

# Demans mı, Masum Unutkanlık mı?

Doç. Dr. Ayşe BORA TOKÇAER\*

Yirminci yüzyılın başında ortalama yaşam süresi kadınlarda 48.3, erkeklerde 46.3 yıldır. Amerikan toplumunda nüfusun %4'ü 65 yaşın üzerindeydi. 1983 yılında kadınlar 78.3 erkekler 71 yıl ortalama yaşam süresine sahiptiler ve 65 yaş üzeri bireyler toplumun %11.3'ünü oluşturuyordu. İleriye yönelik hesaplamalar bu yaş grubunun 2020'de %17.3, 2040'da %21.6'ya ulaşacağını göstermektedir (Reichel 1989). Ömür uzadıkça daha çok sayıda birey nörodejeneratif hastalıklar yönünden araştırılmaktadır. Çünkü yaşlılıktaki ölümlerin etiyolojisinde nörodejeneratif hastalıklar ve demans önde gelen nedenlerdir. Kognitif bozukluklar yaşam kalitesini düşürmekte ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Ekonomik olarak demanslı bir hastanın bakımı hem aileye hemde devlet bütçesine ağır bir yük getirmektedir (Green 1995).

Yazılı ve görsel basının demansa ilgisi ülkemizde de giderek artmakta hemen hergün demans belirtilerine veya tedavisine ilişkin bir haber basında yer almaktadır. Hatta yerli televizyon dizilerinde demanslı karakterlere rastlanmaktadır. Toplumun bu yönde bilgisinin artması beraberinde bazı kaygılar da yaratmaktadır. İleri yaştaki bireyler hastalık korkusunu taşıırken, erişkinler ebeveynlerinin bu tür bir hastalığı olduğunda -yeterli sayıda yaşlı bakım merkezlerinin bulunmaması nede-

niyle- çözümler konusunda karamsar kalmaktadırlar. Hekimler demans tanısını ve etiyolojisini belirlemelerinin yanısıra hafif derecede unutkanlığı olan bireylerin gelecekları hakkında güven vermekten de sorumludurlar. Bu nedenle masum unutkanlık ve demans ayrımının yapılması gereklidir.

## YAŞLILIKTA BELLEK VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hekim için yaşlı bireydeki unutkanlığın normal yaşlanma sürecine mi bağlı olduğu yoksa demansın öncü belirtisi mi olduğuna karar vermek zordur. Yaşlı bireylerde demansın insidans ve prevalansının yüksek olduğu gözönüne alındığında bu klinik kararın güçlüğü ortaya çıkar (Petersen ve ark. 1992). Normal bilişsel işlevleri olan ileri yaştaki bireylerin erken demanstan ayırılması klinik ve halk sağlığı yönünden önemlidir. Demansı pre-klinik evrede tanımak erken farmakolojik tedavi açısından değerlidir (Masur ve ark. 1994).

Bellek değişiklikleri normal yaşlanmanın bir özelliğidir. Ancak belleğin bazı komponentleri değişime dirençli iken bazıları yaşla önemli değişime uğrar (Petersen ve ark. 1992). Olağan basit unutkanlıklar gençlere oranla yaşlı bireyler tarafından ciddiye alınmaktadır, çünkü demans habercisi gibi algılanmaktadırlar (Bolla ve ark. 1991). Yaşlılarda entellektüel yetilerde bozulma oldukça yaygındır

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ve uzun süre kaçınılmaz olduğu düşünülmüştür oysa yaşlanmanın normal sürecidir. Yaşlı ve genç erişkinler arasında kognitif performansta bazı farklar vardır (Ritchie ve ark. 1996).

İnsan bilişsel fonksiyonları beşinci dekattan itibaren düşüş göstermeye başlar. Weschsler Erişkin Zeka Ölçeği (WAIS) kullanan çalışmalar yaşla ilgili değişikliklere sözel alt testlerin performans testlerinden daha dirençli olduğunu göstermiştir. Normal yaşlılıkta primer bellek veya anlık çağrışımın korunduğu, sekonder bellek veya bir zaman aralığından sonra çağrışımın bozulduğu bildirilmiştir. Yaşla ilgili en belirgin değişiklik hem sözel hem görsel-uzaysal materyalin serbest çağrışım testlerinde bulunmuştur (Green 1995, Janowsky ve ark. 1996).

Subjektif bellek yakınmaları skalası (Tablo 1) uygulanan bireylerde en sık adları hatırlayamama, eşyaları aradığı yerde bulamama, unutmamak için sık not alma, doğru kelimeyi bulma güçlüğü ve genel unutkanlık bildirilmiştir (Bolla ve ark. 1991, Schmand ve ark. 1996). Unutkanlık yakınması olmayanlar %19 oranındadır. Kırk yaş grubunda subjektif hafıza sorunları %73, 80 yaş grubunda %79 bulunmuştur (Bolla ve ark. 1991). O'Connor ve arkadaşları (1990) normal yaşlılarla, depresyonu, hafif ve orta şiddette demansı olan grupları karşılaştırdıklarında unutkanlık ve diğer bilişsel disfonksiyon şikayetlerinin en sık depresyon hastalarında, bunu izleyerek orta ve hafif demanslılarda ortaya çıktığını saptamışlardır. Sağlıklı bireylerin total şikayet skoru en düşük bulunmuştur.

Kararsızlık, konsantrasyon güçlüğü, düşünme yavaşlaması depresyon olgularının %50'sinden fazlasında bildirildiği halde, demanslılarda %20-30, sağlıklı grupta %20'nin altında rapor edilmiştir. Bellek ve kognitif işlev testlerinde depresif bireyler normallerden düşük performans göstermiş, isim ve adres hatırlama, uzak bellek skoru dışında çağrışım testlerinde, dikkat, algılama, soyutlama, lisan ve oryantasyon yetilerinde fark gözlenmemiştir. Kişisel yakınmalarının yoğunluğuna karşın depresyon olgularının total bellek skoru hafif demans olgularından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (O'Connor ve ark. 1990). Demansı olmayan yaşlılarda kişisel hafıza şikayetlerinin gerçek bellek kusurundan çok depresif duyguduruma bağlı dikkat eksikliği ve konsantrasyon güçlüğünden kaynaklandığı bildirilmektedir (Bolla ve ark. 1991, Schmand ve ark. 1997). Nesnelerin yerini, adlarını unutmaya daha olağan sorunlar olmasına karşın, randevuları hatırlayamama, konuşma sırasında düşünce silsilesini kaybetme ciddi problemler olarak kabul edilmektedir (Bolla ve ark. 1991).

Yaşlılığa ilişkin kognitif defisitler için çeşitli tanı kategorileri önerilmiştir (Celsis ve ark. 1997). Yaşlanma sürecinde ortaya çıkan, fakat demans düzeyinde olmayan bellek ve diğer kognitif defisitler için kullanılan terimler ve anlamları aşağıda sıralanmaktadır:

#### **Hafif bilişsel bozukluk (HBB):**

Tip 1: Yakın ve uzak bellek bozukluğu olmasına karşın, fonksiyonel engellilik yaratmamaktadır.

Tip 2: Soyut düşünme, yargılama bozukluğu, afazi,

**Tablo 1. Subjektif bellek yakınmaları ölçeği (Schmand ve ark. 1996)**

Soru	Puan
1. Belleğinizle ilgili yakınmanız var mı?	0-3
2. Başkaları unutkan olduğunuzu düşünüyor mu?	0-2
3. Aile bireylerinin veya arkadaşlarınızın adlarını unuttuğunuz oldu mu?	0-3
4. Sık sık eşyaları bıraktığınız yeri unuttur musunuz?	0-3
5. Unutmamak için sık not alır mısınız?	0-2
6. Bazı kelimeleri bulmakta zorlandığınız oluyor mu?	0-1
7. Yolunuzu kaybettiğiniz oldu mu?	0-1
8. Eskisine oranla düşünme hızınız yavaş mı?	0-2
9. Konfüzyonunuz oldu mu?	0-2
10. Konsantrasyon sorunuz var mı?	0-2

Puanlama: Soru1, 3 ve 4 için: 0= Hayır, 1= Evet, fakat sorun yok, 2= Evet, sorun var, 3= Evet, ciddi sorun var; Soru 2 ve 5 için: 0= Hayır, 1= Evet, bazen, 2= Evet, sık sık; Soru 6 ve 7 için: 0= Hayır, 1= Evet; Soru 8, 9, 10 için: 0= Hayır, 1= Evet, 2=Evet, ciddi problem.

apraksi, agnozi veya kişilik değişikliği gibi bulgular-  
dan en az biri yakın ve uzak bellek bozukluğuna  
eşlik eder. Fonksiyonel engellilik yoktur.

### **Hafif nörokognitif bozukluk:**

Demans veya başka bir mental hastalık olmaksızın  
en az iki bilişsel işlevde defisit vardır. Sosyal  
fonksiyon bozulmuştur. Genel tıbbi bir hastalık  
eşlik edebilir.

### **Yaşa eşlik eden bellek bozukluğu (YEBB):**

Bellek testlerinde genç erişkin ortalamasının 1  
standart sapma (SS) altında performans saptan-  
masıdır. Tanı kriterleri Tablo 2'de görülmektedir.

### **Yaşla uyumlu bellek bozukluğu:**

Bellek, soyut düşünme, yargılama, lisan, adlandır-  
ma ve nesne tanıma testlerinden %75 veya  
fazlasında yaş için ortalamasının  $\pm 1$  SS içinde per-  
formans olması.

### **Geç yaşam unutkanlığı:**

Bellek, soyut düşünme, yargılama, lisan, adlandır-  
ma ve nesne tanıma testlerinden %50 veya  
fazlasında yaş için ortalamasının 1 veya 2 SS altın-  
da performans olmasıdır.

### **Benign yaşlılık unutkanlığı:**

Yakın bellek bozukluğu vardır. Defisitlerinin farkın-  
dadırlar, kompanse etmek için çeşitli manevralar  
kullanırlar. Uzak bellek korunmuştur.

### **Yaşa eşlik eden bilişsel düşüş:**

Bilişsel işlevlerden birinde en az altı aydır süregelen  
tedrici düşüş olması, ilgili nöropsikolojik testlerde  
yaş için normal değerinin en az 1 SS altında perfor-  
mans göstermesidir. Demans veya HBB tanısını  
karşılamayan düzeyde kognitif yeti bozukluğu  
vardır. Organik amnezik sendrom, postensefalitik  
sendrom, psikoaktif ve diğer santral etkili ilaçlara  
bağlı kognitif defisitler dışlanmalıdır.

**Tablo 2. Yaşa eşlik eden bellek bozukluğu tanı kriterleri (Koivisto ve ark. 1995)**

#### **1. İçerme Ölçütleri**

- Kadın ve erkeklerden 50 yaş ve üzerinde
- Tanıştırıldıkları kişilerin adlarını hatırlama zorluğu, nesnelerin yerini bulamama, telefon numaralarını ve zip kodlarını hatırlama zorluğu, bilgiyi çağırıştırma güçlüğü. Bellek kaybı tedrici gelişmeli son birkaç ayda ani kötüleşme olmamalı
- Sekonder (yakın)bellek testlerinde genç erişkin ortalamasının 1 SS altında performans.
 

Benton görsel retansiyon testi	6 veya düşük
Weschler bellek ölçeği esemeli bellek alt testi	6 veya düşük
Weschler bellek ölçeği asosiyel öğrenme alt testi	13 veya düşük
- Weschler erişkin zeka ölçeği (WAIS) sözcük kapasitesi alt testinde yeterli entellektüel fonksiyon (9 puan veya üzerinde olması)
- Mini mental durum testinde demans olmaması (24 veya üzerinde puan)

#### **2. Dışlama Ölçütleri**

- Deliryum, konfüzyon veya diğer bilinç bozuklukları
- Öykü, nörolojik muayene ve gereğinde nöroradyolojik tetkiklerle bilişsel bozukluk yapabilecek nörolojik neden varlığı.  
AH, Parkinson hastalığı, inme, intrakraniyal kanama, tümör gibilokal beyin lezyonları, normal basınçlı hidrosefali
- Viral, fungal veya sifilitik infektif veya inflamatuvar beyin hastalığı
- Hachinski iskemik skoru (4 puan veya üzeri) veya görüntüleme yöntemleri ile önemli serebrovasküler patoloji varlığı
- Multipl minör kafa travması veya 1 saatten uzun süren bilinç kaybı ile seyreden tek injuri
- Depresyon, mani veya başka bir major psikiyatrik hastalığın DSM-III ölçütlerine göre tanısı
- Alkolizm veya ilaç bağımlılığı olması
- Hamilton depresyon ölçeğinde 13 veya üzeri puan ile depresyonun kanıtlanması
- Kognitif bozukluk yaratabilecek medikal hastalık varlığı (böbrek, solunum, kalp, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, endokrin, metabolik, hematolojik bozukluklar, 2 yıldan uzun süredir remisyona girmemiş maligniteler).
- Psikometrik testlerin 1 ay öncesinde psikotrop veya bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanılmış olması

**Şüpheli demans:**

Bir bilişsel fonksiyonda bozukluk vardır, ortalamının 2 SS altında kalır (Collie ve Maruff 2000, Ebly ve ark. 1995).

Bu tanı kategorilerinden en sık kullanılanlar YEBB ve HBB'dir.

Demans ise bellek bozukluğuna lisan, yönelim, praksi, soyut düşünme, problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az birinin eşlik etmesiyle iş ve/veya sosyal yaşamda fonksiyon kaybının ortaya çıkmasıdır. Kazanılmış entellektüel işlevsellikte düşüş vardır (Green 1995).

Erken evre demans hastaları yeterli içgörüyeye sahiptirler ve bellek kusurlarının farkındadırlar. Hafif ve orta derecedeki demans olguları normal yaşlılara göre daha fazla bellek yakınması getirirler (O'Connor ve ark. 1990, Schmand ve ark. 1996). Bu tür yakınmaların demans habercisi olup olmadığı üç yıllık bir süreçte değerlendirildiğinde yaş ve CAMCOG test (Cambridge Yaşlılık Mental Bozuklukları Muayenesinin kognitif testi) sonuçlarının gelecekteki demansı tahminde subjektif yakınmalardan daha güvenilir olduğu saptanmıştır (O'Connor ve ark. 1990). En sık görülen demans nedeni Alzheimer hastalığı (AH) olduğundan yukarıda tanımlanan daha hafif düzeydeki bilişsel yeti kayıplarının ayırıcı tanısı ve prognozuyla ilgili çalışmalar AH ile karşılaştırılmalıdır.

Bellek, sözel akıcılık, psikomotor performans hızı testleri erken evre AH'yi sağlıklı yaşlılardan ayırd etmede başarılıdır. Kelime bulma güçlüğü ve yeni olaylara ilişkin bellek kusurları şiddetli demans gelişimi ile korele bulunmuştur (Masur ve ark. 1994).

Petersen ve arkadaşları (1992) yaş ortalaması 80 olan 161 normal bireyde Mini Mental Durum Testi (MMDT) ortalamasını 28 puan bulmuşlardır. Serbest ve ipuçlu seçici hatırlama testlerinde 60 yaşından itibaren her dekada yaşla ilgili düşüş kaydetmişlerdir. Geç hatırlama ölçümleri de yaşla korelasyon göstermiştir. Bu testler bilginin primer bellekten sekonder belleğe transferinin yaşla azaldığını göstermektedir. Yaşlılarda primer veya kısa süreli bellek göreceli olarak korunmuştur. Öğrenmenin azalması, pekiştirme ve özümseme yetersizliği primer bellekten sekonder belleğe bilgi

geçişindeki yetmezlikten kaynaklanmaktadır. Olasılıkla hipokampus ve parahipokampal bölgede hücre kaybı, nörotransmitter eksikliği buna yol açmaktadır (Petersen ve ark. 1992).

Normal bellek fonksiyonunda bir diğer ölçüm gecikmiş çağrışımıdır. Erken AH'de düşük performans gösterirken, normal yaşlanmada stabil kalmaktadır. Klinisyen, öğrenme güçlüğü normal yaşlanmada beklenenden fazla ise, ipuçları ile öğrenme performansı arttırılamıyorsa, gecikmiş çağrışım işlevi bozulmuşsa, bu 3 özellikten biri varsa demans yönünde araştırmalara gitmelidir (Petersen ve ark. 1992).

Yaşlılıkta görsel işlevlerden daha çok sözel performans düşüşü belirgindir. Para hesabı, görsel-uzaysal performans bozukluğu eklendiğinde AH lehine yorumlanmaktadır (Janowsky ve ark. 1996).

Klinikte bilişsel bozukluğun normal olup olmadığına karar vermek gerekir. Normal yaşlılık kognitif bozukluğunun frekans ve heterojenitesine ilişkin araştırmalar vardır. Ritchie ve arkadaşları (1996) 833 normal yaşlıda nöropsikometrik değerlendirmeler yapmışlar, muayenelerini yılda bir kez olmak üzere 3 yıl sürdürmüşlerdir. Bu olguları 2 yüksek performanslı, 2 düşük performanslı ve 1 ortalama performanslı gruba ayırmışlardır. Düşük performanslı gruplar demans gelişimine yatkın bulunmuşlardır. Özellikle lisan işlevinde değişiklikler ve depresyon sıklığı göstermişlerdir. Primer ve sekonder bellek kusurları, linguistik yetilerde göreceli stabilite diğer özellikleridir. Implicit (ifade olunmadan anlaşılabilir) bellek kognitif performansın düşük olduğu grupta en kötüdür (Ritchie ve ark. 1996).

Yaşa eşlik eden bellek bozukluğu (YEBB) 60 yaş üzerindeki popülasyonda oldukça yaygındır ve demans riskini çok hafif arttırır (Hänninen ve ark. 1997). Benign yaşlılık unutkanlığı ise yaş grubuna göre bellek kaybını tanımlar (Hänninen ve ark. 1997, Ritchie ve ark. 1996). Epidemiyolojik olarak YEBB prevalansı Avustralya'da %34.9, Finlandiya'da %38.4 bildirilmiştir. Koivisto ve arkadaşları (1995) 60 yaş üzerindeki erkeklerde %42.5, kadınlarda %35.7 sıklıkta gözlemişlerdir. YEBB'yi normal yaşlanmadan ve AH'nin erken evrelerinden ayırt etmek gerekir (Hänninen ve ark. 1997). Bazı araştırmacılar YEBB'nin normal yaşlanmaya ait bir

özellik olduğunu, ayrı bir klinik antite olmadığını belirtmektedirler (Koivisto ve ark. 1995). Ancak aynı çalışmanın sonuçlarını değerlendiren Larrabee ve McEntee (1995) 60 yaş üzerindeki bu grupta demans ve YEBB olmayanların %37.5 olduğuna dikkat çekerek YEBB'nin anormal ya da normal dışı olarak yorumlanması gerektiğini belirtmekte, yaşla uyumlu bellek bozukluğu (YUBB) ve geç yaşam unutkanlığı (GYU) olarak iki gruba ayırmaktadırlar (Ebly ve ark. 1995, Larrabee ve McEntee 1995). Geç yaşam unutkanlığı Kral'ın benign yaşlılık unutkanlığı ve DSM-IV'ün hafif nörokognitif bozukluk tanılarına uyar. YEBB olanların bellek yetilerindeki defisit fazla ise demans gelişme riski yüksektir. Bu açıdan YEBB AH ile devam edebilir. Bu nedenlerle YEBB klinik tanı antitesi olarak önemlidir (Larrabee ve McEntee 1995). YEBB'de diğer kognitif kusurlar araştırılmamıştır. YEBB'de bellek testlerinde normal kontrollere göre puanlar düşük bulunmuştur. Frontal lob fonksiyonlarını test eden sözel akıcılık testi normalden fark göstermez iken Wisconsin kard seçimi testi, Stroop test ve trail making test YEBB olgularında performansın düşük olduğunu göstermiştir. Psikomotor hızın ve karmaşık yönetici işlemlerin bozulduğu anlaşılmıştır. Wisconsin kard seçimi testi frontal lob bazal gangliyon bağlantılarının lezyonlarında etkilenir. Verbal akıcılık testi frontal lobun direkt kortiko-kortikal ilişkilerini değerlendirir. Stroop testi fokal frontal lob hasarlarına duyarlıdır (Hänninen ve ark. 1997). Frontal lob test bataryasında düşük performans göstermelerine karşın volümetrik MR analizlerinde major strüktürel anormallik saptanmamıştır. Fonksiyonel değişikliklerin yapısal değişikliklerden önce geldiği düşünülürse pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon komputere tomografi (SPECT) ve elektrofizyolojik tetkikler daha yol gösterici olabilir (Hänninen ve ark. 1997).

Hafif bilişsel bozukluğu olanlarda sözel epizodik bellek performansı hafif AH'lerdeki kadar bozulmuştur. Adlandırma ve eksekütif işlevler gibi diğer bilişsel işlevler ise sağlıklı yaşlıların düzeyinde bulunmuştur. Hafif bilişsel bozukluk prevalansı 50-95 yaş grubunda %5.8-18.5 olarak saptanmıştır. Bu olguların çoğunun statik hafıza kusuru olduğu AH geliştirmedikleri öne sürülür (Collie ve Maruff 2000).

Preklinik AH'de sözel epizodik öğrenme ve bellek testlerinde defisit gözlenmiştir. AH'de epizodik bellek görsel bellekten önce bozulmaktadır (Almkvist 1996, Collie ve Maruff 2000). Verbal akıcılık ve adlandırma gibi semantik bellek erken dönemde korunmaktadır (Collie ve Maruff 2000, Fox ve ark. 1998). Bu evrede hastalık bağımsız yaşamayı engellememekte, demans klinik tanısı mümkün olmamaktadır (Almkvist 1996). Linn ve arkadaşları (1995) AH klinik tanısından yedi yıl önce kognitif defisitlerin saptanabileceğini öne sürmektedirler. Normal yaşlılarda ileride AH geliştirecek bireylerin ayırımında sözel öğrenme, sözel bellek ve sayı dizisi gibi anlık işitsel dikkat testlerinin duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (Linn ve ark. 1995).

### **GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ YAŞLILIK BİLİŞSEL BOZUKLUKLARINI ETKİLER Mİ?**

İleri yaş döneminin bellek ve bilişsel defisitleri nöropsikolojik testlerle güvenilir bir şekilde preklinik demansdan ayırıcı tanıyı sağlamamaktadır. Bazı çalışmalarda AH risk faktörlerinin erken demans tanısına katkısı incelenmiştir.

Collie ve Maruff (2000) preklinik evre AH'lerin sağlıklı bireylerle demanslı bireyler arasında nöropsikolojik performansa sahip oldukları gözlemlenirken hareketle AH, HBB ve sağlıklı yaşlılarda genetik risk faktörlerini araştırmışlardır. Hastalıktan sorumlu dört genetik lokus bilinmektedir. Bunlardan presenilin 1, presenilin 2 ve amiloid prekürsor protein (APP) erken başlangıçlı familial AH'den, apolipoprotein E (ApoE) ise sporadik veya geç başlangıçlı AH'den sorumludur. APOE ε4 alleli taşıyanlarda preklinik dönemde sözel epizodik bellek ve daha sonra görsel bellek testlerinin tanı değeri vurgulanmıştır. Ancak subjektif hafıza sorununa karşın objektif testleri normal yaşlı bireylerde de APOE ε4 allelinin AH'dekine benzer sıklıkta olduğu, bu nedenle nöropsikolojik testlerden üstün bir tanı aracı olmadığı öne sürülmüştür (Collie ve Maruff 2000). APOE ε4 homozigot sıklığı AH'lerde %9.6, HBB'de %11.4, kontrol grubunda ise %0.6 olarak rapor edilmiştir. Sağlıklı bireylerde APOE ε4 (+) ve (-) olanlar arasında bilişsel yönden anlamlı fark saptanmamıştır. Bu allelin pozitif olduğu HBB olgularından retansiyon testlerinde düşüş gösterenlerin AH geliştirdikleri gözlenmiştir. AH'lerde ise APOE ε4 alleli kötü

prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir (Smith ve ark. 1998).

Antihipertansif tedavide anjiotensin I converting enzim (ACE) inhibitörü ilaç kullananlarda bilişsel işlevlerde düzelenin gözlenmesi, öte yanda AH'lerde hipokampus, frontal ve temporal kortekste ACE aktivitesinin yüksekliği enzimin demans gelişimine etkisinin araştırılmasına neden olmuştur (Palumbo ve ark. 1999). ACE renin anjiotensin sisteminin bir komponentidir, anjiotensin I'in kuvvetli bir vazopressor ve asetilkolin salınım inhibitörü olan anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlar. Bu enzimin geninin insersiyon (I) delesyon (D) oranı üç genotipe neden olur. Heterozigot (I/D), D allel homozigot (D/D) ve I allel homozigot (I/I). D alleli sirkülan ACE düzeyinin yüksekliği ile karakterlidir ve myokard infarktı, serebrovasküler hastalıklar ve demans için risk faktörüdür. Demansı olanlarda ACE D allelinin, DD genotipinin sık olduğu bildirilmiştir. YEBB olanlarda ACE D allelinin bilişsel düşüşe eğilimi arttırdığı öne sürülmüştür. YEBB tanısı alan olgularda ACE I homozigotlar, heterozigot ve ACE D genotipindekilere göre frontal lob testlerinde daha başarılı olmuşlardır. Ayrıca ACE I/I genotipi YEBB olgularında daha düşük prevalansta gözlenmiştir (Bartres-Faz ve ark. 2000). Ancak ACE D allelinin varlığında sessiz laküner infarktların veya ak maddede hiperintensitelerin daha sık olduğu kognitif yıkımın vasküler demansla ilintili olabileceği de tartışılmaktadır (Bartres-Faz ve ark. 2000). Palumbo ve arkadaşları (1999) ACE D allelini YEBB, vasküler demans, prelinik AH, erken ve geç başlangıçlı AH gruplarında benzer sıklıkta bulmuşlardır. Kognitif bozukluğu olanlar tek grupta toplandığında ACE D alleli %80 pozitif iken kontrol grubunda %20 sıklıkta saptanmıştır. Bu gözlem ACE D genotipinin demans tipi gözetmeksizin bilişsel düşüşe eğilimi arttırdığını düşündürmektedir.

### **YAPISAL LEZYONLARIN BELLEK VE KOGNİTİF BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ**

Hipokampus yeni bilgilerin depolanmasında korteksin bitişik alanlarıyla bağlantılı rol oynar. Prefrontal korteks ve inferior temporal korteksin de bellek görevi vardır (Golomb ve ark. 1993, Grady ve ark. 1995). Bellek fonksiyonunda rol alan en önemli yapılar hipokampus, parahipokampus, entorinal korteks ve peririnal kortektir. Belleğin

oluşum ve devamlığında özgün alt bölgelerin rolü araştırılmaktadır. Anterior ve posterior hipokampusun farklı rolleri olduğu öne sürülmektedir. Rostral hipokampusun epizodik bellek şifrelemede, kaudal bölgelerin epizodik bellek tekrarında aktive olduğu gösterilmiştir. Parahipokampusun korteksle hipokampus arasında aracı görev üstlendiği bildirilmektedir (Collie ve Maruff 2000).

Yaşlılarda explicit (açık, sarıh) bellek azalır, implicit bellekte etkilenme pek olmaz. Yaşlılıkta bellek problemleri deklarativ bellek işlevi ile ilgilidir. Bu fonksiyonun hipokampal formasyona lokalize olduğu düşünülmektedir. Yaşlanma ile hipokampusta değişiklikler olur (Golomb ve ark. 1993, Grady ve ark. 1995). Prelinik AH ve HBB'de epizodik bellek defisitinden medial temporal lob yapılarının hasarı sorumlu tutulmaktadır. AH'nin hedefi de hipokampustur ve hastalığın ilk belirtisi bellek kaybıdır. Medial temporal lob yapılarının hasarı AH prodromunda ve HBB'deki epizodik bellek defisitlerine yol açmaktadır (Collie ve Maruff 2000). Temporal loba paralel ince kesitlerin alındığı aksiyel BT görüntülerinde olası AH'lerin %87-95'inde hipokampal atrofi saptanırken, demansı olmayan yaşlı bireylerde de bu bulguya yüksek sıklıkta rastlanılmıştır. Klinik taramalarda sağlıklı grubun bazılarında hafif bilişsel defisitler bulunmuş, demans gelişimi için yüksek risk grubu kabul edilmişlerdir. Ancak nörolojik olarak stabil bireylerde de hipokampus atrofisi gözlenmiştir (Golomb ve ark. 1993).

Hipokampus atrofisi (HA) ile primer ve sekonder bellek testlerindeki performansın incelendiği çalışmada hipokampal atrofisinin yaşa bağlı olduğu, 55-65 yaş grubunda %12.8, 77-88 yaş grubunda %56.8 olduğu gözlenmiştir. Atrofisi olan bireylerde sekonder belleğe ilişkin verbal test skorlarının düşük olduğu, primer bellekle ilgili sayı dizisinin HA pozitif ve negatif bireylerde fark göstermediği saptanmıştır (Golomb ve ark. 1993).

Wolf ve arkadaşları (2001) 75 yaş üzerindeki bireyleri klinik demans skalasına göre normal, şüpheli ve hafif demans gruplarına ayırarak manyetik rezonans (MR) ile hipokampus volümünü değerlendirmişlerdir. Tüm gruplarda sağ hipokampusun sola oranla daha büyük olduğu görülmüştür. Sağ hipokampus normal ve şüpheli demans grubunda daha büyük olduğu halde hafif demans olguların-

da taraf farkı gözetmeksizin asimetri daha belirgin bulunmuştur. Sol hipokampus şüpheli demanslılarda %14.3, hafif demanslılarda %28.1 oranında normallere göre küçük bulunmuştur. Sol hipokampus atrofisinin demans göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Hipokampus alt bölgelerinin hacmi ele alındığında sol hipokampus gövdesi, sağ hipokampus gövdesi ve sol hipokampus başı ölçümlerinin en belirleyici olduğu saptanmıştır (Wolf ve ark. 2001).

AH'yi tahminde anteromedial temporal lob ölçümlerinin sensitivitesi %85-91 ve spesifitesi %78-89 olarak bildirilmektedir (Convit ve ark. 2000). Kantitatif MR görüntüleme parahipokampusun değil hipokampus bazal volümünün önemi vurgulanmaktadır. HBB olan ve AH riski bilinen bireylerde normal kontrollere göre anteromedial temporal lob hacminin azaldığı gözlenmiştir. Normal ve HBB olan grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada 3-4 yıllık izlem sürecinde AH gelişenlerin 12/14'ünün HBB grubunda olduğu saptanmıştır: Seri MR volümetrik incelemelerinde AH geliştiren bireylerin bazal fusiform girus ve global atrofilerinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Hipokampus bariz küçüldüğü halde parahipokampusla birlikte değerlendirildiğinde demans geliştirenlerde normallerden önemli fark göstermemiştir. Bazal neokortikal temporal lob volümleri demansa gidişi tahminde daha belirleyici bulunmuştur. AH tanısı alanlarda bazal fusiform girus volümü düşüktür ve klinik AH tanısından yıllar önce temporal lob parankiminde kayıp olduğunu yansıtmaktadır (Convit ve ark. 2000).

Volümetrik MR incelemelerinde genç ve yaşlı kontrollerle YEBB olgularında hipokampus atrofisinin olmadığı, AH'nin erken evrelerinde ise bu gruplara göre hipokampusun küçüldüğü bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının beyinde yaygın atrofi oluşturduğu göz önüne alınarak AH'lerin demansı olmayan yaşlılardan ayırıcı tanısında hipokampus volümü beyin alanı ve koronal intrakranial alana göre oranlandığında %92 doğru sınıflandırmayı sağlamıştır (Laasko ve ark. 1998).

Yaşlılıkta hipokampus değişiklikleri olarak nöron kaybı, afferent input kaybı ve uzun süreli potansiyasyonun kaybı bildirilmiştir. Dendritik dallanma artışı gibi hücre ve input kaybını kompanse edecek değişiklikler de olur. Kortekste özellikle frontal

bölgede belirgin nöron, dendrit ve sinaps kaybı olur (Grady ve ark. 1995). Alzheimer hastalarında predemans evresinde entorinal hücre kaybı gösterilmiştir. AH olmayan beyinlerde de hipokampal formasyonda yaşla ilgili hücre kaybı postmortem çalışmalarda saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda antemortem bellek fonksiyonları değerlendirilmemiştir. AH'de entorinal korteks öncelikli tutulurken, hayvan deneylerinde yaşlılık sürecinde bu bölgenin korunduğu, diğer hipokampal yapıların zedelendiği gösterilmiştir (Small ve ark. 1999).

Demansı olmayan 75 yaşın altındaki yaşlılarda nörofibriler yumaklar az sayıdadır ve peririnal, entorinal korteks, anterior olfaktor nükleusta lokalizedir. Neokorteks ve Meynert'in bazal nükleusunda yumak görülmemiştir (Price ve Morris 1999). Yetmişbeş yaş üzerindeki plak sayısının arttığı yerleşim alanlarına hipokampus CA1 alanının ve inferior temporal korteks başta olmak üzere neokorteksin de katıldığı dikkat çekmiştir. Hafif demansı olanların entorinal ve peririnal kortekste yoğun yumakları olduğu, neokortekste az olduğu, şiddetli demans vakalarında nörofibriler yumak yoğunluğunun hafif olgulardan fazla olduğu dikkati çekmiştir (Small ve ark. 1999).

Demansı olmayan bireylerin bir kısmında plak formasyonu görülmezken bazılarında neokortekste diffuz amiloid plakların olduğu, yaşı 75'in üzerinde olan bir grupta ise diffuz ve nöritik plakların varlığı gözlenmiştir. Neokorteks dışında limbik yapılarda da plak olduğu bildirilmiştir. Hafif demans olgularında ise neokortekste diffuz ve nöritik plaklar, limbik alanlarda özellikle hipokampusta az sayıda nöritik plak görülmüştür. İleri demans olgularında ise plak yoğunluğu hafif demanslılarınkine benzer ancak nöritik plak oranının arttığı izlenmiştir (Price ve Morris 1999).

Normal yaşlılıkta önce limbik yapılarda nörofibriler yumaklar belirmekte, daha sonra neokortekste plak oluşmaktadır. Yumak yoğunluğu yaşla artmaktadır. Normal kabul edilen ancak klinik demans skoru 0.5 olanlarda nöritik plakların varlığı prelinik AH olarak kabul edilmiştir (Price ve Morris 1999).

Frontal, temporal, paryetal neokorteks, hipokampus ve amigdalde nörofibriler yumakların yoğun-

luğu kognitif bozukluğun şiddeti ile korele bulunmuştur. Şüpheli demans olgularının nörofibriler yumak yoğunluğu normal kontrollerden farklı olmamasına karşın, hafif demans olgularında amigdal ve temporal kortekste yumak dansitesi artmıştır. Sağlıklı yaşlılarda da entorinal kortekste ve hipokampusta nörofibriler yumak olduğu halde, neokortekste normal ve şüpheli demanslılarda yumak formasyonuna rastlanmamıştır (Haroutunian ve ark. 1999).

### **SEREBRAL METABOLİZMA VE ELEKTRİKSEL AKTİVİTE ÖZELLİKLERİNİN TANIYA KATKISI**

Grady ve arkadaşları (1995) yüz şifreleme, tanıma ve eşleştirme testlerini genç ve yaşlı erişkinlere uygulamışlardır. Yaşlı bireylerde tanıma skoru düşük bulunmuştur. Eş zamanlı PET tetkiklerinde şifreleme sırasında genç bireylerde anterior singulat ve sol prefrontal kortekste bölgesel serebral kan akımı (bSKA) artışı olmaktadır. Sol temporal kortekste özellikle inferior ve orta giruslarda da aktivite gözlenmiştir. Yaşlı bireylerde şifreleme sırasında inferior prefrontal ve medial temporal kortekste önemli aktivite belirmemiştir. Gençlerde şifreleme sırasında sağ hipokampal bölge ile anterior singulat alan etkileşimi belirgin olduğu halde yaşlılarda sağ hipokampus sol parahipokampal girus ilişkili bulunmuştur. Yüz tanıma testinde gençlerde sağ prefrontal, sağ paryetal ve bilateral ventral oksipital korteks aktivitesi belirgin iken yaşlılarda bu fonksiyon sırasında yalnızca sağ prefrontal korteks bSKA artmıştır. Bu bulgular yaşlılıkta şifreleme ve kısmen tanıma işlevinde uygun nöral şebekelerin çalışmadığını göstermektedir. Yaşlılıkta yüz algılama sırasında prestriat korteks aktivitesinin azaldığı gösterilmiş, buna karşın frontal bölge dahil korteksin diğer alanlarında aktivasyon artmıştır. Bu bulgu yaşlılıkta prestriat korteks işlevinin azalmasını kompanse etmek üzere görsel algılama işlevi için kortikal şebekede kompensatuar bir değişim olduğunu düşündürmektedir. Ancak görsel algılamadakine benzer bir kompensasyon bellek işlemlerinde olmamakta, bilişsel kapasitede azalmaya yol açmaktadır (Grady ve ark. 1995).

Fonksiyonel MR çalışmasında AH'lerin hipokampal bölge aktivitelerinin normal yaşlılara göre önemli oranda azaldığı, bellek sorunu olan deman-

sı bulunmayan kimi olguda entorinal aktivasyonun azaldığı, 2/3'ünde normal olduğu gözlenmiştir. Entorinal aktivasyonu düşük bulunanların AH'ye daha yatkın oldukları düşünülmüştür (Small ve ark. 1999).

Yaşa ilişkin kognitif düşüş (YİKD) ve varyantları normal yaşlanmanın bir özelliği mi, demansın prodromu mu sorusu araştırıldığında, demansı olmayan, hafif bellek veya kognisyon bozukluğu gösteren yaşlılarda aynı yaştaki kontrol bireylere göre bSKA azalmıştır. YİKD gösteren olguların bir kısmında 1-3 yılda AH gelişmiş, bellek ve bSKA azalması da olmuştur. İlk taramada ve demansın ilk bulguları ortaya çıkmadan önce bu olgularda temporoparyetal asimetri daha belirgindir. İzlem süresince demans gelişmeyen YİKD hastalarında bellek kaybı ve bSKA azalması daha da düşüş göstermemiştir. YİKD olan olgular normal yaşlı değildir, izleyen birkaç yılda demans olmazlar yani YİKD ayrı bir klinik kategoridir uzun periodlar izlemi gerekir (Celsis ve ark. 1997).

YİKD olup demansı bulunmayan kişilerde bSKA azalması bu grubun bellek kusuru olmayan yaşlılardan farklılığını göstermiştir. Başka bir çalışmada kantitatif MR ile bu olgularda sağ ve sol hipokampus arasındaki volüm asimetrisi gösterilmiştir (Celsis ve ark. 1997).

Genelde YİKD'nin stabil olduğu, az sayıda olguda demans geliştiği düşünülür. Bölgesel SKA çalışmasında kan akımı azalması demans geliştirmeyen YİKD olgularda yıllar içinde sabit kalmış ve temporoparyetal asimetri gözlenmemiştir. Başlangıçta veya izlemde temporoparietal asimetri varlığı pre-klinik AH bulgusu olarak yorumlanmıştır (Celsis ve ark. 1997).

Alzheimer hastalığında kantitatif EEG'nin Fast Fourier Transformasyonu (FFT) ile spektral analizi teta aktivitesinde artış, beta ve alfa aktivitelerinde düşüşü göstermiştir. Yeni bir yöntem olan FFT-dipol yaklaşımı daha hassastır. Konvansiyonel FFT ile kantitatif EEG'de AH'leri delta, teta aktivitesinde normallere göre artış, HBB olanlara göre alfa ve beta1 gücünde azalma göstermişlerdir. Dipol tayini ile AH'de delta ve teta global alan gücü artmış, alfa azalmıştır. Alfa ve beta bandlarının beynin anterior alanlarına kaydığı gözlenmiştir. HBB olanlarda alfa global alan gücü progresif olgularda stabil olgulara

göre azalmıştır. Progresif vakaların teta, alfa ve beta2 bandlarının anterior lokalizasyonu dikkat çekmiştir. Progresif HBB vakalarındaki bu bulgular ve zemin alfa aktivitesi amplitüdünde azalma malign klinik seyrin göstergesi olabilir. HBB olgularında AH riski açısından en önemli değişken alfanın frontal beyin bölgelerine kaymasıdır. Kantitatif EEG spektral analizinde dipol tayini progresif ve stabil HBB olgularının %77 doğru sınıflandırılmasını sağlamıştır (Huang ve ark. 2000).

### YAŞLILIK BELLEK BOZUKLUĞUNDA NÖROTRANSMİTTER ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı yaşlılarda katekolamin aktivitesi ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki hakkında bilgiler azdır. Yaşlı rodent, maymun ve insanların beyinlerinde norepinefrin, dopamin ve metabolitlerinin konsantrasyonları azalmaktadır. Katekolamin sentezinde görevli tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi de yaşla değişmektedir. Kortikal ve hipokampal norepinefrinin ana kaynağı olan lokus seruleusta hücre kaybı olmaktadır. Ayrıca yaş ilerledikçe katekolamin reseptörlerinin düzeni bozulmakta, dansitesi değişmektedir. Korsakoff amnezik sendromunda BOS'da dopamin ve norepinefrin primer metabolitlerinin düşük bulunması, özellikle 3-metoksi-4-hidroksi-fenilglükol düzeyi amnezi şiddetiyle korele bulunmuştur. Bu gözlemlerden hareketle YEBB'de katekolamin, özellikle de dopamin eksikliği olabileceği düşünülmüştür, ancak bu sav kanıtlanamamıştır (McEntee ve Crook 1990).

### TEDAVİ ÖNERİLERİ

HBB'nin tedavisinde D 1- $\alpha$ -hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) reseptör modülatörleri denenmektedir. Glutamat memeli beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Glutamat reseptörlerinin çoğu agonist olarak AMPA'ya yanıt verir. Bellek ve diğer yüksek kortikal fonksiyonlarla rol alırlar. Hipokampus glutamat reseptörlerinden zengindir ve bu reseptörlerin

aktivasyonu uzun süreli potansiyasyonu sağlar. Kan beyin bariyerini geçebilen, AMPA reseptör modülatörleri ampakinler nörotransmitter salınımlarında artış sağlarlar. Hayvan deneyleri ampakinlerin öğrenme ve belleği kuvvetlendirdiğini göstermektedir. Yüksek doz ampakin alan YEBB olguları sözel çağrışımında plasebo grubuna göre iki misli performans göstermişlerdir. HBB'de de ampakinlerin bellek kusurunu onararak yaşam kalitesini yükselteceği öne sürülmektedir (Sansom 2000).

Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıkların seyrinde beyinde mitokondriyal oksidatif hasar oluşmaktadır. Nöronal hücrelerde apoptozisi engellediği kanıtlanan N-asetil sistein sinaptik mitokondriyal kompleks IV aktivitesini arttırmaktadır. Hayvan deneylerinde pasif korunma davranışını arttırdığı, YEBB'yi geciktirdiği gözlenmiştir. Kolay uygulanabilirliği ve düşük toksisitesi nedeniyle yaşlılarda bellek fonksiyonunu korumada kullanılabileceği düşünülmektedir (Martinez ve ark. 2000).

### YORUM

Demans tanısını karşılamayan ancak bellek ve bazı bilişsel işlevlerde düşüş gösteren yaşlılarda klinik tanı zordur. Bu olgular erken dönem demans hastası olabilirler. Çeşitli merkezlerde yapılan araştırmalarda kullanılan nöropsikolojik test bataryalarının farklılığı, prelinik AH'lerin önce hafıza kusurları ile başvurmaları güvenilir ayırıcı tanıyı olanaksızlaştırmaktadır. Ülkemizde yaygın kullanımda olan MMDT, HBB, YEBB tanıları için uygun değildir. Seçici hatırlama, adlandırma, eşleştirme, sayı dizisi, serbest ve ipuçlu çağrışım, işitsel-sözel öğrenme gibi testlere gereksinim bulunmaktadır. Bu tür hastalarda klinik izlem süreci tanıda değerlidir. Hastanın hafıza veya diğer kognitif bozuklukları ilk değerlendirmeye göre yıllar içinde progres göstermiyorsa, volümetrik MR tetkiklerinde de hipokampal atrofi bazal değerde sebat ediyorsa demans olmadığı söylenebilir.

### KAYNAKLAR

Almkvist O (1996) Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand*, 165 (Suppl): 63-71.

Bartrés-Faz, Jungue C, Clemente IC ve ark. (2000) Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett*, 290 (3): 177-180.

Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C ve ark. (1991) Memory complaints in adults: Fact or fiction. *Arch Neurol*, 48: 61-64.

Celsis P, Agniel A, Cardebat D ve ark. (1997) Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62: 601-608.

Collie A, Maruff P (2000) The neuropsychology of preclinical

- Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*, 24 (3): 365-374.
- Convit A, deAsis J, deLeon MJ ve ark. (2000) Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21 (1): 19-26.
- Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM (1995) Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol*, 52: 612-619.
- Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL ve ark. (1998) Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, 121: 1631-1639.
- Golomb J, deLeon MJ, Kluger A ve ark. (1993) Hippocampal atrophy in normal aging. An association with recent memory impairment. *Arch Neurol*, 50: 967-973.
- Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B ve ark. (1995) Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 269: 218-221.
- Green RC (1995) Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. *Clinical Neurology*, R.J Joynt (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, s.1-83.
- Janowsky JS, Carper RA, Kaye JA (1996) Asymmetrical memory decline in normal aging and dementia. *Neuropsychologia*, 34 (6): 527-535.
- Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K ve ark. (1997) Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurol*, 48: 148-153.
- Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP ve ark. (1999) Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56: 713-718.
- Huang C, Wahlund LO, Dierks T ve ark. (2000) Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neuropsychol*, 111 (11): 1961-1967.
- Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen T ve ark. (1995) Prevalence of age associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology*, 45: 741-747.
- Laakso MP, Soininen H, Partenen K ve ark. (1998) MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging*, 19 (1): 23-31.
- Larrabee GJ, McEntee WJ (1995) Age associated memory impairment: Sorting out the controversies. *Neurology*, 45: 611-614.
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL ve ark. (1995) The "preclinical phase" of probable Alzheimer's disease. A 13 year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*, 52: 485-490.
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB ve ark. (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44: 1427-1432.
- Martinez M, Hernández AI, Martínez N (2000) N-acetylcysteine delays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria. *Brain Res*, 855 (1): 100-106.
- McEntee WJ, Crook TH (1990) Age-associated memory impairment. A role for catecholamines. *Neurology*, 40: 526-530.
- O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M ve ark. (1990) Memory complaints and impairment in normal, depressed and demented elderly persons identified in a community study. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 224-227.
- Palumbo B, Cadini D, Nocentini G ve ark. (1999) Angiotensin converting enzyme deletion allele in different kinds of dementia disorders. *Neurosci Lett*, 267: 97-100.
- Petersen RC, Smith G, Kökmen E ve ark. (1992) Memory function in normal aging. *Neurol*, 42: 396-401.
- Price JL, Morris JC (1999) Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45: 358-368.
- Reichel W (1989) Essential principles in the care of the elderly. *Clinical Aspects of Aging*, W Reichel (Ed), 3. Baskı, Williams & Wilkins, Baltimore, s. 3-12.
- Ritchie K, Leibovici D, Ledésert B ve ark. (1996) A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *Br Med J*, 168: 470-476.
- Sansom C (2000) Modulating AMPA receptors: key to mild cognitive impairment and memory? *Drug Discovery Today*, 5 (10): 441-442.
- Schmand B, Jonker C, Hooijer C ve ark. (1996) Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46:121-125.
- Schmand B, Jonker C, Geerlings MI ve ark. (1997) Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia. *Br J Psychiatry*, 171: 373-376.
- Small SA, Perera GM, DeLaPaz R ve ark. (1999) Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Neurology*, 45: 466-472.
- Smith GE, Bohac DL, Waring SC ve ark. (1998) Apolipoprotein E genotype influences cognitive "phenotype" in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects. *Neurology*, 50: 355-362.
- Wolf H, Grunwald M, Kruggel F ve ark. (2001) Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*, 22 (2): 177-186.