH	NL	NL	aşıl azalmış	NL	yok	NL	yok	yok
CH	NL	NL	BRISK	NL	Ğ ihmal	küçük admılı	yok	küçük adm. postüral bz
JFv	NL	NL	aşıl azalmış	NL	yok	NL	yok	yok
JFz	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
CJ	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
JP	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
MB	NL	NL	aşıl azalmış	NL	yok	Ğ kol sallanması az	yok	Ğ kol sallanması az
NN	İki yanlı SNIK	NL	aşıl azalmış	Bilateral	yok	NL	yok	yok
PB	İki yanlı SNIK	NL	NL	NL	Bilat-Yakalama, smout R	NL	yok	yok
PC	NL	NL	hiporefleksi	NL	Bilat-Yakalama	küçük admılı	yok	küçük adm. dışlı çark
SO	NL	NL	NL	Bilateral	Palmental (+)	NL	yok	yok
DS	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
BT	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	postüral bzk
MW	Ğ-Göz görmüyor	NL	L. patella azaltı	NL	yok	NL	benign tremor	yok
BTi	İki yanlı SNIK	NL	aşıl azalmış	NL	yok	NL	yok	yok
JB	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
BK	NL	el kası atrofi	hiperefleksi	NL	yok	NL	yok	Ğ kol sallanması az
ED	Dil atrofi+fasik.	NL	NL	Bilateral	yok	Ğ kol sallanması az	yok	kol sallanması az, rijid
ES	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
LB	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
MM	NL	NL	NL	NL	yok	NL	yok	yok
MW	NL	NL	ayene etirme	NL	yok	NL	yok	yok
WP	NL	NL	NL	İlgisiz	yok	NL	yok	yok
WW	NL	L alt ext fasik	NL	NL	yok	NL	yok	yok
BF	NL	rijidite	NL	İlgisiz	Emme, yakalama, gegen	Yatalak	yok	ileri gegenhalten
EG	NL	NL	Ğ alt-L alt	NL	yok	nl	esansiyel tremor	yok
ZV	NL	NL	NL	NL	ayak parm vibr az	nl	ımlı tremor	ımlı tremor,ımlı rigo
WR	NL	NL	sol aşıl azalmı	NL	yok	NL	yok	yok
Notlar, kısaltmalar:								
AI: Alzheimer hastalığı, FLD:Frontal lobe demans								
E: Erkek, K: Kadın								
DM:Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, AC:Akciğer hastalığı								
Alkol ile ilgili skorlarda 1: Nadir veya hiç, 2:Sosyal olaylarda, 3:Düzenli								
4:Düzenli ve hergün 2 bardaktan fazla alkollü içecek kullanma anlamına gelmektedir.								

**Ek 2. Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein ve arkadaşları 1975). Olası en iyi skor 30 puandır.**

Şimdi  tarih  yıl  ay  gün  mevsim nedir?

Neredeyiz?  hastane  kat  semt  şehir  ülke

Simdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim 3 cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu 3 cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla 6 kez tekrarlanır)

divan  patates  yeşil

Simdi 100'den geriye 7'şer 7'şer sayın. (Her doğru çıkarma için 1 puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harflerini önce düzden söyleyerek hasta oryante edilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)

93  86  79  72  65 (veya  A  Y  N  Ü  D)

Daha önce tekrarlamanızı istediğim 3 cismi hatırlayabilecek misiniz?

divan  patates  yeşil  
Şunun adı nedir?

kalem  saat

Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:

dal sarkar kartal kalkar

Söylediğimi aynen yapın:

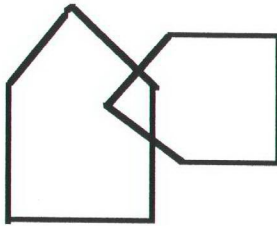
bu kağıdı sağ elinizle alın  iki elinizle ikiye katlayın  yere atın

Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

**GÖZÜNÜ YUM**

Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın

Şu şekli aynen çizin



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MÜBÜRÜ

TOPLAM SKOR=