

Alzheimers sygdom  
med særlig fokus på den semantiske hukommelse  
i det tidlige forløb

af Selma Nielsen & Kristoffer Petterson

Synopsis i Neuro- og Informationspsykologi  
Vejleder: Anders Gade  
Institut for Psykologi  
Københavns Universitet  
Vintereksamen 2007

## **1. Indledning**

Alzheimers sygdom (AD) er den hyppigste demenssygdom og menes at repræsentere mere end halvdelen af alle demenstilfælde hos ældre mennesker, cirka 60-70% (Pung et al., 2006). Det skønnes, at 1-5% af 60-årige har AD, og at procentdelen stiger eksponentielt med alderen til en prævalens på over 20% af 80-årige (Yesavage et al., 2002). I denne synopsis skal vi se på, hvad AD er, og hvilke kognitive funktioner lidelsen svækker. Efter en beskrivelse af ADs tidlige symptomer vil vi se på det neuropatologiske grundlag for sygdommen. Og endeligt vil vi fokusere på, hvordan den semantiske hukommelse påvirkes, og hvad dette kan betyde i udredningen af tidlig AD.

## **2. Diagnostiske kriterier for demens og AD**

Demens er en beskrivelse af et symptom billede og ikke udtryk for en specifik sygdom. Demens angiver svækkelse eller tab af kognitive funktioner ofte ledsaget af personlighedsændringer, som kan forstyrre arbejde og sociale aktiviteter (Banich, 2004). For at en AD-diagnose kan stilles, skal generelle demenskriterier først opfyldes, hvilke er følgende i mindst 6 måneder 1) Svækkelse af hukommelsen, især for nyere begivenheder, 2) svækkelse af mindst én anden kognitiv funktion (fx abstraktion, planlægning, dømmekraft), 3) svækkelse af emotionel kontrol, motivation eller social adfærd (WHO ICD-10, 1994). Som regel er ændringer i personlighed små i starten og kan gå ubemærket hen, især fordi enkeltepisoder let undskyldes og måske kan rationaliseres, men kan blive påfaldende senere i forløbet. Hvad, der særligt karakteriserer AD ud over disse generelle demenskriterier, er, at der er progression, dvs. forværring af symptomerne over tid, hvilket kan påvises ved at sammenligne testresultater foretaget med mellemrum. En dement person, der remitterer, kan altså ikke have AD. Ved diagnosticering af AD henholder man sig typisk til McKhanns skelnen mellem mulig, sandsynlig og sikker ("definite") AD. I dag er AD som klinisk diagnose altid kun "sandsynlig", da den ikke kan verificeres uden histopatologisk evidens fx ved obduktion (McKhann et al., 1984).

## **3. Generelt om tidlige symptomer**

AD i sit tidlige sygdomsforløb viser sig typisk ved selektive kognitive vanskeligheder, hvorimod AD i et mere fremskredent stade tiltager i global kognitiv svækkelse. Det primære tidlige tegn er specifik svækkelse af den anterograde episodiske hukommelse, idet ny viden tilegnes dårligt. Evnen til mentalt at fastholde information i form af en historie eller en ordliste efter en kort periode er et følsomt mål for den tidlige sygdom (Hodges, 2006). Denne svækkelse er også tilstede hos normale ældre om end hos nogle blot i meget let grad. Allerede ved præ-klinisk AD kan der konstateres nedsat funktion af den episodiske hukommelse, hvilket peger på, at det i fremtiden måske kan blive muligt at angive, hvem der med tiden udvikler sygdommen. Der er også forskning, der peger på, at den autobiografiske (retrograde

episodiske) hukommelse rammes, dog i lettere grad end den anterograde episodiske hukommelse (Hodges, 2006). Tidligt i forløbet er også svækkelse af den semantiske hukommelse hyppig, og det tyder på, at også denne defekt ofte er til stede før AD-diagnosen kan stilles (Dudas et al., 2005). Ordmobilisering, hvor patienter skal generere eksempler ud fra en kategori (fx dyr eller frugt) og benævnelse af kendte ansigter, er fintfølede tests for den semantiske hukommelse (Hodges, 2006). Det er en fortløbende diskussion, om den episodiske og semantiske hukommelse er to adskilte domæner, som de teoretisk vanligt inddeles i, eller om de indgår i et serielt kredsløb, hvor svækkelse af den semantiske hukommelse kan betinge svækkelse af den episodiske hukommelse<sup>1</sup>. Vi har som udgangspunkt accepteret Tulvings inddeling fra 1972 (gengivet i Spaan, 2003) af hukommelsen i særskilte enheder.

Ved tidlig AD er der typisk også svækkelse af opmærksomhed og eksekutive funktioner. Opmærksomhed menes typisk at være det andet domæne (efter hukommelsen), der afficeres, før sprog og visuo-spatiale funktioner, der begge oftest svækkes senere i forløbet. Problemer med daglige gøremål, der fordrer overblik og koncentrationsevne, kan meget vel tænkes at skyldes svækkelse af opmærksomhedsfunktioner som fx delt og selektiv opmærksomhed (Perry & Hodges, 1999).

ADs prækliniske defekter har i nyere tid vundet indpas i forskningen af AD og demens. Mild Cognitive Impairment (MCI) er betegnelsen for let kognitiv svækkelse, hvor kriterierne for demens ikke er opfyldt. Det er en tilstand, der hyppigt er forløber for AD og derfor nogle steder kaldes for ”prodrom-AD”. MCI er derfor vigtig for at forstå ADs patogenese og især ift. behandling, for kan patienter med forestående AD identificeres tidligt, kan behandling i fremtiden, der sænker hastigheden af eller måske helt stopper progression af sygdommen, måske igangsættes endnu tidligere end nu. Det vil kunne betyde flere og bedre leveår for en stor gruppe af ældre (Portet et al., 2005). Vi vil i afsnit 6 fokusere på den semantiske hukommelse i AD og blandt andet berøre dens betydning for tidlig diagnostik.

#### **4. Det neuropatologiske grundlag**

Neuritiske plaks og neurofibrillære sammenfiltringer er nogle af de fysiske manifestationer af den underliggende patologiske udvikling, der ses ved AD. Ligeledes ses neuronal degeneration, og efterhånden udtalt atrofi (Morris, 2004). Endelig kan man konstatere nedsat koncentration af forskellige transmitterstoffer, overvejende acetylkolin, hvilket ligger til grund for den nu fravegne kolinerge hypotese om AD (Curran et al., 2004; Hodges, 2006).

---

<sup>1</sup> For diskussion af dette se Gray & Della Sala (2004). I øvrigt har Denkova et al. (2006) påvist, at ”benævnelse af kendte ansigter”, som ofte bruges som mål for semantisk hukommelse, i nogle tilfælde trækker på den episodiske, autobiografiske hukommelse.

Neuritiske plaks og neurofibrillære sammenfiltringer kaldet tangler ses ved normal aldring og visse andre sygdomme og syndromer, hvorfor det er den abnorme udbredelse og den specifikke fordeling, der er det specielle i AD (Morris, 2004) .

Neuritiske plaks ses ekstracellulært, og de består af en kerne af beta-amyloid omkranset af degenererede celledele. Disse plaks opstår, fordi et protein (et ”amyloid-precursor-molekyle”) ikke nedbrydes på sædvanlig vis, men i stedet opsplittes i for store enheder, der sammenfiltres og derved ikke kan blive opløst i hjernen. Aflejringen af plaks i det ekstracellulære rum hæmmer kommunikation mellem cellerne (Kolb et al., 2003).

Tangler findes intracellulært, hvor et tau-protein ikke opfylder sin sædvanlige funktion. Normalt binder proteinet sig til mikrotubuli (enheder i cellen, der varetager en transportfunktion) og sikrer herved en effektiv og stabil funktion af disse. Ved AD er tau-proteinet ved en fejlagtig proces blevet hyperfosforyleret, hvilket bevirker, at proteinet binder sig forkert til cellens mikrotubuli og herved forårsager ringere transportevne og stabilitet hos disse. Amyloid-kaskade-hypotesen søger at forklare, hvorfor denne hyperfosforylering forekommer, og hvad de tilgrundliggende patologiske mekanismer for AD kan være (Klafki et al., 2006; Scarpini et al., 2003)<sup>2</sup>.

Mængden af tangler samt disses lokalisation afspejles i graden og arten af demens hos den syge (Morris, 2004; Klafki et al., 2006). De angrebne områder atrofiere efterhånden, hvilket kan konstateres i adskillige kortikale områder. Temporallappen er tilsyneladende specielt sårbar for AD-patologi, og entorhinal cortex, hippocampus og temporalpolen er særligt ramte. Herudover er den posteriore del af gyrus cingularis samt de associative områder af temporal- og parietallappen angrebne (fx Hodges, 2006). Forholdsvis ofte ses også tangeldannelse i frontal- og occipitallappen. I modsætning hertil går motoriske og sensoriske kortikale områder relativt fri for tangeldannelse og atrofi, og det vil normalt også være meget sent i sygdomsforløbet, der ses sensoriske og motoriske forstyrrelser (Van Hoesen et al., 1994). Dog findes også atypiske AD-tilfælde, hvor også lokaliseringen af den neurale degeneration er afvigende fra normen (Galton et al., 2000)<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> Amyloid-kaskade-hypotesen: Beta- og gammasekretase producerer beta-amyloid fra såkaldte amyloid-precursor-proteiner, og ophobning af særligt en bestemt form for beta-amyloid (”42”) igangsætter den kaskade af begivenheder, der bliver til AD. Man antager, at aflejringen af plaks fører til en inflammatorisk respons, hvilket bevirker ændret homeostase i neuronerne. Den ændrede homeostase forårsager ændret enzym-aktivitet i cellerne, hvorved tau-proteinet hyperfosforyleres, og der derfor dannes neurofibrillære tangler (Klafki et al., 2006). Ophobning af beta-amyloid ser ud til at kunne opstå på grund af en mutation på Amyloid-precursor-genet og i generne for presinilin-1 og -2 (Scarpini et al., 2003). Disse mutationer ses dog kun hos 1 % af alle AD-patienter, hvorfor en udtømmende forklaringen på, hvorfor AD opstår, stadig ikke er fundet (fx Hodges, 2006).

<sup>3</sup> Eksempelvis findes AD-patienter, hvis primære symptom er progressiv afasi. Hos nogle af disse er entorhinal cortex og hippocampus *ikke* afficeret.

I starten af sygdomsforløbet afficeres primært entorhinal cortex i temporallappen, og den neuronale degeneration rammer meget selektivt. Det er fortrinsvis lag II og IV, der rammes. Lag II udgør en væsentlig del af den ”perforante bane”, som viderebringer kortikalt input til hippocampus, mens lag IV modtager store mængder hippocampalt output og projicerer tilbage til cortex (Van Hoesen et al., 1991; Lopez et al., 2004). Da meget få forbindelser går direkte fra cortex til hippocampus, betyder en destruktion af den perforante bane, at der er markant ringere mulighed for, at sensoriske informationer fra cortex kan nå hippocampus (Van Hoesen et al., 1994). Dette giver sig kognitivt til udtryk bl.a. som anterograd hukommelsessvækkelse (Hodges, 2006).

Det semantiske netværk ser ud til at være fordelt ud over store dele af cortex, og der er overvægt af venstresidig aktivering ved funktionelle billeddannelsesstudier; specielt er inferotemporal cortex involveret (Clarke et al., 2001; Zahn et al., 2006). Da den semantiske viden ser ud til at være så bredt repræsenteret, er det svært mere præcist at redegøre for det neurale grundlag herfor.

## **5. Semantisk hukommelse – testning og udvalgte resultater**

Episodisk hukommelse er kontekst- og tidsrelateret, og har således et autobiografisk aspekt, hvorimod semantisk hukommelse består af kulturspecifik viden, der ikke er bundet af tid og sted, og således kan betegnes som generel viden om verden (”representational knowledge”, Hodges et al., 1992). Flere studier påpeger, at semantiske hukommelsesproblemer er til stede ved let AD, og at de endvidere kan påvises allerede tidligere, end den kliniske diagnose kan stilles (Vogel et al., 2005). Herudover kan testning af den semantiske hukommelse bidrage til differentialdiagnostiske overvejelser, da de tests for episodisk hukommelse, man anser for særligt følsomme i forhold til AD, også er følsomme for depression (Swainson et al., 2000).

Semantisk hukommelse vurderes i forhold til samme stimuli over forskellige modaliteter (både input og output), for at modalitetsspecifikke vanskeligheder ikke skal forplumre resultater. Sådanne tests kan være både verbale og non-verbale, og stimuli kan således præsenteres taktilt, auditivt, eller visuelt<sup>4</sup> (Garrard et al., 2004). Tests for semantisk hukommelse måler således på flere måder, om viden er intakt. I de mest brugte tests beder man fx testpersonen om at navngive og definere genstande, at generere ord og begreber ud fra givne kriterier eller afgøre, hvilken af flere kategorier en stimulus hører til (Spaan et al., 2003; Garrard et al., 2004). Det centrale er således validiteten; både i forhold til at man måler hukommelse, snarere end eksempelvis sprogfunktion, men også i forhold til, om det er integriteten af det ”semantiske lager”, man måler, eller adgangen til dette. Vedrørende sidstnævnte spørgsmål er der efterhånden enighed om, at det er det semantiske lager i sig

---

<sup>4</sup> Et eksempel på en auditiv test er ”environmental sounds test”, hvor personen hører en karakteristisk lyd, som han/hun så skal identificere ved at pege på det korrekte objekt eller billede (Garrard et al., 2004).

selv, der nedbrydes. Undersøgelser, hvor der er set vanskeligheder i forhold til information om samme begreb over flere forskellige modaliteter og over flere forskellige typer tests, menes at støtte denne konklusion<sup>5</sup>. Var det adgangen til viden, der var kompromitteret, ville man se en variation i forhold til, hvorvidt denne viden kunne findes, afhængigt af den anvendte modalitet (Garrard et al., 2004).

Et eksempel på en verbal test er ordmobilisering (verbal fluency). Nedsat evne til at mobilisere ord er ofte blandt de tidligste symptomer i AD og er særlig interessant, da normale ældre her er forholdsvis upåvirkede. AD-patienter klarer sig typisk bedre ved ordmobilisering betinget af et specifikt begyndelsesbogstav, end hvis det er betinget af en kategori, om end begge evner er svækkede (Spaan et al., 2003). AD-patienter nævner ofte kun få rigtige ord, der har tilknytning til en given kategori. Desuden bliver der oftest kun nævnt typiske eksempler inden for kategorier, og atypiske nævnes sjældent (Spaan et al., 2003). Ved fejlanalyse af resultater fra objektbenævnelsestests (naming) ses ofte svar i form af overordnede kategorier (fx ved billede af trompet nævnes "musikinstrument"), associative fejl (fx ved trompet, svares "saxofon" eller "violin"), og endelig nævnes karakteristika, som retteligen tilhører et andet eksempel (Hodges et al., 1992). Disse fejl menes at være udtryk for et "bottom-up" sammenbrud af semantiske netværk, der har vist sig at være et særligt tidligt kendetegn ved tidlig AD (Spaan et al., 2003). Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at man ved sådanne verbale tests også måler en række andre kognitive processer som opmærksomhed, psykomotorik og fonologiske processer, så disse tests afspejler ikke alene semantisk hukommelse (Garrard et al., 2004) men nedsat funktion betinget af en række forskellige processer. Eksempelvis anvendes ordmobiliserings-tests til at måle også eksekutive funktioner, der viser sig også at være svækkede ved tidlig AD (Stokholm et al. 2006). En tredje verbal test er benævnelse af kendte ansigter. Vogel et al. (2005) anvender et test-design, hvor patienter bedes benævne kendte mennesker (fra fotografier). Undersøgelsen underbygger tidligere fund om, at patienter typisk har vanskeligheder med dette tidligt i AD. Det er dog ikke klart, hvad defekten specifikt afspejler, da der også i denne test er aktiveret adskillige kognitive processer ud over den semantiske hukommelse.

På grund af ovenfor anførte interferens har man søgt at udfærdige verbale tests, der i mindre grad influeres af ikke-semantiske processer, som er nødvendige for at generere verbal output og i højere grad på ressourcer for forståelse af enkelte ord. Ved ikke at betinge patientens præstation ved krav om fx kategori-specificitet eller et særligt begyndelsesbogstav kan patienten bruge sine egne ord og dermed demonstrere kendskab til det eller forståelse af det eller ej. Garrard et al. (2004) henviser til en test af denne art, der har vist sig at være følsom for tidlig AD.

---

<sup>5</sup> Fænomenet betegnes "Item-specificity" (Garrard et al., 2004)

Anvendelse af ikke-verbale tests er umiddelbart en oplagt måde at undgå interferens af ikke-semanticke processer. "Palmer og Pyramider" er en sådan test. Patienten vises et billede (fx en pyramide), hvorefter han/hun skal vælge det ene ud af to nye billeder (en palme eller et fyrretræ), som passer bedst dertil. Testen gennemføres, uden patienten bruger sprog, og der trækkes derved på færre verbale processer. Denne test anvendes hyppigt ved vurdering af let semantisk forstyrrelse i udredningen af AD, men Garrard et al. (2004) foreslår, at der særligt ved tidlig AD anvendes en mere fintfølede version af testen (Camel and Cactus test) med flere valgmuligheder, da semantiske vanskeligheder tidligt givetvis ikke er store nok til at blive registreret ved brug af Palmer og Pyramider. Også hvad angår benævnelsestests udtrykkes behov for sværere og graduerede tests til bedre at identificere lette semantiske hukommelsesvanskeligheder i tidlig AD (Vogel et al., 2004).

## **6. Afrunding**

Vi har hermed fremlagt generelle fund vedrørende AD med særligt fokus på semantiske hukommelsesvanskeligheder og deres relevans for tidlig diagnosticering. Svækkelse af den episodiske hukommelse er et almindeligt fænomen både ved naturlig aldring og i mere udtalt grad ved en række forskellige lidelser. Den semantiske hukommelse er derimod forholdsvis intakt hos normale ældre, den er almindeligvis lettere svækket ved tidlig AD, og der er forholdsvis få lidelser, hvor den semantiske hukommelse rammes. Da semantisk hukommelsessvækkelse dermed kan siges at være mere specifik for tidlig diagnosticering af AD, er evaluering af semantisk hukommelse en vigtig del af den kliniske udredning af demente.

Selmas oplæg vil handle om neuropsykiatriske aspekter ved AD.

Kristoffers oplæg vil handle om Mild Cognitive Impairment (MCI) som redskab til tidlig opdagelse af AD.

## Referencer

Nedenstående referencer er opdelt i "litteratur anvendt i synopsisen" (fælles), "litteratur anvendt i Kristoffers oplæg", "litteratur anvendt i Selmas oplæg" og endelig "anden selvvalgt litteratur" (fælles). Vi har efter hvert punkt opgjort det samlede antal sider litteratur, samt hvor mange sider af det anvendte til synopsisen, der udgøres af primærlitteratur.

\* Obligatorisk pensum, ikke talt med i det selvvalgte pensum

### Litteratur anvendt i synopsisen

Banich, M. T. (2004). *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*. 2nd edition, Boston: Houghton Mifflin, ch. 14, pp. 485-497 **(13 sider)**

Clarke, R. J., Parker, A. J., Kensinger, E. A., Growdon, J. H., Corkin, S. (2001). "Neuroanatomical correlates of semantic memory impairment seen in normal aging and early Alzheimer's disease, as measured by functional MRI." *NeuroImage 13*, nr. 6: p. 650 **(1 side)**.

Curran, H.V., Kopelman, M.D. & Rusted, J.M. (2004). "The cognitive psychopharmacology of Alzheimer's disease." In Morris, R.G. & Becker, J.T. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp.321-353) **(33 sider)**

Denkova, E., Botzung, A., Manning L. (2006) "Neural correlates of remembering/knowing famous people: An event-related fMRI study." *Neuropsychologia 44*: 2783-2791 **(9 sider)**.

Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., Hodges, J. R. (2005). "Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment." *Neuropsychologia 43*, no. 9: 1266-1276 **(11 sider)**.

Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., Hodges, J. R. (2000). "Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases." *Brain 123*: 484-498 **(15 sider)**.

Garrard, P., Patterson, K. & Hodges, J.R. (2004). "Semantic processing in Alzheimer's disease." In Morris, R.G. & Becker, J.T. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 179-196) **(18 sider)**

Gray, C. & Della Sala, S. (2004). "Measuring impairment and charting decline in Alzheimer's disease." In Morris, R.G. & Becker, J.T. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 23-46) **(24 sider)**

Hodges, J. R. (2006). "Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects." *Brain 129*: 2811-2822 **(12 sider)**.

Hodges, J. R., Salmon, D. P., Butters, N. (1992). "Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge?" *Neuropsychologia 30*, no. 4: 301-314 **(14 sider)**.

Klafki, H.-W., Stauffelbiel, M., Kornhuber, J., Wiltfang, J. (2006). "Therapeutic approaches to Alzheimer's disease." *Brain 129*: 2840-2855 **(16 sider)**.



Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 5th edition, New York: Worth Publishers. \*

Lopez, O.L. & Bell, S. (2004). "Neurobiological approaches to the treatment of Alzheimer's disease". In Morris, R.G. & Becker, J.T. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 391-414) **(24 sider)**

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology* 34, July: 939-944 **(6 sider)**.

Morris, R.G. (2004). "Neurobiological abnormalities in Alzheimer's disease: Structural, genetic and functional correlates of cognitive dysfunction." In Morris, R.G. & Becker, J.T. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 299-319) **(21 sider)**

Perry, R. J., Hodges, J. R. (1999). "Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review." *Brain* 122, 383-404 **(22 sider)**.

Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B. et al. (2005). "Mild Cognitive Impairment (MCI) in medical practice: A critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease." *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77: 714-718 **(5 sider)**.

Pung, T. K. T., Andersen, K., Kessing, L.V., Waldemar, G. (2006). "Livsstil som risikofaktor for udvikling af demens." *Ugeskrift for Læger* 168, no. 40: 3401-3405 **(5 sider)**.

Scarpini, E., Scheltens, P., Feldman, H. (2003). "Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives." *Lancet Neurology* 2, no. 9: 539-547 **(9 sider)**.

Spaan, P. E. J., Raaijmakers, J. G. W., Jonker, C. (2003). "Alzheimer's Disease Versus Normal Aging: A Review of the Efficiency of Clinical and Experimental Memory Measures." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 25, no. 2: 216-233 **(18 sider)**.

Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., Waldemar, G. (2006). "Heterogeneity in Executive Impairment." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22, no. 54: 54-59 **(6 sider)**

Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B. D., Iddon, J. L., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2001). "Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 12, no. 4: 265-280 **(16 sider)**.

Van Hoesen, G. W., Solodkin, A. (1994). "Cellular and system neuroanatomical changes in Alzheimer's disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 747: 12-35 **(24 sider)**.

Van Hoesen, G. W., Hyman, B. T., and Damasio, A. R. (1991). "Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease." *Hippocampus* 1: 1-8 **(8 sider)**.

Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J., and Waldemar, G. (2005). "Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 19, no. 2-3: 75-81 (**7 sider**).

Yesavage, J.A., O'Hara, R., Kraemer, H. et al. (2002). "Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." *Journal of Psychiatric Research* 36: 281-286 (**6 sider**).

Zahn, R., Garrard, P., Talazko, J., Gondan, M., Bubrowski, P., Juengling, F., Slawik, H., Dykierik, P., Koester, B., Hull, M. (2006). "Patterns of Regional Brain Hypometabolism Associated with Knowledge of Semantic Features and Categories in Alzheimer's Disease." *Journal of Cognitive Neuroscience* 1, no. 12: 2138-2151 (**14 sider**).