

ALZHEIMER HASTALIĞI KLİNİĞİ:

KOGNİTİF SEMPTOMLAR

Gölsen BABACAN-YILDIZ

Demans en genel söylemiyle “Kişinin zihnini kaybetmesi” dir. Demans içinde çok sayıda semptom barındıran bir sendromdur ve halk arasında da “Bunama” olarak anılır.

Klinisyenler açısından bir hastaya demans diyebilmek için bazı kriterlerin karşılanması gerekir. Bunlar sırasıyla;

- Muayene sırasında hastanın bilinci mutlaka açık olmalı,
- Hastanın böyle bir tabloya neden olabilecek herhangi bir ilaç veya madde kullanmadığından emin olunmalı,
- Hastanın metabolik, biyokimyasal, hematolojik ve hormonal değerleri normal sınırlar içinde olmalı,
- Tanı anındaki bilişsel fonksiyonların düzeyi önceki bilişsel fonksiyon düzeyine göre daha aşağıda olmalı,
- Bilişsel fonksiyonlardaki bozulma hastanın fonksiyonlarını, günlük yaşam aktivitelerini ve/veya sosyal ilişkilerini bozmuş olmalı,
- En az iki bilişsel alanda bozulma olmalı ve bu bozulmalar mutlaka kalıcı olmalıdır.

Bu bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaların sinsi başlangıç ve ilerleyici bir tablo olması gerektiğini savunan bazı yazarlar da vardır ancak statik demans düşünüldüğünde bu kriterin tüm demanslar için geçerli olmayacağını belirtmek gerekir.

Demans sendromunu oluşturabilecek çok sayıda neden vardır ve en genel anlamda “Primer” ve “Sekonder” olarak iki grupta incelenebilir.

- Primer demans grubunda zihinsel fonksiyonların oluşmasını sağlayan nöronal alt yapılarda meydana gelen nörodejeneratif bir süreç varken,
- Sekonder demanslarda ise demansa neden olabilecek sistemik ve/veya nörolojik bir hastalık söz konusudur.

Primer demansların en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH) tüm demanslar içinde de en sık görülen tiptir (1).

AH’ye özgün bir biyolojik marker yoktur ve kesin tanı ancak nöropatolojik incelemeyle konabilir. Tanıda esas olan hekimin hasta ve hasta yakınından aldığı öykü, yaptığı nörolojik muayene, nöropsikolojik testler ve bazı görüntüleme yöntemleridir.

AH’nin klinik tanısı için yayınlanmış olan ve yaygın olarak kullanılan iki tanı kriteri

bulunmaktadır: DSM-IV'e (2) göre tanı kriterleri 1984'ten beri kullanılmakta olan ancak geçtiğimiz yıl içinde bazı revizyonların yapıldığı *NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)* tanı kriterleridir (3). Tanı kriterlerindeki koşullar karşılandığında klinik tabloyu DSM-IV "Alzheimer Tipi Demans", NINCDS-ADRDA ise "Muhtemel Alzheimer Hastalığı" olarak adlandırmaktadır.

AH, "Bilişsel (Kognitif)", "Davranışsal" ve "Günlük Yaşam Aktiviteleri (İşlevsellik)" olmak üzere üç kardinal alana ait semptomların görüldüğü klinik sendromdur ve sinsi başlayıp yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik ve dolayısıyla nöropsikolojik profil hastalığın anatomik yayılımına bağlı bir ilerleyiş biçimi gösterir (4). Limbik sistemde başlayan dejenerasyon nedeniyle oluşan yakın bellek bozukluğuna yavaş bir şekilde temporoparietal neokorteksin tutulumuna bağlı diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmalar eklenir (5).

"Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı"nın işlendiği kitabın bu bölümünde AH'deki bilişsel ve Günlük Yaşam Aktivite alanlarındaki bozulmalar ele alınacak üçüncü kardinal alan olan davranışsal semptomlardan ise kitabın başka bir bölümünde ele alınacaktır.

1) BİLİŞSEL SEMPTOMLAR

1.1. BELLEK

Bellek (hafıza), bir organizmanın bilgiyi depolama, saklama ve sonrasında geri çağırma yeteneğidir. Yani geçmişte yaşanan olayların (anılarının), duyu organları yoluyla kazanılan bilgilerin ve davranışların ve bunların geçmişle olan ilişkisini zihinde saklama ve gerektiğinde bilinç alanına getirilerek kullanılmasını sağlama gücüdür. Zihnin en temel işlevlerinden biri olan bellek tüm yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Belleğin sınıflandırılmasında birkaç sınıflandırma yöntemi vardır ancak genel olarak kabul edilen sınıflandırma hatırlama yeteneğinin süresine bağlıdır ve buna göre de üç tip bellekten bahsedilir. Anlık bellek veya çok yakın bellek (saniyelerden birkaç dakika öncesine kadar ki süre), yakın bellek, çalışma belleği veya kısa süreli bellek (dakikalarından saatler öncesine kadar ki süre) ve uzun süreli bellek (kısa süreli bellek ile alınan bilgilerin aylarca-yıllarca depolanması) (6). Uzun süreli bellek ise kendi içinde dünya hakkındaki genel bilgi ve kavramlara ilişkin bilgiyi içeren "semantik (anlamsal) bellek" ve belirli bir yer ve zamandaki olaylara ilişkin olan otobiyografik nitelikteki "episodik (olaysal) bellek" ve motor öğrenme becerilerini ilgilendiren "prosedürel (süreçsel) bellek olmak üzere üçe ayrılır (7).

AH denince akla ilk gelen ve amnezi olarak da bilinen bellek kaybı hastalığının

olmazsa olmaz bulgusudur ve hastalık çoğunlukla ilk olarak epizodik bellek bozukluğu ile başlar. Epizodik bellek bozukluğu temelde öğrenilen bilgiyi kayıt edememekten ileri gelir ve bunun sonucunda AH'li hasta yeni öğrenme yapamaz (8). Hastalığın başlangıcında sıklıkla eşyalarını koyduğu yerleri, az gördüğü kişilerin isimlerini, randevuları ve yapacağı işleri unutma şeklinde olan “masum” unutkanlıklar zamanla “dehşet” bir boyuta ulaşacak ve hasta kendi çocuklarının adını veya iki dakika önce yemek yediğini anımsamayacaktır. AH'li bir hastayı muayene ederken sıklıkla hasta yakınlarından gelen şu soruyla karşılaşılır. Bizim hastamız acaba “Unutkan” numarası mı yapıyor?” Çünkü hastaları yıllar öncesine ait askerlik anılarını veya ilkokuldaki öğretmeninin adını anımsamasına karşın dün akşam yediği yemeği anımsamıyordu ve bu da hastalığın mevcudiyeti konusunda tereddütlere neden olabilmektedir. Aslında hastalığın erken döneminde, uzak geçmişe ait olaylar yakın geçmişe ait olaylara kıyasla daha iyi hatırlanırken, hastalık ilerledikçe uzak bellek de bozulmaya başlar (8,9). Aslında “Ribot Kuralı” olarak da anılan bu söylemde en son öğrenilen bilginin ilk önce unutulmaya başlanması sözkonusudur (10,11).

Sosyal olaylar ve genel bilgi ile ilgili çok önceden kazanılmış bilgilerden oluşan semantik (anlamsal) bellek ise hastalığın erken evrelerinde epizodik bellek kadar etkilenmez. Ancak hastalık ilerledikçe ementik bellekte de bozulmalar başlar (12). Yeni bir bilginin kayıt edilmesinde yaşanan bozulmadan dolayı erken evrelerde hastanın aynı soruları birkaç kez tekrar etmesi şeklinde karşımıza çıkarken bu durum hastalık ilerledikçe hemen hemen hiç kayıt yapılamaz duruma gelir. Bellek kaybı sıklıkla hekime ilk başvuru nedeni olsa ve hastalık “Unutkanlık” hastalığı olarak bilinse de bazen hastalığın erken evrelerinde bellek dışı çoklu bilişsel semptomlarda da bozulmalar olabilir (13).

Unutkanım diyen bir yaşlıda dikkat edilmesi gereken en önemli konu unutkanlık nedeniyle GYA'nın etkilenip etkilenmediğinin sorgulanması ve diğer bilişsel semptomlardaki bozuklukların nöropsikolojik testlerle araştırılmasıdır. Çünkü bilindiği gibi AH olarak nitelendirilebilecek bir bilişsel bozulma tanımı gereği birden çok bilişsel bozulmayı ve hastanın GYA'ni etkileyecek düzeye ulaşmış sinsi ve ilerleyici bir bellek kusurunu içermelidir.

1.2. DİL

Genel anlamda “Dil” temeli tarihin bilinmeyen dönemlerine uzanan insanlar arasında duygular, düşünceler ve istekleri aktarmak için oluşturulmuş kendisine özgü kuralları olan, sesli ya da yazılı semboller sistemidir.

Dil “konuşma, anlama, adlandırma, tekrarlama, okuma, okuduğunu anlama ve yazma” olarak birden fazla bileşeni olan bir sistemdir.

Bellekten sonra en çok etkilenen bilişsel alan dildir (13-15). AH'nin erken

dönemlerinde sıklıkla isim (kişi, nesne veya yer gibi) bulma güçlüğü ve kelime hazinesinde daralma (16) şeklinde başlayan dil işlevlerindeki bozukluklar zamanla ilerler ve hastalığın sonlarına doğru mutizm boyutuna ulaşabilir (17,18).

Nöropsikolojik testlerde kelime akıcılıkları belirgin olarak azalmış bulunur (19). Özellikle kategori (1 dakika içinde bir kategoriden-örn: hayvan, sebze veya meyve-kelimeler söylemesi istenir) akıcılığındaki bozulma AH için oldukça tipiktir. Aynı zamanda konuşmalarındaki gramer yapısı da daha az kompleks hale gelir (13). Hastalar erken evrelerde konuşulan dili anlamakta sorun yaşamaz iken zamanla özellikle kompleks konuşmaları anlayamaz olurlar ancak tekrarlamaları sıklıkla korunmuştur. Bazı hastalarda ise aynı soruyu tekrar tekrar -yanıtı beklemeden- sordukları gözlemlenebilir. Hastalığa ait diğer dilsel bozukluklar içinde okuma, okuduğunu anlama ve yazmada yaşanan problemler sayılabilir.

1.3. GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER

En genel anlamda görsel-mekansal işlevler kişinin kendi etrafındaki mekanı iki ve üç boyutta anlama ve analiz etmesidir. Böylece kişi görsel olarak etrafındaki objeleri ve bu objeler arasındaki mekansal ilişkileri algılayabilir. Bir başka deyişle içinde bulunduğumuz mekanı objelerin mekandaki yerlerine, mekandaki olaylar ve objeler arasındaki ilişkilere, vücudumuzun kendi kısımları arasındaki ilişkilere ve vücudumuzun objelerle olan ilişkilerine göre algılarız. Beyinde görsel işlemlerin en yüksek düzeyini temsil eden görsel-mekansal işlevler içinde zihinsel imgeleme, navigasyon, uzaklık ve derinlik algısını ve görevin türüne bağlı olarak sürekli veya odaklanmış dikkati ve görselleştirme ve yönelim gibi çok sayıda fonksiyonu barındırmaktadır (20-22).

Görsel-mekansal işlevler ağırlıklı olarak sağ hemisferde parietal lob, lateral prefrontal korteks, medial ve inferior temporal lob, oksipital korteks, ve basal ganglia bölgelerini içeren oldukça geniş bir iletim ağı içinde çalışır (23,24).

Etrafımızdaki objenin rengi ve şekli gibi obje özelliklerinin tanınmasına benzer obje algısından ventral yol olarak bilinen “oksipito-temporal” yol sorumludur. Dorsal yol ya da “oksipito-parietal” yol ise objenin diğer objelerle olan ilişkisine ve nerede olduğunun algılanmasında rol oynar (25). Ancak bu iki yol prefrontal korteksde birleşmekte ve bir objenin görsel nitelikleri ile mekandaki pozisyonu bir bütün olarak algılanabilmektedir.

Görsel-mekansal işlevler günlük yaşam içinde oldukça önemlidir. Örneğin birisine evimizi tarif ederken kendimiz kafamızda bir rota çizerek karşımızdaki kişiye tarif ederiz. Görsel-mekansal işlevler aynı zamanda uzaklık ve derinliği hesaplamamızı da sağlar. Böylece yürürken yolumuzun üzerindeki herhangi bir engelle çarpmadan ilerleyebilir veya arabamızla giderken kırmızı ışığa yaklaştığımızda ne kadar uzaklık kaldığını

hesaplayıp yavaşlarız. Görsel-mekansal işlevler aynı zamanda karanlık ve aydınlığın tanınmasından tutun da sadece gözler, burun, ağız veya saçlardan bir yüzün kime ait olduğunu tanımaya kadar çok geniş bir yelpazedeki yetenek aralığını kapsar.

Görsel-mekansal bozuklukların klinik olarak en bariz örneği dış mekanda kaybolmalardır. Dış mekanda kaybolmaları olan hastaya nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında dış mekanda kaybolmaları olan böyle bir hasta artık neredeyse hastalığın orta evresindedir (26). Ancak toplumumuzun yaşlı bireylere genel yaklaşımı göze alındığında bazı hastalar için hastalığın erken evrelerinde bilişsel bozulmalar kısmen gözden kaçmakta ancak hasta sokakta kaybolmaya başladığı gün kafalarda soru işaretleri oluşmaya başlamaktadır. Hasta önce bilmediği dış mekanlarda kaybolurken zamanla çok iyi bildiği yakın dış mekanlarda da kaybolmaya başlar ve daha da ileri evrelerde evde odaları bile karıştırır. Bu tarz bir bilişsel bozukluğun yaygın olarak değerlendirildiği nöropsikolojik testler arasında saat çizimi, üç boyutlu küp veya beşgen şeklin kopya edilmesi sayılabilir.

1.4. YÖNETİCİ İŞLEVLER

Yürütücü işlevler olarak da bilinen yönetici işlevler (executive functions) insan beyninin eşsiz bir kontrol sistemidir. Akıl yürütme, karar verme, problem çözme, strateji kurma, amaca yönelik davranışın gerçekleştirilmesinde dikkatin odaklanması, ilgisiz olanların ketlenmesi, zihinsel esneklik, yaratıcılık, soyutlama, planlama ve davranışın organizasyonu gibi bağlama uygun davranışı tutarlı bir düzeyde tutmaya çalışan bir dizi bilişsel ve davranışsal yeteneklerimizi kapsar. Bu yeteneklerin çoğunu yaparken çalışma belleğini kullanan yönetici işlevler sayesinde kişi kendisi hakkında düşünür, gelecekte olabilecekleri ve bundan nasıl etkileyeceğini belirler. Yönetici işlevler ayrıca bütün bilişsel işlevlere de katkıda bulunur (27,28).

Hastalığın erken evrelerinde epizodik bellek bozuklukları sonrasında başlayan yönetici işlevlerdeki bozulmalar nedeniyle hasta soyutta düşünme yeteneğini kaybetmeye başlar(16,29). Yani hastalar için bir olayın veya duyduğu bir sözün soyut anlamı kaybolur. Hastalarda günlük yaşamda karşılaştığı problemlere uygun çözümler üretmede, olaylara karşı sağduyulu yaklaşımda, bulunduğu bir ortamda davranışlarını planlamakta, bireysel ve toplumsal olaylara yaklaşımda bozulmalar olur (30). Klinik pratiğimizde bunu değerlendirmenin en basit yolu hastadan vereceğimiz bir atasözünü yorulması şeklinde olabilir. Ayrıca benzerlik testleri de yönetici işlevlerdeki bozulmaları değerlendireceğimiz basit ve çok kullanışlı testlerden biridir.

Günlük yaşam içinde örneğin hava koşullarına uygun giyinme, alışverişe çıkma, yemek yaparken telefonla konuşma gibi iki işi aynı ayna yapma veya iki ya da daha fazla kişinin katıldığı bir konuşmaya katılma veya sadece bir grup içinde konuşulanları takip etme gibi işlevsel faaliyetlerde sıkıntılar yaşamaya başlar.

1.5. DİKKAT

İnsan zihninin en temel işlevlerinden biri olan dikkat çok sayıda süreci içinde barındırır. Bu süreçlerden ilki ve bütün bilişsel fonksiyonların gerçekleşmesi için olmazsa olmaz koşul olan “*Dikkat ve Uyanıklık*”, asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS) tarafından korteks üzerine uyku dışında sürekli bir uyarıcı etki oluşturulur ve kişinin bilincinin açık olmasını sağlar. Dikkat diğer bilişsel fonksiyonlarla iç içedir ve onlardan ayrı olarak düşünülmemesi gerekir. Genel anlamda dikkat basit ve kompleks dikkat olarak incelendiğinde “basit dikkat” anlık bellek veya çok yakın bellek, “karmaşık dikkat” yönetici işlevlerin bir görünümü olarak karşımıza çıkar. Yani basit dikkat “çok kısa bir süre içinde belli miktarda bilgiyi bellekte tutma” anlamına gelir. Kompleks dikkat ise dikkatin sürdürülmesini temel alan yönetici işlevlerin tümünü içerir.

Dikkat, AH’nin çok erken evrelerinde bozulmaya başlar (31) ancak hangi dikkat türlerinin hangi evrede etkilendiği konusunda çelişkili bildirimler bulunmaktadır (29, 32,33). Bölünmüş dikkat ve seçici dikkatteki bozulmanın hastalığın çok erken evrelerinde bellek bozukluklarının hemen ardından başladığı bilinmektedir (34). Basit dikkat ise hastalığın erken evrelerinde korunmuşken ileri evrelerde belirgin olarak etkilenir (33,35). Karmaşık dikkat hastalığın erken dönemlerinde bellek bozukluklarına kıyasla daha az etkilenmişken (36) orta ve ileri evrelerde belirgin olarak bozulur (33, 35,37). Klinik olarak hastalar dikkatlerini bir konu üzerinde toplamakta, aynı anda birden çok şeye dikkat edebilmekte zorluk çekerler ve çeldiricilere karşı dikkatleri çok çabuk bozulabilir (35).

Bazı hastalarda hastalığın ileri evrelerinde dikkat o kadar çok bozulur ki hasta sürekli bir konfüzyonel durumda gibi görünebilir.

Ayrıca akılda tutulması gereken bir diğer nokta da dikkatteki bozulmaların hastanın nöropsikolojik testleri sırasında diğer bilişsel işlevlerdeki değerlendirmeleri de olumsuz etkileyeceğidir.

1.6. PRAKSİ

Yunanca “Eylemsizlik” anlamına gelen apraksi hastanın motor güçsüzlük, duysal defisit, herhangi bir hareket bozukluğu (tremor, ataksi, kore..) veya algılamada bozukluk olmamasına karşın öğrenilmiş bir hareketi gerçekleştirme yeteneğinin kaybıdır. Hastanın verilen talimatı kavramasında ve dikkatinde de problem yoktur ancak spontan olarak yapabildiği bir hareketi yapması istendiğinde yapamaz (38). Çok sayıda apraksi tipi tanımlanmıştır.

İdeomotor/İdeokinetik apraksi’de hastadan elinde bıçak varmış gibi ve eklemek kesiyormuş gibi yapması, asker selamı vermesi, elinde tarak varmış gibi saçını

taraması veya elinde diş fırçası varmış ve diş fırçalar gibi hareketler yapması istenir. Klinikte en sık muayene edilen apraksi tipi olan ideomotor/ideokinetik aprakside hastaların kendi ellerini obje olarak kullandığı gözlenir. Bu apraksi tipinde komutu kavrayan dilsel ve görsel merkezlerle eylemi yerine getiren motor alanlar arasındaki bağlantıda problem olduğu düşünülmektedir.

Giyinme apraksisi nedeniyle hasta kıyafetlerini düzgün bir şekilde giyip çıkaramaz. Hastanın gömleğinin bir kolu ters çevirilip kendisine verdiğinde birden kafası karışır ve onu düzeltip giyemez. Bu nedenle hastalar ya üst değiştirmek için çok uzun zaman harcarlar, ya kıyafetlerini ters giyerler ya da kıyafetlerini değiştirmek istemezler.

Kavramsal/düşünsel apraksi olarak da bilinen ideasyonal aprakside birden fazla basamağı olan hareketlerin yapılmasında yani sıralı bir eylemin bütünleştirilmesinde bir bozukluk ya da her bir aşamanın sıralanmasında problem vardır. Ancak hastalar basit ve izole hareketleri yapabilirler. İdeasyonal apraksi muayenesi için hastaya bir kağıt parçası ve zarf verilir ve kağıdı katlayıp zarfa yerleştirip zarfı yapıştırması istendiğinde bunun sıralamasında yanlışlıklar yapar. Diğer bir örnek olarak hastadan pake-tinden bir sigarayı çıkarıp kibriti yakıp sigarasını yakması istendiğinde bu hareketleri parça parça doğru olarak yerine getirebilir, fakat sıralarında yanlışlıklar yapar.

Ekstremité-kinetik (limb-kinetik) aprakside el ve parmak becerisi isteyen hareketlerin organizasyonunda problem vardır. Hastaya bir metal para verilir ve parmaklarının arasında hızlıca çevirmesi istenir.

Bukko-fasial/Oro-fasial apraksi'de dudak, ağız, dil, farenks ve larenks gibi yüzü kapsayan karmaşık eylemleri komut verildiğinde yapamaz ancak bu eylemleri kendiliğinden yapabilir. Bukko-fasial apraksi muayenesinde hastanın dudaklarını yalaması, öpücük göndermesi, çiçek koklama, üfleme veya ısıklık çalar gibi yapması istenir.

Konstrüksiyonel apraksi muayenesi için hastadan kare resmi çizmesi istendiğinde kolayca çizebilirken üç boyutlu bir küp resmini veya basit bir çiçek resmini çizemez. Yapılandırma apraksisi olarak da anılan konstrüksiyonel apraksi görsel-uzaysal becerilerin bozulması sonucu meydana gelir.

Okulomotor apraksi'de hastanın gözlerinin her iki yöne hızlı simültan sakkadik hareketlerinde bozulma vardır. Ancak vertikal hareketler korunmuştur. Demans sendromları içinde sıklıkla posterior kortikal atrofilerin bir parçası olan okulomotor apraksiler AH'nin çok ileri evrelerinde de görülebilir.

Sıklıkla AH'nin orta evresinde gözlenmeye başlanan apraksiler nedeniyle hastalar günlük yaşam içinde önceden bildikleri ve pratik olarak yaptıkları motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerilerini yitirmeye başlarlar ve hastalık ilerledikçe bu daha da belirginleşir (39).

Günlük yaşamda hastanın tarak, makas, di fırçası hatta önce bıçak ardından kaık atal gibi basit güncel aygıtları kullanımı bozulur ve kendi başına giyinemez, kişisel öz bakımını sağlayabilmesi bozulur (35, 40) ve hem temel yaşam aktivitelerinde hem de enstrümental yaşam aktivitelerinde yaşadığı problemler nedeniyle bakımverene bağımlı hale gelirler.

Bilinmesi gereken bir diğer konu da apraksilerin sadece dejeneratif hastalıkların bir bulgusu değil aynı zamanda beynin lokalize lezyonlarında ve yaygın iltihabi hastalıklarında da grlebileceğidir.

1.7. GNOSİ

Gnosi, Yunanca'da "bilgi" anlamına gelir. Anosognosi (a:olumsuzluk, *noso*: hastalık, *gnos*: bilgi) ise kişinin bilişsel ve fonksiyonel problemleri olduğunu bilmemesi yani bu problemlerine karşı i görüsünün kaybolmasıdır. Anosognosi terimi ilk kez Babinski tarafından sağ parietal bölgelerindeki hasar nedeniyle sol hemiplejilerini reddeden hastalar için kullanılmıştır. Klinik anlamda anosognosisi olan kişi be duysundan herhangi biriyle aldığı bir duysal uyarıyı tanımlayamaz yani hasta duysal uyarıyı (işitme, görme, dokunma, tatma, koklama) alır ama o uyarının neye ait olduğunu ve ne anlam taşıdığını bilemez. AH'de ise anosognosi hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki, nöropsikiyatrik ve bilişsel bozulmalarının farkında olmaması anlamına gelir (41,42). AH'de anosognosi nedeniyle hem erken evrelerde tanının gecikmesi söz konusu olmakta hem de hasta hastalığını kabul etmediği için tedaviye balama ve sonrasında da tedavinin sürdürülmesi konusunda problemler yaşanmaktadır. Anosognosi AH'de hastalığın prognozu hakkında da bilgi verebilir. Anosognosi AH'li hastalarda erken evrelerde hastaların yaklaşık üçte birinde (43) görülürken hastalığın şiddetiyle beraber grlme sıklığı da artar (44-46) ve ileri evrelerde %80'lere varan oranda görülür (47). AH'li hastalarda bellek skorlarıyla anosognosi arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar bulunmaktadır (48). AH'de anosognosi şiddetinin hastalık balama yaı ile doğru, Geriatrik Depresyon Skalası ile değerlendirilen depresyon skorları ile ters orantılı bir ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (49).

Ancak, sıklıkla nörodejeneratif hastalıkların bir parçası olan anosognosisinin altında yatan mekanizmalar çok da net değildir. AH'de anosognosisi olan hastalarda sağ frontal bölgede azalmış metabolizma olduğunu gösteren çalışmaların (50-52) yanı sıra bazı çalışmalarda spesifik olarak frontal lobun ventromedial kısmı ve orbitofrontal korteksin medial kısmının spesifik olarak önemli bir rolünü olduğuna dikkat çekilmektedir (51,53).

AH'li hastalar anosognosi nedeniyle günlük yaşamlarında ve sosyal ilişkilerinde sorunlar yaşarlar. Örneğin hasta kapı zilini duyar ama kapıyı açmaz veya yanı

başında çalan telefonun sesini duyar ama yanıt vermez. Aslında hastanın duymasında bir problem yoktur ama o sesin neye ait olduğunu bilemez. Tad almalarında da (ageusia) bozulmalar olur ve hasta ya önüne ne konursa onu yer, ya hiç yemek yemek istemez ya da sıklıkla hep tatlı şeyler yemek isterler. Bazı hastalarda gözlemlenen bu aşırı tatlı düşkünlüğünün nedeni tatlı yemeklerde duysal algılamının az da olsa korunmuş olması olabilir. Bazen de gözünün önünde duran bir objeyi tanıyamaz (simultanagnozi), renkleri ayırtedemez (renk agnozisi), kokuları ayırtedemez veya önceden bildiği kişilerin yüzlerini tanıyamaz (prosapagnozi) (54).

Anosognosiyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan kabul görmüş bir değerlendirme testi bulunmamaktadır. Bu amaçla geliştirilen ancak klinik pratikte çok da sıklıkla kullanılmayan ve AH'li hastalarda geçerlilik ve güvenilirliğinin kanıtlandığı testlerden biri "Demans İçin Anosognosi Anketi" (The Anosognosia Questionnaire for Dementia, AQ-D) dir (42). AH'li bir hastanın muayenesi sırasında anosognosiyi değerlendirmek amacıyla yapılacak en basit yaklaşımlardan biri hem hastaya hem de yakınına hastanın bilişsel ve fonksiyonel bozuklukları hakkında sorular sorup bunların kıyaslanması olabilir. Anosognozik bozukluklar AH'li hastalarda bilişsel fonksiyonlardaki bozukluğun farkında olmama nedeniyle hem hastalığın progresyonunu kötüleştirmekte hem de bakımverenin yükünü arttırmaktadır (55).

Bilişsel işlev bozuklukları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Bunlardan birincisi statik izole bilişsel bozuklukların örneğin bir inme sonucunda oluşan konuşma bozukluğunun AH'e bağlı gelişen konuşma bozukluğuyla karıştırılmamasıdır. Konunun başında da belirtildiği gibi AH'de görülen her türlü bilişsel bozukluklar sinsî olarak başlar ve mutlaka ilerleyicidir. Nispeten daha zor olan bir diğer konu ise AH gibi sinsî başlayıp ilerleyici bir seyir gösteren izole bilişsel bozukluklardır. "Kortikobazal Dejenerasyon"un bir parçası olan *apraksi*, "Primer Progresif Afazi" bir parçası olan *afazi* veya "Posterior Kortikal Atrofi" de görülen *simülanagnozi* bunlara birer örnektir. Bu hastalıklarda da altta yatan nörodejeneratif bir süreç vardır ancak konu hakkında deneyimli bir hekim için gerek klinik olarak ve gerekse nöropsikolojik testlerle bunları ayırt etmek çok da zor olmayacaktır.

2) GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

AH tanısında olmazsa olmaz koşul bilişsel bozukluklar nedeniyle "Günlük Yaşam Aktiviteleri'ndeki (Activity of Daily Living [GYA]) bozulmadır. Hastanın yeme-içme, tuvalet ihtiyacını görme, banyo yapma, traş olma, dişlerini fırçalama gibi temel günlük yaşam aktiviteleri (TGYA) ve alışveriş (kısa bir alışveriş listesini anımsayabilme),

para çekip çevirme (maaşını bankaya gidip çekme, faturaları yatırma gibi), sıradan ay-
gıtların kullanımı gibi enstrümental günlük yaşıam aktivitelerindeki (EGYA) işlevselliği
mutlaka sorgulanmalıdır. Bu sorgulama sırasında yukarda da belirtildiği üzere dikkat
edilmesi gereken en önemli nokta önceki fonksiyonelliğiyle o andakini karşılaştırmak
ve ona göre karar vermektir. Örneğin önceden hiç bulaşıık makinesi kullanmamış bir
kadın hastada bunu sorgulamak ya da hiç bankaya gitmemiş bir erkek hastada ma-
aşını kendisi çekebiliyor mu diye sorgulamak bizi yanılgıya götürecektir. ncesinde
mutfak işlerini bağımsızca yapan bir kadın hastada artık yemek yapıp yapamadığını
sormak veya erkek hastalarda dış mekandaki bağımsızlıklarını sorgulamak öncelikle
iyi bir seçenek olabilir. Gerçi böyle bir hasta sıklıkla erken evreyi bile geçmiş olmak-
tadır. Ama tekrar tekrar altının çizilmesi gereken nokta önceden yapıp da artık yap-
madığı işlerin sorgulanmasıdır. Hastalık seyri içinde önce EGYA'leri etkilenirken za-
manla TGYA'de de bozulmalar başlar. Hastalığın ileri evrelerinde hastanın bir bebek
gibi yemeği yedirilir, kıyafetleri giydirilir ve çıkarılır ve tüm kişisel özbakımı yapılır.

AH'li hastalarda GYA'ların gerçekleştirilememesi nedeniyle oluşan zrllk ba-
kımverenin yükünün artmasında ve bunun sonucunda hastanın bakımevine yatırma
kararının alınmasında oldukça önemli bir belirleyici faktördür. Ayrıca AH'li hastaların
GYA'daki fonksiyonelliği bakım maliyetinin de en önemli belirleyicisidir ve bu neden-
le AH tedavisinin ekonomik açıdan değerlendirme merkezi olur.

GYA'nın bozulması doğrudan değişen derecelerde bilişsel işlevlerdeki bozul-
manın sonucudur. Örneğin yönetici işlevlerdeki bozuklukların EGYA'daki (56), gr-
sel-mekansal yeteneklerdeki bozuklukların ise hem TGYA hem de EGYA'lerindeki
bozulmalara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (57).

AH'li hastalarda yapılan invivo çalışmalarda EGYA'da bozulmaları ile inferior pa-
rietal, süperior oksipital, ve inferior temporal bölgelerdeki hipometabolizma arasında
doğrudan bir ilişki olduğu saptanmış (58) ve postmortem çalışmalarda da böyle has-
talarda global olarak artmış bir amiloid yükü bulunmuştur (59). Ayrıca ak maddedeki
tutulumanın da GYA ile ilişkili olduğu ve ak madde yükü ne kadar fazla ise hem TGYA
hem de EGYA'da bozulmanın o kadar çok olduğu bildirilmiştir (60).

Bir diğer ilginç nokta ise AH tanısı almamış yaşlılarda yapılan bir çalışmada EGYA'
daki bozulma saptananların takiplerinde daha yüksek oranda demans geliştirdikleri
bildirilmiştir (61).

GYA'yı değerlendirmek için geliştirilmiş olan ölçekler arasında, Günlük Yaşıam Ak-
tiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşıam Aktiviteleri leği, Barthel İndeksi, Blessed De-
mans Derecelendirme leği-CERAD versiyonu (BDRS-CERAD), Fonksiyonellik De-
ęerlendirme evrelemesi (Functional Assessment Staging/FAST) ve Alzheimer Hastalığı
İşbirliği alışması-Günlük Yaşıam Aktiviteleri leği (ADCS-ADL) bulunmaktadır(62).

3) DİĞER SEMPTOMLAR

AH olduğu düşünölen bir yaşlıda hem hasta yakınlarından hem de hastanın kendisinden iyi bir öykü alınıp sonrasında yapılacak ayrıntılı fiziksel ve nörolojik muayene ile yukarıda belirtilen kardinal semptomlar dışında ek bulgular da tespit edilecektir. Kendileri de nörodejeneratif sürecin bir parçası olduğu düşünölen bu bulgular “Ekstrapiramidal semptomlar”, “Otonomik semptomlar” ve “Uyku bozuklukları”dır. Bu semptomlar hem hastanın kardinal semptomlarını olumsuz yönde etkilemekte hem de kendileri de başlı başına mücadele edilmesi gereken bir konu haline gelebilmektedir. Bu nedenle aşağıda bahsi geçen semptomlarla ilgili tüm AH’li hastalar sorgulanmalı ve gerekiyorsa multidisipliner bir tedavi yaklaşımı tercih edilmelidir.

3.1. EKSTRAPİRAMİDAL SEMPTOMLAR

Yapılan çok sayıda çalışmada ekstrapiramidal semptomlar (EPS)’ın prevalansı AH’nin seyri boyunca antipsikotiklerin kullanımından bağımsız %12-92 gibi çok geniş bir görölme sıklığı aralığında bildirilmiştir (63,64). EPS, AH’nin genel bir özelliğidir ve hastalık ilerledikçe bu bulguların sıklığı ve şiddeti de artar. EPS’nin klinik olarak önemi hakkındaki bilgi yetersiz olmakla beraber artmış EPS şiddetiyle daha kötü bilişsel bozulma, artmış hastaneye yatırılma ve hatta artmış ölüm riski arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca EPS gelişen grubun aslında AH’nin bir alt grubu mu olduğu konusundaki bilgiler de yetersiz kalmaktadır (65-67).

İki yanlı rijidite ve bradikinezi en sık görölen EPS bulgularıdır (66,67). Bunların ardından en sık rastlanan EPS duruş bozukluklarıdır (67,68). İstirahat tremorunun diğer EPS’a göre belirgin olarak daha az olduğu ve diğer EPS’nın aksine hastalığın seyri boyunca da artmadığı bildirilmiştir (64). Klinik olarak hastaların hareketlerinde ılımlı bir yavaşlama ve sıklıkla apraksinin de eşlik ettiği tremor nedeniyle özellikle motor aktivitelerde güçlük hasta yakınları tarafından pek de belirtilmeyen ancak hekim ayrıntılı sorguladığı zaman öğrenilebilen EPS bulgularından sadece birkaçıdır.

3.2. OTONOMİK SEMPTOMLAR

AH’de hastanın kliniğini kötüleştiren ve hasta bakım yükünü belirgin olarak arttıran semptomlardan biri de otonomik disfonksiyondur. AH’li hastaların hemen hepsinde görölen otonomik disfonksiyonların hastalık seyri boyunca da sıklık ve şiddeti artmaktadır. Ayrıca hem bilişsel olaylara ve hem de emosyonel uyarılara karşı otonomik yanıtlar bozulmuştur (68-70). Hatta AH’de sıklıkla ölüm nedeni olan bronkopnömoni, myokard infarktüs ve kalp yetmezliğinin de otonomik disfonksiyonla

yakından ilgili olduğu düşünülmektedir (71-75). Hastalarda duruş ve denge problemleri olası düşme ve oluşacak kırıklar açısından mutlaka sorgulanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Ayrıca postural baş dönmesi, senkop, konstipasyon, inkontinans ve impotans da sorgulanmalı ve gerekli koruyucu önlemler alınmalı ve medikal tedaviler düzenlenmelidir.

3.3. UYKU BOZUKLUKLARI

AH'li hastalarının pek çoğunda görülen uyku problemlerinin bozulmuş sirkadian ritm nedeniyle olduğu düşünülmektedir (76,77). En sık bildirilen uyku problemleri arasında uykuya dalma güçlüğü, gece uyku bölünmeleri, artmış gün içi uyuklamaları ve remuyku davranış bozukluklarıdır. Bazı hastalarda sıklıkla da ajitasyon ile birleşen gece uykusuzluğu tüm ev halkının uykusuz kalmasına neden olabilir. Orta ve ileri evre AH'de bildirilen bir diğer uyku problemi ise günbatımı (sundowning) fenomenidir. Bu hastalarda özellikle akşam saatlerine yakın artmış bir ajitasyon, huzursuzluk, evin içinde anlamsız dolaşma ve konfüzyonal durum bildirilmiştir. Bunun da bozulmuş sirkadian ritme ve endojen melatonin değişimlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (78).

Ancak aynı zamanda hastanın çevre koşulları, diğer medikal sorunları ve özellikle almakta olduğu kolinesteraz inhibitörleri ve nöropsikiyatrik semptomlar için sıklıkla kullanılan antipsikotikler de uyku problemlerine neden olmaktadır (77). Bu nedenle uyku problemlerine yaklaşımda nedenin doğru olarak tespiti yapılmalı ve gerekli görüldüğü takdirde non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilere başvurulmalıdır.

3.4. DİĞER

Yukarıda adı geçen semptomlar dışında bazı AH hastalarında görülen ve hastanın yaşam kalitesini bozan semptomlar arasında görme ve işitme ile ilgili problemler, diş ve dişeti problemleri, yeme bozuklukları ve buna bağlı kilo alma ya da kilo kaybı sayılabilir. Böyle semptomları olan AH'li bir hasta sıklıkla afazisi nedeniyle yakınmalarını tam olarak yakınlarına anlatamamakta ve bu nedenle de sürekli bir huzursuzluk hali içinde olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Geldmacher D, Whitehouse Jr PJ. Differential diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurol*; 1997; 48: 43-49.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th ed. 2000, Washington,DC.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7 (3): 263-9.
4. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Eng J Med*. 2003;349:1056-1063.
5. Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C, et al. A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol*; 1987: 74, 133-141.
6. Koppitz EM. The Visual Aural Digit Span Test. Newyork, Grune and Stratton (1977). Lezak MD Neuropsychological assessment (3rd.ed). Oxford, Oxford University Press (1995).
7. Tulving E. Elements of Episodic Memory. Oxford, England: 1983; Oxford University Press.
8. Lezak M.D, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment (4th edition). Oxford University, New York Pres, 2004; pp 194-223.
9. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Recognition and naming of famous faces in Alzheimer's disease: a cognitive analysis. *Neuropsychologica*, 1993;31:775-788.
10. Ribot, T. Diseases of memory. New York: 1882Appleton.
11. MacKinnon DF, Squire LR. Autobiographical memory and amnesia. *Psychobiology*, 1989;17, 247-256.
12. Spaan PEJ, Raajmakers JGW, Jonker C. Early assessment of dementia: the contribution of different memory components. *Neuropsychology*. 2005;19 (5): 629-40.
13. Becker JT. In:L Cermak (Ed.) Neuropsychological Explorations of Memory an Cognition:Essay in Honor of Nelson Butters.Plenum Press, New York. 1994;pp.103-116.
14. Huff MJ, Mack L, Mahlmann J, et al. A comparison of lexical-semantic impairments in left-hemisphere stroke and Alzheimer's Disease. *Brain Lang*. 1988;34:262-278
15. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, et al. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*. 1993;50; 931-937
16. Chan DA, Salmon DP, Bondi MW, et al. A population-based analysis of qualitative features of neuropsychological test performance of individuals with dementia of the Alzheimer type: implications for individuals with questionable dementia.*J Int Neuropsychol Soc*. 1997; 3:387-393.

17. Martin A. Semantic knowledge in patients with Alzheimer's disease: evidence for degraded representation. *Memory functioning in dementia*, L Backman (Ed), Amsterdam, North-Holland, Elsevier Publishers. 1992;s.119-134.
18. Helmes E, Ostbye T. Beyond memory impairment cognitive changes in Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 2002;17: 179-193.
19. Hier DB, Hagenlocker K, Shindler AG. Language disintegration in dementia: effects of etiology and severity. *Brain Lang*. 1985; May;25 (1):117-33.
20. Glass AL, Holyoak KJ. *Cognition*, New York, 1986 Random House.
21. Mc Gee MG. Human spatial abilities: psychometric studies and environmental, genetic, hormonal, and neurological influences. *Psychol Bull*, 1979; 86 (5): 889-918.
22. Sternberg RJ. *Cognitive Psychology*, 2. Baskı, Forth Worth, Harcourt Brace 1999; College Publishers.
23. Marshall JC, Fink G. Cerebral localization, then and now. *NeuroImage*. 2003; 20:S2-S7.
24. Stephan KE, Fink GR, Marshall JC. Mechanisms of hemispheric specialization: insights from analyses of connectivity. *Neuropsychologia*. 2007;45:209-228.
25. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*, 1992;15:20-5.
26. Galasko D, Bennett D, Sano M. et al. An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders Vol*. 1997; 11, Suppl.2, S33-S39.
27. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3. Baskı, New York, 1995 Oxford University Press.
28. Voss, E S., Bullock AR. Executive Functions: The Core Feature of Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*; 2004; 18: 207-216.
29. Perry RJ, Hodges R. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*; 1999; 122: 383-404.
30. Paterson MB, Mack JL, Geldmacher DS et al. Executive functions and Alzheimer's Disease: problems and prospects. *Europ J Neurol*, 1996; 3:5-15.
31. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996; 165: 63-71.
32. Fileteo JV, Delis DC, Massman PC et al. Directed and divided attention in Alzheimer's disease: impairment in shifting of attention to global and local stimuli. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14: 871-883.
33. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature of attention dysfunction in early Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*. 2000; 38: 252-271.
34. Gainotti G, Camillo M, Giamiero V. () A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain*. 2001;124: 731-738.
35. ktem . Alzheimer hastalığının erken, orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. S

- Karakaş, C İrkeç, N Yüksel (Ed). Beyin ve Nöropsikoloji, 2003;Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.101-111.
36. Lines CR, Dawson C,Preston GC et al. Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. J Clin Exp Neuropsychol.1991;13: 691-702.
 37. Can H, İrkeç C, Karakaş S. Alzheimer Tipi Demansın Farklı Evrelerinin Nöropsikolojik Profili. Yeni Sempozyum Dergisi. 2006;Temmuz, Cilt 44-Sayı 3.
 38. Leiguarda RC, Marsden CD. Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration. Brain. 2000; 123:860-879.
 39. Della SS, Lucchelli F, Spinnler H. Ideomotor apraxia in patients with dementia of Alzheimer type. J Neurol. 1987;234:91-93.
 40. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi, 1994; 9: 33-44.
 41. Ott BR, Lafleche G, Whelihan WM, et al. Impaired awareness of deficits in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord.1996;10:68-76.
 42. Howard J. Rosen. (). Anosognosia in neurodegenerative disease, Neurocase.2011; 17:3, 231-241
 43. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77:719-725
 44. Wagner, M. T., Spangenberg, K. B.g, et al. Unawareness of cognitive deficit in Alzheimer disease and related dementias. Alzheimer's Disease and Associated Disorders.1997;11 (3), 125-131.
 45. Zanetti, O., Vallotti, B., et al. Insight in dementia:When does it occur? Evidence for a nonlinear relationship between insight and cognitive status. The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.1999; 54 (2): P100-106.
 46. Lopez OL, Becker JT, Somsat D et al. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in Probable Alzheimer disease. Eur Neurol. 1994; 34:277-282.
 47. Agnew SK., Morris RG. The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: A review of the literature and a proposed model. Aging and Mental Health. 1998;2 (1), 7-19.
 48. Migliorelli, R., Teson, A., et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.1995; 7 (3), 338-344.
 49. Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J et al. Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. Psychiatry and Clinical Neurosciences.2005;59, 697-704.
 50. Mendez, MF,Shapira JS.Loss of insight and functional neuroimaging in frontotemporal dementia. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.2005;17 (3), 413-416.
 51. Salmon, E., Perani, D., et al.Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in

Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*.2006;27 (7), 588-597.

52. Starkstein, S. E., Vazquez, S., et al. A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Archives in Neurology* 1995; 52 (4), 415-20.
53. Shibata, K., Narumoto, J., et al. Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*.2008;435 (1), 7-10
54. Forster E. Neuropsychological aspects of dementia diagnosis. *Ther Umsch*. 1999; Feb;56 (2):83-7.
55. Lopez OL, Dekosky ST. Clinical Symptoms in Alzheimer's Disease. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.89 (3rd series) Dementias.2008; pp:207-216.
56. Marshall GA, Rentz DM, Frey MT. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*.2011; May;7 (3):300-8.
57. Fukui T, Lee E. Visuospatial function is a significant contributor to functional status in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*.2009; Aug-Sep;24 (4):313-21. Epub 2009 Apr 29.
58. Salmon E, Lespagnard S, Marique P et al. Cerebral metabolic correlates of four dementia scales in Alzheimer's disease. *J Neurol*.2005; 252:283-290.
59. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S et al. Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.2006;20: 56-59
60. Moon SY, Na DL, Seo SW et al. Impact of white matter changes on activities of daily living in mild to moderate dementia. *Eur Neurol*. 2011;65 (4):223-30. Epub 2011 Mar 30.
61. Sikkes SA, Visser PJ, Knol DL et al. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1- and 2-year follow-up? Findings from the development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; Dec;59 (12):2273-81.
62. Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996;Mar;46 (3):656-60.
63. Ellis RJ, Caligiuri M, Galasko D, Thal LJ. Extrapyrarnidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.1996;10 (2):103-114.
64. Portet F, Scarmeas N, Cosentino S et al. Extrapyrarnidal signs before and after the diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol*. 2009;September ; 66 (9): 1120-1126.
65. Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS. Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*.1994; 51 (7):676-681
66. Richards M, Stern Y, Mayeux R. Subtle extrapyramidal signs and incident dementia: a follow-up analysis. *Neurology*.1995;45 (10):1942
67. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT et al. Extrapyrarnidal signs in patients with probable

- Alzheimer disease. Arch Neurol.1997;54 (8):969-975.
68. Richards M, Marder K, Bell K et al. Interrater reliability of extrapyramidal signs in a group assessed for dementia. Arch Neurol.1991;48 (11):1147-1149.
 69. Borson S, Lampe T, Raskind MA, Veith RC. Autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: implications for pathophysiology and treatment. In: Memory function in aging and age-related disorders (Morely JE, Coe RM, Strong RJ, Grossberg GT, eds), pp 175-189. 1992;New York: Springer-Verlag.
 70. Chu CC, Tranel D, Damasio AR. Impaired autonomic responses to emotionally significant stimuli in Alzheimer's disease. Soc Neurosci. 1994;Abs 20:1006.
 71. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. Br J Psychiatry. 1990;Jul;157:86-94.
 72. Michel JP, Bruchez M, Constantinidis J. et al. Poly morbidité cardiovasculaire en fonction de l'état psychoorganique. L'Encéphale. 1991;XVII:61-66
 73. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR et al. Mortality and causes of death in idiopathic Parkinson's disease: results from the aberdeen whole population study. Sct Med J 1990;35:173-175.
 74. Natelson BH, Chang Q. Sudden death: a neurocardiologic phenomenon. Neurol Clin 1993;11:293-308.
 75. Talman WT, Kelkar P. Neural control of the heart: central and peripheral. Neurol Clin 1993;11:239-256.
 76. Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Am J Geriatr Psychiatry.2006;14:95-103
 77. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. Sleep Med. 2007;4: S27-34. Review
 78. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. Sleep Med.2007;8:623-636.