

T1183



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SEREBRAL YAŞLANMADA
PİRACETAM VE SELEGİLİNE'NİN ETKİSİNİN
KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

T1183/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Uğur KAHVECİOĞLU

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Sevin BALKAN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1997

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 24
Gereç ve Yöntem	25 - 27
Sonuçlar	28 - 34
Tartışma	35 - 46
Özet	47 - 49
Kaynaklar	50 - 64

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlılık kaçınılmaz bir biyolojik olaydır ve genellikle toplumda 60 yaş üzeri için kullanılan bir kavramdır. Ortalama yaşam süresi, ülkelerin gelişimi, yaşam ve medikal düzeylerinin özellikle koruyucu sağlık hizmetlerinin gelişmesi yanında, kardiyak ve serebrovasküler hastalıklardaki ölüm insidansının azalması ile yaşlı ölümlerin hızla düşmesi gibi faktörlerle yakın ilişkilidir. Özellikle son yıllarda tıbbi ve teknolojik olanakların ilerlemesi ortalama yaşam süresini arttırmış ve bunun sonucu da gelişmiş batı ülkelerinde olduğu gibi toplumdaki yaşlı grubun oranı belirgin bir şekilde artmıştır. Örneğin 1900'de ABD'de 65 yaş üzerindeki kişiler nüfusun % 4'ünü (25 kişide 1) oluştururken, bu oran günümüzde % 11'e çıkmıştır (10 kişide 1) ve 21.yüzyılın başlarında ise % 17'ye (5 kişide 1) ulaşacağı tahmin edilmektedir (1).

Gerontolojik literatüre bakıldığında ortalama insan ömrünün de giderek arttığı görülmektedir. Örneğin ABD'de bu süre 1900'lü yılların başında 47 yıl iken, 1980'de 75 yıla yükselmiştir (2). Yaşam süresi ise insan için nadiren 85 yılı geçmektedir. Bugün için bilinen maksimum yaşam süresi 120'dir (3).

1980'de dünya nüfusunda 65 yaş ve üzeri kişi sayısı 250 milyon iken, bu rakam Birleşmiş Milletler tahminine göre 2000 yılında 402.9 milyona ve 2025 yılında ise 760.7 milyona ulaşacaktır (4). Türkiye'de

ise 1980 yılında 60 yaş ve üzeri nüfusun genel nüfusa oranı % 6.49 (5) iken, 1990 yılında bu oran % 7.14'e (6) yükselmiştir.

Yaşlılık kavramının tanımlanması üzerine tam bir uzlaşma sağlanmış değildir. Ancak tüm gerontologlar yaşlılığın yaş ilerledikçe kümülatif olarak artan istemsiz, geri dönüşsüz bir süreç olduğu; yaşama gücünü ve çevreye uyumu azaltan farklı fonksiyonel değişiklikler oluşturduğu konusunda birleşmektedir (1). Demans, yaşlılığın kaçınılmaz bir sonucu değildir, ancak yine de demansın en sık nedeni olan Alzheimer tipi demans 65-70 yaş arası popülasyonun % 5'inde görülürken, bu oran 80 yaş üzerinde % 20'ye ulaşmaktadır (4).

Bilindiği gibi yaşlılıkta görülen nörolojik fonksiyon bozukluklarının başında bilişsel bozukluklar gelmektedir. Bu konuda son yıllarda yoğun olarak nörobiyokimyasal, nörofarmakolojik, nörofizyolojik, genetik çalışmalar sürdürülmekte ve tedaviye yönelik çareler aranmaktadır.

Bilişsel bozuklukların tedavi girişimleri 3 ana stratejiye dayanmaktadır. Bunlar ; bilişim için gerekli nörotransmitter dengesini sağlamak, sinaptik iletiyi arttırmak ve kalan sağlam nöronların harabiyetini engellemektir. Bu amaçla kullanılmakta olan ilaçlar içerisinde nootropikler önceki yıllarda 2400 mg/gün gibi düşük dozlarda kullanılmış ve etkinliği görülmeyince de terkedilmiştir. Ancak bu grup ilaçların daha yüksek dozlarda (4.8 gr-8 gr/gün) kullanımının kognitif bozukluklarda yararı olabileceği son yıllardaki araştırmalarda gösterilmiştir (7). Yine bir MAO-B inhibitörü olan selegiline de son yıllarda demans tedavisinde kullanılmış ve yararı gösterilmiştir (8). İşte bu çalışmanın amacı da serebral yaşlanmadaki bilişsel bozukluğa bu ilaçların etkisini araştırmak ve etkilerini hem klinik, hem de nörofizyolojik olarak karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Yaşlılıkta santral sinir sisteminde birçok makroskobik, mikroskobik ve nörobiyokimyasal değişiklikler olmaktadır.

Beyin ağırlığı, volümü ve kan akımı: Maksimum ağırlığına 20 yaşında ulaşan beyin ağırlığı, bu yaştan itibaren sürekli azalmaya başlar. Dokuzuncu dekada kadar bu azalma toplam ağırlığın % 7-15'i kadar olmaktadır. Beyin volümü de 50 yaşın üzerinde her dekad için % 2 azalır. Olasılıkla bu kayıp nöronal dejenerasyon ve gliozisin sonucudur. Beyin kan akımı ve metabolizması da yaşlanma ile azalır. Bu azalma serebral kan akımı için % 20 kadardır (3,9).

Makroskobik değişiklikler : Yaş arttıkça fibroz dokudaki artışa bağlı leptomeninkslerde opasifikasyon, sulkus ve fissürlerde genişleme, giruslarda atrofi ve ventriküler dilatasyon olur. Bu dilatasyon en çok lateral ve 3.ventriküldedir. Loblardaki etkilenme oranı en çok frontal lobda olup, bunu temporal ve pariyetal loblar izler. Bu makroskobik değişiklikler Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Manyetik Rezonans (MR) ile gösterilebilir (3,9).

Mikroskobik değişiklikler : Yaşlılıkta beyinde gözlenen nöron kayıpları homojen değildir. En fazla kayıp frontal ve superior temporal lob, limbik sistem (hipokampus, singulate ve parahipokampal girus), serebellum ve beyin sapındaki locus ceruleus (LC) ve substantia nigra (SN)'dadır. 20-50 yaş arası gri cevher kaybı beyaz cevherden daha fazla

iken, 50 yaşın üzerinde ise beyaz cevher kaybı daha fazladır (3,9). Ylikoski ve ark. yapılan bir çalışmada özellikle periventriküler beyaz madde değişikliklerinin dikkat, motor ve mental işlemlerdeki azalma ile korelasyonu saptamıştır (10).

Nöronal kayıp dışında yaşlı beyinde nöronal dendritlerin dallanmalarında kayıp ve sinapslarda genel bir azalma tanımlanmakla birlikte, bazı çalışmalarda sağlam nöronların genişlemiş dendritik dallanmalar göstererek yaşlanan nöronların fonksiyon kaybını bu yolla kompanse ettiği gösterilmiştir. Sugawa ve ark. yaşlı ratlardaki nöronlarda sinaptozomal membranların fiziksel özelliklerinde önemli değişiklikler bulmuşlardır (11). Amiloid plaklar ve nörofibriller yumakçıklar demanslı olmayan beyinde de grlmektedir. İlk olarak hipokampus ve parahipokampusta gözlenen bu plakların normal yaşlılığın ayrılmaz bir parçası mı olduğu veya Alzheimer hastalığı (AH) gelişmesinin kaçınılmazlığı anlamına gelip gelmediği hal bir tartışma konusudur. Lipofuscin granüllerinin giderek artan şekilde birikimi, hirano cisimcikleri (eozinofilik intranöronal inkluzyon cisimciği), granlovakuoler dejenerasyon (en sık hipokampus ve piramidal hücrelerde), glia hücrelerinde artış ile ekstrasellüler boşluklarda azalma yaşlılıkta beyinde gözlenen diğer mikroskobik düzeydeki değişikliklerdir.

Nörobiyokimyasal değişiklikler : Yaşlanma ile tüm serebral aktivitelerin devamlılığını sağlayan hücreler arası iletişimin temel maddeleri olan nörotransmitterlerin yanısıra hücre içi metabolitlerinde, bazı büyüme faktörlerinde ve oksidatif metabolizmada değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Yaşlılıkta etkilenen nörotransmitterlerin en emlileri; 1-Dopamin, 2-Asetilkolin, 3-Noradrenalin, 4-Serotonin, 5-Glutamat'tır. Nrotransmitterlerde bu genel yetersizliğin nedenleri :

- 1 - Sentez enzimlerinde azalma,
- 2 - Sentezin yapıldığı subkortikal nöronların kısmi kaybı,

- 3 - Nörotransmitterlerin reseptörlerindeki azalma,
- 4 - Nörotransmitterlerin katabolizmasının artmasıdır

Dopamin

Bu nörotransmitterler içinde serebral yaşlanmada dopaminerjik yetersizlik en erken ve en ağır olanıdır (12). Korteks içinde dopamindeki en yoğun azalma frontal kortekstedir. Dopaminerjik sistem; beyin sapındaki SN'dan başlar; striatum, limbik sistem ve neokortekse projekte olur. Etkisini 4 dopaminerjik yol üzerinden gösterir:

- 1 - Mezokortikal yol, 2 - Mezolimbik yol, 3 - Nigrostriatal yol,
- 4- Tuberoinfundibuler yol.

Mezokortikal yol, frontal korteks ve singulumu uyarır. Motivasyon, dikkat, adaptasyon, kavramsallaştırma, usa vurma, problem çözme işlevleri vardır. Yetmezliğinde apati, ilgisizlik, dikkatsizlik, otonomi kaybı, öğrenme, ezberleme, problem çözme, usa vurma güçlükleri ortaya çıkar.

Mezolimbik yol, limbik korteksi uyarır; yetmezliğinde mizaç, duygulanım ve davranış bozukluklarına yol açar.

Nigrostriatal yol; SN'dan striatuma uzanır. Bu yolun temel işlevi motor kontroldür. Özellikle Parkinson Hastalığı'nda (PH) ortaya çıkan yetmezliğinde ekstrapiramidal motor bozukluklar (Akinezi, rijidite, tremor) ortaya çıkar. Striatumdaki N.caudatus motor fonksiyondan çok bilişim ile ilgilidir (13).

Tubero infundibuler yol; hipotalamusda, N.aruatustan eminentia medialis'e uzanır. Endokrin değişimlerden sorumludur. Prolaktin sekresyonunu inhibe eder, somatotrop hormonun salınımını uyarır, büyüme hormonunu azaltır.

Yaşlı maymunda kortikal dopamin konsantrasyonunun frontal korteks düzeyinde % 50 oranında azalma gösterdiği saptanmıştır (14). Yine yaşlı hayvanlarda dopamin reseptörlerinden özellikle D2 tipinin

belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Dopamin reseptörlerindeki aktivite azalması PET (Pozitron emisyon tomografi) çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Hücre gövdeleri dopaminerjik ve noradrenerjik olan ve nöromelanin içeren nükleuslardan SN ve LC'daki hücre sayısında yaşa bağlı belirgin azalma bildirilmiştir (14). Dopamin yetersizliğinin bir diğer nedeni de MAO-B'dir. Dopamin metabolizmasını sağlayan MAO-B'nin yaşlılıkta ve Alzheimer'de arttığı gösterilmiştir (15). Ayrıca dopamin insanlarda yaşla beraber dopaminerjik reseptörlerin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (16). Yapılan araştırmalar yaşla birlikte görülen dopamin oranındaki düşüşün 50 yaşlarında % 40 oranına ulaştığını (12) ve yaşlılıktaki entellektüel aktivite, konsantrasyon, dikkat ve bellek azlığı, uyku düzensizliği, mizaç ve davranış değişiklikleri, motor fonksiyon kaybı, tremor, görme ve işitme kayıplarında dopamin eksikliğinin rol oynadığını göstermektedir (14). Hipoaktivite, azalan sentez, artan dopamin metabolizması, serbest radikallerin indüklediği hücresel hasarlanma, kompensatuvar sinaptogenez için stimülasyon yokluğu ve yine postsinaptik yapılardaki kompensatuvar gelişim yokluğu gibi faktörler hep birlikte dopamin etkinliğini azaltmaktadır (17).

Asetilkolin

Normal yaşlanma sürecinde kolinerjik nöronlarda hipofonksiyon ve kolinerjik-muskarinik postsinaptik reseptörlerde azalma görülür. Bu durum kendini azalan kolin asetiltransferaz aktivitesi sonucu asetilkolin sentez kapasitesinin azalması ile gösterir (17). Alzheimer Hastalığı'nda kortikal asetilkolinesteraz aktivitesi belirgin derecede azalmıştır (18). Demanslı olguların hipokampuslarında yapılan bir çalışmada en şiddetli azalma kolinasetiltransferaz aktivitesinde görülmüştür. Kolinerjik sistem; öğrenme ve bellek için önemlidir ve dolayısıyla bu işlevler de yaşlanma ile birlikte azalmaktadır (19).

Nörodrenalin

Yaş artışı ile LC'daki noradrenerjik hücrelerde kayıp görülse de çoğu çalışmada hedef bölgelerde noradrenalinin normal konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir (19). Noradrenalinin (NA) uyanıklığın düzenlenmesi, uyku-uyanıklık siklusundaki düzenleyici rolü, dikkat, bellek ve öğrenmedeki rolü dışında, yakın zamanlarda serebral plastisite ve nöronal korunmadaki rolü gibi santral işlevleri keşfedilmiştir (20,21)

Serotonin

Yaşlanma ile neokorteksde ve daha az olarak da neostriatumda azalmış serotonerjik innervasyon delilleri vardır (21). Hayvan deneylerinde serotonerjik fonksiyonlardaki kısmi azalmanın yaşlı ratlarda şiddetli bellek bozukluğu yaptığı görülmüş, yine yaşlı ratlarda serotonin metabolizması ve metabolitlerindeki artış yaşlılıkta serotonerjik değişikliklere ilişkin ek kanıtlar sağlamıştır (17,19).

Glutamat

Glutamat (GA), santral sinir sistemi (SSS) için çok önemli bir eksitator nörotransmitterdir ve etkisini başlıca NMDA (N-metil-D-aspartat), Kainat, Quisgulate (AMPA) ve metabotrofik reseptörleri üzerinden gösterir. Eksitator aminoasitler (EAA) nöronal devrelerde öğrenme ve bellek sürecinde önemli rol üstlenirler. NMDA reseptörlerinde yaşla ilgili değişiklikler birçok canlı türünün hipokampusunda ve kortikal alanlarında bulunmuştur. Yaşlılıkta ayrıca GA salınımının kontrolündeki yetersizliğe bağlı olarak sinapslardaki artmış olan GA, özellikle NMDA reseptörlerini aktive ederek nöron içine Ca^{++} girişine yol açar ve Ca^{++} 'a bağımlı enzimlerin aktivasyonu ile nöron dejenerasyonu oluşur. Buna "Glutamat Nörotoksitesi" denir

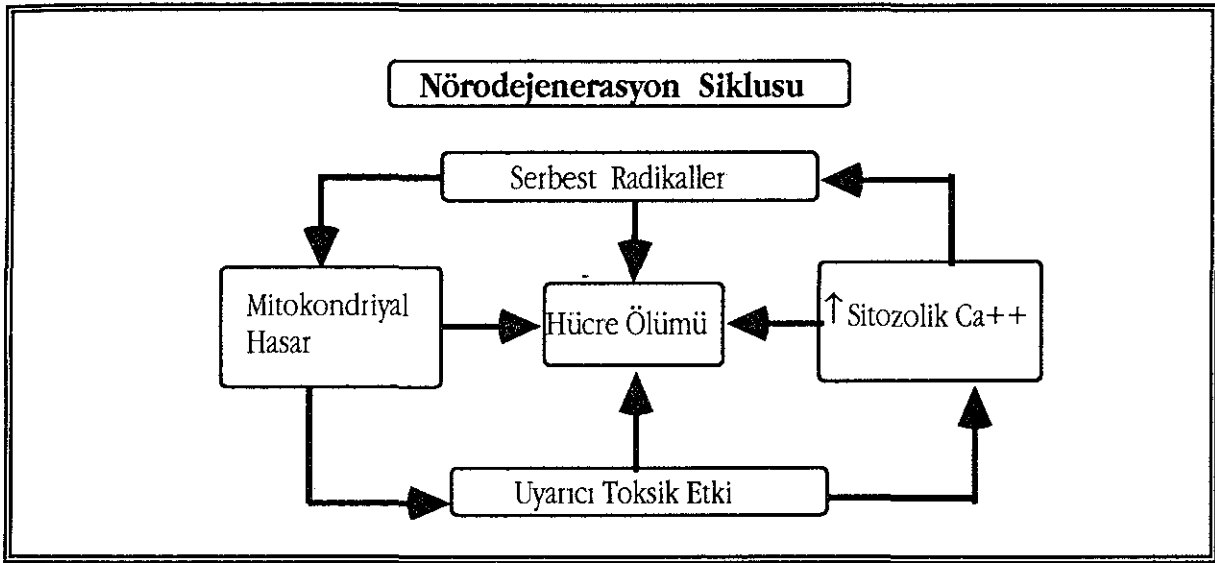
ve yaşıllık dışında Alzheimer, Parkinson gibi dejeneratif hastalıklar ve iskeminin patofizyolojisinde de rol oynar (17,22,23).

Serbest Radikaller

Bir veya birden fazla olabilen yörüngelerinde çiftlenmemiş tek bir elektron taşıyan atomlar veya moleküller olarak tanımlanan serbest radikaller, nöronal dokunun yaşa bağlı yıkımının en önemli nedenlerinden biridir (24). Aralarında DNA, sitoskeletal proteinler ve membran lipitleri gibi çok değişik biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar vermeye eğilimli reaktivitesi yüksek yapılardır. Reaktif oksijen metabolitlerinden (ROM) süperoksit, serbest hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit (H_2O_2) fizyolojik metabolik reaksiyonlar ve SSS işlevlerinin sonucunda oluşmaktadır. ROM aynı zamanda beyinde bir grup patolojik tablonun etyopatogenetik sürecine katılmaktadır. Doku hasarına yol açan serbest oksijen radikallerinin ilgili olduğu hastalıklar arasında beyin travması, iskemi, toksisite, PH ve AH gibi dejeneratif hastalıklar, multipl skleroz ve lipofusinozisin yer aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (25). Serbest radikaller biyolojik molekülleri oksitleyerek doğrudan hasarlayabileceği gibi mitokondrial aktiviteyi inhibe ederek, EAA salınımı başlatarak, sitozolik serbest Ca^{++} seviyesinin artışına yol açabilir ve böylece nöronal dejenerasyona yol açan olaylar zincirini başlatır. Hücre içinde pek çok serbest oksijen radikal kaynağı bulunmaktadır. Mitokondrial elektron transport zincirinden kaçınılmaz olarak kurtulan elektronlar O_2 ve $OH^{\cdot}$ radikalleri oluşumuna sebep olur (Şekil 1'de yaşıllıkta serbest radikallerin oluşumuyla başlayan ve hücre ölümüne kadar giden olaylar zinciri gösterilmiştir). $OH^{\cdot}$ radikali son derece reaktif oksitleyici bir ajandır ve oksidatif hasarın primer mediyatörü olarak kabul edilir. Bunun tersine O_2 daha az reaktiftir ve direkt oksidatif hasardaki rolü göreceli olarak zayıftır. Bununla beraber O_2 nöronal devre için büyük bir

tehdittir. Çünkü nitrik oksit (NO) radikali ile reaksiyona girerek son derece reaktif ajan olan peroksinitrite dönüşür.

Serbest radikal oluşumu ortamda demir (Fe), mangan ve bakır gibi transisyon metallerinin varlığında son derece hızlanmaktadır ve yaşlanma ile özellikle beyinde serbest Fe artışı saptanmıştır (25,26). Bu metaller atomlarının dış yörüngelerine gevşek bağlanmış elektronları dolayısıyla kolayca redoks reaksiyonlarını başlatabilmektedir. SSS'de H_2O_2 ve demirin birlikte bulunması OH^- iyonunun yolaçığı nörodejenerasyonla sonuçlanmaktadır (27).



Şekil 1: Nörodejenerasyon siklusuna ve hücre ölümüne yol açan olaylar dizisinde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, uyarıcı toksik etki ve artmış hücre içi kalsiyumun karşılıklı etkileri.

SEREBRAL YAŞLANMADA HÜCRE İÇİ İLETİŞİM DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşlanma ile birlikte Beyin Ca^{++} homeostazisindeki değişiklikler çok iyi bilinmemekte ve belki de yaşlılığa eşlik eden patolojik nörotransmitter değişimlerinin altında yatmaktadır (17). Beyin yaşlanmasında Ca^{++} rolü konusundaki son çalışmalardan birinde Ca^{++} 'un rolüne ait önemli bulgular ileri sürülmüştür. Bunlar Ca^{++} 'un bellek süresinde rol oynaması, Ca^{++} 'un homeostazisindeki değişme ile oluşan

nöronal fonksiyon değişiklikleri, yüksek seviyedeki glukokortikoidlerin özellikle yaşlı nöronlarda Ca^{++} homeostazisini değiştirerek nörotoksisite oluşturmaları, PET, Single Photon Emission Computerised Tomography (SPECT) ile yapılan invivo kantitatif ölçümlerde beyin yaşlanmasında Ca^{++} 'un rolüne dair yeni bilgiler elde edilmesidir (28). Bir başka çalışmada beyinde Ca^{++} 'a bağlı mekanizmanın yaşlılıkta duyarlılığının arttığı ve normal koşullarda kompensasyon yapabilirken, hipoksi gibi ek stress durumlarda beyin hücrelerinin daha duyarlı hale geldiği gösterilmiştir (29).

YAŞLANMA VE G PROTEİNİNİN ROL OYNADIĞI SİNYAL İLETİM SİSTEMLERİ

Hücre içi efektör olarak reseptörlere bağlanan G-proteini birçok hücre içi sinyallerin iletiminde rol oynamaktadır. Sugowa ve May G-protein alt üniteleri ile adenilat siklazın ilişkilerini araştırdıkları çalışmada yaşlı striatumda adenilat siklaz aktivitesinin önemli derecede azalmış olduğunu saptadılar (30).

YAŞLANMA İLE BÜYÜME FAKTÖRLERİNDEKİ DEĞİŞME

Beyin gelişmesi için önemli olduğu bilinen büyüme faktörlerinin (NGF-Nerve growth factor) yaşla birlikte azaldığını bilmek hem yaşlanmanın anlaşılmasında, hem de yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Burada farklı iki durum önemli olabilir. Büyüme faktörlerinin yapımı yaşla birlikte değişebilir ve hücrelerin büyüme faktörlerine olan yanıtı yaşla birlikte azalabilir. Kesin sonuçlara ulaşılmamakla birlikte NGF; immünoreaktivite çalışmalarında insan hipokampus ve korteksinde 4.dekad sonrası sabit düzeyde bulunmuştur, ratlardaki çalışmada ise serebellar kortekste NGF

reseptör aktivitesinde azalma tesbit edilmiştir (31,32). Bu gözlemler NGF'nin yaşlılığa bağlı bilişsel bozukluklara karşı yeni terapötik uygulamalar arasında yer almasını sağlamıştır.

YAŞLILIK VE GENETİK

Yaşlılık sürecinin önemli bir komponenti genetik olarak belirlenir. Çok sayıda olan yaşlılık teorilerinin önemli bir kısmı ömür uzunluğu genlerinin (Longevity genes) varlığını ileri sürerler. Yapılan son genetik ve biyokimyasal çalışmalar Alzheimer hastalığının patogeneğinde en az dört genin bulunduğunu göstermiştir. Erken başlangıçlı familyal AH'da beta PP, S₁₈₂ (presenilin-1) ve STM₂ (presenilin-2 veya E₅₋₁) genleri bulunurken, daha yaygın olan geç başlangıçlı AH'da apolipoprotein E₄ izotipinin önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yakın bir gelecekte bu konu ile ilgili bilgilerimizin artması, yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında terapötik yaklaşımların gelişmesine olanak verecektir (33).

OKSİDATİF METABOLİZMADA YAŞLANMA İLE İLGİLİ DEĞİŞİKLİKLER

Mitokondrial metabolizma değişiklikleri yaşlılığın fonksiyonel bozukluklarında önemli rol oynamaktadır. İlk kez Mecocci ve ark. insan beyni DNA'sında yaşa bağlı artan belirgin oksidatif hasarı göstermişlerdir (34). Bu artış 70 yaşın üzerinde mitokondriyal DNA'da 15 kat daha fazla bulunmuştur (17). Oksidatif DNA harabiyetinin biyolojik göstergesi 8-hidroksi-2'deoksiguanozin insan beyni ve serebellumundan izole edilen nükleer ve mitokondriyal DNA'larda yaşlanma ile birlikte ilerleyici bir artış gösterdiği tesbit edilmiş; yine primatların neokorteksinde elektron transport zincirinde özellikle kompleks-I ve kompleks-IV'de yaşa bağlı aktivite bozuklukları

gösterilmiştir. Bu bulgular da mitokondrial DNA'nın oksidatif hasarı ile uyumludur ve çalışmalar enerji metabolizmasındaki bu bozukluğun nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (17,32).

Yaşlanma ile beyindeki bu makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal değişimlerin sonucunda bazı nörolojik bulgular ortaya çıkar. Bunlar ;

- 1 - Nörooftalmolojik bulgular,
- 2 - Progresif işitme kaybı,
- 3 - Koku ve tat almada bozukluk,
- 4 - Motor bulgular,
- 5 - Refleks değişiklikleri,
- 6 - Derin duyuda azalma,
- 7 - Duruş, denge ve yürüme bozuklukları,
- 8 - Sinir iletim hızında azalma,
- 9 - Kişilik değişikliği,
- 10- Öğrenme, bellek ve diğer bilişsel işlevlerde azalma,
- 11- Uyku bozuklukları,
- 12- Nörofizyolojik değişimler (EEG, P₃₀₀, DİP),
- 13- Otonomik bozukluklar.

1 - Nörooftalmolojik Bulgular :

Kontrast sensitivitesi, görme keskinliği yaş ilerledikçe azalır. Pupiller progresif olarak küçülür. Işık ve akomodasyon reaksiyonları tembellleşir, lens ve vitreusta artan opasite görsel inputları giderek azaltır, lensin artan rijiditesi akomodasyon yeteneğinin giderek azalmasına neden olur. Bu retinal ve preretinal faktörler presbiyopinin başlıca sebepleridir. Yaşlılıkta ayrıca göz hareketleri özellikle vertikal bakışta kısıtlanır. Bu yukarı bakış kısıtlılığı boynun hareket kısıtlılığıyla

birleşince horizontal düzlem üzeri görüş alanı fonksiyonel olarak azalır (1,3,35,36).

2 - Progresif İşitme Kaybı :

Presbiakuzi; özellikle yüksek frekanslarda işitme eşiğinin yükselmesi sonucu gelişir. Bu durum konuşmanın ayırt edilmesinde güçlük yaratır. Çünkü birçok sesin tanınmasında yüksek frekansı algılama önemlidir. Presbiakuzide primer lezyonun korti organındaki hair cell dejenerasyonu olduğu saptanmıştır (1,3,35,36).

3 - Koku ve Tat Almada Azalma :

Yaş arttıkça tat alma eşiği artar. Bu olasılıkla zamanla dildeki papilla sayısının ve tat tomurcuklarının sayısındaki azalmaya bağlıdır (35,36).

4 - Motor Bulgular :

Yaşlanmaya eşlik eden kas kitlesinde ve gücünde, hareketlerin hızı ve eş güdümünde ilerleyici azalma çoktandır bilinmektedir. 50 yaşından sonra motor performansta azalma değişik çalışmalar ile gösterilmiştir (37). Kaslarda zayıflama yaygın olmakla birlikte kendini en çok el ve ayağın intrinsek kaslarında belli eder. Bu değişiklikler rutin nörolojik muayenede karşımıza tüm motor becerilerde hafif bir bradikinezi, parmak-burun ve diz-topuk testlerinde dismetri olmaksızın hafif bir eşgüdüm bozukluğu olarak çıkmaktadır (1,3,35,36).

5 - Refleks Değişiklikleri :

Yaşlılıkta hafif ve yaygın refleks azalması olmakla birlikte, bu değişiklik en belirgin olarak aşil refleksinde gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar aşil refleksindeki bu değişimin sadece yaşlılığa bağlı değil B₁₂ eksikliği, hiperglisemi, periferik vasküler hastalık gibi nütrisyonel değişikliklere bağlı olduğunu göstermiştir. Palmomenta, snout ve emme refleksi normal yaşlı bireylerde bulunabildiğinden dikkatli yorumlanmalıdır. Ancak yakalama refleksinin tekrar ortaya çıkması

normal bir durumdan çok, kortikal supresyonun ortadan kalktığıının işaretidir (1,3,35,36).

6 - Derin Duyuda Azalma :

Duyu muayenesinde yaşla ilişkili olarak gözlenen en çarpıcı değişiklik özellikle alt ekstremitte distallerinde vibrasyon duyusundaki azalmadır (1,35,36).

7 - Duruş, Denge ve Yürüme Bozuklukları :

Yeterli duysal input, bu duysal bilginin motor kontrol programlama ile etkin bir ilişkisi ve yeterli motor yanıtı bağlı olan duruş ve yürümede yaşlanma ile birlikte belirgin değişiklikler olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bir grup hastada hafif kısa ve geniş adımlarla yürüme, kolların sallanmasında azalma, öne doğru eğik bir duruş, dönüşlerde dengesizlik ve düşmeye eğilim özellikleri gösteren "senil yürüyüş" tanımlanmıştır. Bu yürüyüş demanslı olan ve olmayan yaşlı grupta eşit sıklıkta gözlenirken, BBT'deki ventrikül genişliği ile ilişkide olduğu gözlenmiştir (1,3,35,36).

8 - Sinir İletim Hızında Azalma :

Yaşlanma ile birlikte periferik sinirlerde duysal lifler öncelikli olmak üzere duysal ve motor liflerin iletiminde azalma olur. Yaşlanmadaki normal değişiklikler parestezi, dizestezi gibi pozitif semptomlar, günlük yaşamı bozacak derecede güçsüzlük gibi negatif semptomlar göstermemekle birlikte, distalde vibrasyon duyusundaki azalma, aşıl refleksinin azalması veya kaybı sıklıkla bulunmaktadır (1,35,36).

9 - Kişilik Değişiklikleri :

Yaşlılıkta karşımıza en çok çıkan kişilik değişiklikleri; Önyargıcılık, yineleyicilik, inatçılık, bencillik, düşüncede esnekliğin kalmayıışı ve tutuculuk gibi özelliklerdir. Agresif kişilikli, enerjik, çok sayıda hobileri bulunanlar güçsüzlüklere dirençli olabildiği halde, depresif kişilikli olanlar ümitsiz, ürkek, kuşkucu olabilmektedir (1,3,35,36).

10 - Öğrenmede Bellek ve Diğer Bilişsel İşlevlerde Azalma :

Yaşlanmada en belirgin semptomlardandır, olasılıkla uyarıyı kodlamadaki yetersizlikten ileri gelmektedir (1,3,37,38). 70 yaş üzerinde genel bellek gücünde belirgin bir azalma olmamasına rağmen, bellek işlevlerinin bazı yönleri bozulabilir. Bunlar yeni bilgilerin öğrenilmesinde ve akılda tutulmasında kayıp, isimlerin anımsanmasında güçlölüdür. Tüm özellikleri bilinebilen bir ad akla gelmez (Dilin ucunda sendromu), yine bu ad ileri bir tarihte bazen anımsanabilir, bazen anımsanmaz. Bu duruma "Benign yaşlılık unutkanlığı" denmektedir. Bu tür bellek bozukluğu AH gibi ilerleyici değildir. Son zamanlarda Crook ve ark. yaşla ilgili bu bellek bozukluğu için "yaşla bağlantılı bellek bozukluğu" (Age-associated memory impairment) terimini önermişlerdir (39).

Olasılıkla sinir sisteminde yaşlanmanın etkileri üzerine en ayrıntılı bilgiler bilişsel işlevlerin ölçülmesi ile elde edilmiştir. 1955'de yapılan WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) araştırması sonucu 30 yaşından sonra giderek artan bir bilişsel işlev gerilemesi gözlenmiştir. Bu çalışmada tüm bilişsel işlevler azalmaya uğrarken sözcük dağarcığı, bilgi birikimi, anlama-kavrama gibi verbal bilişsel yetilerin görsel algılama, şekil çizme, geometrik yapılar çizme gibi konstrüksiyonel alanlara oranla daha iyi korunduğu saptanmıştır. Daha sonraki longitudinal çalışmalar yaşlanma ile birlikte bilişsel işlevlerde lineer bir gerileme olduğu görüşünün terk edilmesine yol açmıştır. Soyutlama testlerindeki tepki zamanı veya hızında, yakın bellek ve öğrenmede yaşla birlikte bir azalma yanısıra verbal testlerin en azından 70'li yaşlara kadar iyi korunduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Bir PET çalışmasında yaşın beynin oksidatif metabolizması üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (1,3,35,36).

11 - Uyku Değişiklikleri :

Normal uyku paterni yaş ilerledikçe değişiklik gösterir. Tipik olarak yaşlı bireyler gece uykularının kısa olduğunu, gece boyunca sık uyandıklarını, sabah erkenden kalktıklarını ve aynı zamanda gün içinde kısa süreli uyuklamaların sıklaştığını ifade ederler. Polisomnografik çalışmalar yaşlılarda NREM (Non-rapid eye movement) uykusunun IV.basamağında belirgin azalma, toplam uyku ve REM (Rapid eye movement) uyku süresinde ılımlı bir azalma ve sık uyanmalar olduğunu göstermiştir. IV.basamaktaki azalmaya bağlı ilk siklustaki kısalık dışında NREM ve REM uyku siklusları gençlerinkine benzerdir (1,35,36).

12 - Nörofizyolojik Değişiklikler (P300 / EEG / DİP) :

EEG:

Yaşlanmadaki EEG değişikliklerini en ayrıntılı olarak Obrist (40) incelemiştir. Yaşlılardaki EEG'nin genç erişkinlere göre yavaşladığını göstermiştir. Alfa ritmi azalırken, teta ve delta ritimlerindeki bir artış sözkonusudur. Bununla beraber bu değişiklikler bireyler arası büyük değişiklikler gösterir. Sağlıklı aktif yaşlıların EEG'lerini gençlerinkinden ayırmak olanaksızdır. Fokal EEG değişikliklerine özellikle temporal loblarda rastlanmaktadır. Yaşlı EEG'lerinde diffüz bir yavaşlama olabilir, bu durum yaşla daha sıkı ilişkilidir ve büyük oranda 80 yaş üzerinde gözlemlenmektedir. Demansı düşündüren bu tip diffüz yavaşlamalar intellektüel yıkımla yakın ilişkidedir. Yaşlılıktaki bu EEG değişiklikleri ateroskleroz yanı sıra beyin kan akımı ve serebral oksijen metabolizması oranlarına bağlanmaktadır.

P300 :

Serebral yaşlanmada kullanılan daha yeni bir fizyolojik teknik uyarılmış potansiyellerin kullanımıdır. Olaya ilişkin endojen potansiyeller, spesifik bir sinyal veya olaya ilişkin bilgiye yanıt olarak ortaya çıkan beynin elektriksel bir aktivitesidir. Bunlar arasında en iyi bilinen P300'de ortalama latans 3.dekatta 300 msn civarındadır. Yapılan

araştırmalar latansın her bir dekat için 9-17 msn uzadığını ve ortalama latansın 70 yaş dolaylarında 350-380 msn'ye ulaştığını göstermiştir (1,3,35,36).

Devinime ilişkin potansiyeller (DİP) :

İstemli devinimden hemen önce ve sonra saçlı deriden kayıtlanan devinime ilişkin potansiyellerde (DİP= Movement related potentials-MRCP)'de yaşlılıkta amplitüd azalması gözleyen araştırmalar bulunmaktadır.

13 - Otonomik Bozukluklar :

a) Senkop : Yaşlılarda kardiyovasküler (en sık ventriküler taşikardi ve hasta sinüs sendromu) ve kardiyovasküler dışı (ortostatik hipotansiyon, ilaca bağlı, geçici iskemik atak, subklavian çalma gibi) nedenlerle olur. Kardiyovasküler nedenler daha sık görölmektedir.

b) Ortostatik hipotansiyon : Çoğu araştırma yaşlı erişkinlerde ayakta sistolik kan basıncının % 20 veya daha fazla oranda düştüğünü göstermekle birlikte, postüral değişikliğe yanıt olarak ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğünün yaşa ait bir fenomen olmadığını kabul eden araştırmacılar bulunmaktadır.

c) Hipertansiyon : Yaşla ilişkili ortalama diastolik kan basıncı 55 yaş civarında artarken, 65 yaş üzeri bireylerde sistolik kan basıncı kardiyovasküler morbidite ve mortalite açasından diastolik kan basıncına göre bilgi verici değerı daha yüksek bulunmuştur. 65 yaş üzeri kadın ve erkeklerin yarısı ya sınır hipertansiyon, ya da mutlak hipertansiyonlu olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bulunmuştur. Hipertansiyon sadece strok riskini arttırmayıp, serebral vasküler olay olmaksızın bilişsel işlevin bozulmasına yol aılmaktadır (35).

d) Refleks sempatik distrofi (RSD): Sürekli ağrıya yol aılan artmış sempatik hiperaktivitenin göröldüğu sendromlardır. Periferik veya santral faktörlerin presipite edebildiği RSD insidansının bazı çalışmalarda yaşlı popölyasyonda arttığı gözlenmiştir (1,36).

Yaşlılıkta görülme sıklığı artan hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaşlılıkta görülme sıklığı artan nörolojik hastalıklar.

1 - Ateroskleroz	10- Temporal arterit
2 - Strok	11- Benign esansiyel blefarospazm
3 - Tümörler	12- Trigeminal nevralji
4 - Travma	13- Senil tremor
5 - Alzheimer tip demans ve vasküler demans	14- Diskineziler
6 - Uyku bozuklukları	15- Motor nöron hastalıkları
7 - Depresyon	16- Kök veya medulla spinalis basıları
8 - Parkinson	17- İdiyopatik nöropati
9 - Esansiyel tremor	

Bilişsel bozukluklarda günümüze değin kullanılan ve kullanılmakta olan ilaçlar patofizyolojide ileri sürülen ve başlangıçta da belirttiğimiz nörotransmitter dengesini sağlamak, sinaptik iletiyi arttırmak ve kalan sağlam nöronların harabiyetini önlemeye yönelik ve/veya bunların sonucunda ortaya çıkan semptomları hafifletmek için kullanılmıştır. Bu ilaçları 7 grupta toplamak olasıdır ;

- 1) Nootropikler,
- 2) Nörotransmitterlere yönelik ajanlar,
- 3) Serebral vazodilatatörler,
- 4) Serebral metabolik aktiviteyi arttıran ajanlar,
- 5) Psikostimülanlar,
- 6) Nöropeptidler,
- 7) Diğerleri.

Nootropikler : Nootropikler beyin metabolizmasını başlıca 4 yönden etkilemektedir. Bunlar;

1. Enerji metabolizması,
2. Kolinerjik mekanizmalar,
3. Eksitator aminoasit reseptör fonksiyonu etkileri,
4. Steroid sensitivitesidir.

Woelk 1979'da piracetamin P_{32} 'nin beyin fosfolipitlerine bağlanmasını arttırdığını gösterdi (41). Piracetam ve bazı analoglarının sonraki yıllarda sıçanlarda hipoksik koşullarda glukoz kullanımını ve serebral kan akımını artırdığını ve EEG'deki düzelmeyi hızlandığına ait çalışmalar yayınlandı. Nootropiklerin enerji metabolizması üzerine etkisiz görüldüğü çalışmalar da bulunmakla birlikte, hipoksi, hemoraji, skopolamin verilmesi gibi beyin metabolizmasının bozulduğu durumlarda gözlenen olumlu etkileri yanında sağlıklı hayvanlarda da öğrenme ve belleği arttırdığı gösterilmiştir (42,43).

Piracetamin kolinerjik mekanizmalar üzerine etkileri konusunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bilindiği gibi öğrenme ve bellekte kolinerjik mekanizmaların rolü yaşlanmada ve özellikle AH'da çok fazla sayıda çalışmada incelenmiştir. Piracetamin, artmış asetilkolin sentezine yol açması nedeni ile en olası etki mekanizmalarından birinin kolin geri alımını yüksek afinite ile arttırması olduğu düşünülmüş, nitekim bu durum ratların hipokampal sinaptozomlarında gözlenmiştir. Sonraki çalışmalarda piracetamin kolin geri alımı üzerine etkisi bulunamamıştır. Ancak yaşlı sıçanlarda piracetamin frontal korteksteki muskarinik kolinerjik reseptör dansitelerini arttırdığı saptanmıştır (44).

Son yıllardaki yayınlarda nootropiklerin etki mekanizmalarında farklı bir görüşün araştırmalara yön verdiği görülmektedir. Bu görüş glutamat ile nootropiklerin ilişkisidir. Glutamat öğrenme ve bellek için

gereklidir, ancak ortamda arttığında (yaşlılık ve AH olduğu gibi) nörotoksiktir.

Oxiracetamın hipokampusta glutamat salınımını arttırdığı gösterilmiştir (45). Aniracetam, oxiracetam ve piracetamın hipokampal AMPA reseptörlerinde Ca^{++} girişini uyardığı gösterilmiştir (42,46). Piracetam'ın da, yaşlı sıçanlarda NMDA reseptör dansitesini % 20 arttırdığı ve artmış glutamat afinitesini normale döndürdüğü gösterilmiştir (47).

1987'de Mandodori ve ark. adrenalectomi hayvanlarda piracetam ve analoglarının bellek arttırıcı etkilerinin ortadan kalktığını gördüler. Hayvanlara adrenal kortekste steroid biyosentez basamaklarında rol oynayan sitokrom P-450 inhibitörü aminoglutetmid verilmesi ile adrenalectomili hayvanlarınkine benzer sonucun görülmesi, nootropiklerin etkilerinde asıl sorumlunun adrenal korteks olduğunu gösterdi. Bir diğer çalışmada da adrenalectomi sonrası hayvanlara aldesteron veya kortikosteroid verilmesi ile nootropiklerin bilişsel etkilerinin yeniden görüldüğü saptandı (42). Bu etki mekanizmalarının dışında nootropiklerin informasyonun transkallozal ve interhemisferik transferini fasilite ettiği (48), dopamin salınımını arttırdığı (49), antitrombotik aktivitesinin olduğu (50) ve uyanıklılığı arttırdığı (51) bildirilmiştir.

Nörotransmitterlere yönelik ajanlar : Yaşlanmada ve demanstaki tedavi deneyimlerinin bir diğer büyük grubunu nörotransmitterlere yönelik ajanlar oluşturmaktadır. Bu grupta asetilkolin, yaşlılıkta ve özellikle demansta kolinerjik hipotez yanında 60 yaşın üzerindekilerde antikolinerjiklerin sıklıkla bilişsel bozukluğa yol açması nedeni ile bilişim üzerine etkileri iyi bilinmektedir.

Asetilkolin prekürsörleri zaten yaygın kolinerjik nöron kaybı olan Alzheimer'de etkisiz bulunmuş, ancak bu ilacın piracetam veya

antikolinesteraz kombinasyonlarından olumlu sonuçlar alınmıştır (52,53)

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinde fizostigmin çok yaygın olarak AH'da kullanılmış, fakat bilişsel semptomlar üzerine etkisi az, terapötik değeri sınırlı bulunmuştur (54). Bu grupta tetrahydroaminoacridine (Tacrine-THA) fizostigmine göre daha güçlü ve daha az yan etkili bulunmuştur. Kolinesteraz inhibitörlerinin bu ilk jenerasyonlarının zayıf terapötik oranları nedeniyle, kullanımının sınırlı olduğu daha spesifik ve daha az yan etkili ve terapötik oranları daha geniş yeni ajanlara gereksinim olduğu görüşü hakimdir (54).

Postsinaptik agonistler de kolinerjik fonksiyonu arttırabilecek bir diğer yöntemdir. Ancak Alzheimer'de postsinaptik reseptörlerin etkilenmediği ve bu nedenle bu grup ilaca yanıt alınamadığı gözlenmiştir.

Yaşlılıkta tirozin hidroksilazın azalması, MAO-B ile katabolizmasının artması ve reseptör aktivitesinin azalması ile Dopamin azlığı görülür. Bu nedenle dopaminerjik ajanlar tedavide kullanılmakta ve yararları gözlenmektedir (12,52,54,55). Bu grup ilaçlar arasında en güncel olanı spesifik MAO-B inhibitörü: Selegiline'dir.

Serebral vazodilatatörler: Bu gruptaki ilaçların kullanılmasının altında yatan görüş yaşlılık ve demanstaki bozukluğun temel nedeninin vasküler yetersizlik olduğudur. Serebral vazodilatörler içinde en bilineni hydergine ile yapılan çalışmalarda; sosyal işlevlerde düzelmeye karşın bellek ve diğer bilişsel işlevlerde belirgin bir değişiklik gösterilememiştir (56,57).

Serebral metabolik aktiviteyi arttıran ilaçlar: Bu grup ajanların kullanılmasında amaç beyin enerji metabolizmasını karbonhidrat metabolizması ve ATP sentezi yoluyla düzeltmektir.

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalar multiinfarkt demans ve AH üzerinde yoğunlaşmış, bu ajanların SSS'de terapötik amaçlı

kullanımdaki yetersizliği gelecekteki çalışmalar için de mit verici gözükmemektedir (54).

Psikostimülanlar : Geriatrik yaş grubunda bilişsel bozukluklar ve genel performans çalışmasının tedavisinde 1970'li yıllarda gündeme gelen bir diğer grup psikostimlanlardır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda psikostimulanların yaşlılarda bilişim üzerine beklenen olumlu etkileri gözlenmemiş ve bu amaçla kullanımı terkedilmiştir (58).

Nöropeptidler : Bilişsel bozukluklar üzerine tedavi deneylerinin yoğunlaştığı bir diğer grup, nropeptidlerdir. AH'da somatostatin defisiti gösterilmiş (59), ancak somatostatin analogları yararlı bulunmamıştır (60).

Nöropeptid bir hormon olan vazopressin'in kısmen bellek arttırıcı etkisi gözlenmişse de AH'da etkisiz bulunmuştur. ACTH analogları ile (61) ve deneysel çalışmalarda β -endorfinin hayvanlarda retrograd amnezi oluşturması ile gündeme gelen opiat antagonistleri Naloxan ve Naltrekson'un klinik sonuçları umut verici bulunmamıştır (62).

Diğerleri başlığı altında toplanan tedavi deneyimleri oldukça geniş kapsamlı ve henüz yeterli sayıda plasebo kontrollü çalışmaların yapılmadığı ilaçlardır. Bunlar arasında etyopatogeneizde serbest radikallerin rol oynadığı gösterilmesi ile kullanılan antioksidanlar (Vitamin E, Ginko biloba) (63,64), AH'nın serum ve BOS'lerinde akut faz reaktanlarının artışının ortaya çıkarılması ile gündeme gelen antienflamatuvar yaklaşımlar temelinde kullanılan indometazin ve klorokin, AH'daki nörodejeneratif sürecin durdurulması veya geri döndürülmesi amacı ile yapılan çalışmalarda geliştirilen Nerve Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), NT-4, NT-5 (65) en güncel olanlarıdır. Bunlardan başka Vitamin B₁₂, folik asit, L-Carnitine, Ca kanal blokerleri, glisin antagonistleri, NMDA reseptör antagonistleri, trankilizanlar ve hiperbarik oksijen tedavide kullanılan ajanlardır.

P₃₀₀:- 1965'te Sutton ve ark. tarafından tanımlanan, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve pariyetal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan ve bilişsel işlev ile ilgili olaya ilişkin endojen potansiyellerden biri olan P₃₀₀ ; sık yineleyen uyaranların arasına seyrek ve düzensiz olarak yerleştirilmiş farklı uyaranın seçilmesi istendiğinde, bu hedef uyarandan yaklaşık 300 msn sonra ortaya çıkan pozitif bir dalgadır (66). Asıl olarak uyaranın fiziksel özellikleri değil; dikkat, karar verme - yapma, uyaran değerlendirme zamanı, belirsizliğin çözümü gibi deneğe özgü olan bilişsel süreçlerle ilgilidir (67,68,69). Bu nedenle P₃₀₀ bilişim işlevini ve işlev bozukluklarının derecesini değerlendirmekte kullanılabilir. Yapılan pekçok intrakraniyal kayıtlamalar ve farklı kortikal ve subkortikal lezyonlu insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar P₃₀₀ için tek bir kaynak ortaya koyamamış oldukça farklı alanlar P₃₀₀ kaynağı olarak ileri sürülmüştür. Bunlar arasında frontal, temporopariyetal asosiasyon alanları, hipokampus, pons ve mezensefalon sayılabilir (70). P₃₀₀ aktivitesi altında yatan nörotransmitter sistemleri hakkında bilgiler de oldukça kısıtlıdır. Kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonun inhibisyonu ile P₃₀₀ potansiyellerinde belirgin değişiklikler oluşturmaları; Alzheimer ve Parkinson hastalarında P₃₀₀ latanslarında uzama ve amplitüdlerinde düşme tesbit edilmesi, bu iki nörotransmitter hakkındaki kanıtları güçlendirmiştir (71,72,73,74,75). Noradrenerjik sistem ve serotonerjik nörotransmitter sistemi üzerinde de durulmuşsa da, kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemi P₃₀₀ oluşumunda şu anda en olası hipotez gibi gözükmektedir (70). Yaşlanma ile birlikte P₃₀₀ latansında da uzama olur. İşitsel uyaranlar ile elde edilen P₃₀₀ latansında bu uzama yılda 1.0-1.4 msn'dir (76). Yaşlanma ile P₃₀₀ amplitüdünde oluşan değişikliklerle ilgili sonuçlar farklıdır ve genellikle değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bazı araştırmacılarca yaşlanmaya bağlı bilişsel yetersizlik gösterenlerde, normal yaşlanmaya göre P₃₀₀

değişikliğinin çok az olduğu ileri sürülmektedir (69). Demanslı olgularda ise etiyoloji ve yaşa bakmaksızın aynı yaştaki normal yaşlılara göre P₃₀₀ latansında uzama, amplitüdünde düşme olmaktadır (77,78,79).

Devinime İlişkin Potansiyeller (DİP):

DİP, istemli bir devinimin hazırlık döneminde, devinimin başlatılması ve sürdürülmesi sırasında ve devinim sonrasındaki dönemde saçlı deriden kayıtlanan potansiyellerdir. Bereitschaftspotential (BP) veya Hazırlık potansiyeli (HP-Readiness potential-RP) olarak ilk kez Kornhuber ve Deecke tarafından tanımlanmıştır (80). Devinime hazırlığı yansıtan HP; devinimden yaklaşık 1 sn (850 msn-1.5 sn) önce başlayıp, yavaş yavaş yükselen negatif bir potansiyeldir. Bu potansiyel maksimum olarak vertekte ve sağ el parmağı devinimi sırasında da sol presentral alanda sağ presentral alana oranla daha yüksek amplitüdü olarak alınır (81,82,83,84). HP'nin jeneratörü olarak suplamenter motor alan ve bilateral sensorimotor alanlar düşünülmektedir (85,86). DİP ile ilgili çalışmalar en çok PH üzerinde yapılmış ve bazı çalışmalarda HP latansında uzama bulunurken, bazılarında latans kısalması ve amplitüd düşüklüğü gözlenmiştir (87,88). Bu uzama uzun süreli bir hazırlık gereksinimine bağlanmıştır. HP amplitüdünü düşük ve latansını kısa bulan araştırmacılar bunu PH'da yapılan devinimin daha az kompleks ve daha az ince olarak hazırlanmasına bağlamışlardır.

Literatürde DİP ile demans ilişkisini içeren bir çalışmaya rastlanmadı. Fakat DİP üzerinde yaşın etkisini araştıran çalışmalarda değişik bulgular elde edilmiştir. 40 yaş üzerindeki HP amplitüdünde düşme gözleyenlerin yanısıra yaşın HP üzerine etkisi olmadığını bildirenler de vardır (89,90,91)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan unutkanlık, ezberleme, öğrenme güçlüğü yakınmasını ifade eden ve Kısa Zihinsel Durum Muayenesinde (KZDM-Folstein'in Mini Mental State Examination-MMSE) 20-27 puan alan ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) verilerek depresyonu olmadığı (HDÖ<13 olan) gösterilen 30 hasta alındı. 16 kadın, 14 erkek olan hastaların yaş ortalaması 66.5 ± 6 idi. DSM-IV'e (92) göre demans kriterlerindeki bilişsel bozukluklardan afazi, apraksi, agnozi ve yönetsel işlevlerdeki bozukluk (tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama) olmayan bu hastaların serebral yaşlanma dışında bu bilişim yakınmalarına yol açacak organik bir neden olmadığını göstermek için tam kan, sedimentasyon, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B₁₂-folat tetkikleri ile radyolojik yönden bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) incelemeleri yapıldı. Yaş grubuna uygun KZDM'sinde 28 ve üzeri puan alan ortalama yaşı 65.8 ± 5.9 olan 15 gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Tablo II'de hasta ve kontrol grubu bireylerine ilişkin özellikler sunulmuştur.

Hastalara rastgele olarak nootropik ajanlardan piracetam 3x1600 mg/gün veya selektif MAO-B inhibitörü selegiline 2x5 mg/gün tedavisi uygulandı. Yaş ortalaması 66.2 ± 4.6 olan 7'si erkek 8'i kadın toplam 15 hasta piracetam alırken, yaş ortalaması 66.5 ± 7.4 olan 7'si erkek 8'i

kadın 15 hasta piracetam almış oldu. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavinin dördüncü ayında KZDM'si ve nörofizyolojik olarak da P₃₀₀ ve DİP'ler ile değerlendirildi.

P₃₀₀ kayıtlamaları, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda Nihon Kohden Neuropack Four EMG/ Uyarılmış Potansiyel Cihazı kullanılarak, görelî sessiz bir odada, kişi oturur durumda iken yapıldı. Ag/AgCl disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrotlar Fz ve Cz, referans elektrot kulak memesine yerleştirildi. Elektrot impedansları 5 kOhm'un altındaydı. Frekans limitleri 0.1 - 50 Hz arasında, amplifikasyon 50 µV/birim, analiz zamanı 100 msn uyarandan önce olmak üzere toplam 1 sn idi. Uyarın olarak iki saniyede bir düzenli olarak her iki kulağa aynı anda verilen standart bir "işitsel oddball paradigm" (şaşırtmalı uyarın dizisi) kullanıldı. 90 dBHL şiddetindeki, % 80 sıklıkla yinelenen kalın (1 Hz) tondaki sesler arasına yerleştirilen 90 dBHL şiddetinde ve % 20 sıklıkta yinelenen ince (2 kHz) tondaki sesler hedef uyarın olarak kullanıldı ve kişiden bu sesleri ayırt ederek içinden sayması istendi. Hedef uyarınlar, sık yineleyenler arasına düzensiz aralıklarla yerleştirilen tonlardı. Hedef uyarınların dikkat edilmesi ve sayılması sonucunda elde edilen toplam 30 trasenin ortalaması alındı.

Traselerde;

1 - N₁,P₂,N₂,P₃ dalgalarının tepe latansları,

2 - N₁P₂, P₂N₂, N₂P₃ tepelerarası ve P₃-baseline amplitüdüleri, Fz ve Cz elektrot konumlarına göre ayrı ayrı ölçüldü.

DİP kayıtlamaları; Referans elektrot kulak memesine, aktif elektrotlar Cz, C₃ ve C₄ konumlarına yerleştirildi. DİP dalga kompleksini oluşturmak için deneğe el bileğinden aralıklı olarak ve kendi istediği zamanda ekstansiyon yaptırıldı ve bu sırada M.ekstansor digitorum communis üzerine yerleştirilmiş olan yüzeysel elektrotlardan EMG aktivitesi alındı. Analiz zamanı EMG aktivitesinden 1600 msn önce

başlayan geri avarajlama ile birlikte toplam 2 sn idi. DİP'in önemli bir kısmı devinime hazırlık olarak ortaya çıktığından, devinimden önceki bölümün görülmesi koşulu vardır. Bunu sağlamak için devinime kilitli geri avarajlama (tetik öncesi analiz) gereklidir. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasındaydı. Amplifikasyon 50 μ V/birim idi. Traselerde ;

- 1 - EMG aktivitesi öncesinde beliren negativitenin maksimuma ulaştığı nokta ile izoelektrik çizgi arasındaki amplitüd ve,
- 2 - EMG aktivitesi öncesinde negativitenin belirmeye başladığı nokta ile maksimuma ulaştığı tepe arasındaki latans Cz, C₃, C₄ elektrot konumlarından ayrı ayrı ölçüldü.

KZDM, P₃₀₀ ve DİP verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde grup içi faktörler, zaman (tedavi öncesi ve sonrası) ve elektrot konumu olmak üzere yineleyen ölçümler temelinde varyans analizi (repeated measure of ANOVA) ile karşılaştırma yapılmıştır. İkili karşılaştırmalar ise t-testi veya iki eş arası farkın önemlilik testi (Paired-t testi) kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

Hastalarımızın bilgisayarlı beyin tomografilerinde, kortikal serebral atrofi dışında bir özellik saptanmadı.

KZDM

Kontrol grubu başlangıçtaki ve 4 ay sonraki KZDM sonuçları ile Piracetam ve selegiline grubu hastaların tedavi öncesi ve 4 aylık tedavi sonrası KZDM sonuçları Tablo II'de sunulmuştur. Tedavi başlangıcında 28.5 ± 0.7 olan kontrol grubu KZDM sonucu, 23.8 ± 2.1 olan piracetam, 25 ± 2 olan selegiline grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi [$F(2,42) = 19.18$, $P = 0.000$].

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu bireylerine ilişkin özellikler.

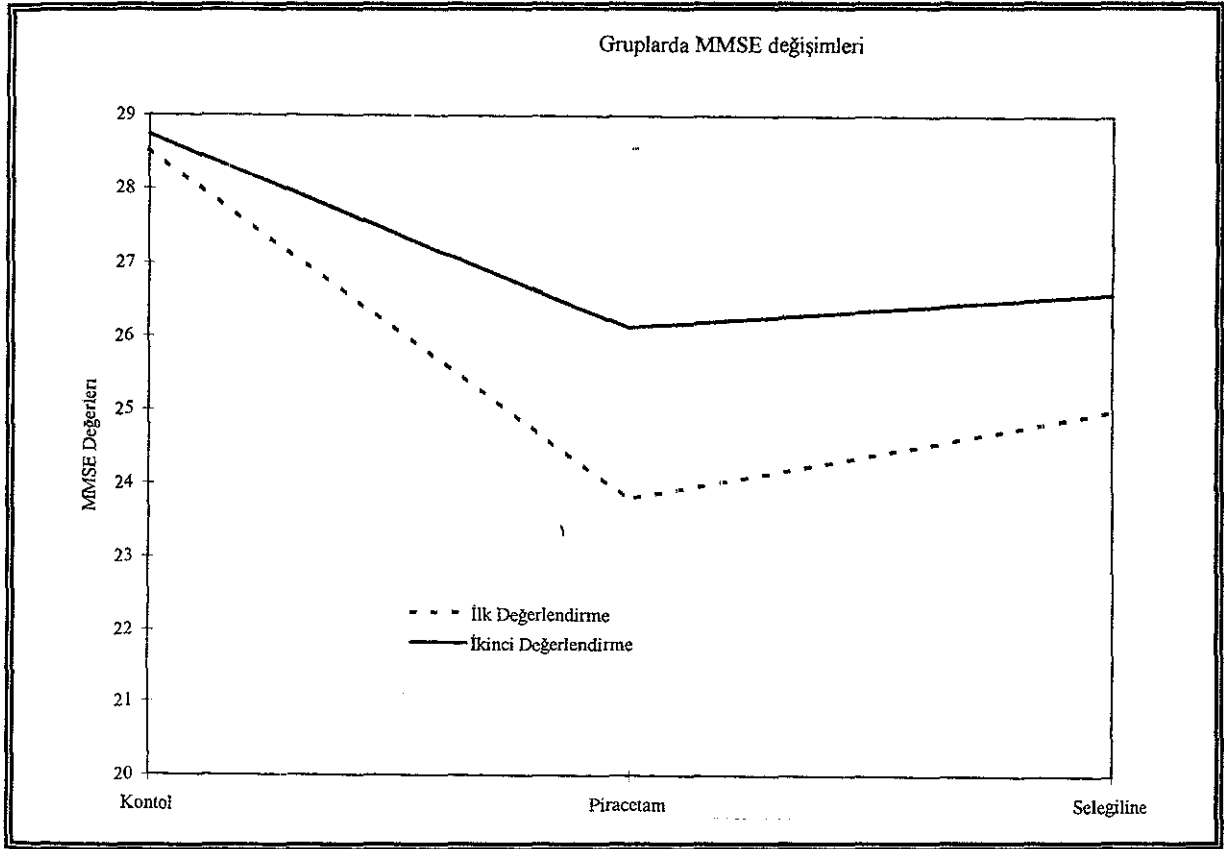
	PIRACETAM GRUBU		SELEGILINE GRUBU		KONTROL GRUBU	
ERKEK / KADIN	7 / 8		7 / 8		8 / 7	
YAŞ ARALIĞI (YIL)	59 - 75		55 - 82		57 - 75	
YAŞ ORTALAMASI (YIL)	66.2 ± 4.6		66.9 ± 7.4		65.8 ± 5.9	
KISA ZİHNİSEL DURUM MUAYENESİ (MMSE)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	BAŞLANGIÇ	4 AY SONRA
	23.8 ± 2.1	$26.1 \pm 2.1^{**}$	25 ± 2	$26.6 \pm 2.7^{**}$	$28.5 \pm 0.7^{*}$	28.7 ± 0.8

* : $p = 0.000$,

** : $p = 0.009$

KZDM'leri üzerinde zaman etkisi vardır, yani hasta gruplarında tedavi ile KZDM'lerindeki artış progresif olarak devam etmektedir. Bu etki istatistiksel olarak anlamlıdır [$F(1.42)=25.75$, $P=0.000$].

KZDM'lerinde grup x zaman (tedavi) etkileşimi vardır. Kontrol grubunda zamana göre KZDM'sinde bir fark yok iken, piracetam ve selegiline uygulanan grupta fark bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır [$F(2.42)=5.31$, $P=0.009$]. KZDM değişim yüzdeleri göz önüne alındığında bu değişim piracetam grubunda anlamlı olarak daha belirgindir [$F(2.42)=5.49$, $P=0.007$] (Bkz: Şekil 2).



Şekil 2: Şekilde gruplarda KZDM (MMSE) değişim yüzdelerine göre tedavi öncesi ve sonrası durumları görülmektedir. Kesikli çizgiler tedavi öncesini, kalın düz çizgi tedavi sonrasını göstermektedir.

P300

Tablo III'de hasta ve kontrol gruplarında P₃₀₀ kayıtlamalarında tedavi öncesi ve sonrasında F_Z ve C_Z elektrod konumlarında N₁, P₂, N₂, P₃ latansları ve N₁P₂, P₂N₂, N₂P₃ ve P₃-baseline amplitüd sonuçları, Şekil 4'de hasta ve kontrol grubuna ait P₃₀₀ trase örnekleri sunulmuştur.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu bireylerinin P₃₀₀ bulguları.

	PIRACETAM GRUBU		SELEGILINE GRUBU		KONTROL GRUBU	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Başlangıç	4 Ay Sonra
N ₁ (F _Z /C _Z) ms	98.1±11.5/ 99.7±13.7	98.9±19 101.6±19.7	103.7±21.1 124.5±23	101.3±20 110.1±30	104.5±15.9 105±14.6	106±22 104±16.2
P ₂ (F _Z /C _Z) ms	195.4±30.6 178.6±27.1	185.6±27.1 181.6±15.9	178.5±26.4 173.8±19.7	194.2±35 188.8±21	190.9±26.7 181.6±22.8	194.6±30.8 187.4±20.6
N ₂ (F _Z /C _Z) ms	250.6±40.1 247.2±32.8	237.6±36.2* 241.3±34.6	232.5±44.2 236±38.9	261.7±31.* 247.4±23	265.8±23.8 258.9±20.2	264±30.9* 255.2±15.3
P ₃ (F _Z /C _Z) ms	365.8±40.3 379.4±37.2	385.6±54.4 390±54.8	350.9±51.8 350.6±49.3	378.9±42.9 374.4±45.9	391.4±37.1 389.6±42.3	379.2±27.2 386.9±34.9
N ₁ P ₂ (F _Z /C _Z) µV	15.2±5.9 15.7±7.4	13±5.1 16.1±8.5	14±6 15.8±4.6	15.7±6.1 16.3±6.1	12±4 13.4±5.5	13.4±5.8 13.2±4.7
P ₂ N ₂ (F _Z /C _Z) µV	8.1±4.4 11.03±5.7	7.8±4.5 11.3±6.6	9.4±5.5 12.9±6.7	12.3±6.8 13.6±7.3	8.4±4 12.2±4.3	7.7±3.6 10.1±3.5
N ₂ P ₃ (F _Z /C _Z) µV	12.4±4.9 15.4±5.2	14.6±7.4 14.2±5.3	13.9±5.7 18.5±8.4	15.8±9.2 18.3±9.5	15.7±5.3 18.8±6	15.2±7.3 15.5±4.9
P ₃ -baseline(F _Z /C _Z)µV	11.9±7.8 12.2±5.7	10.9±7.5 10.2±4.6	6.9±5 10.8±5.1	8.2±7.3 9.2±4.7	10.6±7.1 13.8±6.7	12.4±7.2 12.7±6.4

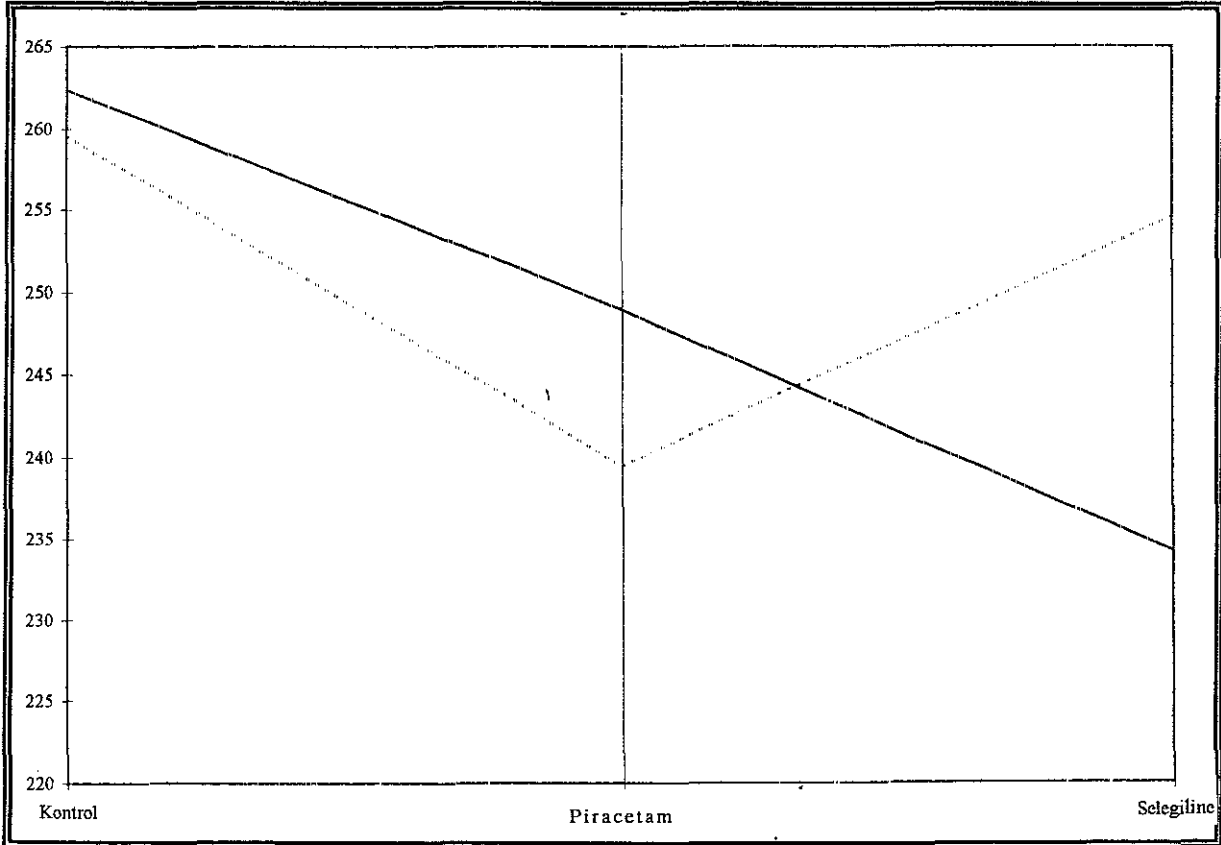
* : p = 0.047

N₁, P₂, P₃ latansları; N₁P₂, P₂N₂, N₂P₃, P₃-baseline amplitüdlerinde gruplar arası fark bulunamamıştır.

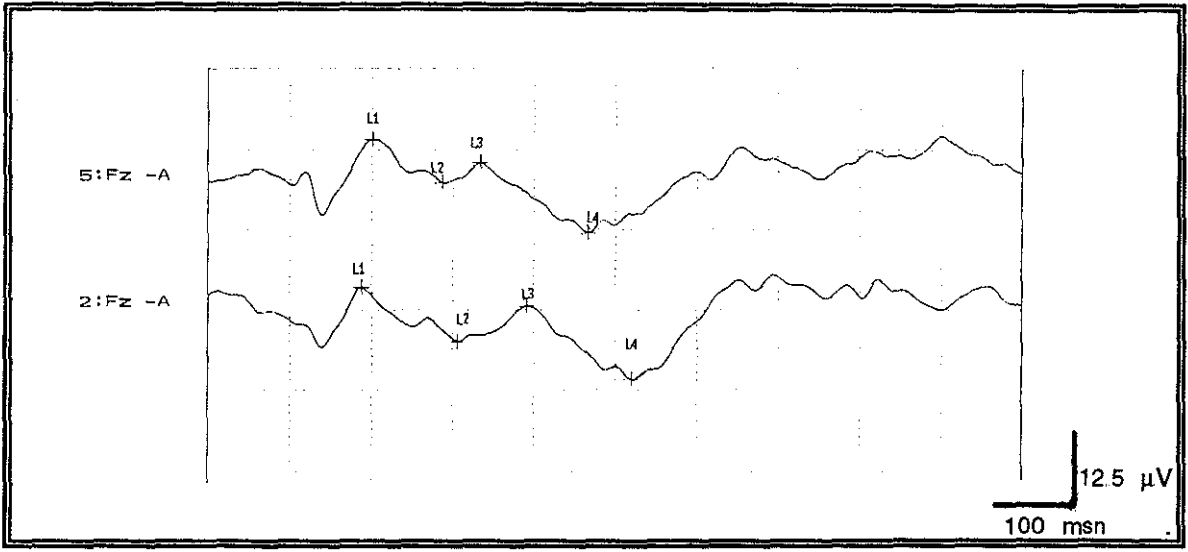
N₂ latansında gruplar arasında zaman etkisi önemli bulunmuştur [F(1.41)=3.30, P=0.047]. Kontrol grubunda ve tedavi ile piracetam grubunda N₂ latansında hafif bir kısalma bulunurken, selegiline grubunda bu latans uzamaktadır (Bkz: Şekil 3).

P₂N₂ amplitüdünde elektrod etkisi önemli bulunmuştur [F(1.41)=30.95, P=0.000]. Tüm grup ortalamalarında P₂N₂; Fz'de 8.896 μ V iken Cz'de 11.852 μ V'dur. N₂P₃ amplitüdünde elektrot etkisi önemli bulunmuştur Tüm grup ortalamalarında N₂P₃; Fz'de 14.66 μ V iken, Cz'de 16.79 μ V'dur [F(1.41)=13.31, P=0.001].

P₃-baseline amplitüdünde de elektrot etkisi önemli bulunmuştur [F(1.41)=4.97, P=0.031]. Tüm gruplarda P₃-baseline amplitüdü Fz'de 10.09 μ V iken, Cz'de 11.36 μ V'dur.



Şekil 3: Şekilde P₃₀₀'de N₂ latansının gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimleri görülmektedir. Kalın düz çizgi tedavi öncesini, kesikli çizgiler tedavi sonrasını göstermektedir.



Şekil 4: Üstte kontrol grubuna ait bir kişiden, altta bir hastadan elde edilen P_{300} trasesi görülmektedir (Fz elektrot konumunda). Hastadaki P_{300} latansının (L_4) daha uzun olduğu izlenmektedir.

DİP

Tablo IV'de DİP'in C_3, C_z, C_4 elektrot konumlarına göre Hazırlık Potansiyeli (HP) komponentinin latans ve amplitüd sonuçları tedavi öncesi ve sonrasına göre sunulmuştur. Şekil 5'de ise hasta ve kontrol grubuna ait DİP'lerden birer örnek görülmektedir.

HP'de gruplar arası fark vardır [$F(2.42)=1.29, P=0.000$]. Scheffe prosedürüne göre bu fark selegiline grubunda, kontrol ve piracetam gruplarına göre daha büyüktür. Yani selegiline grubunda HP latansı diğerlerine göre anlamlı olarak uzundur.

HP latansında elektrot etkisi [$F(2.84)=0.78, P=0.046$], zaman etkisi [$F(1.42)=1.06, P=0.31$], grup x elektrot etkisi [$F(4.84)=1.68, P=0.16$], grup x zaman [$F(2.42)=0.04, P=0.95$], elektrot x zaman [$F(2.84)=0.65, P=0.52$]; grup x elektrot x zaman [$F(4.84)=0.16, P=0.95$] etkileşimi bulunmamış, Greenhouse Geisser düzeltmesi ile sonuçlar değişmemiştir.

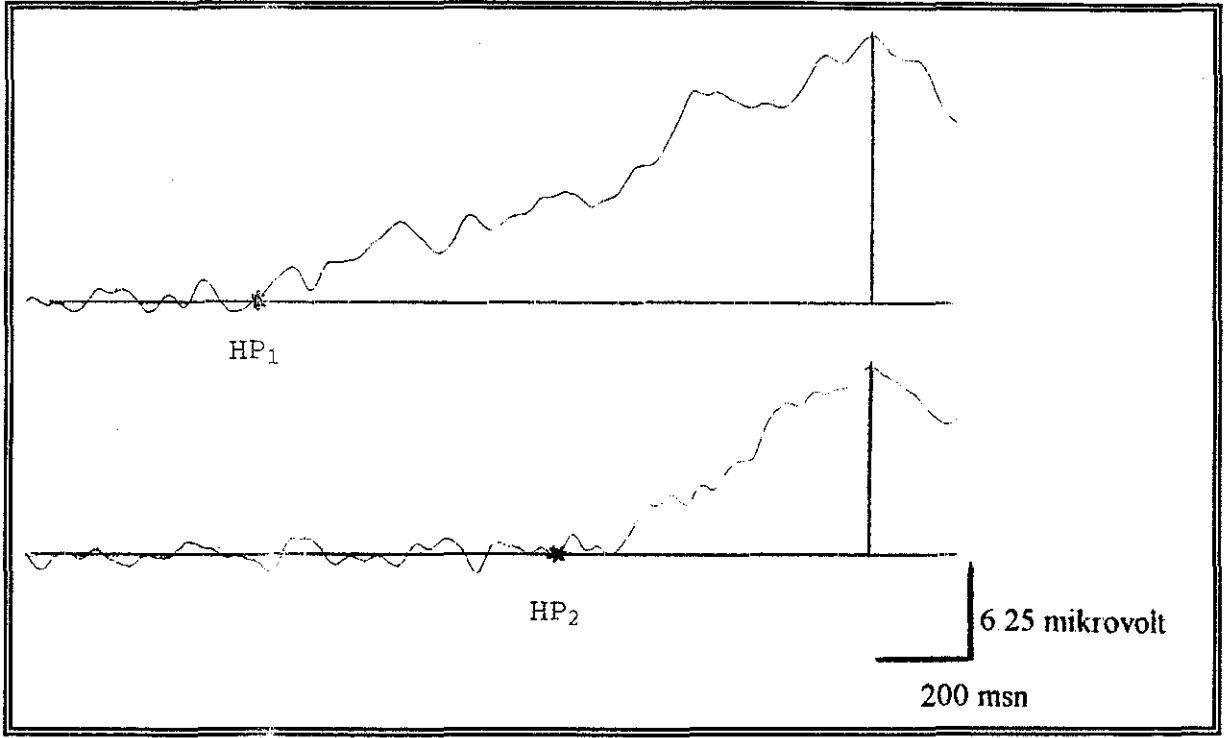
HP amplitüdlerinde grup etkisi önemli bulunmuştur [$F(2.42)=4.01$, $P=0.025$], Scheffe prosedürüne göre selegiline grubunda amplitüd piracetam ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.

HP amplitüdlerinde elektrot etkisi önemli bulunmuştur [$F(2.84)=24.10$, $P=0.000$]. HP amplitüdlere Cz'de en yüksek, dominant hemisferden kayıtlanan C₃'de C₄'den daha büyüktür. HP amplitüdlerinde; grup etkileşimi [$F(4.84)=1.42$, $P=0.23$]; zaman (tedavi) etkisi [$F(1.42)=0.01$, $P=0.93$]; grup x zaman [$F(2.42)=0.41$, $P=0.66$]; elektrot x zaman [$F(2.84)=1.03$, $P=0.36$]; grup x zaman x elektrot etkisi [$F(4.84)=1.22$, $P=0.308$] istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Greenhouse Geisser düzeltmesi ile sonuçlar değişmemiştir. Yani tedavi DIP komponentleri üzerinde bir değişime yol açmamıştır.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu bireylerinin devinime ilişkin potansiyel bulguları.

	PIRACETAM GRUBU		SELEGILINE GRUBU		KONTROL GRUBU	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Başlangıç	4 Ay Sonra
HPC ₃ (msn)	969±177.4	1036±238.3	1393±297.*	1434±269.2	1084±323.1	1103±377.8
Amp C ₃ (µV)	1102±49	125±7.1	14.7±6.6 **	15.5±6.2	12.3±5.2	12.4±4.5
HP Cz (msn)	10.26±189	1043±253.2	1389±27.6*	1446±279.1	1069±329.5	1091±350.8
Amp Cz (µV)	17 ±11.1***	13.8±6.1 ***	17.9±6 **	19.3±8.5 ***	13.3±6.1 ***	13.2±4.3 ***
HP C ₄ (msn)	936±235.8	1021±252.2	1332±292.2*	1419±321.2	1094±313.5	1140±368.4
Amp C ₄ (µV)	11.2±6.7	9.8±4.4	14.7±6.9 **	15.2±5.7	9.7±3.9	9.5±2.8

* : $p = 0.000$, ** : $p = 0.025$, *** : $p = 0.000$



Şekil 5: Üstte normal bir kişiden, altta bir olgudan elde edilen DİP traseleri (Cz elektrot konumunda). Olgudaki HP_2 latansının kısa olduğu izlenmektedir.

TARTIşMA

Serebral yaşlanmada görülen tüm semptom ve bulguların tedavisinde en önemli nokta doğru tanıyı koyabilmektir. Bir başka deyişle kişideki bilişsel bozukluğun ve diğer entellektüel becerilerindeki kayıp, motor gerileme yaşa mı bağlıdır, yoksa bir demans, bir Parkinson hastalığı mı sözkonusudur ? Eğer demans varsa, tedavi edilebilir bir nedene mi bağlıdır ? Bunun saptanması önemlidir. Yaşlılıkta bilişsel bozuklukların karşımıza daha çok unutkanlık yakınması ile geleceği savından yola çıkararak çalışmamızda hasta grubunu unutkanlık yakınması olan hastalardan seçtik. Hastalar unutkanlığa sebep olabilecek serebral yaşlanma dışındaki etkenler açısından görüntüleme (BBT) ve ayrıntılı kan biyokimyası ile incelendikten sonra Hamilton depresyon skalası ve KZDM ile değerlendirildi. Yapılan  alışmalar toplumda yaşayan yaşlı nüfusun tahminen % 15'inde önemli depresif semptomlar olduğunu (93), demans semptomları gösteren hastaların % 10'unda primer depresyon olduğunu ortaya koymuştur (94).

Kontrol ve hasta grubunun ayırımında kullanılan Folstein'in minimal test (KZDM) klinisyen ve araştırmacılarca bilişsel bozukluklarda oldukça yaygın bir biçimde kullanılan zihinsel tarama testidir (95), ancak literatürde bu testin yaş ve eğitimden etkilendiği (96) ve hasta seçiminde tek başına test sonuçlarının ölçüt olarak alınmasının uygun olmadığı yönünde görüşler de vardır (97).

Çalışmamızda KZDM sonrası 20-27 puan arasında alan ve DSM-IV'deki demans kriterlerine (92) uymayan kişiler hasta grubu olarak kabul edilirken, KZDM'sinde 28 ve üzerinde puan alanlar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Araştırmalar yaşlı nüfusun artış göstermesi ve ortalama yaşam süresinin giderek artması yanında, nüfus yaşlandıkça bilişsel bozuklukların eşlik ettiği hastalıkların da artmakta olduğuna işaret etmektedir. Bu bilişsel bozuklukların yetersiz tedavisi toplumu bu hastaların bakımı ve idame tedavisinde giderek artan bir yük ile karşı karşıya bırakmaktadır (98,99).

Klinik ve nöropatolojik olarak kanıtlanmamakla birlikte bazı araştırmacılar yaşa bağlı bellek bozukluklarının normal yaşlanmadan Alzheimer hastalığına giden bir süreç olduğunu ileri sürmüşlerdir (100). Demansın ilerlemesini durduracak ilaçlar henüz bulunmamıştır, araştırmalar ileri demanslarda farmakolojik girişimlerin yararlı olmadığını, en iyi etkinin ağır bilişsel bozukluğu olmayanlarda görüldüğünü göstermiştir (49). Bu durumda ileride olası demans gelişecek olgularda tedavi girişimleri daha bir önem kazanmaktadır (100). Biz de bu nedenle hastalarımızı yaşa bağlı bilişsel bozuklukları olan ve henüz demans düzeyine ulaşmamış kişilerden seçerek erken başlanacak farmakolojik bir ajanın yararını test etmek istedik.

Çalışmamızda kullandığımız piracetam ülkemizde bulunan tek nootropik ilaçtır. Bilişsel fonksiyonları arttırıcı etkilerinin yanısıra sedasyon yapmayan, yüksek doz ve uzun süreli kullanımların da toksik etkisi görülmeyen nootropikler etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile serebral yaşlanma ve demans tedavisinde yeniden güncellik kazanmıştır (101).

Bugüne değin nootropiklerin bellek üzerindeki etkileri ile ilgili tartışmalar primer enerji metabolizması, kolinerjik ve glutamerjik nörotransmisyon üzerine yoğunlaşmıştır. Mondadori ve ark. yaptığı

çalışmalar bellek arttırıcı etkinin steroide duyarlı olduğunu göstermiştir (101). Kortikosteroidler gen transkripsiyonunun güçlü modülatörü olduğunda nootropiklerin olasılıkla protein sentezi üzerine modülatör etkileri var gibi görünmektedir. Nitekim bu varsayım bir yandan nootropiklerin öğrenme deneyinden birkaç saat sonra verilse bile belleği güçlendirmesi, öte yandan bellek arttırıcı etkilerinin öğrenme deneyi ve tedavi verilmesinin takip eden 16-24 saate kadar gözlenmemesi ile desteklenmektedir (102). Deneysel çalışmalarda NMDA reseptör dansitelerinde azalma gözlenmesi bunun yaşlılıktaki bilişsel azalmanın etkilerinden biri olabileceğini ortaya atmış ve NMDA reseptör dansitesindeki bu azalmayı kompanse edecek yaklaşımlara yol açmıştır. Bunlar arasında en ümit verici olanları glisin bölgesi agonistleri ile glutamerjik nörotransmisyonu arttırmak veya nootropiklerle reseptör dansitesindeki yaşa bağlı bu eksikliği gidermektir (103). Piracetam, reseptör blokajı yapmaksızın nörotransmitter sistemleri ile ilişkiye geçmekte ve hücre membranında kolinerjik ve eksitatör amin (glutamat, aspartat) nörotransmisyonunu artırarak modülatör rol oynamaktadır (104). Bu bağlamda yapılan yapılan son çalışmaların birinde Cohen ve ark. piracetamın yaşlı ratlarda NMDA ve kolinerjik reseptör sayı ve fonksiyonundaki defisitleri düzelttiğini göstermişlerdir (105). De Wit yaptığı EEG çalışmalarında, piracetamın hem normal gönüllülerde, hem de yaşlılarda AH ve diğer tip demanslılarda uyanıklılık ve kognisyonu arttırıcı etkisini gözlemiştir (106).

Croisile ve ark. yaptıkları son çalışmaların birinde AH'da 8 gr/gün gibi yüksek dozda piracetam vermişler, belirgin bir düzelme gözlenmemesine karşın, bilişsel bozukluğun ilerlemesini yavaşlattığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (7).

Piracetamla yapılan klinik çalışmalardan birinde Chouinard ve ark. 2.4 gr/gün ve 4.8 gr/gün piracetam verdikleri diffüz serebral bozukluğu olan psikiyatri hastalarında her iki doz grubunda plaseboya göre dikkat,

sosyal uyum ve oryantasyonda eşit derecede etki görülürken yüksek dozda (4.8 gr/gün) etkinin çabuk başladığı ve terapötik etkinin 12.haftada düşme eğilimini gösterdiğini bildirmişlerdir (107). Biz de çalışmamızda bu sonuçlara dayanarak ve hasta ilaç uyumunu göz önüne alarak, piracetamı 4.8 gr/gün (3x2 adet 800 mgr) kullandık.

4 aylık tedavi sürecinde hastaların KZDM'lerinde piracetamın tedavi etkisi saptanmış, bu etki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur [$F(2.42)=5.32$, $p=0.009$]. Kontrol grubunda zamana göre bir farklılık yok iken, piracetam grubunda fark saptanmıştır. KZDM değişim yüzdeleri gözönüne alındığında kontrol grubuna göre piracetam'da selegiline'ne oranla daha belirgin bir artış gözlenmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz: Şekil 2). Ayrıca hiçbir hastada yan etki ve ilaç uyumsuzluğu gözlenmemiştir. Sonuçlarımız piracetamın serebral yaşlanmadaki bilişsel bozukluklar üzerinde yararlı olacağını düşündürmüştür. Nitekim İsrail ve ark. yaşa bağlı bellek bozuklukları olan hastalara 12 hafta süre ile 2.4 gr/gün, 4.8 gr/gün piracetam veya plasebo vererek bellek eğitim programına almış; 6 haftalık çalışma sonucu piracetamın bellek arttırıcı etkisi plaseboya göre önemli derecede yüksek bulunurken, en büyük etki 4.8 gr/gün piracetam alan grupta gözlenmiştir (108).

Dopamin katabolizmasını sağlayan MAO-B aktivitesinin Alzheimer tipi senil demansta, Huntington Koresinde, Parkinson hastalığında ve fizyolojik yaşlanmada (8) artışının gösterilmesi ile beraber MAO-B inhibitörlerinin senil demans ve normal yaşlanma semptomlarının tedavisi üzerindeki rolüne yönelik araştırmalar başladı. Bu konu ile ilgili prelinik çalışmalarda MAO-B inhibitörü L.deprenyl ile uzun süre tedavi gören sıçanların ortalama ve maksimum yaşam sürelerinin arttığı (109) yaşlı sıçanlarda bilişsel işlevlerinde artış oluşturduğu gözlemlendi. Yine yapılan hayvan çalışmalarında uzun dönem L.deprenyl tedavisi ile yaşlanan beyinde oluşan bazı mikroanatomik değişikliklerin (yaşlı

ratların hipokampus ve serebelar kortekslerinde Nissl boyanma yoğunluğundaki azalmanın düzeltilmesi ve aynı bölgelerdeki hücre sitoplazmalarında patolojik lipofussin birikiminin azaltılması) ortaya çıkmasına engel olduğu gösterilmiştir (15). MAO-B inhibitörlerinin etki mekanizmaları üzerinde Berry ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada L.deprenyl'in ortalama yaşam süresini, nöronal kurtarma ve/veya nöron koruyucu etkilerinin kombinasyonu sonucu olası bir antikarsinojenik aktivite ile uzattığı ve non-selektif MAO-B fonksiyonu ve amfetamin metabolitlerinin birikimi ile antidepresan etki gösterdiği de vurgulanmıştır (110).

Mangoni ve ark. yaptığı klinik çalışmada selegiline'nin AH'da günlük yaşam aktiviteleri, demans semptomları, bellek, dikkat ve görsel-uzaysal yeteneklerde önemli düzeltilmeler elde edilmiştir (8). Agoli ve ark. hafif-orta dereceli demanslı AH'larında yapılan ve SPECT ile serebral kan akımının (SKA) değerlendirildiği bir çalışmada MAO-B inhibitörü L.deprenyl alan grupta bilişsel işlevlerde iyileşme görülürken, SKA'da değişim olmamış; plasebo alan grupta bilişsel işlevlerde kötüleşme yanısıra başlangıçta her iki grupta gözlenen pariyetal lobdaki SKA azalmasının daha da ilerlediği gözlenmiştir (111). Bununla beraber Burke ve ark. hafif derecede demanslı AH'larında yaptıkları 15 aylık bir çalışmada selegiline'nin kognitif ve davranışsal semptomları düzeltici bir etkisini bulamamışlardır (112). Ancak özellikle tedaviye mümkün olan en kısa zamanda başlanması ile olumlu etkinin görüldüğü çalışmalar da ileri sürülmüştür (113). Bilişsel işlevlerde MAO-B inhibitörlerinin olumlu etkisinin görüldüğü çalışmalarda yan etki düzeyinin en az görülmesi ve terapötik etkinlik gözönüne alındığında önerilen doz 10 mg/gün'dür (8).

Tüm bu gözlemler selegiline'nin yaşa bağlı bilişsel bozuklukların ve AH başlangıç safhasındaki tedavisinde kullanılmasının yararlı olabileceği görüşüne kuvvet kazandırmaktadır. Biz de çalışmamızdaki

ikinci hasta grubumuza 4 aylık süre ile selektif MAO-B inhibitörü selegilin 10 mg/gün dozda verdik. Hasta ve kontrol gruplarının KZDM'leri karşılaştırıldığında selegiline grubunda da ilacın tedavi etkisi gözlenmiş ve bu etki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur [$F(2,42)=5.31$, $P=0.009$]. İki hastamızda gastrointestinal yan etkiler, bir hastamızda baş ağrısı gibi yan etkiler görülmekle birlikte , bu yan etkiler ilacı bıraktıracak düzeyde değildi. Monteverda ve ark. yaptığı bir çalışmada da selegiline hafif-orta dereceli demanslı AH'ların tüm bilişsel işlevlerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme gözlenmiş, hafif derecede bulantı gibi gastrointestinal yan etkilere karşın selegiline'nin iyi tolere edildiği bildirilmiştir (114)

Literatürde serebral yaşlanmada selegiline'nin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmadı.

Jeneratörleri, nörobiyokimyası ve psikofizyolojik anlamındaki belirsizliklere karşın P300, insan bilgi işleme süreçlerinin belirli görünümünün araştırılmasında yararlı bir yöntem olabileceğine dair görüşler geçerliliği korumaktadır (70). Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte daha sık karşılaştığımız yaşa bağlı bilişsel bozuklukların ve bu kişiler arasında çıkabilecek olası demans adaylarının erken tanınması, tedavi girişimlerinde bulunulması ve izlemi için doğru, nisbeten zaman ve mali yükü hafif, non-invaziv tanısal girişimlere giderek artan bir gereksinme olduğu bildirilmiştir (77). Bu araştırmadan sonra olaya ilişkin endojen potansiyel (Event Related Potentials - ERP) komponentlerinin yaşa bağlı bilişsel bozuklukların tanısında yardımcı olarak kullanılmasına yönelik ilgi giderek artmıştır. Yaşlı hastalarda depresyona bağlı görülen pseudodemansta P300 uzamasının AH gibi irreversibl demanslardaki kadar belirgin olmaması hastalığın erken safhalarında P300'ün ayırıcı tanıda yararlı olabileceğini düşündürmüştür (78). Bu grup hastalarla yapılan sonraki çalışmalarda tedavi girişimleri ile P300 latansındaki uzamanın kaybolduğu gözlenirken, diğer hastalarda klinik kötüleşmeye

paralel P₃₀₀ latans uzamasının ilerlemesi P₃₀₀'ün yaşa bağlı bilişsel bozuklukların tanı ve tedavi izlemlerinde özellikle demans gelişme riski olanlarda kullanılmasını sağlamıştır (115,116). P₃₀₀ ile yaşlı hastaların değerlendirilmesinde en göze çarpan bulgu latansta belirgin uzama, amplitüdlerde orta dereceli düşmedir. Birkaç istisna (79) olmakla beraber değişik tüm P₃₀₀ çalışmalarında benzer bulgular saptanmıştır (70). Latanstaki uzama ve amplitüddeki azalma farklılıklar büyük ölçüde farklı elektrot pozisyonu gibi metodolojik farklılıklara bağlanmakla birlikte (117,118) çalışmalara alınan birey sayısına, yaş aralıklarına, yaş dağılımına ve uygulanan paradigmanın kompleks olup olmadığına (119,120) da bağlanmakta, bunun dışında uyarı çeşidi ve özellikle yaşlılıkla birlikte olan komorbiditeler P₃₀₀'de artan değişkenlik nedenleri olabilmektedir (70).

P₃₀₀ çalışmalarında; demanslı hastalarda yüksek oranda latans uzamaları bulan araştırmacılar yanında daha düşük oranlarda latans uzaması bulan (73) hatta hafif demanslı olgularda P₃₀₀'ün belirgin şekilde etkilenmediğini gösteren araştırmacılar da vardır (121). Bu yüzden P₃₀₀'ün ayırıcı tanı sağladığı yönündeki görüş tartışmalı olmakla birlikte, klinik izlem aracı olarak kullanılabileceği görüşü güncelliğini korumaktadır.

Biz de bu görüşlerin ışığında serebral yaşlanmadaki bilişsel bozuklukların tedavisinde kullandığımız piracetam ve selegiline'nin etkinliği P₃₀₀ ile izledik. Çalışmamızda N₁, P₂ ve P₃ latanslarında, N₁P₂, P₂N₂, N₂P₃ ve P₃-baseline amplitüdlerinde F_z ve C_z elektrot konumlarında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunamamıştır. N₂ latansında ise tedavi etkisi gözlenmiştir. Kontrol grubunda ve piracetam grubunda tedavi sonrası latansta hafif bir azalma gözlenirken, selegiline grubunda latans uzaması gözlenmektedir (Bkz: Şekil 3). Farklı P₃₀₀ paradigmalarında P₃₀₀'den hemen önce gelen negatif komponente N₂₀₀ (N₂) denmiş ve N₂'nin duyuşsal ayırım görevlerinde rol aldığı ve bu

görevde verilecek otomatik yanıtı kontrol eden karar verme süreci ile yakın ilişkili olduğu; P₃₀₀'ün ise yanıtı seçme ve yapma sürecinden etkilenmediği (122) planlama ve gelecekte davranışı kontrolle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (123,124). Yaşla ilişkili P₃₀₀ latans değişiklikleri genellikle süre olarak farklılıklar göstermekle birlikte yaşla birlikte arttığı yönündedir. N₂₀₀ latansındaki yaşla değişim P₃₀₀ ile paralellik göstermektedir (71), ancak bu konudaki çalışmalar oldukça azdır. Yaşla ilgili N₂₀₀ latans değişiklikleri 0.65 msn/yıl - 0.90 msn/yıl (125) arasında değişmekle birlikte P₃₀₀'e oranla daha düşük fakat erken eksojen komponentlerden (N₁ ve P₂'den) daha fazladır. Bununla beraber N₂₀₀ latansındaki yaşla ilişkili değişkenliği konusunda elde edilen sonuçlarda tartışmalar vardır. Yaşa bağlı artmış değişkenlik bulunmayan araştırmalar olduğu gibi daha büyük gruplarda artmış değişkenlik olduğunu bildirenler de vardır (120). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında P₃ latansında bir farklılık olmamasına karşın selegiline grubunda N₂ latansında uzama, piracetam ve kontrol gruplarında kısalma bulunmuştur. Bu değişikliği selegiline'nin MAO-B inhibisyonu yoluyla ortamdaki fizyolojik dopamini arttırıcı etkisine bağladık, bunun nedeni olasılıkla dopamin overstimülasyonu olabilir. Literatürde Parkinson hastalarında yapılan çalışmada L.Dopa tedavisi ile P₃ latansında önemli derecede artış gözlenmiş, buna neden olarak da dopamin overstimülasyonu ileri sürülmüştür (126).

Gruplar arasında P₃₀₀ latanslar arasında belirgin bir fark bulunamaması literatürde yaşa bağlı bellek bozukluğu gösteren veya hafif demansiyel bulguları olanların, normal kontrollerle düşük oranda farklılık gözlenmesi ile uyumluydu (69). Hasta ve kontrol gruplarımız arasında KZDM sonuçları ve yaş grupları arasındaki farkın düşük olması da P₃₀₀ latansları arasında fark bulunamamasına neden olmuş olabilir. P₃ latanslarındaki gruplar arasında tedavi sonrasında da fark

gösterilememesi ile hem piracetamın, hem de selegiline'nin bilişsel fonksiyonlarda olumsuz bir etkisi olmadığına göstergesi olabilir.

Yaşlanma ile P₃₀₀ amplitüdünde oluşan değişiklikler ile ilgili sonuçlar farklıdır ve genellikle yaşla değişiklik olmadığı yönündedir, ancak hafif bir düşme eğiliminin gözlemlendiği çalışmalarda vardır (79,118,127). Biz de çalışmamızda P₃ amplitüdüde kontrol grubu ile tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulamadık. Yine amplitüdlerin tedavi ile değişmemesi piracetam ve selegiline'in bilişim üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı görüşümüzü destekler. Tüm gruplarda P₂N₂, N₂P₃ ve P₃-baseline amplitüdüde C_z elektrod konumunda F_z elektrot konumuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Amplitüdlerden kaynaklanan bu bulgu kayıtlanan P₃₀₀'ün sentropariyetal ya da pariyetal bölgede en yüksek amplitüde ulaştığını bildiren literatürlerle uyumluluk göstermiştir (128,129).

Literatürde serebral yaşlanmada P₃₀₀ üzerine piracetam ve selegiline'nin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı.

İlk olarak Kornhuber ve Deecke tarafından 1965'de tanımlanan (80) devinime ilişkin potansiyellerin (DİP) deneysel kullanımı yaygın olmakla birlikte, değişik hasta grupları üzerinde yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır (130,131,132,133). DİP'lerde başta Parkinson hastalığı olmak üzere devinim ve bir dereceye kadar da bilişim bozukluğu belirlenen patolojik durumlarda önemli değişiklikler gözlenmiştir (134). Frontal lob disfonksiyonunun sözkonusu olduğu alkoliklerde (135) DİP latans azalması bildirilirken, yine frontal lob patolojisinin gerek PET (136), gerekse komputeze EEG çalışmaları ile kanıtlandığı obsesif-kompulsif bozukluklarda da DİP bozukluklarına rastlanmıştır (137,138). Şizofrenler üzerinde yapılan bir çalışmada da başlangıç komponentlerinin azalması istemli motor hazırlık sürecinin bozulduğuna işaret edilmiş. bu bulguların dorsolateral prefrontal kortekslerinde tek taraflı bozukluk bulunan hastalarda yapılan çalışma ile uyum

göstermesi (139) şizofrenlerde frontal lob bozukluğunu desteklediği şeklinde yorumlanmıştır (140). DİP gelişimi ile ilgili olarak 8-13 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda bu potansiyelin 8 yaşında iken gözleendiği, 11 yaşından sonra erişkinde kayıtlanan potansiyellere benzediği saptanmıştır (141,142). Literatürde DİP ile gerek serebral yaşlanma, gerekse demans ilişkisini içeren bir çalışmaya rastlanmadı. Fakat DİP üzerine yaşın etkisini araştıran çalışmalarda değişik bulgular elde edilmiştir. 40 yaş üzerinde HP amplitüdünde düşme gözleyenlerin yanısıra yaşın HP üzerine etkisi olmadığını bildirenler de vardır (89,90,91).

Çalışmamızda yaşa bağlı bilişsel bozuklukları olan hastalarda DİP'lerin nasıl bir özellik gösterdiğini ve 4 aylık süre ile uygulanan piracetam ve selegiline'nin bu potansiyeller üzerindeki etkisini inceledik. Çalışma sonunda hazırlık potansiyeli (HP) latans ve amplitüdlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P=0.003$, $P=0.025$). Selegiline grubunda, piracetam ve kontrol grubuna göre tedavi öncesi ve sonrasında HP latansı uzun, amplitüdü ise yüksek bulunmuştur. Bu sonucun gruplar arası farklılıktan ileri geldiği görüşündeyiz. Selegiline grubundaki DİP farklılığı bu grupta yaşlılığa bağlı motor fonksiyon değişikliğinin diğer gruptan ve kontrol grubundan farklı olduğunu gösterebilir. İstemli hareket için daha fazla kortikal hazırlık ve motor korteks boşalımı gerekmektedir. Selegiline'nin ise bu gruptaki bu farklı kortikal motor işlev değişikliği üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada piracetam DİP amplitüdlerinde düşmeye sebep olmuş, bu durum motor performans için gerekli eforu azaltan olumlu bir etki olarak yorumlanmıştır (143). Bizim çalışmamızda böyle bir etki gözlememiz, yaş gruplarının ve uygulanan dozun farklılığından ileri gelebilir. Parkinson hastaları ile yapılan çalışmalarda DİP'in dopaminerjik kontrol altında olduğu ileri

sürülmüş (122), bir diğer çalışmada dopamin antagonistlerinin normal kişilerde HP amplitüdünü düşürdüğü görülmüş ve L.Dopa tedavisi alan Parkinson hastalarında HP amplitüplerinde artış gözlenmiştir (144). Çalışmamızda gerek ortamdaki fizyolojik dopamini arttıran selegiline ile, gerekse piracetam ile tedavi öncesi ve sonrası DİP'lerde anlamlı fark bulunmaması her iki ilacın da motor fonksiyonlar üzerinde en azından olumsuz bir etkisi olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

DİP amplitüplerinde elektrot etkisi önemli olarak bulunmuştur ($P=0.000$). Bu durum beklenen lateralizasyon etkisinin sonucudur. Yapılan diğer çalışmalarda (145,146) olduğu gibi amplitüpler vertekste (C_z elektrod konumunda) en yüksek, tüm hastalarımız sağ elli olduğundan C_3 elektrod konumunda (yani hareketin kontralateralinde) C_4 'ten daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, piracetam ve selegiline'nin serebral yaşlanmaya bağlı bilişsel bozuklukların tedavisinde güvenli olarak kullanabileceğimizi göstermiştir. Her iki ilaçla tedavi gören grupta KZDM sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış ($P=0.000$) ve bu artış zaman içinde progresif olarak devam etmiştir ($P=0.000$). Çalışmamızın bir diğer sonucu non-invaziv nörofizyolojik testler olan P_{300} ve DİP'lerin serebral yaşlanmaya ilişkin bilişsel bozuklukların izleminde kullanılabilirliğidir. Piracetam ve selegiline'nin P_{300} ve DİP üzerine olan etkisi incelenmiş, testlerde kullanılan anlamlı farklılıkların grup seçiminden ileri geldiğine karar verilmiştir. Bireylerin bilişsel, görsel, işitsel ve duyuşsal bozuklukları açısından daha dikkatli taranarak seçilecek homojen grupların karşılaştırılması bu sakıncayı ortadan kaldıracaktır. KZDM'leri değişim yüzdelerinde piracetam grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında selegiline grubuna göre anlamlı farklılık ($P=0.007$) göstermesi gerek nörofizyolojik testlerle desteklenmemesinden, gerekse gruplar arası olası farklılıklar nedeni ile her iki ilacın birbirine belirgin bir üstünlüğünden söz edilemez.

Piracetam ve selegiline'nin DİP'lerde HP komponentinde ve P300 komponentlerinde değişiklik oluşturmaması, her iki ilacın serebral yaşlanmada olabilecek motor fonksiyon ve bilişsel bozuklukları olumsuz etkilemeyeceğinin göstergesidir.

Literatürde serebral yaşlanmada DİP'ler üzerine piracetam ve selegiline'nin etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı.

ÖZET

Bu çalışmada serebral yaşlanmaya bağlı bilişsel bozuklukları bulunan 30 hasta rastgele 2 gruba ayrılarak 4 aylık süre ile nootropiklerden Piracetam (3 x 800 mg/gün) veya spesifik MAO-B inhibitörü Selegiline (10 mg/gün) tedavisi uygulanmış, her iki ilacın bilişsel işlevleri iyileştirmedeki etkinliği araştırılmıştır. Tüm hastalarda laboratuvar ve radyolojik olarak demansa yol açabilecek nedenler dışlanmıştır. Kısa zihinsel durum muayenesinde (KZDM= Mini Mental State Examination-MMSE) 30 üzerinden 20-27 puan arasında alan ve DSM-IV'deki demans ölçütlerine uymayan, Hamilton Depresyon Ölçeği verilerek (HDÖ<13) depresyonu olmadığı gösterilen olgular, nörofizyolojik olarak endojen olaya ilişkin potansiyellerden P₃₀₀ ve devinime ilişkin potansiyel (DİP-Movement related cortical potentials-MRCP) ile değerlendirilmiştir.

KZDM'leri üzerinde tedavi etkisi gözlenmiştir. Tedavi öncesinde piracetam grubunda 23.8 ± 2.1 , selegiline grubunda 25 ± 2 olan KZDM sonucu, 4 aylık tedavi sonrasında sırası ile 26.1 ± 2.1 ve 26.6 ± 2.7 'ye yükselmiş, bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [$F(1.42)=25.75$, $P=0.000$].

KZDM'lerinde grup x zaman (tedavi) etkileşimi vardır. Kontrol grubunda zamana göre KZDM'sinde fark yok iken, piracetam ve

selegiline uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur [$F(2.42)=5.31$, $P=0.009$].

KZDM değişim yüzdelerine göre bu değişim piracetam grubunda anlamlı olarak daha belirgindi [$F(2.42)=5.49$, $P=0.007$].

Nörofizyolojik testlerden P_{300} 'de N_1 , P_2 , P_3 latansları, N_1P_2 , N_2P_2 , H_2P_3 , P_3 -baseline amplitüdlerinde gruplar arası fark bulunamazken, N_2 latansında gruplar arasında zaman (tedavi) etkisi önemli bulunmuştur [$F(1.41)=3.30$, $P=0.047$]. Kontrol grubunda ve tedavi ile piracetam grubunda N_2 latansında hafif bir kısalma bulunurken, selegiline grubunda bu latans uzamıştır.

DİP'lerde HP'de gruplar arası fark bulunmuştur [$F(2.42)=1.25$, $P=0.000$]. Selegiline grubunda HP latansı tedavi öncesi ve sonrasında kontrol ve piracetam grubuna göre anlamlı olarak uzun iken, amplitüdlere de yine her iki gruba oranla tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [$F(2.42)=4.01$, $P=0.025$].

Sonuçlarımız, piracetam ve selegiline'nin serebral yaşlanmaya bağlı bilişsel bozuklukların tedavisinde yararlı olduğunu ve bu yararın zaman içinde artarak devam ettiğini göstermiştir. P_{300} 'ün N_2 komponentinde tedavi sonrası gözlenen uzama olasılıkla ortamdaki artan fizyolojik dopamin overstimülasyonuna bağlanmış, ancak diğer P_{300} parametrelerinde herhangi bir fark gözlenmemesi her iki ilacın bilişsel fonksiyonları bozmadığını göstermiştir.

DİP'lerdeki HP'de selegiline grubunda tedavi öncesi ve sonrasında gözlenen latans ve amplitüd farklılıkları grup etkisine bağlanmış, tedavi ile gruplarda DİP komponentlerinde değişim gözlenmemesi, her iki ilacın serebral yaşlanmaya bağlı görülebilecek motor fonksiyon değişiklikleri üzerine olumsuz etkisi olmayacağını göstermiştir. KZDM değişim yüzdelerindeki farklılığa rağmen, gerek grup farklılığı olması, gerekse nörofizyolojik testlerde bu duruma paralel değişim gözlenmemesi nedeni ile ilaçların birbirine üstünlüğünü gözleyemedik.

Sonuçlarımız ayrıca gerek P₃₀₀ gerekse DİP gibi nörofizyolojik testlerin serebral yaşlanmaya bağlı görülebilecek bilişsel ve motor fonksiyonların klinik olarak izleminde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları yanında KZDM ve HDÖ gibi testler verilerek daha homojen grupların seçimi bu yararı daha da arttıracaktır.

Literatür taramasında serebral yaşlanmada her iki ilacın etkinliğinin KZDM, P₃₀₀ ve DİP ile araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Albert MS, Funkstein HH: The effects of Age : Normal Variation and Its Relation to Disease. In: Ashburg AK, Mc Khann GM, Mc Donald WI eds. Clinical Neurobiology 2ed WBB Saunder Co. Philadelphia, s: 598-611, 1992.
2. Kovar MG, Eldery People: The Population 65 years and Over. Washington DC, Department of Health, Education and Welfare DHEW Publication no.(HRA): 77-1232, 1977.
3. Adams RD, Victor M: Principles of Neurology. Fifth Edition. Mc Graw-Hill Inc (USA), Chap.29, s: 526-535, 1993.
4. Singer L, Dainon JM, Pull CB: The diagnosis of dementias of Alzheimer type. Biomed Pharmacother, 42(9): 569-574, 1988.
5. Türk İstatistik Yıllığı 1990. TC Başbakanlık İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, Mayıs 1996.
6. Türk İstatistik Yıllığı 1995. TC Başbakanlık İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, Mayıs 1996.
7. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology, 47; 301-305,1993.
8. Mangoni A, Grossi MP, Frattola et al: Effects of a MAO-B inhibitor in the treatment of Alzheimer disease. Eur Neurol, 31: 100-107, 1991.
9. Broody H: The Aging Brain. Acta Neurol, Suppl 137; 40-44, 1992.
10. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R: White matter changes in Healthy Elderly Persons Correlate With Attention and Speed of Mental Processing. Arch Neurol, 50: 818-824, 1993.

11. Sugawa M, Coper H, Schulze G, Yamashina I, Krause F, Dencher NA: Impaired plasticity of neurons in aging. Biochemical, biophysical and behavioral studies. *Ann NY Acad Sci*, 15(786):274-282, Jun 1996.
12. Ollat H: Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral aging; value of dopamine agonist, piribedil. *J Neurol*, 239, Suppl 1: 13-16, 1992.
13. Brand J, Folstein SE, Wong DF, et al: D2 receptors in Huntington's disease: positron emission tomography findings and clinical correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* Winter, 2 (1): 20-27, 1990.
14. McGeer PL, McGeer EG: Neurotransmitter metabolism in the brain of age. *Neurobiology of Aging*, p: 389-403, 1976.
15. Zeng YC, Bongrani S, Bronzetti SC, Ricci A, Volsecchi B, Amenta F: Influence of long term treatment with L-deprenyl on the age-dependent changes in rat brain microanatomy. *Mech Ageing Dev*, 73(2): 113-126, Feb 1994.
16. Baron JC, Comar D, Zarifian E, et al: Dopaminergic receptors sites in human brain : positron emission tomography. *Neurology*, 34: 16-24, 1985.
17. Goldman JE, Calingasan NY, Gibson GE: Aging and the Brain. *Current Opinion in Neurology*, 7: 287-293, 1994.
18. Quirion R, Aubert I, Robitaille Y, Gauthier S, Araujo DM, Chabot JG: Neurochemical deficits in Pathological Brain Aging : Specificity and Possible Relevance for Treatment Strategies. *Clin Neuropharmacol*, 13(3): 573-580, 1990.
19. Carlsson A: Brain Neurotransmitters in Aging and Dementia : Similar Changes Across Diagnostic Dementia Groups. *Gerontology*, 33: 159-167, 1987.
20. Jouvet M, Albaredo JL, Lubin S, Meyrignac C: Noradrenaline and cerebral aging. *Encephale*, 17(3): 187-195, May-Jun 1991.

21. Palmer AM, DeKosky ST: Monoamin neurons in aging and Alzheimer disease. *J Neural Trans Gen Sect*, 91(2-3):135-159,1993.
22. Ossowska K: Disturbances in neurotransmission processes in aging and age-related disease. *Pol J Pharmacol*, 45(2):109-131, Mar-Apr 1993.
23. Krebs MO: Excitatory amino-acids, a new class of neurotransmitters. *Pharmacology and functional properties. Encephale*, 18(3): 271-279, May-Jun 1992.
24. David JP, Fallet-Bianco C, Vermersch P, Frigard B, Di-Menza C, Delacourte A: Normal cerebral aging study of glial reaction. *CR Acad Sci III*, 317(8): 749-53, Aug 1994.
25. Olanow CW, Arendash GW: Metals and free radicals in neurodegeneration. *Current opinion in Neurology*, 7:548-558, 1994.
26. Hallweil B, Gutteridge JMC: Iron as a Biological Prooxidant *ISI Atlas Sci. Biochem I*, p: 48-52, 1988.
27. Lu D, Yang R, Yan X, Mc Adoo D: Hydroxy Radicals Generated in vitro Kills Neurons in the Rat Spinal Cord. *Electrophysiological Histological and Neurochemical Results. J Neurochem* 62, p: 37-44, 1994.
28. Muller WE, Eckert A, Hartmann H, Velbinder K, Forst H: The calcium hypothesis of brain aging. *Nervenartz*, 67(1):15-24, Jan 1996.
29. Garen P, Mattace R, Nava F, DerSerro G: Role of calcium in brain aging. *Gen Pharmacol*, 26(8): 1651-1657, Dec 1995.
30. Sugowa M, May T: Age Related Alteration in Signal Transduction : Involvement of the CAMP Cascade. *Brain Res*, 618: 57-62, 1993.
31. Kervin JM, Morns CM, Johnson M, Perry RH, Perry EK: Hippocampal p75 Nerve Growth Factor Receptor Immunoreactivity in Development : Normal Aging and Senescence. *Acta Anat*, 147: 216-222, 1993.

32. Mecocci P, Macganvey U, Kaufman AE, Koontz D, Shaffer JM, Wallace DC, Beal MF: Oxidative Damage to Mitochondrial DNA shows Marked Age-dependent increases in Human Brain. *Ann Neurol*, 34: 609-616, 1993.
33. Wisniewski T, Frangione B: Molecular biology of brain aging and neurodegenerative disorders. *Acta Neurobiol Exp Warsz*, 56(1): 267-279, 1996.
34. Mecocci P, Macgorvey U, Kaufman AE, et al. Oxidatife damage to mitochondrial DNA shows Marked Age-dependent increases in Human Brain. *Ann Neurol*, 34: 609-616, 1993.
35. Linda AH: Neurological problems of the elderly. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD eds. *Neurology in Clinical Practice*, London, Butterworth, p: 818-837, 1991.
36. Aminoff MJ: *Neurology and General Medicine*. Olney RK ed. *The Neurology of Aging*. Second Edition, Churchill Livingstone Inc (USA), 1995.
37. Kauranen K, Vanharenta H: Influence of aging, gender and handedness on motor performance of upper and lower extremities. *Percept Mot Skills*, 82(2): 515-525, April 1996.
38. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, Maisag JM, Ungerleider LG, Mentis MJ, Pietrini P, Schapiro MB, Haxby JV: Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 269(5221): 218-221, Jul 1995.
39. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al: Age-associated memory impairment. Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 4: 261-276, 1986.
40. Obrist WD : Electroencephalographic changes in normal aging and dementia. In: Hoffmeister F, Müller C (eds): *Brain Function in Old Age*. Berlin, Springer Verlag, 1979, p: 102-111.

41. VonWoelk H: Zum Einfluss von Piracetam auf die neuronale und synaptasomale Phospholipidase-A2 Aktivität. *Arzneimittel Forschung*, 29(1): 615-618, 1979.
42. Mondadori C: The pharmacology of the nootropics, new insight and new questions. *Behavioural Brain Research*, 59: 1-9, 1993.
43. Pepeu F, Spignoli G: Neurochemical Actions of "Nootropic Drugs" *Advances in Neurology*. Vol.51;Alzheimer Disease,p:247-252, 1990.
44. Pilch H, Müller WE: Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology* 94: 74-78, 1988.
45. Marchi et al: Oxiracetam increases the release of endogenous glutamate from depolarized rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol*, 185: 247-249, 1990.
46. Nicoletti F: Excitatory amino acids and neural plasticity : modulation of AMPA receptors as a novel substrate for the action of nootropic drugs. *Funct Neurol*, 7(5): 413-422, Sept Oct 1992.
47. Cohen SA, Müller WE. *Pharmacology*, 47(4): 217-222, 1993.
48. Vernon MW, Sorkin EM: Piracetam on overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging*, 1(1): 17-35, Jan 1991.
49. Nicholson CD: Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology*, 101: 147-159, 1990.
50. Moriau M, et al: Platelet antiaggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittel Forschung*, 43(2): 110-118, Feb 1993.
51. Pierlovussi LM, et al: The significance of quantified EEG in Alzheimer's disease. Changes induced by piracetam. *Neurophysiol Clin*, 21(5-6): 411-423, Dec 1991.

52. Waters C. Cognitive enhancing agents : Current status in the treatment of Alzheimer disease. *Con J Neurol Sci*, 15: 249-256, 1988.
53. Ennaceur A, Delacour J: Effects of combined or separate administration of piracetam and choline on learning memory in the rat. *Psychopharmacology*, 92: 58-67, 1987.
54. Davis RE, Emmerling MR, Jaen JC, Moos WH, Spiegel K: Therapeutic Intervention in Dementia. *Critical Reviews in Neurobiology*, 7(1): 41-83, 1993.
55. Bramanti P, et al: The effect of dihydroergocristine on cognitive function and sleep in elderly subjects. *Arzneimittel Forschung*, 42(11A): 1403-1406, Nov.
56. Goodnick P, Gershan S: Chemotherapy of cognitive disorders in geriatric subjects. *J Clin Psychiatry*, 45: 196-205, 1984.
57. Branconnier RJ: The efficacy of the cerebral metabolic enhancers in the treatment of senile dementia. *Psychopharmacol Bull*, 19: 212-219, 1983.
58. Crook T, et al: The effect of methylphenidate on test performance in the cognitively impaired aged. *Psychopharmacology*, 52: 251-255, 1977.
59. Reubi JC, Palacios J: Somatostatin and Alzheimer disease : a hypothesis. *J Neurol*, 233(6): 370, 1986.
60. Cutler N, Haxby J, Narang P, May C, Burg C, Reines S: Evaluation of an analog of somatostatin (L-363, 586) in Alzheimer's disease. *N Eng J*, 312: 725, 1983.
61. Soininen P, Koskinen T, Helkela EL, Pigache R, Riekkinen PJ: Treatment of Alzheimer's disease with a synthetic ACTH 4-9 analog. *Neurology*, 35(9): 1348, 1985.
62. Hayhom EE, et al: Effect of naltrexone on senile dementia of Alzheimer's type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48: 1169-1171.

63. Ermini FD, Stahelin HB : Is prevention of dementia possible? *Gerontology*, 26(6): 446-452, Nov-Dec 1993.
64. Evans PH: Free radicals in brain metabolism and pathology 49(3): 557-587, Jul 1993.
65. Wilcock GK, Harrold PL: Treatment of Alzheimer disease future directions. *Acta Neurol Scand*, 1996, Suppl.165: 128-136, 1996.
66. Picton TW: The P300 wave of the human event related potential. *J Clin Neurophysiol*, 9(4): 456-479, 1992.
67. Kutas M, McCarthy G, Donchin E: Augmentin mental chronometry the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197: 792-795, 1977.
68. Picton TW, Hillyard SA: Human auditory evoked potentials. II Effects of attention. *Electroencep Clin Neurophysiol.*, 36: 191-199, 1974.
69. Picton TW, Hillyard SA: Endogen Event Related Potentials. In: Picton TW ed. *Human Event Related Potentials*, Elsevier Sci Published BV 1988, Vol.3: 361-427.
70. Kügler CFA, Taghavy A, Platt D: The Event Related P300 Potentials Analysis of Cognitive Human Brain Aging A Review. *Gerontology*, 39: 280-303, 1993.
71. Hommand EJ, Meador KJ, Aung-Din R, Wilder BJ: Cholinergic modulation of human P3 event-related potentials. *Neurology*, 37: 346-350, 1987.
72. Glover A, Ghilardi MF, Bodis-Wollner J, Onofrij M: Alterations in event-related potentials (ERPs). In MPTP-treated monkeys. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, 71: 461-468, 1988.
73. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT, Kopell BS: Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephaogy Clin Neurophysiol*, 55: 104-124, 1984.

74. St Clair DM, Blackburn I, Blackwood DHR, Tyrer G: Measuring the course of Alzheimer disease : A longitudinal study of neuropsychological function and changes in P3 event related potential. *Br J Psychiatry*, 152: 48-54, 1988.
75. Iansch EC, Syndulka K, Cohen SN, Goldberg ZJ, Potvin AR, Tourtelotte WW: Cognition in Parkinson disease : An event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 11: 599-607, 1982.
76. Polisch J, Ehlers CL, Otis S, et al: P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 63: 138-144, 1986.
77. Kraihin C, Gordon E, Meares R, Howson A: Psychometrics and Event-Related Potentials in the Diagnosis of Dementia. *J Gerontol*, Vol.41, No:2: 154-162, 1986.
78. Goodin DS, Squires KC, Henderson B, Starr A: Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44: 447-458, 1978a.
79. Michalewski Patterson JV, Bowman TE, Litzleman DK, Thompson LW. A comparison of the emitted late positive potential in older and young adults. *J Gerontol*, 37: 52-58, 1982.
80. Kornhuber HH, Deecke L: Hirnpotentialänderungen Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen : Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale Pflügers. *Arch ges Physiol*, 284: 1-17, 1965.
81. Deecke L, Grozinger B, Kornhuber HH: Voluntary finger movement in man : Cerebral potentials and theory. *Biol Cybernetics*, 23: 99-119, 1976.
82. Deecke L, Kornhuber HH: Cerebral potentials and initiation of voluntary movement. In: Desment JE ed. *Attention, Voluntary Contraction and Event Related Cerebral Potentials*. Progress in Clinical Neurophysiology: Karger, Basel 1977, p: 132-150.

83. Shibasaki H: Movement-associated cortical potentials in unilateral cerebral lesions. *J Neurol*, 109: 184-198, 1975.
84. Vaugen HG, Costa LD, Ritter W: Topography of the human motor potential. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 28: 1-10, 1968.
85. Brunia CHM, Voorn FJ, Berger MPF: Movement related slow potentials. II A contrast between finger and foot movement in left-handed subject. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 60: 135-145, 1985.
86. Neshige R, Luders H, Shibasaki H: Recording of movement-related potentials from scalp and cortex in man. *Brain*, 111: 719-736, 1988.
87. Shibasaki H, Barret G, Halliday E, et al: Components of movement-related cortical potential and their scalp topography. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 49: 213-226, 1980.
88. Simpson JA, Khuraibet AJ: Readiness potential of cortical area 6 preceding self paced movement in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg. Psychiatri*, 50: 1184-1191, 1987.
89. Barret G, Shibasaki H, Neshige R: Cortical potentials preceding voluntary movement evidence for three periods of preparation in man. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 63: 327-339, 1986.
90. Loveless NE: Aging effects in simple RT and voluntary movement paradigms. In: Kornhuber HH, Deecke L, eds. *Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain. Prog Brain Res*, Amsterdam Elsevier, p: 547-551, 1980.
91. Fave AP, Bathien N, Rondot P: Movement-related cortical potentials in aged subjects. *Neurophysiol Clin*, 21(4): 281-291, Oct 1991.
92. American Psychiatric Association Diagnostic and Statiscal Manuel of mental Disorders. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.

93. Blazer D, Williams CD: Epidemiology of dysphoria and depression in on elderly population. *Am J Psychiatry*, 137: 439-444, 1980.
94. Ron MA, Toone BK, Garralda ME, Lishmen WA. Diagnostic accuracy in presenil dementia. *Br J Psychiatry*, 134: 161-168, 1979.
95. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR: "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for clinican. *J Psychiatry Res*, 12: 189-198, 1975.
96. Monsch AU, Foldi NS, Ermini-Funfschilling DE, Berres M, Taylor KI, Seifritz E, Stählein HB, Spiegel R: Improving the diagnostic accuracy of Mini Mental State Examination. *Acta Neurol Scand*, 92: 145-150, 1995.
97. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Brook CPB, Reiss BB: The Reliability and Validity of the Mini Mental State. In *A British Community Survey J Psychiatr Res*, 23(1): 87-96, 1989.
98. Evans D, Funkenstein H, Albert M, Scherr P, Cook P, Chown M, Herbert L, Henneleens C, Taylor J: Prevalence of Alzheimer disease. In *A community population of older persons. JAMA*, 262: 2551, 1985.
99. Huang LF, Cartwright WS, Hu TW: The economic cost of senile dementia in the United States. *Public Health Rep*, 103: 3, 1988.
100. Brayne C, Calloway P: Normal aging, impaired cognitive function and senile dementia of the Alzheimer's type : a continuum? *Lancet* 1, p: 1265-1267, 1988.
101. Mondadori C: The pharmacology of the nootropic; new insights and new questions. *Behavioural Brain Research*, 59: 1-9, 1993.
102. Mondadori C. In search of the mechanism of action of the nootropics : new insight and potential clinical implications. *Life Sci*, 55(25-26): 2171-78, 1994.

103. Müller WE, Stoll S, Scheuer K, Meichelback A. The function of the NMDA-receptor during normal brain aging. *J Neural Transm. Suppl* 44: 145-58, 1994.
104. Bering B, Müller W. Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptors in the central nervous system. Relative specificity for ^3H -glutamate sites. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 35(11/9): 1350-52, 1985.
105. Cohen A, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 47: 217-22, 1993.
106. De Wit P. Effects of intravenous administration of piracetam on quantitative EEG data in patients with cognitive deficits. *Symposium Piracetam 5 Years Progress in Pharmacology and Clinics*, Athens; 159-62, April 1990.
107. Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, et al. Piracetam in elderly psychiatric patients with mild diffuse cerebral impairment. *Psychopharmacology*, 81: 100-106, 1983.
108. Israel L, Melac M, Milinkevitch D, Dubas G: Drug therapy and memory training programs. A double blind randomised trial of general practice patients with age associated memory impairment (AAMI) *International Psychogeriatrics*, 6(2): 155-70, 1994.
109. Milgrom NW, Racine RJ, Nellis P, Mendonca A, Luy GD: Maintenance of L-deprenyl prolongs life in aged male rats. *Life Sci*, 47: 415-20, 1990.
110. Berry MD, Juorio AV, Paterson JA: Possible Mechanism of the Action of (-) Deprenyl and other MAO-B inhibitors in some. *Neurologic and Psychiatric Disorders Progress in Neurobiology*, Vol.44: 141-61, 1994.

111. Agnoli A, Fabbrini G, Fioravanti M, et al. CBF and cognitive evaluation of Alzheimer type patients before and after BAO-B treatment : a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2(1): 31-35, Mar 1992.
112. Burke WJ, Roccoforte WH, Wengel SP, et al: L-Deprenyl in the Treatment of Mild Dementia of the Alzheimer Type : Results of a 15 Month Trial. *JAGS*, 41: 1219-25, 1993.
113. Finali G, Piccirilli M, Olini C, Piccinin GL: L-Deprenyl Therapy Improves Verbal Memory in Amnesic Alzheimer Patients. *Clin Neuropharmacol*, 4(6): 523-36, 1991.
114. Monteverde A, Gnemmi P, Rossi F, et al. Selegiline in the treatment of mild to moderate Alzheimer-type dementia. *Clin Ther*, 12(4): 315-22, Jul-Aug 1990.
115. Goodin DS, Starr A, Chippendale T, Squires KC: Sequential changes in the component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology*, 33: 1215-18, 1983.
116. Goodin DS, Aminoff MJ, Chernoff DN, Hollander H: Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol*, 27: 414-19, 1990.
117. Mullis RJ, Holcomb BC, Diner BC, Dykman RA: The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 62: 141-49, 1985.
118. Kraihin C, Gordon E, Stanfield P, Meares R, Howson A: P300 and the effects of aging : Revevance to the diagnosis of dementia. *Exp Aging Res*, 12: 187-92, 1986.
119. Fein G, Turetsky B: P300 latency variability in normal elderly : Effects of paradigm and measurement technique. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 72: 384-94, 1989.

120. Ball SS, Marsh JT, Schubart G, Brown WS, Strandburg R: Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 44: M 195-200, 1989.
121. Patterson JF, Michalewski HJ, Starr A: Latency variability of the components of the auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer type dementia and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71: 450-460, 1988.
122. McCarthy G, Donchin E: A metric for thought : A comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211: 77-80, 1981.
123. Donchin E, Coles MGH: Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*, 11: 357-374, 1988.
124. Donchin E, Ritler W, McCallum WC: Cognitive physiology : The endogenous component of ERP. In: Callaway E, Tueting P, Koslow SH (eds). *Event-related brain potentials in man*. New York, Academic Press, p: 349-411, 1978.
125. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF: The effects of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*, 21: 312-325, 1984.
126. Prosher D, Findley L: Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease : an electrophysiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 54: 603-609, 1991.
127. Cranford JL, Martin DR: Age-related changes in binaural processing : Evoked potential findings. *Am J Otol*, 12: 357-364, 1991.
128. Vaughan H, Ritter W: The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 28: 360-367, 1970.
129. Simson R, Vaughan H, et al: The scalp topography of potentials in auditory and visual discrimination tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42: 528-535, 1977.

130. Deecke L, Kornhuber HH, Schmitt G: Bereitschaftspotential in Parkinson patients. *Pflugers Arch, Suppl* R75: 343, 1973.
131. Deecke L, Englitz HG, Kornhuber HH, Schmitt G: Movement related potentials in basal ganglia disease. *J Postgrad Med*, 21: 3-4, 1975.
132. Shibasaki H, Shima F, Kuroiwa Y: Clinical studies of movement related cortical potentials (MP) and relationship between dentatorubrothalamic pathway and readiness potential (RP). *J Neurol*, 219: 15-25, 1978.
133. Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, et al: The breitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 112: 233-244, 1989.
134. Yaltkaya K, Nuzumlalı D: Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları*, No:2.
135. Mukunden CR, Jaswinder S, Ray R, Nimesh GD: Breitschafspotentials in Alcoholics. *Biol Psychiatry*, 21: 1090-1092, 1986.
136. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Sellin CE, Sumida RM: Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studies with positron emission tomography and flurodeoxyglucose F18. *Arch Gen Psychiatry*, 42: 441-447, 1985.
137. Khanna S, Mukunden CR, Channabasavanne SM: Computerized electroencephalography in obsessive compulsive disorder. Presented at International Conference on New Directions in Affective Disorders, Jerusalem, April 1987.
138. Kханне S, et al: Obsessive compulsive disorder : Is it a problem of complex motor programming? *Ind J Psychiatry*, 29: 41-47, 1992.
139. Singh J, Knight RT: Frontal bole contribution to voluntary movements in humans. *Brain Res*, 531(1-2): 45-54, Oct 29 1990.
140. Singh J, Knight RT, Rosenlicht N, Kotun JM, Beckley DJ, Woods DL: Abnormal premovement brain potentials in schizophremia. *Schizophr Res*, 8(1): 31-41, Oct 1992.

141. Papokostopoulos D, Cooper Rand Crow HJ: Inhibition of cortical evoked potentials and sensation by self initiated movement in man. *Nature (London)*, 258: 321-324, 1975.
142. Papokostopoulos D: A no stimulus, no response. Event-related potential of the human cortex. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 48: 622-638, 1980.
143. Chiarenza GA, Grioni AG, Ragaini C, Guoreschi-Cazzullo A: Acute and chronic effects of piracetam administration on the Bereitschaftspotentials in normal children. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 40: 514-520, 1987.
144. Dick JP, Contello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD: The Bereitschaftspotentials : L-DOPA and Parkinson's disease. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 66(3): 263-274, Mar 1987.
145. Deecke L, Kornhuber HH: Cerebral potentials and the initiation of voluntary movement. In: Desmond JE (ed). *Attention, voluntary contraction and event related cerebral potentials. Progress in Clinical Neurophysiology, Vol.1*, Karger, Basel, p: 132-150, 1977.
146. Vaughan HG, JrCosta LD, RittewW: Topography of the human motor potential. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 28:1-10, 1968.