

# Alzheimer Hastalığında Donepezil Hidroklorür Etkinliğinin Kantitatif EEG ile Değerlendirilmesi

Uz. Dr. Ümmühan ALTIN\*, Uz. Dr. Lütfü HANOĞLU\*, Uz. Dr. Ahmet ALTUNHALKA\*,  
Uz. Dr. Alev KARAGÖZ\*, Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ\*

## ÇALIŞMANIN AMACI

Son yıllarda yapılan değişik çalışmalarda "Kantitatif Elektroensefalografi"nin (KEEG) Alzheimer hastalığının progresyonunu izlemek ve prognozunu kestirmek için kullanılabilir bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur. Belli bir dönem boyunca takip edilen Alzheimer hastalarının KEEG'lerinde ortaya çıkan değişikliklerle hastalardaki bilişsel yıkım arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Son bir kaç yıl içinde Alzheimer'lı hastaların bilişsel işlevleri üzerine etkili olduğu kanıtlanan tedavi yaklaşımları da ortaya çıkmıştır. Asetilkolin esterazı (AChE) inhibe eden bir grup ilacın erken ve orta evredeki Alzheimer hastalarının bilişsel işlevlerini bir süre için bir miktar düzelttikleri gösterilmiştir.

Bu gelişmelerden yola çıkarak, bu çalışmada yukarıda sözü edilen türden bir ilaç olan "donepezil hidroklorürün" Alzheimer hastalarında bilişsel ve davranışsal bozukluklardaki etkinliğini gösteren davranışsal skalalardaki değişikliklerle aynı hastaların KEEG paternlerindeki değişikliklerin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların, Alzheimer

hastalarının verilen ilaçtan hangi düzeyde yararlanacaklarını önceden kestirmek ve buna göre doz artışı yapıp yapılmamasına karar vermek için geçerli ölçütler sağlanıp sağlanamayacağı ve bu ilaçlarla hastalığın progresyonunun gerçek anlamda yavaşlatılıp yavaşlatılmayacağı gibi sorulara yanıt olacak veriler için bir ilk yaklaşım oluşturabileceği düşünüldü.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, 01/05/98 ile 1/10/98 tarihleri arasında, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöropsikometri Laboratuvarı'na gönderilen hastalardan DSM-IV ve NINCDS ARDRA tanı ölçütlerine göre hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı tanısı alan 5 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastalara, demansa yol açabileceği bilinen diğer etiyolojik olasılıklar anamnez, muayene ve laboratuvar incelemeleriyle dışlanmıştır.

Seçilen hastaların son 1 ay içerisinde bilişsel durumu ve davranışsal semptomları etkilediği bilinen (nootropikler, antidepresanlar, antipsikotikler) herhangi bir ilaç almamış olmalarına dikkat edildi.

### 2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan hastalar ve yakınlarına çalışmaya alınmadan önce uygulanacak ilaç ve işlem-

\* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastanın ya da hasta ile yeterli iletişim kurulamamışsa hasta yakınlarının yazılı ve sözlü onayı alındı.

Yukarıda tanımlanan incelemeler ile erken ya da orta evre Alzheimer hastalığı tanısı alan 5 hastaya ilaç başlanmadan bir gün önce;

- Bilişsel düzeyi belirlemek için MMSE,
- Davranışsal semptomların düzeyini belirlemek için BEHAVE - AD,
- Kantitatif analizde kullanılmak üzere yukarıda tanımlanan biçimde EEG çekimleri uygulandı.

Hastaların ilacı ilk kez kullanacak olmaları yanında, çalışmada tüm hastalarda aynı doz ilaç kullanılmasının sonuçları değerlendirmeyi kolaylaştıracağı ve düşük doz kullanımın çalışmaya uyumu etkileyecek olası yan etkileri olabildiğince azaltacağı düşünülerek tüm hastalarda çalışma süresince 5 mg/gün donepezil kullanımı planlandı.

Donepezil hidroklorürün 5 mg'lık ilk dozu hastaların tümünde hastanede verilerek ilacın uygulanması hastaya ya da hastayı sürekli kontrol edebilen bir yakınına anlatıldı. İlacın evde güvenli olarak saklanması, 28 günlük süre içinde evde çalışma protokolüne göre verilmesi, yan etkilerin takibi ve gerekli hallerde hekime bilgi verilmesi sorumluluğu hasta yakınına verildi.

Belirlenen süre (28 gün) sonunda ilacını her gün düzenli olarak almış olan hastalar yeniden değerlendirilmeye alındı. Bu hastalarda yeniden,

- Bilişsel düzeyi belirlemek için MMSE,
- Davranışsal semptomların düzeyini belirlemek için BEHAVE - AD,
- Kantitatif analizde kullanılmak üzere yukarıda tanımlanan biçimde EEG çekimleri uygulandı.

Daha sonra, aşağıdaki tanımlara göre seçilen elektrodlardan kaydedilen traselerde, ilaç kullanımı sonrasındaki EEG'de elde edilen spektral değerlerden ilaç öncesi EEG'de elde edilen spektral değerler çıkarılarak spektral fark değerleri bulundu.

1. Bilişsel durum değişimini değerlendirmek için temporal lobu temsil eden F7 ve T3 elektrodlarından elde edilen spektral fark değeri hesaplandı ve ilaç sonrası ve öncesi MMSE skorları arasındaki fark ile karşılaştırıldı.

2. Davranışsal semptomlardaki değişimi değerlendirmek için frontal lobu temsil eden Fp1, F3, Fz elektrodlarından elde edilen spektral fark değeri hesaplandı ve ilaç sonrası ve öncesi BEHAVE - AD skorları arasındaki fark ile karşılaştırıldı.

Bu karşılaştırmalar donepezilin bilişsel işlevler ve davranışlar üzerindeki etkinliğiyle KEEG sonuçlarının ilişkisinin araştırılması için kullanıldı.

### 3. EEG Sistemi, Kayıt ve İnceleme Yöntemi

EEG çekimleri Stellate System firmasının Harmonie dijital EEG cihazı ile yapıldı. Cihazın amplifikatörünün EEG kanallarının frekans aralığı 0.5 Hz-70 Hz ve kazancı 4000'dir. Sayısallaştırmanın yapıldığı ADC aşağıdaki konfigürasyonda kullanıldı.

- Örnekleme hızı: 200 örnek/saniye (sample/second),
- Voltaj aralığı:  $\pm 5$  Volt,
- Örnekleme çözünürlüğü: 12 bit (4096 aralık).

Amplifikatör kazancı, voltaj aralığı ve örnekleme çözünürlüğü değerlerinin kullanılarak hesaplandığında, EEG sinyalleri  $10 \text{ volt} / 4000 / 4096 = 0.61 \mu\text{V}$  çözünürlükle sayısallaştırılmıştır. Windows'95 işletim sisteminde çalışan Harmonie yazılımının hasta veritabanına hastalar ve EEG çekimleri kaydedildi. Spektral analizi Sensa yazılımı kullanılarak yapıldı. Tüm hesaplamalar ve sonuçlarının raporları ve grafikleri aynı hasta veritabanının içine kaydedildi. Gereken çıkışlar ya doğrudan Sensa yazılımından yazıcıya bastırıldı veya diğer Windows'95 uygulama yazılımlarına aktarıldı.

Çalışmaya alınan her hasta ve yakını ile önceden görüşülerek hastanın saçı temiz, karnı tok ve uykusunu almış olarak bir refakatçi eşliğinde EEG çekimine gelmesi söylendi. EEG çekimleri hastaların tümünde aynı cihazda, aynı ortamda, bir doktor ve bir EEG teknisyeninden oluşan aynı ekip ile gerçekleştirildi.

Ag Cl kaplı "cup" elektrodlar iletken özellikli EEG pastası kullanılarak uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi. Hastaların çekim sırasında uyuyup uyumadıkları gözle ve EEG takibiyle izlendi. Sürekli uyanık kalmaları sağlandı. Değerlendirmeye alınacak yeterli sayıda artefaktsız bölüm

elde edebilmek için istirahat halindeyken gözler kapalı olarak ortalama 7 dakika çekim uygulandı.

EEG traseleri çekim sonrasında değerlendirmeye alındı. Spektral analizde yalnızca sol hemisfere ait kayıtlar kullanıldı (Yener 1994). KEEG değerlendirilmesi için sadece ilaç öncesi ve sonrasındaki gözler kapalı istirahat durumunda kaydedilen traseler dikkate alındı. Bu traselerden "ortak referans montajında" ki (tüm elektrodların değerlerinin toplanıp elektrod sayısına bölünerek ortak referansın saptandığı) artefaktsız olduğu görülen alanlar seçildi.

Yukarıda anlatılan ölçütlere göre hastaların EEG'lerinden seçilmiş artefaktsız bölümler 2.5 saniye süreli dilimciklerden en az 50 dilimcik olacak uzunlukta idi. Seçilen her dilimciğin amplitüd ve güç spektrası FFT algoritması ile hesaplandı ve her elektrot için olan dilimciklerin spektralarının ortalaması alındı. Böylece her çekimde kayıtlanan 19 elektrod bölgesi için ayrı ayrı ortalama amplitüd ve güç spektraları bulunmuş oldu. Kullanılan örnekleme hızı (200 Hz) ve seçilen dilimcik süresine (2.5 saniye) bağlı olarak spektral analiz için frekans çözünürlüğü 0.39 Hz oldu. Hesaplanmış olan mutlak amplitüd spektralarını, tüm frekanslardaki toplam değere bölerek normalize ettik ve görel amplitüd spektra fonksiyonunu elde ettik. Böylece hastaların ilk ve ikinci çekimleri arasındaki, serebral olmayan nedenlerden kaynaklanan amplitüd farklılıklarının etkisini ortadan kaldırdık.

Görel amplitüd spektralar incelendiğinde 1.56 Hz altında kalan bölümü artefakt olarak değerlendirildi ve hesaplamalara dahil edilmedi. Üst frekans olarak 19.92 Hz yeterli görülerek seçildi. Spektranın frekans çözünürlüğü 0.39 Hz olduğu için frekans bantları delta (1.56 Hz-3.91 Hz), teta (4.3 Hz-7.42 Hz), alfa (7.81 Hz-14.06 Hz), beta (14.45 Hz-19.92 Hz) olarak tanımlandı. Her frekans bandı için görel bant amplitüd değerleri o aralıktaki değerlerin toplamı alınarak bulundu.

Bellek bozukluğunun ön planda olduğu bilişsel işlevlerle ilgili olarak değerlendirilmesi amaçlanan anatomik lokalizasyona (temporal lob) uygun olarak F7 ve T3 elektrodları seçildi. Her iki elektrodun görel bant amplitüd değerlerinin ortalaması (F7+T3/2) alınarak temporal lob aktivitesini temsil eden değerler elde edildi.

Davranışsal semptomlar ile ilgili olarak değerlendirilmesi amaçlanan anatomik lokalizasyona (frontal lob) uygun olarak Fp1, F3, Fz elektrodları seçildi. Üç elektrodun görel bant amplitüd değerlerinin ortalaması (Fp1+F3+Fz/3) alınarak frontal lob aktivitesini temsil eden görel bant amplitüd değerleri bulundu.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 68 ile 78 yaşları arasındaki 2'si erkek 3'ü kadın 5 hastanın yaş ortalaması 73'tü. Bir hasta ortaokul mezunu, ikisi ilkokul mezunu ve iki hasta sadece okur-yazardı. Tüm hastalar sağ ellerini dominant kullanıyorlardı.

Hastaların çalışma öncesinde ortalama MMSE skoru 18 (13 ile 24 arasında), ortalama BEHAVE - AD skoru 6.8 (0 ile 19 arasında) bulundu. Çalışma sonrasında ortalama skorlar, sırasıyla, 20.4 (16 ile 23 arasında) ve 5.4 (0 ile 19 arasında) oldu.

Hastaların başlangıçtaki ve 28 günlük 5 mg/gün oral donepezil uygulaması sonrasındaki bilişsel durumları (MMSE skorları) Tablo 1'de, davranışsal semptomları (BEHAVE - AD skorları) Tablo 2'de gösterilmiştir. MMSE skorlarında artış bilişsel durumda düzelmeyi, BEHAVE - AD skorlarındaki azalma davranışsal düzelmeyi tanımlamaktadır.

Bu değerlendirmelere göre;

- 5 hastanın 4'ünde MMSE skorlarında 3 ile 5 puan arasında (ortalama 3.25) artış olmuştur. Bir hastada 1 puanlık düşüş (bilişsel hafif kötüleşme) görülmüştür. Dört hastada bilişsel durumda 28 günlük donepezil tedavisi sonrasında düzelmeye ortaya çıkmıştır.
- 5 hastanın 2'si 28 günlük donepezil tedavisin-

**Tablo 1. Hastaların başlangıçta ve 5 mg/gün donepezil kullanımından sonra (28. gün) MMSE skorları**

	MMSE	
	0. gün	28. gün
A.U	19	18
M.K	18	23
M.Ö	16	18
N.K	13	16
R.Y	24	27

**Tablo 2. Hastaların başlangıçta ve 5 mg/gün donepezil kullanımından sonra (28. Gün) BEHAVE - AD skorları**

	BEHAVE - AD	
	0. gün	28. gün
A.U	4	4
M.K	5	2
M.Ö	0	0
N.K	19	19
R.Y	6	2

den klinik olarak davranışsal semptomlar açısından yararlanmıştır. Bu hastalarda BEHAVE - AD skorlarında 3 ve 4 puanlık düşüş (ortalama 3.5) olmuştur.

- 3 hastada ise BEHAVE-AD skorları aynı kalmış, hiç bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak bu hastalardan birinde bazal skor zaten sıfırdır.

Hastaların başlangıçta ve 28. günde kayıtlanan EEG'lerinde, yukarıda tanımlanan biçimde elde edilen F7 ve T3 elektrodlarına ait (bilişsel durumu temsil eden) ortalama rölatif spektral güç değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Aynı biçimde Fp1, F3, Fz elektrodlarına ait

(davranışsal durumu temsil eden) ortalama rölatif spektral güç değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

İlgili anatomik lokalizasyonlardan elde edilen spektral güç değerlerinin değişimi 28. gün çekimindeki değerden başlangıç değeri çıkarılarak ifade edildi. Pozitif fark ilgili banttaki rölatif spektral güç artışını negatif fark azalmayı gösteriyordu.

Yavaş bantlar için (delta ve teta) rölatif spektral güçte azalma ile hızlı bantlar için (beta, alfa) rölatif spektral güçte artma bilişsel/davranışsal düzelme anlamında yorumlandı.

Hesaplanan bu fark değerleri F7 - T3 elektrodları için MMSE skorlarının farkları ile birlikte Tablo 5'de, Fp1, F3, Fz elektrodları için BEHAVE - AD skorlarının farkları ile birlikte Tablo 6'da gösterilmiştir.

MMSE skorlarının değişimi ile temporal bölgeye ait rölatif spektral güç değişimlerinin ilişkisinin yorumlanması:

Delta bandı için:

- Üç hastada güç spektrasının delta bandında azalma izlenirken, bu hastaların 2'sinde bununla paralel olarak MMSE skorlarında yükselme olmuştur.
- İki hastada güç spektrasının delta bandında

**Tablo 3. F7 - T3 elektrodlarının ortalamaları için başlangıç ve 28. günlerde tüm band aralıklarının rölatif spektral güç değerleri**

	A U		M K		M Ö		N K		R Y	
	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün
Delta	30.52	29.10	34.71	32.34	26.54	23.87	46.74	42.57	29.56	25.55
Teta	28.25	29.90	41.53	43.24	43.06	41.39	33.71	30.12	47.72	44.94
Alfa	31.75	32.82	19.56	20.40	22.95	28.99	15.69	22.35	19.58	23.63
Beta	9.47	8.17	4.20	4.01	7.46	5.75	3.86	4.97	3.14	5.88

**Tablo 4. Fp1, F3, Fz elektrodlarının ortalamaları için başlangıç ve 28. günlerde tüm band aralıklarının rölatif spektral güç değerleri**

	A U		M K		M Ö		N K		R Y	
	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün	0. gün	28. gün
Delta	27.48	29.16	29.44	24.56	48.61	36.58	55.60	52.50	42.16	40.50
Teta	23.71	28.20	31.23	30.86	36.60	42.94	29.02	32.11	39.52	33.94
Alfa	35.48	28.35	33.72	37.45	12.23	15.96	12.87	12.47	15.65	21.07
Beta	13.32	14.29	5.61	7.13	2.56	4.52	2.52	2.92	2.66	4.49

**Tablo 5. Başlangıç ve tedavi sonrası F7-T3 elektrodlarında rölatif spektral farklar ve MMSE fark skorları**

	A U	M K	M Ö	N K	R Y
<b>MMSE</b>	<b>-1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
DELTA	-1.42	-2.37	22.07	-17.72	12.60
TETA	1.65	1.72	-6.45	-20.85	-8.20
ALFA	1.07	0.84	-10.72	-13.17	-3.93
BETA	-1.30	-0.19	-4.90	-3.86	-0.47

**Tablo 6. Başlangıç ve tedavi sonrası Fp1, F3, Fz elektrodlarında rölatif spektral farklar ve BEHAVE - AD fark skorları**

	A U	M K	M Ö	N K	R Y
<b>BEHAVE-AD</b>	<b>0</b>	<b>-3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>-4</b>
DELTA	1.68	-4.88	12.70	-10.46	14.94
TETA	4.49	-0.37	1.55	-17.65	-11.00
ALFA	-7.13	3.73	-13.02	-19.42	-2.56
BETA	0.97	1.52	-1.23	-4.97	-1.39

artma izlenirken bunların ikisinde de MMSE skoru yükselmiştir.

- Sonuç olarak, 5 hastanın 2'sinde klinik düzelme ile aynı yönde güç spektrasının delta bandında azalma olmuş, 3'ünde ters ilişkili sonuç alınmıştır.

Teta bandı için:

- Üç hastada güç spektrasının teta bandında azalma izlenirken, bu hastaların 3'ünde de paralel olarak MMSE skorlarında yükselme olmuştur.
- İki hastada güç spektrasında teta bandında artma izlenirken, bu hastalardan birinde MMSE skoru uyumlu biçimde düşmüş, diğerinde ise yükselmiştir.
- Özet olarak, 5 hastanın 4'ünde MMSE skorlarındaki değişim ile güç spektasının teta bandındaki değişim arasında uyumlu sonuç alınmıştır.

Alfa bandı için:

- Üç hastada güç spektrasının alfa bandında azalma izlenirken, bu hastaların 3'ünde de MMSE skorlarında yükselme izlenmiştir.
- İki hastada güç spektrasında alfa bandında artma izlenmiş, bunların birinin MMSE skoru yükselmiş, diğerinin düşmüştür.
- Beş hastanın 1'inde klinik düzelme ile aynı

yönde, güç spektrasının alfa bandında artma olmuş, ancak 4'ünde ters ilişkili sonuç alınmıştır.

Beta bandı için:

- Beş hastanın tümünde güç spektrasının beta bandında azalma izlenirken, bu hastaların 4'ünde MMSE skoru yükselmiş, 1 hastada MMSE skoru düşmüştür.
- Hastaların tümünde klinik tablodan bağımsız olarak güç spektrasının beta bandında azalma izlenmiştir.

BEHAVE-AD skorlarının değişimi ile frontal bölgeye ait rölatif spektral güç değişimlerinin ilişkisinin yorumlanması:

Delta bandında:

- İki hastada güç spektrasının delta bandında azalma izlenirken, bu hastaların birinde bununla paralel BEHAVE-AD skorlarında düşme izlenmiş, diğerinde ise BEHAVE-AD skorunda değişiklik olmamıştır.
- Üç hastada güç spektrasının delta bandında artma izlenirken, hastaların her ikisinde BEHAVE - AD skoru aynı kalmış, birinde ters olarak düşmüştür.
- Özet olarak, hastalarda klinik durum ile güç

spektrasının delta bandındaki değişiklikler arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Teta bandında:

- Üç hastada güç spektrasının teta bandında azalma izlenirken, bu hastaların yalnızca birinde bununla ilişkili olarak klinik düzelmeyi gösterir biçimde BEHAVE - AD skorlarının düştüğü, diğerlerinde ise değişmediği izlenmiştir.
- İki hastada güç spektrasının teta bandında artma izlenmiş, bu hastaların ikisinde de BEHAVE - AD skoru değişiklik göstermemiştir.
- Özet olarak, hastalarda klinik durum ile güç spektrasının teta bandındaki değişiklikler arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Beta bandında:

- Üç hastada güç spektrasının teta bandında azalma izlenirken, bu hastaların tümünde BEHAVE - AD skorlarının değişmediği görülmüştür.
- İki hastada güç spektrasının teta bandında artma olmuş, bu hastaların birinde BEHAVE - AD skoru uyumlu olarak düşerken, diğerinde değişmemiştir.
- Özet olarak, 5 hastanın 4'ünde BEHAVE - AD skorlarındaki değişimle güç spektrasının beta bandındaki değişim arasında uyumlu sonuç alınmıştır.

Alfa bandında:

- Dört hastada güç spektrasının alfa bandında azalma izlenmiş, bu hastaların 3'ünde de BEHAVE - AD skorları aynı kalırken, birinde ters olarak düştüğü görülmüştür.
- 1 hastada güç spektrasının alfa bandında artma izlenmiş, bu hastanın da uyumlu olarak BEHAVE - AD skoru düşmüştür.
- 5 hastanın 1'inde klinik düzelme ile aynı yönde güç spektrasının alfa bandında artma olmuş, BEHAVE - AD skorları aynı kalan (klinik düzelme izlenmeyen) 3 hastada da yine ilişkili olabilecek bir biçimde güç spektrasının alfa bandında azalma saptanmıştır.

#### **Sonuç olarak:**

- Donepezil kullanımı ile hastaların büyük bölümünün bilişsel durumunda düzelme izlenmiştir.

• Donepezilin davranışsal semptomlar üzerindeki etkisi ise daha ılımlıdır.

- MMSE skorlarındaki düzelme ya da bozulma ile (bilişsel işlevlerle) en iyi ilişki temporal bölgedeki güç spektrasının teta bandındaki değişiklikler arasında olmuştur.
- MMSE skorlarındaki düzelmeye rağmen güç spektrasının beta bandında azalma devam etmektedir.
- Delta ve alfa bantları için temporal alan kayıtları ile bilişsel işlevlerin değişimini gösteren MMSE skorları arasında net bir ilişki saptanmamıştır.
- Frontal bölge kayıtlarında, güç spektrasının delta ve teta bandındaki değişiklikleri ile BEHAVE - AD skorları arasında net bir ilişki saptanmamıştır.
- Güç spektrasının beta ve alfa bantlarındaki değişikliklerle BEHAVE - AD skorları arasında ise oldukça yakın bir bağlantı var gibi görünmektedir.

#### **TARTIŞMA**

Becker'in 1991'de Alzheimer hastalığında bazı semptomların serebral korteks ve bazal önbeyinde kolinerjik aktivitenin azalmasına bağlı olduğunu bildirmesinden sonra merkezi sinir sisteminde kolinerjik aktiviteyi arttırmaya yönelik ilaçlar geliştirilmeye başlanmıştır.

Alzheimer hastalığında bilişsel bozuklukların düzeltilmesi amacıyla yönelik olarak geliştirilen son kuşak AChE inhibitörlerinden biri donepezildir. Daha önce sözünü ettiğimiz birçok çalışmada bu ilacın bilişsel işlevlerin düzeltilmesinde ya da demansın ilerlemesinin önlenmesi/yavaşlatılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Rogers ve ark. 1998, Rogers ve ark. 1996, Rogers ve Friedhoff 1998). Bu çalışmaya alınan 5 hastanın 4'ünde 28 gün süreyle 5 mg/gün donepezil tedavisinin sonucunda bilişsel işlevleri gösteren MMSE skorlarında 3 ile 5 puan arasında bir düzelme olmuştur. Bu sonuç literatürdekilere benzer bir sonuçtur (Franko-Maside ve ark. 1994).

Alzheimer hastalığında bilişsel işlevlerde bozulmanın yanında davranışsal semptomlar da ortaya çıkar ve kolinerjik eksiklik bilişsel alan yanında hastaların nöropsikiyatrik semptomlarının etiyolojisinde de rol oynar. AChE inhibitörleri AH'nin bilişsel olmayan, davranışsal semptomların kont-

rolünde de etkili olabilir. Henüz yeterince çalışılmamış olmasına karşın ilk veriler donepezilin davranışsal semptomların kontrolünde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yirmi bir hasta üzerinde yapılan Pettenati'nin bir çalışmasında, tüm hastalarda başlangıçta ve tedaviden 2 ay sonra bilişsel işlevler, davranışsal semptomlar ve otonomi düzeyi değerlendirilmiş, bilişsel işlevlerde ve davranışsal semptomlarda anlamlı düzelme olduğu, ancak otonomi düzeyinin stabil kaldığı görülmüştür.

Benzer biçimde bizim hastalarımızda da 2 hastada davranış skalasında 3 ve 4 puanlık azalmalar saptanmıştır. Bu veriler AH'de donepezilin doğrudan etkilediği bilişsel olmayan davranışsal semptomların kolinerjik eksikliğe bağlı olduğu hipotezini desteklemektedir.

Burada önemli olan problemlerden birisi de AChE inhibitörleriyle saptanan bu klinik etkinliğin EEG dalgaları gibi beyindeki çeşitli fizyolojik değişkenler tarafından da yansıtılıp yansıtılmadığının araştırılmasıdır. Beynin işlevsel/organik durumunu gösteren böyle bir fizyolojik yöntem;

- İlacın etkinliğinin salt replasman tedavisi düzeyinde kalıp kalmadığı (yani hastalığın patolojik açıdan seyrini değiştirip değiştirmediği) konusunda ipuçları sağlayabilir.
- İlacın herhangi bir hasta için yüksek doz tedaviden yarar görülüp görülmeyeceği konusunda doğrudan fikir verebilir.
- Henüz elimizde bu ilaçların etkinliğine ilişkin yeterli verinin olmadığı, klinik değerlendirme skalalarının da yetersiz olduğu Alzheimer hastalığının ileri dönemlerinde ilacın etkinliğinin var olup olmadığını araştırmak için de bir olanak sağlayabilir.

Bilindiği gibi beyin bölgesel kan akımı ve glukoz metabolizması izlenebilen fizyolojik değişkenlerden bazılarıdır. Donepezil etkinliği için bu amaçla yapılmış bölgesel beyin kan akımı, glukoz metabolizmasını değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır.

Nakano ve arkadaşlarının (1998) bir çalışmasında 2 Alzheimer hastasına 5 mg/gün dozda 30 hafta süreyle donepezil uygulanmış, 4, 8, 12, 24 haftalarda CDR ve MMSE skorlarında sürekli düzelme

saptanmış, 30. hafta sonunda 99 m Tc-ECD SPECT ile ortalama bölgesel serebral kan akımında hafif ölçüde artma izlenmiş, temporoparietal alanda bu artış orta düzeyde (%10-20) gerçekleşmiştir.

Ancak Gorris ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir başka çalışmada 5 Alzheimer hastasında 2[18F]-fluoro-2-D glucose ile yapılan PET incelemeleriyle başlangıçta ve dört haftalık ve üç aylık donepezil kullanımı sonrasında glukozun bölgesel serebral metabolik hızı ölçülmüş, başlangıç değerlerine göre anlamlı bir artış ya da azalma saptanmamıştır. Gorris'in yorumuna göre, serebral glukoz metabolizma hızındaki artış gibi fizyolojik parametreler hastalarda donepezile bağlı bilişsel iyileşmeyle doğrudan bir ilişki göstermeyebilir.

Çalışmalar belki de henüz yeterli sayıda olmasalar da, kan akımı, glukoz metabolizması ölçümü gibi fizyolojik parametreler ile donepezilin klinik etkinliği arasında çok belirgin bir ilişki ortaya konmamıştır. Ayrıca bu tür (PET gibi) teknikler geniş hasta gruplarında klinik uygulamaya çok uygun yöntemler değildir.

Alzheimer hastalığının klinik gidişinin izlenmesinde beyin bölgesel kan akımı ve glukoz metabolizması çalışmalarına göre KEEG'nin daha duyarlı olduğunu düşündüren araştırmalar mevcuttur. Szelies ve arkadaşlarının 1994'te yayınlanan bir çalışmasında ılımlı-orta demansın sınıflamasındaki duyarlılık açısından bölgesel glukoz metabolizmasını ölçen PET ile KEEG karşılaştırılmıştır. Kesin Alzheimer tanısı alan 24 hasta, vasküler demanslı 19 hasta ve yaş karşılaştırmalı 15 kontrolde KEEG ve PET verileri analiz edilmiş, PET sonuçlarının hasta gruplarında ve kontrollerde belirleyici özellik göstermediği, buna karşın KEEG değişikliklerinin her bir grubun kendi içinde sınıflaması için bile daha anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Demanslı hastalarla normal kontroller arasındaki en anlamlı farklılık güç spektrasının teta bandında ortaya çıkmıştır.

Prichep ve arkadaşlarının (1994), ileri yaştaki normal kişilerde, ılımlı bilişsel bozulması olanlarda, hafif düzeyden bir dereceye kadar ciddi düzeye kadar Alzheimer'lı hastalarda (Global Deterioration Scale- GDS- ile belirlenen) yapılan KEEG çalışmasında, EEG'nin bilişsel bozulmanın dere-

cesini belirlemede duyarlı olduğunu bildirmişler. Bu araştırmacılar özellikle teta bandının absöüt ve rölatif gücünün anlamlı farklılık gösterdiğini, bilişsel bozukluğun ileri dönemlerinde ise delta artışının anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Soininen ve arkadaşlarınca (1991) yapılan bir çalışmada Alzheimer'li 24 hastada 3 yıllık EEG takibi sonuçları bildirilmiştir. Hastalarda 3 yıllık izleme EEG'lerde yavaşlama gözlenmiş ancak EEG değişikliklerinin tüm hastalarda da eşit olmadığı görülmüştür. Hastaların yarısında başlangıçta T6-O2 derivasyonlarında EEG normal veya hafif anormal bulunmuş ve bu farklılık ilk 1 yıl boyunca stabil kalmıştır. Ancak 3. yılda sadece 2 hastada EEG'si hala normal ve demans düzeyi ise hafif düzeyde kalmış ve bunların olasılıkla Alzheimer'in yavaş progresyon gösteren bir alt grubu olduğu düşünülmüştür. Hastaların bazılarında yoğun bakıma ihtiyaç duyulmuş ve bunlardan bazıları kaybedilmiş. Bu hastalarda EEG yavaşlaması ve özellikle güç spektrasında absöüt teta bandının 3. yıldaki kötü sonuç için bir ön gösterge olduğu ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmalar göstermektedir ki KEEG takipleri Alzheimerde klinik gidiş ile oldukça yakın bir korelasyon göstermektedir. Alzheimerin klinik progresyonu ile özellikle korele olan KEEG parametresinin teta frekansındaki değişimler olduğu ve takipde teta bandındaki değişikliklerin önemli olduğu izlenmektedir (Claus ve ark. 1998, Pritchep ve ark. 1994, Soinen ve ark. 1991). Gerçekten de bizim çalıştığımız hastalarda da en önemli parametre teta bandı değişikliği olmuştur. Biz davranışsal değişiklikler için frontal alan alfa bandı güç spektrasındaki değişimleri de beta bandına benzer özellikte bulduk. Ancak literatürde bu bulguyu destekleyen bir yayına rastlamadık. Bu durum ilaç kullanımının bir sonucu olabilir, yine de sonraki araştırmalarda bu yönden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Diğer bir bulgumuz temporal alan kayıtlarında tüm hastalarda MMSE skorlarından bağımsız olarak güç spektrasının beta bandındaki azalma olmuştur. Benzer bir bulguyu Jelic ve arkadaşları da (1998) bildirmişlerdir. Bu bulgunun (yavaş dalga aktivitesinde artış ve beta frekansında azalma) Alzheimer hastalığının seyri sırasında ortaya çıkan KEEG değişiklikleri olduğu, tedavi çalışmalarında

yavaş dalga aktiviteleriyle ilgili kriterlerde düzelmeler saptanırken beta frekansındaki azalmanın devam ettiğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında beta azalmasının altta yatan patolojiye ait olması nedeniyle, semptomatik tedaviyle elde edilen iyilik haline rağmen hücresel dejenerasyonun devam etmesi nedeniyle bu azalmanın önlenemediği ileri sürülmüştür. Ancak beta frekansındaki azalmanın altta yatan patolojik sürece bağlı olduğu düşüncesini desteklemeyen, bir ilacın kısa ya da uzun süreli verilmesinden sonra hücre dejenerasyonu olmamasına karşın KEEG güç spektrasında değişiklik olabileceğini gösteren başka çalışmalar da bildirilmiştir.

Örneğin; serbest hareket eden genç sıçanlara implante edilmiş olan kortikal bilateral kayıt elektrodları ile morfinin kısa sürede (bilişsel etkilere tolerans sırasında ve yoksunlukta) ve uzun sürede (tedaviden 3, 6, 9 ve 12 ay sonra) ortalama total spektral güç ve band dağılımı üzerine etkileri çalışılmıştır. Bir ay süreyle dozu artırılarak günlük morfin uygulaması yapılmış ve her doz değişiminde 2 saat süreyle EEG kaydı izlenmiştir. Günlük 20, 50 ve 100 mg/kg tedaviden sonra ortalama total spektral güçte artış izlenmiş, bununla birlikte tolerans gelişimine işaret edecek biçimde 100 mg dozda 50 mg ile elde edileden daha az artış görülmüş ve en üst dozda değişiklik görülmemiştir. Bu değişim 100 mg dozda güç spektrasının delta bandında rölatif artış ve teta ve alfa bandlarında rölatif azalma biçiminde olmuştur. Morfinin son günü ile yoksunluğun ilk 3 gününde delta ve beta bantlarında anlamlı artış ve teta ve alfa bantlarında azalma ile birlikte giden ortalama total spektral güçte progressif azalma izlenmiştir. Bununla birlikte, 3, 6, 9 ve 12. aylardan sonra uzun süreli EEG aktivitesinde ve hipokampusun pramidal hücrelerinin sayımında herhangi bir patolojik bulgu gösterilememiştir (Sala ve ark. 1995).

Başka bir çalışmada Alzheimer'lı ve normal yaşlılarda beyin atrofisinin hacimsel değerlerinin değişimi, bu değerlerin yaş ve bilişsel performansla ilişkisi, Alzheimer'lılar ve normal yaşlılar arasında absöüt EEG güç spektrası farklılıkları, EEG gücünün yaş ve bilişsel performansla ilişkisi ve EEG ve beyin hacmi verileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada Alzheimer tanısı almış 84 hasta ve yaş uyumlu demans olmayan normal

kontroller incelenmiştir. Hacimsel değerlerin istatistiksel karşılaştırması için intrakranyal beyin omurilik sıvısı boşlukları, total intrakranyal volüm içinde yüzde olarak belirlenmiştir. Alzheimer'lı hastalarda ve normal gruplarda absöüt band güç değerlerinin logaritmik transferi ile klinik ve volümetrik bulgular karşılaştırılmıştır. Alzheimer'lılarda total intrakranyal BOS mesafesi ve her iki lateral ventrikül, 3. ventrikül, anterior, lateral ve posterior fissürler normal gruba göre anlamlı derecede genişlemiş bulunmuştur. Normal yaşlılarda BOS mesafesi yaş ile uyumlu olmuş, buna karşın Alzheimer grubunda hem yaş hem de bilişsel durumla ayırt edici bir ilişki göstermiştir. Alzheimer'lı hastalarda absöüt delta veya teta gücü tüm lokalizasyonlarda anlamlı düzeyde yüksek ve bu farklılıklar bilişsel durumla anlamlı düzeyde ilişkili olmuştur (Forstl ve ark. 1996).

Literatürde Alzheimer hastalığına tedavi yaklaşımlarının izlenmesinde KEEG kullanımına ilişkin az sayıda bildiri bulunmaktadır. Tedavide AChE inhibitörlerinin denenmesinden önceki dönemde Alzheimer hastalığında bilişsel bozulmalar üzerine etkili olmak amacı ile denenmiş olan bir yaklaşım ise asetilkolin prekürsörlerinin uygulanması olmuştur. Franco-Maside ve arkadaşlarının (1994) beyin fosfolipid metabolizmasına katılan "CDP kolin" ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada kolinerjik aktivite, bilişsel performans ve KEEG ilişkisi incelenmiştir. Alzheimer tanısı almış 19 hastada 30 gün süreyle günde 1000 mg CDP kolin verilerek, KEEG değişiklikleri incelenmiş, sonuçta F4, F8, T4 elektrodlarında teta bandında azalma olmuş, ancak hiç bir frekansın rölatif bant güç değerlerinde değişiklik görülmemiştir.

Literatürde AChE inhibitörlerinin bir önceki kuşağını temsil eden takrin ile yapılmış bir kaç çalışma da bulunmaktadır. KEEG'nin AChE inhibitörlerinin tedavi etkinliğinin gösterilmesinde potansiyel yararlı bir araç olduğunu düşündüren bir çalışma gerçekleştiren Jelic ve arkadaşları uzun süreli takrin tedavisi sırasında EEG değişikliklerinin profilini belirlemek için 15 Alzheimer hastasına tolere edebildikleri optimal dozda takrin vererek 12 ay izlemişlerdir. Üç ay sonra teta bandının global alan gücü (Global Field Power, GFP) anlamlı düzeyde azalmış, 6 ay sonra teta ve delta GFP azalmıştır. Teta GFP 12 ay sonra başlangıca göre

hala düşük, aynı zamanda beta 1 ve beta 2 hızlı frekansların GFP'lerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen referans grupta (n=10) 12 ay sonra GFP'de anlamlı bir değişiklik olmamış, ancak teta aktivitesinin jeneratörleri posterior bölgeye doğru anlamlı bir kayma göstermiştir. Bu bulguların (AChE inhibitörleriyle uzun süreli tedavide hızlı EEG frekanslarında yavaşlamanın) tedavinin kötüye gidişi için erken dönemde bir gösterge olabileceği fikrini desteklediği sonucuna varılmıştır (Jelic ve ark. 1998).

Bir başka çalışmada Perryman ve Fitten (1991) çift kör lecithin ve takrin çalışmasında KEEG ve takrin kullanımıyla ilişkili bilişsel performans arasında anlamlı bağıntı olduğunu bildirmişlerdir.

Kolinerjik aktiviteyi azaltan skopolamin ile yapılan bir çalışmada Alzheimer'lı hastalarda ve yaş karşılaştırmalı normallerde tek doz akut IV skopolamin uygulamasını takiben KEEG gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Alzheimer'lı 11 hastada ve 8 sağlıklı normalde başlangıçta ve 0.5 mg skopolamin veya plasebo uygulamasından sonra çift kör olarak KEEG uygulanmıştır. Alzheimer hastalarında başlangıçta absöüt ve rölatif alfa ve artmış absöüt ve rölatif teta amplitüdüleri anlamlı derecede azalmışken, her iki grupta skopolamin alımını takiben absöüt ve rölatif alfa değerleri azalmış ve absöüt ve rölatif delta aktiviteleri artmıştır. Alfa aktivitesinde azalma kontrollerde anlamlı bulunmuş, Alzheimer'lı grupta istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Skopolamin kontrol grubunda ve Alzheimer'lı hastalarda delta amplitüd farklılıklarının değişimini etkilememiştir. Bu da olasılıkla Alzheimer'da azalmış kolinerjik aktiviteyi yansıtmaktadır (Neufeld ve ark. 1994).

Hafif düzeyde demansı olan 3 Alzheimer hastasında uzun süreli takrin ile yapılan bir başka çalışmanın sonuçları da benzer şeyleri düşündürmektedir. MMSE skorları 24-30 arasında olan ve en az bir apolipoprotein E epsilon 4 alleli taşıyan 3 hastaya günlük 80 ve 160 mg dozlarda 13-31 ay süreyle takrin verilmiştir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) plazma ile karşılaştırıldığında genellikle düşük takrin konsantrasyonu gözlenmiş, BOS'daki asetilkolinesteraz aktivitesinde uzun süreli takrin tedavisini takiben artma eğilimi görülmüş, buna karşın butirilkolinesteraz aktivitesi azalmıştır. Tekrarlanan bilişsel testler, KEEG, serebral glukoz

metabolizmasının, nikotinik reseptörlerin ve serebral kan akımının ölçüldüğü PET ile izlenen hastalarda takrinin kısa ve uzun süreli tedavide bu parametreler üzerine pozitif etkileri olduğu görülmüştür. Nikotinik reseptörlerde (11 C-nikotin taşıyıcı ile ölçülen), serebral kan akımında, KEEG'de ve bazı bilişsel testlerde (trail making test, block design test) düzelme glukoz metabolizmasına göre takrin tedavisinin daha erken döneminde düzelme görülmüştür (tedaviye başladıktan sonraki birkaç ayda). Bu çalışmaya göre, Alzheimer'da takrinin etkisi hem doz hem de kolinesteraz inhibitör tedavinin uzunluğuyla ilişkili gibi görünmektedir (Nordberg ve ark. 1998).

Orta düzeyde etkilenmesi olan 3 Alzheimer hastasına günde 40 mg ile 160 mg arasında takrin uygulanan, Shigeta ve arkadaşlarının (1993) bir çalışmada düşük ve yüksek dozda kısa ya da uzun süre alınan takrinin EEG üzerine etkileri tanımlanmıştır. Kısa süre tedavi ile temporal ve parieto-okspital bölgelerin ortalama frekansındaki değişikliklerde farklı sonuçlar elde edilmiş, buna karşın tüm hastalarda frontal bölgede ortalama frekansda anlamlı artış saptanmıştır. Düşük doz takrin (80 mg) ile frontal bölgede EEG düzelmesi diğer bölgelere göre daha anlamlı olmuş, uzun süreli tedavide ise farklı biçimlerde EEG değişiklikleri gözlenmiştir. Erken dönemde düzelme hastada geçici olmuş ve tedavi öncesi değerlere geri dönüş görülmüştür, buna karşın kısa süreli tedaviyle belirli bir düzelme gözlenmeyen bir hastada uzun süreli tedavi ile tüm bölgelerde düzelme görülmüştür. Yüksek doz takrin ile (120-160 mg) frontal bölge yanında temporal ve parieto-okspital bölgelerdeki ortalama frekansda da belirgin düzelme izlenmiştir. Yüksek doz takrin verilmesi düşük dozlara göre daha geniş bölgeleri etkiliyor gibi görünmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakılırsa AChE inhibitörleri tedavide öncelikle frontal bölgeyi etkilemektedir. Bu da düzelmeyi temelinde olduğu düşünülen davranışsal semptom iyileşmelerini destekler niteliktedir.

Görüldüğü gibi Alzheimer'da bilişsel durumda iyileşmeye neden olduğu ileri sürülen ilaçlarla yapılan KEEG çalışmaları bizim bulgularımızla oldukça paralellik göstermektedir. Bu çalışmalardan çıkan en belirgin sonuç bizim çalışmamızda da olduğu gibi güç spektrasının teta bandındaki değişikliklerdir. Bizim çalışmamızda da, Jelic ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, Alzheimerlı hastalarda bilişsel işlevleri düzelten tedavi yaklaşımlarında erken dönem KEEG'de güç spektrasının teta bandında azalma görülmüştür.

## SONUÇ

Yeni kuşak bir AChE inhibitörü olan donepezil Alzheimer hastalığında hem bilişsel işlevlerde hem de davranışsal semptomlar üzerinde etkili olmaktadır.

KEEG Alzheimer hastalığının klinik progresyonunun ve uygulanan ilacın etkinliğinin takibinde ve erken dönemde prognoz tahmininde yararlı bir araç olabilir. Görünen odur ki, hem bilişsel işlevlerdeki hastalığın doğal sürecine bağlı değişikliklerin hem de ilaca bağlı değişikliklerin izlenmesi için KEEG'de en iyi takip parametresi güç spektrasının teta bandındaki değişim olmaktadır. Benzer biçimde, beta bandı değişimi de hastaların davranışsal tablolarındaki değişimlerle ilgili oldukça iyi bir parametre gibi görünmektedir.

Alzheimer'lı hastalarda ilaçsız takiplerde de izlenen ve yine ilaçlarla sağlanan bilişsel durum düzelmesinden bağımsız olarak azalma gösteren beta bandı amplitüdü hastalığın aslında doğal progresyonunun sürdüğüne işaret ediyor olabilir. Ancak bu durumla beyin yapısal değişiklikleri arasında net bir bağlantı kurulamamıştır.

Çalışmamıza çok küçük bir örneklem grubu alınabilmiştir. Bu nedenle bulgularımız istatistiksel analize yeterli düzeyde elvermemiştir. Klinik olarak kullanılabilir sonuçların ortaya çıkabilmesi için daha büyük örnek gruplarında yapılmış çalışmalara ve veri birikimine gereksinim vardır. Buna karşın, bu çalışmadan elde edilen veriler sonraki çalışmalar için yöntem açısından bir temel oluşturabilir.

## KAYNAKLAR

Claus JJ, Kwa VI, Teunisse S ve ark. (1998) Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(3):167-174.

Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ ve ark. (1994) Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(8):597-607.

Forstl H, Besthorn C, Sattel H ve ark. (1996) Volumetric brain changes and quantitative EEG in normal aging and Alzheimer's dementia. *Nervenarzt*, 67(1): 53-61.

Gorritz C, Schramm U ve ark. (1998) Changes in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's Disease after treatment with the acetylcholinesterase inhibitor donepezil. Dept. of Psychiatry I, JWG University of Frankfurt am Main, Heinrich-Hoffmannstr. 10, D-60528 Frankfurt am Main; Dept. of Nuclear Medicine, JWG University of Frankfurt am Main, Germany (Abstract) 6th International Conference on Alzheimer Disease.

Jelic V, Dierks T, Amberla K ve ark. (1998) Longitudinal changes in quantitative EEG during long-term tacrine treatment of patients with Alzheimer's disease (In Process Citation). *Neurosci Lett*, 25:54 (2):85-88.

Nakano N, Fukatsu R ve ark. (1998) Effect of cholinesterase inhibitor, E2020, on the regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease as measured by 99m Tc-ECD SPECT Department of Neuropsychiatry and Radiology, School of Medicine, Sapporo Medical University, S-1, W-16, Chuo-ku Sapporo 060 8543 Japan 6th International Conference on Alzheimer Disease.

Neufeld MY, Rabey MJ, Parmet Y ve ark. (1994) Effect of a single intravenous dose of scopolamine on the quantitative EEG in Alzheimer's disease patients and age-matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91:407-412.

Nordberg A, Amberla K, Shigeta M ve ark. (1998) Long-term tacrine treatment in three mild Alzheimer patients: Effects on nicotinic receptors, cerebral blood flow, glucose metabolism, EEG, and cognitive abilities. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(3):228-237.

Perryman KM, Fitten LJ (1991) Quantitative EEG during a double-blind trial of THA and lecithin in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 4(3):127-133.

Pritchard LS, John ER, Ferris SH ve ark. (1994) Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging*, 5(1):85-90.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS ve ark. (1998) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145.

Rogers SL, Friedhoff LT (1996) The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*, 7:293-303.

Rogers SL, Friedhoff LT (1998) Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 67-75.

Sala M, Leone MP, Lampugnani P ve ark. (1995) EEG power spectra and behavioral correlates in rats given chronic morphine. Lack of residual long-term EEG and neuronal changes. *Pharmacol Res*, 32(1-2):95-103.

Shigeta M, Persson A, Viitanen M ve ark. (1993) EEG regional changes during long-term treatment with tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, (Suppl);149:58-61.

Soininen H, Partanen J, Laulumaa V ve ark. (1991) Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79:342-348.

Szelies B, Mielke R, Herholz K ve ark. (1994) Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91:131-139.

Yener GG (1994) Alzheimer Hastalığı ve Frontal Lob Demansın Ayırt Edilmesinde Kantitatif EEG ve Xenon 133-SPECT ile İlişkisi Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.