

Alzheimer Hastalığı ve Nöropsikolojik Testler

Prof. Dr. Sirel Karakaş
Hacettepe Üniversitesi Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı
TÜBİTAK Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu

İletişim:
Sirel Karakaş
Hacettepe Üniversitesi
Deneysel Psikoloji Anabilim Dalı
06532, Beytepe, ANKARA

Tel. No: 0312 2978335
Faks No: 0312 2992100
e-mail: skarakas@hacettepe.edu.tr

Alzheimer Hastalığı (AH), 65 yaşın altındaki her 10 bireyden birinde, 85 yaşın üstünde ise her 10 bireyden beşinde gözlenen bir nörodejeneratif bozukluktur. A.B.D.'de 1998 yılında 4 milyon Alzheimer hastasının olduğu belirlenmiş olup etkin bir tedavi yöntemi bulunmadığı taktirde bu sayının 2050'de 14 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Çok sayıdaki demans çeşitleri arasında en sık gözlenen, Alzheimer tipi demanstır (ATD); bu oran, 65 yaşın üstündeki bireyler için %56'dır. Yüzde 5'i kalıtsal kökenli olan AH uzun süren bir hastalıktır: belirtilerin 65 yaşın üstünde başladığı bireylerde kaçınılmaz son ortalama 8.5 yılda gelmekte, bu süre, belirtilerin 65 yaşın altında başladığı bireylerde ortalama 10.8 yıla uzamaktadır. Bir Alzheimer hastasının A.B.D.'de topluma maliyeti 174.000 USD olarak hesaplanmaktadır (52).

Nöropsikolojik olarak AH iki ana tür bozukluk veya yetersizliği içermektedir: bilişsel bozukluklar ve duygusal (emotional) veya duygudurum (mood) bozuklukları (26). Mevcut makalede bunlardan bilişsel bozukluklar ele alınmaktadır. Bir nörodejeneratif hastalık olarak AH beyin mesial temporal alanlarından, özellikle hippokampus ve amigdaladan başlamakta, parietotemporal alanlara ve prefrontal kortekse ilerlemekte, en son evrede korteksin birincil alanlarını da etkilemektedir (8). Söz konusu beyin alanlarından da bekleneceği üzere, AH'de ilk etkilenen bilişsel süreç bellektir. AH'nin erken evrelerinde, özellikle episodik bellek ve yakından incelendiğinde görülebilen semantik bellek bozuklukları gözlenir (6,23). Beynin medial temporal alanlarının etkilendiği, klinik-öncesi dönem AH'sini Almkvist (1) tek-işlevli bilişsel sendrom olarak tanımlamaktadır. Bu dönemin A.B.D. ulusal ortalamasına göre olan süresi 2.7 yıldır (52).

AH'nin erken klinik evresinde bozukluklara, dikkat, dil (özellikle adlandırma), yönetici işlev (executive functions) ve görsel-mekansal (visuo-spatial) alanlarda bozukluklar eklenmektedir (50,66). Bunlardan

yönetici işlev bozuklukları, esasen, düşünce veya davranışları ketleyebilme (to inhibit) yeteneği ve bilgiyi aynı anda işleyebilme ve depolayabilme yani çalışma belleği (working memory) olmak üzere iki faktör altında toplanmaktadır (10). Erken beliren episodik bellek bozukluklarına karşın çalışma belleği zaman içinde giderek bozulmaktadır (66). Korteksin asosiasyon alanlarının da etkilendiği erken klinik dönemdeki AH'yi Almkvist (1) çok-işlevli bilişsel sendrom olarak tanımlamaktadır. Erken klinik dönemde gözlenmekte olup semantik ve dil işlevlerini gerektiren görsel-mekansal işlevlerde bozuklukları, daha sonraları, görsel-mekansal alanda yapılandırma bozuklukları izlemektedir (7). AH tanısının konmasından, Alzheimer hastasının bir bakımevine yerleştirilmesi zorunluluğunun doğduğu döneme kadar olan A.B.D. ulusal ortalama süresi 2 yıldır (52).

AH'nin ileri evrelerinde tabloya apraksi ve agnoziler de eklenmektedir (18). Almkvist (1) AH'nin ileri evrelerinde bozuklukların yaygın hale geldiğini belirtmekte, hastalığın tek-işlevli sendromdan 'global' bozukluklara doğru gelişiminin; nörofibril yumakların (tangle) üç aşamalı gelişimiyle paralellik gösterdiğine işaret etmektedir. Semptomların aşırı ağırlaştığı bu dönemin kaçınılmaz sona kadar olan süresi, A.B.D. ulusal ortalamasına göre 3.8 yıldır (52).

AH'de gözlenen başlıca duygusal (emotional) bozukluklar ise depresyon ve apatidir (47). Bunların yanında AH'de kaygı, hezeyan, aşırı hareketlilik, ajitasyon, delüzyon ve halusinasyon da gözlenmektedir (12,27).

Belirtilen bilişsel bozukluklar ve duygudurum veya duygusal bozukluklar; olağan günlük görevlerde hatalara, kişinin çalıştığı işteki unutkanlıklara, dikkati odaklamada, dil işlevlerinde, zaman ve mekan yöneliminde, irdeleme ve soyut düşünmede bozukluklara yol açmaktadır. Başlangıçta hatırlama bozukluklarını saklama veya mantıksallaştırmaya yönelen Alzheimer hastasının davranış repertuarı, giderek artan

tekrarlayıcı hareketler, eşyaları garip yerlere koyarak kaybetme, ortalığı dağıtma, çıplak dolaşma, uygunsuz cinsel davranışlarda bulunma, mekana uyum yapamayarak kaybolma gibi davranışlara indirgenir.

AH'nin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler

Alzheimer hastasının yukarıda açıklanmış olan davranış özellikleri sadece hasta için değil, ona bakan bireyler için de travmatiktir. Gerek hasta gerekse ona bakan kişinin yaşam kalitesinin, süreç boyunca optimal düzeylerde olmasını sağlamak, hastayı toplum içinde mümkün olduğu kadar uzun tutabilmek bakımından erken tanının hayati önemi vardır. Belirli bilişsel özelliklerle tanımlanan klinik-öncesi AH'de erken tanının, günlük klinik uygulamalar bakımından yeterli olabilen, örneğin Kısa Durum Muayenesi (Mini Mental State Examination: MMSE) gibi ölçeklerle yapılabilmesi mümkün değildir. Erken tanı, AH'deki özellikler göz önüne alınarak seçilmiş nöropsikolojik testler topluluğunun kullanımını gerektirmektedir (25). Beyindeki işlev bozukluğuna bağlı olarak oluşan zihinsel bozuklukları, nesnel (objective) puanlarla betimleyebilen (41,44,49,67) nöropsikolojik testlerin AH'deki bilişsel bozuklukları, klinik tanıdan önce saptayabildiği gösterilmiştir (61).

Nöropsikolojik testler, AH'nin izlenmesi ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesi bakımından da önemlidir. Bozulan ve korunan süreçler konusunda nöropsikolojik testler yoluyla elde edilen ayrıntılı bilgiler, hastanın bozukluklarını telafi etmede kullanacağı stratejilerin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu ise, rehabilitasyon programının yapılması ve yaşam kalitesinin görece olarak ve kısa süreler için de olsa korunması bakımından büyük önem taşır (41). Beyin/zihin ilişkisine duyarlı nöropsikolojik testler ve bunlardan elde edilen puanlar, bilimsel araştırmalar açısından da vazgeçilemez nitelik taşımaktadır. Nöropsikolojik testler ölçmeyi sağlar; karmaşık bilgi işleme olaylarını niceliksel olarak betimler ve istatistik analizini

kullanılmasını mümkün hale getirir. Bu bakımdan nöropsikolojik testler, AH'deki bilişsel bozuklukların bilimsel araştırmalar yoluyla anlaşılması açısından da kritik önem taşır (41).

Erken AH Belirtileri ve Kullanılabilecek Nöropsikolojik Testler

AH'nin erken belirtilerinin bellek bozuklukları şeklinde görüldüğü yukarıdaki bölümde açıklanmıştır. Bilgilerin saklanması sağlayan bellek, hal ve geleceği birbirine bağlayan köprü; kimlik algısının, uyumun ve dolayısıyla da ruh sağlığının temelini oluşturan bir bilişsel süreçtir (33). Günümüzde belleğin değişik türleri olduğu kabul edilmektedir (4,15,33,45). Bu türler arasında bellek izlerinin kısa süreler için korunduğu kısa-süreli bellek (KSB), iz korunurken başkaca bilişsel işlemlerin yapıldığı çalışma belleği (ÇB; working memory), izin nisbeten uzun süreler boyunca korunduğu uzun-süreli bellek (USB) başta gelmektedir. Bir diğer sınıflamada bellek, dünya hakkında genel bilgi ve kavramlara ilişkin semantik bellek, zaman ve yere bağlı anılara ilişkin episodik bellek ve işlemlerin nasıl yapılacağına ilişkin süreçsel belleğe ayrılmaktadır. Bir başka ayırım, olayların farkında olarak öğrenilip belleğe atıldığı açık bellek (explicit memory) ve farkında olunmaksızın belleğe atıldığı örtük bellektir (implicit memory). Kapsama ilişkin bir başka sınıflamada ise belleğin sözel bellek ve şekil belleği alt türleri vardır.

Ancak ne tür olursa olsun, bilginin bellekte yer alması; bilginin kodlanması (encode), depolanması (storage) ve geri-çağırılması (retrieval) içerir. Bütün bunların söz konusu olduğu durumda, öğrenmenin de bulunması kaçınılmazdır. Bütün bunlara göre belleğin değerlendirilmesi yani muayenesi; kodlama, öğrenme, depolama ve geri-çağırma süreçlerinin ayrı ayrı ele alınmasını gerektirmektedir.

Kapsamlı bir bellek değerlendirmesi için, öncelikle, belleğin tüm boyutlarını ölçen bir testin kullanılması, daha sonra da, özel testlerle belleğe ilişkin süreçlerin ayrıntısına

inilmesi düşünülmalıdır. Aşağıda tanıtılan testler grubu bu anlayış altında hazırlanmıştır. Testlerin büyük bölümünün Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bulunmaktadır. Test malzemesinin çevirisinin yapılmasını, söz konusu kültüre uyarlanmasını (adaptation), testin güvenilirliğinin (reliability) ve geçerliğinin (validity) hesaplanmasını, ayrıca da, toplumdaki altboyutlar da gözönüne alınarak norm değerlerinin hesaplanmasını içeren standardizasyon işlemleri tamamlanmamış olan bir testin bilimsel değeri yoktur. Erken tanıya yönelik olarak AH'de kullanılacak testlerin standardizasyonunun yapılmış olması özellikle önemlidir. Örneğin, sağlıklı bireyler için elde edilen norm değerleri (yüzdelik veya standart puan) olmaksızın, AH'nin erken evrelerinde bulunan hastaların performanslarının sağlıklı bir biçimde değerlendirilebileceğini düşünmek mümkün değildir.

AH'nin erken evrelerinde etkilenen bellek sürecinin çok-yönlü olarak ölçülmesinde kullanılacak aşağıdaki nöropsikolojik testlerin büyük bölümü, ülkemiz toplumu için yukarıda belirtilen kapsamda standardizasyonu yapılmış olan Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası'ndan seçilmiştir (34,36).

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu

(Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R)

WMS-R'nin orijinal Formu Wechsler (1987) tarafından, Türk Formu ise BİLNOT Bataryasının standardizasyonu kapsamında geliştirilmiştir (34,36). Literatürde WMS-R, belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren, psikometrik bakımdan da en gelişmiş ölçme aracı olarak kabul edilmektedir (13). WMS-R'deki 13 alt test yoluyla sözel ve görsel bellek anlık (immediate) veya gecikmeli (delayed) olarak ölçülmekte, test ayrıca, bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan dikkat ve konsantrasyon konusunda ölçümler sağlamaktadır (73).

WMS-R Türk Formuna ilişkin geçerlik çalışmaları, alt testlerin, orijinal WMS-R'deki gibi, Genel Bellek ve Dikkat-Konsantrasyon

faktörleri altında gruplaştığını ortaya koymuştur (20). Bir başka faktör analizi çalışmasında da, Türk Formu alt testlerinden sözel içerikli ve görsel-mekansal içerikli olanların ayrı faktörler altında toplandığı görülmüştür (36,40,69). Bu bulgular, orijinal WMS-R'de Sözel ve Görsel Bellek Bileşik Puanının hesaplanmasına neden olan özellik gruplarının, WMS-R Türk formu için de geçerli olduğunu göstermiştir. WMS-R Türk Formunun tekrar-test güvenilirliği.38 ile.87 arasında değişmiştir (41). Bu aralık, orijinal WMS-R için hesaplanan katsayılarla uyumludur (.41-.88) (73). Türk Formunun norm değerleri; BİLNOT Bataryası standardizasyonu kapsamında; yaş, eğitim ve cinsiyetin düzeylerine dengeli olarak dağılmış 353 sağlıklı denekten elde edilmiştir (34,36).

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar

WMS-R, beynin temporal ve hippokampal bölgelerinin işlevselliğiyle ilgili olduğu kabul edilen bir nöropsikolojik testtir (49). Zakzanis (74) WMS-R ile Kaliforniya Sözel Öğrenme Testinin, AH'yi diğer demans türlerinden ayırdetmede, nöroradyolojik (MRI, SPECT, PET) tetkiklere göre daha duyarlı olduğunu bulmuştur. WMS-R'de de bulunan Sayı Dizileri alt testinin AH açısından duyarlılığı Simard ve Reekum (66) tarafından gösterilmiştir. WMS-R Türk Formu kullanılarak yapılmış olan çalışmada da, Sayı Dizileri alt testinin Alzheimer hastalarını sağlıklı deneklerden ayırdabilen testler arasında olduğu belirlenmiştir (31).

Mantıksal Bellek ve Görsel Üretim alt testlerinin gecikmeli uygulanması ile elde edilen kazanç puanlarının (savings scores), Alzheimer hastalarını sadece normal deneklerden değil, diğer demans türlerine sahip hastalardan da yüksek duyarlılıkla ayıran bir ölçüm türü olduğu bulunmuştur (55). Kazanç puanlarına uygulanan diskriminant analiz, puanların Alzheimer hastalarını normal yaşlılardan %95 doğrulukla, Huntington türü demans hastalarından ise %79 doğrulukla ayırdettiğini göstermiştir (72). Otopsideki AH'yi de

yordayabilen kazanç puanlarının (24).

WMS-R'den hesaplanan dikkat /konsantrasyon ve genel bellek puanları arasındaki farkın amneziyi demanstan ayırdettiği; testten hesaplanan 16 temel puanın, Alzheimer tipi demans ve ayrıca multipl skleroz, Korsakoff sendromu, alkolizm, şizofreni ve depresyon gibi hastalıkların herbirine özel öğrenme ve bellek bozukluklarının tanımlanmasında kullanılabileceği kabul edilmektedir (tarama için Spreen ve Strauss, 67).

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B)

GİSD-B, Koppitz (46) tarafından hazırlanmış olan Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi'nin (Visual Aural Digit Span Test: VADS) kuramsal bakımdan olan yetersizlikleri ve yönetsel zayıflıkları gözönüne alınarak yeniden düzenlenmiş şeklidir (42). GİSD-B, giderek artan miktarlarda sayılardan oluşan dizilerin tekrarlanmasını içermekte, testin değişik alt testlerinde diziler işitsel veya görsel olarak sunulmakta, tepkiler de sözel veya yazılı olarak istenmektedir. Bu doğrultuda GİSD-B'den, duyuusal- motor bütünleştirme yeteneğini değişik birleşimlerde (işitsel-sözel, işitsel-yazılı, görsel-sözel, görsel-yazılı), duyu- içi ve duyulararası olarak ölçen 11 puan hesaplanmaktadır.

GİSD-B'deki sayı dizilerinin benzerleri WMS-R'nin Sayı Dizileri alt testinde de bulunmaktadır. Ancak GİSD-B'de, diziler WMS-R'deki gibi, sadece işitsel olarak sunulup tepki de sözel olarak istenmemektedir. Karakaş, Yalın ve Irak (44) verilere Çokdeğişkenli Varyans Analizi (MANOVA) uyguladıklarında, dört temel puanın veya tek başına toplam puanın, yaşın düzeylerini ayırdeden birleşik puana anlamlı katkıda bulunduğunu belirlemiştir. Bu bulgu, dört farklı duyu-motor birleşiminin performansta farklı özellikleri yansıttığını göstermektedir.

GİSD-B'nin geçerlik çalışmalarında, test en yüksek anlamlı korelasyonu WAIS-R Düz Sayı Dizileri puanları ile göstermiş (sırasıyla, .69 ve .74), buna karşılık toplam puanın WAIS-R

Matematik alt test puanı ile olan anlamlı korelasyonu .48, bir sürekli dikkat testi olan d2 Testinden elde edilen puanlarla GİSD-B puanları arasındaki korelasyonlar .23 ile .28 arasında değişmiş, GİSD-B puanları ile Benton Görsel Bellek Testi puanları arasındaki korelasyonların hiçbiri anlamlı bulunmamıştır (43). Bir diğer geçerlik çalışmasında GİSD-B puanları ile WMS-R puanlarının faktör yapısı incelenmiş, tüm GİSD-B puanları ile WMS-R Sayı Dizileri puanlarının aynı faktöre yüklendiği görülmüştür (44). Bu bulgular, Sayı Dizileri puanı gibi GİSD-B'nin de dikkat ve konsantrasyonu ölçtüğünü göstermektedir (36,73).

GİSD-B'nin norm değerleri, testin Türk kültürüne standardizasyon çalışması kapsamında 1183 denek üzerinden hesaplanmıştır (35,43). Testin test-tekrar test güvenilirliği, değişik puanlar için .46 ile .82 arasında değişmiş, toplam puan için hesaplanan katsayı ise .84 olmuştur.

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar

Bazı çalışmalara göre hafif AH'de ortaya çıkan görsel-mekansal bozuklukların temelinde, görsel dikkat bozuklukları yatmaktadır (53). AH'deki temel sorunlardan birinin görsel dikkatle ilgili olma durumunu belirlemede, farklı duyum-tepki birleşimlerinin etkisini ölçen GİSD-B'nin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Serial Digit Learning Test)

Sayı Dizisi Öğrenme Testinin orijinal Formu Zangwill tarafından (75), Türk Formu ise (SDÖT) BİLNOT Bataryasının standardizasyonu kapsamında geliştirilmiştir (34,36).

Belleğin temel aşamalarından biri öğrenme, yani bilginin özümsemekle kodlanmasıdır. Yeni bilgilerin kazanımı olan öğrenme, AH'de ilk beliren, en temel bozukluktur (Albert, 2). Kapsamlı bir bellek testi olmakla beraber WMS-R'de öğrenme yeteneğini ölçen bir alt test bulunmamaktadır. SDÖT'te, 8 veya 9 sayıdan oluşan dizinin doğru olarak tekrarlanması için gerekli olan

tekrar sayısı ölçülmektedir. WMS-R'de kullanılan Sayı Dizileri alt testi ile görünüşte benzer olmakla beraber, WMS-R alt testinde bir kez sunulan sayı dizisine ilişkin anlık bellek ölçülürken SDÖT'te, sayı dizisinin doğru olarak tekrarlanması için gereken tekrar sayısı belirlenmekte yani öğrenme yeteneği ölçülmektedir.

SDÖT'ün geçerlik çalışmasında (20), SDÖT puanlarının, İşitsel Sözel Öğrenme Testi Türk Formunun (Rey Auditory Verbal Learning Test: AVL) öğrenmeye ilişkin puanlarıyla aynı faktöre yüklendiği belirlenmiştir. Buna karşılık, WMS-R'nin Sayı Dizileri alt testleri ve yine sayı dizilerinden oluşan GİSD-B'nin alt testleri farklı bir faktör altında yer almıştır. Bu bulgu, SDÖT'ün sayı dizilerinden farklı bir yetenek alanını ölçtüğünü ortaya koymaktadır. AVL'nin öğrenmeye dayanan alt testleriyle SDÖT'ün aynı faktöre yüklenmesi ise, ölçülen yeteneğin öğrenme olduğunu göstermiştir. SDÖT'le ilgili test-tekrar test güvenilirlik katsayısı .59 olarak bulunmuştur (9). Testin norm değerleri BİLNOT Bataryasının standardizasyon çalışmaları kapsamında; yaş, eğitim ve cinsiyetin düzeylerine dengeli olarak dağılmış 341 sağlıklı denekten elde edilmiştir.

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar

WMS-R'dekine benzer sayı dizileri beyin hasarlı denekleri normal deneklerden %58 doğruluk oranıyla ayırabilirken, SDÖT'deki sayı dizileri ayırımı %76 doğruluk oranıyla yapabilmektedir (65). SDÖT Türk Formu üzerinde yapılmış olan çalışmada da, puanların Alzheimer hastalarını Parkinson hastaları ve sağlıklı deneklerden ayır-dedebildiği görülmüştür (31). Drachman ve Arbit'in (14) çalışmasında, hippokampal disfonksiyonu olan deneklerle normal deneklerin sayı dizileri performansı arasında anlamlı fark bulunmazken, SDÖT performansı açısından anlamlı fark elde edilmiştir. Hippokampus, yeni bilginin uzun-sürelili belleğe atılması yani bellek izlerinin (memory trace) sağlamlaştırılmasından (consolidation) sorumludur (59). Bu bulgular, beynin

temporal ve hippokampal bölgelerinin işlevselliğiyle ilgili (49) olduğu kabul edilen SDÖT'ün öğrenme ile ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır.

İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVL)

Kelime listelerinden oluşan AVL'nin orijinal formu Rey (64) tarafından, Türk Formu Genç-Açıkgöz ve Karakaş (19) tarafından hazırlanmıştır. SDÖT sayılara ilişkin öğrenme yeteneğini ölçerken AVL sözel malzemeye ilişkin öğrenme ve bellek süreçlerini çok yönlü olarak ölçmektedir. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık sözel bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall) ve tanıma (recognition) belleği bulunmaktadır.

AVL'nin geçerliği konusunda yapılan çalışmada (20) AVL'nin bozucu etki ile ilgili puanının, birden fazla kelimenin bağlantılı olarak sunulduğu WMS-R alt testleriyle; öğrenme ve belleği içeren diğer AVL puanlarının ise SDÖT'le aynı faktöre yüklendiği görülmüştür. Bu bulgu, AVL'nin öğrenme yeteneğini ölçtüğünü ortaya koymaktadır

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar

Tipik bulgu episodik bellek bozukluğu olan AH' de öğrenme bozukluğu, klinik tablodaki temel bozukluktur. Bu nedenle AVL'nin AH'nin değerlendirilmesinde kritik önemi vardır (66). Nitekim öğrenme için yeterince zaman verilerek hata sayısı azaltıldığında, Alzheimer hastalarının sağlıklı deneklerden daha çabuk unutmadığı bulunmuştur (2).

AVL performansındaki düşüklük, sol hemisfer hasarları için güvenilir bir bulgudur (67). Bazı çalışmalarda, hafif ve orta derecedeki AH'de görsel ihmal veya alanın bir yarısına ilişkin görsel dikkat bozukluğu bulunduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (28,53). Alanın bir yarısına dikkat etmedeki bozukluğun, AH'nin daha erken evrelerine özgü olduğu, ilerleyen evrelerde bozukluğun her iki alana yayıldığı bulunmuştur (51).

Bütün bunlara göre, lateraliteyi gösteren AVLT'nin, AH'nin değerlendirmesinde yararlı bir araç olduğu düşünülmektedir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test: WCST)

WCST 4 adet Uyarıcı Kartı ile her biri 64'er adet olmak üzere, iki deste Tepki Kartından oluşur (5,22). Kartların her birinde, değişik renk ve miktarlarda şekiller bulunmaktadır. WCST'de denekten istenen, destedeki her bir Tepki Kartını, doğru olduğunu düşündüğü Uyarıcı Kartı ile eşlemesidir. Ancak doğru eşleme kategorisi test boyunca değişmektedir; her tepkiden sonra, deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilmekte fakat doğru tepkinin ne olduğu konusunda bilgi verilmemektedir. Testten 13 puan hesaplanmaktadır.

WCST'nin BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır (34,36). Testin norm değerleri 350 sağlıklı denekten elde edilmiştir.

WCST Türk Formundaki 13 puanın sağlıklı deneklerde perseverasyon ve kavramsallaşma /irdeleme (54) özelliklerini ölçtüğü belirlenmiştir (37). Klinik örneklemelerin de kullanıldığı çalışmaların bulguları birarada ele alındığında, testin ölçtüğü özelliklerin, perseveratif eğilim, çalışma belleği ve yönetici işlevler (executive functions) altında toplandığı görülmektedir (16,48,58,68). Beri yanda, prefrontal korteksin işlevlerini ifade etmede kullanılan yönetici işlev terimi, pek çok alt işlev alanını ifade etmede kullanılmakta (tarama için bkz. Karakaş, Irak, Kurt ve Erzengin, (37) ve bu nedenle de kavram bilimsel yararlılığını büyük ölçüde yitirmiş bulunmaktadır. Baddeley ve Della Sala'ya (4) göre, yönetici işlevler, temelde, çalışma belleği ile ve onun özellikle de merkezi yönetici bölümü ile ilgilidir. Bütün bunlardan WCST'nin perseverasyon ve çalışma belleğini ölçtüğü sonucu çıkmaktadır.

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar

Başlangıçtan itibaren bulunan episodik bellek bozukluğunun yanında AH'de, çalışma belleği

de giderek zayıflamaktadır (70). WCST'nin ölçtüğü ve çalışma belleğiyle ilişkili olan yönetici işlev puanlarının otopsideki AH'yi yordayabildiği görülmüştür (24). Ancak uygulama süresinin uzunluğu, WCST'nin hasta uygulamaları açısından elverişsiz olabilmesine yol açabilmektedir. Bu soruna yönelik olarak yapılan bir çalışmada, kart destelerinden sadece birinin uygulandığı kısa WCST Formu (WCST-64) kullanılmış, Alzheimer hastalarıyla demansın bulunduğu ve bulunmadığı Parkinson hastaları için elde edilen bulguların, kısa ve uzun WCST için benzer olduğu bulunmuştur (60).

Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (Rey-Osterrieth Complex Figure Test: CF Test or RF Test)

Görsel-mekansal belleği içeren performans; görsel belleğin yanında algılamayı ve, çoğu durumda da, ayrıca motor yeteneği içerir. Görsel-mekansal belleği ölçen testler, sayılan yetenek alanlarını mümkünse ayrı ayrı değerlendirebilmeli, böylece de, test performansındaki bozukluğun algılama hatasından mı, bellek bozukluğundan mı yoksa motor bozukluktan mı ileri geldiğini belirleyebilmelidir.

WMS-R'de görsel-mekansal algılama; şeklin akıldan çizilmesini, diğer şekiller arasından tanınmasını, şekli ipucu olarak kullanarak ilgili rengin hatırlanmasını içeren alt testlerle, kapsamlı bir biçimde ölçülmektedir. Bu kapsamıyla WMS-R, görsel-mekansal belleğin algılama, bellek ve motor bileşenlerini ayrı ayrı değerlendirebilmektedir. Ancak kimi durumlarda şeklin planlama ve problem çözme yeteneklerini de içerecek ölçüde karmaşık olması, hasarın lateralizasyon ve lokalizasyonu bakımından gerekli olabilmektedir. CF bu özelliklere sahip bir ölçme aracıdır. Rey (63) tarafından hazırlanıp Osterrieth (56) tarafından geliştirilmiş olan Karmaşık Şekil (CF) Testi görsel-mekansal belleğin yanında görsel-mekansal yapılandırma yeteneğini (visuospatial constructional ability), bunun yanında da planlama, düzenleme ve problem-çözme yeteneklerini

de ölçebilmektedir (67). Testte karmaşık şeklin önce bakılarak çizilmesinin, bir süre beklendikten sonra da akıldan çizilmesinin istenmesi ise, görsel-mekansal algılama ve yapılandırma yeteneğinin şekil belleğinden ayırdedilebilmesini sağlayabilmektedir. Bütün bu özellikleriyle CF, görsel-mekansal algılama bozukluğu ve özellikle de gecikmeli hatırlama bozukluğu gösteren AH'nin değerlendirilmesi açısından önemli bir araç niteliğini taşımaktadır.

CF Testi, nöropsikoloji konusundaki kitaplardan (örn., Spreen ve Strauss, (67) sağlanabilmektedir. Ancak CF'in testin Türk kültürüne standardizasyonu yapılmadığı gibi, geniş yorum olanağına sahip bu testi ülkemizde kullanan bir araştırmaya da rastlanmamıştır.

Klinik örneklemeler üzerindeki çalışmalar. AH öntanısı almış olan Alzheimer hastalarında CF kullanılarak belirlenen görsel-mekansal kısa-sürelilik bellek puanları ile demansın şiddeti arasında negatif bir ilişki ($r = -.69, p < .001$) elde edilmiştir (21). Erken evre AH'de CF'in gecikmeli hatırlama puanlarının bozulduğu, bu puanlarla WCST puanlarının dağılımının, erken AH'yi hafif multiple subkortikal enfarktattan ayırdettiği belirlenmiştir (71).

Sonuç ve Öneriler

AH'nin ilk belirtileri bellek ve onunla yakından ilişkili öğrenme alanında oluşmaktadır. İlk belirtiler belleğin özellikle episodik bölümünü içermekte, gecikmeli hatırlamada bozukluklar daha da belirginleşmektedir. Söz konusu bozukluklar hem sözel hem de görsel-mekansal uyarıcılarla elde edilebilmektedir. Yukarıdaki bölümlerde, bellek ve öğrenme bozukluklarını ölçmede kullanılabilecek nöropsikolojik testler açıklanmış, her testle ilgili gerekli psikometrik bilgiler sunulmuştur. Tüm hastalıklarda olduğu gibi AH'nin değerlendirilmesinde de standardizasyonu yapılmış olan testlerin kullanılması bir zorunluluktur. Bu işlemlerden geçmemiş olan testlerin bilimsel değeri yoktur; böylesi bir testin neyi ölçtüğü veya ölçtüğü özelliği ne derece tutarlıkla ölçtüğü belli olmadığı gibi,

elde edilen sayısal değer, söz konusu kişiyi benzerleri arasında nasıl bir sıraya koyduğu da belli değildir. Yukarıda verilen testler arasında sadece CF Testi üzerinde Türk kültürü için çalışma yapılmamıştır. Literatürde yaygın olarak kullanılan bu testin yakın gelecekte ülkemiz için de standardizasyonunun yapılması gerekecektir. AH'de sözel işlevlerdeki belirgin bozukluklardan biri de adlandırma (naming) alanında olmaktadır. Literatürde adlandırma yeteneğini ölçmede en yaygın biçimde kullanılan araç Boston Adlandırma Testi'dir (Boston Naming Test) (7,17). Boston Adlandırma Testinin (30) ülkemiz kültüründe kullanılabilmesini sağlamak, AH'nin erken tanısı bakımından önemli olacaktır. Bu doğrultuda ilk adım atılmış ve testin uyarlama çalışmaları tamamlanmıştır (57). Gelecekte, testin standardizasyonuna yönelik diğer çalışmaların da yapılması uygun olacaktır.

AH'nin evrelendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı Kısa Zihinsel Durum Muayenesi'dir. Uygulama kolaylığı olmakla beraber bu ölçekten elde edilen puanlar yeterince duyarlı olmayabilmekte, puanlarda gerekli dağılımı sağlayamamaktadır (29). Diğer ölçekler arasında Mattis Demans Derecelendirme Ölçeği, Sıddetli Bozukluk Testi, Blessed Demans Ölçeği, Gottfried-Brane-Steele Ölçeği, Reisberg Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale: GDS) sayılabilir. GDS, güvenilirliği, pratikliği ve ayrıntı düzeyi açısından tercih edilen bir ölçektir. GDS AH'de yedi evre ayırdetmekte, bu evreler, herhangi bir bulgunun olmadığı GDS 1, sübjektif yakınmaların olduğu GDS 2, hafif bellek bozukluklarının belirlediği GDS 3'den, en temel gereksinimler için dahi başkalarının yardımına gereksinim duyulan GDS 7'ye kadar değişmektedir (62). GDS'ye göre AH'de erken tanı, hastalığın GDS 3 veya daha önceki bir evrede tanınabilmesidir. AH'nin evrelendirilmesinde kullanılan bu ölçeklerden birinin ülkemiz kültüründe kullanılabilmesini sağlayacak çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

AH'ye ilişkin değerlendirmelerde gözönüne alınması gereken bir husus, puanların, erken AH evresinde gözlenebilen depresyondan etkilenebileceğidir. Bu nedenle, AH'deki bilişsel durumun ölçülmesinde depresyon düzeyi ölçülmeli, böylece de bilişsel ölçümler depresyonun etkisinden arındırılmalıdır. Depresyonun ölçülmesinde, ülkemiz kültürü üzerinde çalışmaları yapılmış olan Beck Depresyon Envanterinden yararlanılabileceği düşünülmektedir (70).

Nihayet, AH değerlendirmesinde nöropsikolojik testler kullanılırken hastanın yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerine ilişkin durumu mutlaka göz önüne alınmalıdır; zira bu değişkenlerin, Alzheimer hastasının nöropsikolojik test performansını etkilediği bilinen bir husustur (11,71.). BİLNOT Bataryasının sağlıklı denekler üzerinde yapılan standardizasyon çalışmasında da eğitimin puanların %75'ini, yaşın ise %65'ini etkilediği görülmüştür (36,39). Bilişsel yıkımdaki risk faktörleri arasında yer alan (11) bu demografik değişkenlerin nöropsikolojik değerlendirmelerde gözönüne alınması gerekmektedir. Nöropsikolojik testlerin kullanımında doğru araçların seçilmesi ve bunların demografik ve çevresel değişkenlerin kontrol edildiği koşullar altında uygulanması, bilimselliğin gerektirdiği bir zorunluluktur.

KAYNAKLAR

1. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: Preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand. Supplementum*-1996;165: 63-71.
2. Albert A. Normal and Abnormal Memory: Aging and Alzheimer's Disease. *Handbook of the Aging Brain*. San Diego, New York-1998.
3. Baddeley A. *Human Memory: Theory and Practice*. Erlbaum Ass., London-1990.
4. Baddeley A, Della Sala S. Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*-1996; 351(1346): 1397-1403.
5. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*-1948; 39: 15-22.
6. Binetti G, Cappa SF, Magni E, et al. Disorders of visual and spatial perception in the early stage of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*-1996; 777: 221-225.
7. Binetti G, Cappa SF, Magni E, et al. Visual and spatial perception in the early phase of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*-1998; 12(1):29-33.
8. Braak E, Braak H. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*-1991; 82: 239-259.
9. Cantez E, Akça Ş, Akkapulu F, ve diğ. BİLNOT Bataryası testlerinden İşaretleme Testi ve Sayı Dizisi Öğrenme Testinin test-tekrar test güvenilirliği. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü, İstanbul-Eylül 1996.
10. Collette F, Van der Linden M, Salmon E. Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*-1999; 35(1): 57-72.
11. Collie A, Shafiq-Antonacci R, Maruff P, et al. Norms and the effects of demographic variables on a neuropsychological battery for use in healthy ageing Australian populations. *Aust N Z J Psychiatry*-1999; 33(4): 568-75.
12. Cummings J. Behavioural problems in Alzheimer's disease. In: *Dementia Uptake*. American Academy of Neurology Annual Meeting-1997.
13. D'Elia L, Satz P, Schretlen D. Wechsler Memory Scale: A critical appraisal of the normative studies. *J Clin Exp Neuropsychol*-1989; 11 (4): 551-568.
14. Drachman DA, Arbit J. Memory and the hippocampal complex: Is memory a multiple process. *Arch Neurol*-1966; 15: 52-61.
15. Ellis HC, Hunt RR. *Fundamentals of Cognitive Psychology*. Brown and Benchmark, Oxford-1993.
16. Er N. Çalışma belleğinin yapısal ve işlemsel kapasitesinin faktör analitik ve deneysel çalışmalarla belirlenmesi. *Yayınlanmamış doktora tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi-1996.
17. Fillenbaum GG, Huber M, Taussig IM. Performance of elderly White and African American community residents on the abbreviated CERAD Boston Naming Test. *J Clin Exp Neuropsychol*-1997;19(2): 204-10.
18. Forster E. [Neuropsychological aspects of dementia diagnosis]. *Ther Umsch*-1999; 56(2): 83-87.
19. Genç-Açıkgöz D, Karakaş S. AVLT'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü. İstanbul-Eylül 1996a.
20. Genç-Açıkgöz, D, Karakaş, S. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü. İstanbul-Eylül 1996b.
21. Gagnaniello D, Kessler J, Bley M, et al. [Copying and free drawing by patients with Alzheimer disease of different dementia stages]. *Nervenarzt*-1998; 69(11):991-998.
22. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Test Resources, Inc., Odesa (FL)-1981.
23. Hodges JR, Patterson K, Ward R, et al. The

- differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*-1999; 13(1): 31-40.
24. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, et al. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*-1998; 57(12): 1168-1174.
25. Inglin D. [Assessment of dementia]. *Ther Umsch*-1999; 56(2): 94-97
26. Ippen CG, Olin JT, Schneider LS. Can caregivers independently rate cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients?: A longitudinal analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*-1999; 7(4): 321-330.
27. Iqbal K. Alzheimer's Disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies. John Wiley and Sons, New York-1991.
28. Ishiai S, Okiyama R, Koyama Y, et al. Unilateral spatial neglect in Alzheimer's disease. A line bisection study. *Acta Neurol Scand*-1996; 93(2-3): 219-224.
29. Jacobs DM, Albert SM, Sano M, et al. Assessment of cognition in advanced AD: the test for severe impairment. *Neurology*-1999; 52(8): 1689-1691.
30. Kaplan EF, Goodglass H, Weintarub S. The Boston Naming Test. 2nd edition, Lea & Febiger, Philadelphia-1983.
31. Kaptanoğlu G. Alzheimer ve Parkinson hastalığında nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller. Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi. İstanbul:İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi-1998.
32. Karakaş S. Nöropsikoloji bilimi: Tanımı, faaliyet alanları, ülkemizdeki durumu. *Türk Psikoloji Bülteni*-1996; 2 (4): 21-26.
33. Karakaş S. A descriptive framework for information processing: An integrative approach. ed by E Başar, R Hari, FH Lopes Da Silva, M Schürmann. *Int J Psychophysiol*-1997; 26: 353-368.
34. Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu, nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2, Ankara-1993.
35. Karakaş S, Er N, Tavat B. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formunun yaşlı ve ileri yaşlı grupları üzerindeki standardizasyon çalışması. In: VIII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları ed by Y Topsever, M Gürengeli. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, İzmir-1996.
36. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. *Ufuk Mat.*, İstanbul-1996.
37. Karakaş S, Irak M, Kurt M, et al. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*-1999; 7(3): 179-192.
38. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi*-1999; 2(4): 132-152.
39. Karakaş S, Kafadar H, Erişen Y, et al. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun (WMS-R) Türk örneklemini üzerinde elde edilen faktör örüntüsü. X. Ulusal Psikoloji Kongresi. Ankara Üniversitesi Psikoloji Bölümü ve Türk Psikologlar Derneği. Ankara-Eylül 1998.
40. Karakaş S, Kafadar H, Erzenin ÖÜ, et al. The effect of aging on cognitive processes. International Psychogeriatric Association (IPA 98). İstanbul University Department of Psychogeriatry. İstanbul-Mayıs, 1998.
41. Karakaş S, Kafadar H, Eski R. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun test-tekrar test güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*-1996; 11(38): 46-52.
42. Karakaş S, Yalın A. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B). *Medikomat*, Ankara-1993.
43. Karakaş S, Yalın A. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formunun 13-54 yaş grupları üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*-1995; 10 (34): 20-31.
44. Karakaş S, Yalın A, Irak M. Age-related changes in digit span: Short-term memory capacity from puberty to old age for different levels of education. 2nd International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological assessment of mental and behavioral disorders. Society of Biological Psychiatry. Bursa-Ekim 1999.
45. Klatzky RL. Memory and Awareness: An Information Processing Perspective. WH Freeman Co., New York-1984.
46. Koppitz EM. The Visual Aural Digit Span Test. Grune and Stratton, New York-1977.
47. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*-1999; 52(7): 1403-1407.
48. Lehto J. Are executive function tests dependent on working memory capacity. *Q J Exp Psychol*-1996; 49A(1): 29-50.
49. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Oxford Univ. Pr., NewYork-1995.
50. Locascio JJ, Growdon JH, Corkin S. Cognitive test performance in detecting, staging and tracking Alzheimer's disease. *Arch Neurol*-1995; 52(11): 1087-1099.
51. Maruff P, Malone V, Currie J. Asymmetries in the covert orienting of visual spatial attention to spatial and non-spatial cues in Alzheimer's disease. *Brain*

- 1995; 118(Pt 6): 1421-1435.
52. Medina J. What You Need to Know About Alzheimer's. New Harbinger Publ., Hong Kong-1999.
53. Mendez MF, Cherrier MM, Cymerman JS. Hemispatial neglect on visual search tasks in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*-1997; 10(3): 203-208.
54. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: the role of frontal lobes. *Arch Neurol*-1963; 9: 100-110.
55. Moss M, Albert M, Butters N, et al. Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease., Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol*-1986; 43: 239-246.
56. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complex: Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*-1944; 30: 286-356.
57. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*-1994; 9(33): 33-44.
58. Pendleton MG, Heaton RK. A comparison of the Wisconsin Card Sorting Test and the Category Test. *J Clin Psychol*-1982, 38(2): 392-396.
59. Penfield, W., Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *A.M.A Archives of Neurological Psychiatry*, 79, 475-497.
60. Paolo AM, Axelrod BN, Troster AI, et al. Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*-1996; 18(6): 892-897.
61. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *J Neurol*-1999; 246(1). 6-15.
62. Reisberg B. Alzheimer's Disease. The Free Pr., New York-1983.
63. Rey A. L'Examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*-1941; 28: 286-340.
64. Rey A. L'Examen Clinique en Psychologie. Press Universitaires de France, Paris-1964.
65. Schinka JA. Performance of brain damaged patients on tests of short-term and long-term verbal memory. Unpublished doctoral dissertation. University of Iowa-1974.
66. Simard M, van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*-1999; 14(3): 197-230.
67. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. Oxford Univ. Pr., New York-1991.
68. Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB, et al. Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and chronic alcoholism. *Psychiatry Res*-1993; 46: 175-199.
69. Şahin A. Bir grup üniversite öğrencisinde nöropsikolojik testlerle zeka testi arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi-1996.
70. Tegin B. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Yayınlanmamış doktora tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi-1980.
71. Tei H, Miyazaki A, Iwata M, et al. Early-stage Alzheimer's disease and multiple subcortical infarction with mild cognitive impairment: neuropsychological comparison using an easily applicable test battery. *Dement Geriatr Cogn Disord*-1997; 8(6):355-8.
72. Troster AI, Jacobs D, Butters N, et al. Differentiating Alzheimer's disease from Huntington's disease with the Wechsler Memory Scale-Revised. *Clin Geriatr Med*-1989; 5(3): 611-632.
73. Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised. Harcourt, Brace, Jovanovich (The Psychological Corporation), New York-1987.
74. Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol*-1998; 20(2): 259-269.
75. Zangwill OL. Clinical tests of memory impairment. *Proceedings of Royal Society of Medicine*-1943; 36: 576-580.

