

Hersencartografie

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Huub A.M. Middelkoop

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de Neuropsychologie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 24 mei 2002.

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer Geachte Toehoorders,*

De hersenen regelen vrijwel alle processen in het lichaam. Daarvan zijn we ons nauwelijks bewust, althans als alles goed gaat. Dat wil zeggen, als de vroege ontwikkeling én veroudering van het brein normaal verloopt en er geen hersenletsel optreedt. Anders hebben we te maken met een compleet ander verhaal.

Mijn oratie gaat over dit andere verhaal. De titel, tevens rode draad, is ‘hersencartografie’: de hersenen in kaart. Er zijn twee hoofdpersonen. De ene is de patiënt met een hersenaandoening, de ziekte van Alzheimer in dit geval. De andere is de klinisch neuropsycholoog, een specialist in hersen-gedragrelaties, die iets voor die patiënt wil en moet betekenen. Het wordt natuurlijk pas echt interessant als ik u laat kennismaken met de achtergronden van de hoofdpersonen. Dat zal ik dus eerst doen. Daarna vertel ik u hoe en met wie de klinisch neuropsycholoog zijn doel denkt te bereiken. Mijn verhaal kan op bepaalde punten opvallende gelijkens vertonen met bestaande personen of situaties. Dit, dames en heren, berust *niet* geheel op toeval. Maar dat had u waarschijnlijk al begrepen.

Hersenaandoeningen komen helaas vaak voor. Volgens epidemiologisch onderzoek krijgt ongeveer 1 op de 5 mensen hier vroeg of laat mee te maken. Dat betekent dat jaarlijks ruim 24.000 mensen worden getroffen door een beroerte of CVA, dat zijn er gemiddeld 65 per dag. Voorts zijn er naar schatting 42.000 mensen met de ziekte van Parkinson, 150.000 met schizofrenie, 700.000 met een depressieve stoornis en 180.000 mensen met dementie. Van deze laatste groep lijdt het merendeel, dat zijn ongeveer 130.000 patiënten, aan de ziekte van Alzheimer. De kans om deze ziekte te ontwikkelen neemt toe naarmate men ouder wordt. Aangezien de gemiddelde levensverwachting nog steeds toeneemt, is tegen 2050 het aantal Alzheimerpatiënten in Nederland dan ook verdubbeld tot ruim 300.000. Het totaal aantal mensen met dementie ligt dan rond de 420.000. Momenteel is 1 op de 93 mensen dement. Over 10 jaar is die verhouding 1 op 81, en over 50 jaar 1 op 44. Daarnaast lijden nog eens tienduizenden mensen aan een andere hersenaandoening. U kunt hierbij denken aan een hersentumor, een hersenontsteking of epilepsie, of aan de gevolgen van een neurotrauma, zuurstoftekort of een neurogenetisch defect.

Ziekte of beschadiging van de hersenen leidt onder meer tot afwijkingen in waarneming, mentale functies, gedrag en/of motoriek. Van alle hersenfuncties is het geheugen waarschijnlijk het meest kwetsbaar. De onderliggende ziektemechanismen van hersenaandoeningen zijn vaak nog onbegrepen. De prognose is veelal niet rooskleurig.

In de meeste gevallen leidt een hersenaandoening tot zeer ingrijpende veranderingen in het leven van betrokkene en zijn of haar omgeving. De zorg voor patiënten met

een hersenaandoening, zowel medisch als psychosociaal, is in veel gevallen intensief en langdurig. De wereldbevolking vergrijsst in hoog tempo. Vooral bij ouderen is de prevalentie van hersenaandoeningen hoog. De economische en maatschappelijke gevolgen op termijn zijn enorm. Denkt u alleen al aan de kosten van zorg en uitkeringen. Of het verlies aan arbeidscapaciteit. De laatste decade van de vorige eeuw stond daarom op voorspraak van George Bush senior in het teken van hersenonderzoek: de 'Decade of the Brain'. Want de enige manier om de zojuist geschetste, zorgwekkende ontwikkelingen te keren, is door wetenschappelijk onderzoek.

Inmiddels is de 'Decade of the Brain' geschiedenis. De Nederlandse variant hiervan, 'Hersenvolk 2002', eindigt op 17 juni. Er is veel bereikt. De razendsnelle ontwikkelingen in de genetica, moleculaire biologie en computertechnologie hebben hieraan ongetwijfeld fors bijgedragen. In het bijzonder de hersenscan-technologie nam een grote vlucht. Hierdoor konden normale en afwijkende structuren en functies binnenin het levende brein nóg beter in kaart worden gebracht. Er waren enkele fascinerende bevindingen en doorbraken in de lijn van genen, brein en gedrag. Zo blijkt er een erfelijk bepaald verband te bestaan tussen hersengrootte en intelligentie bij mensen. Genetische manipulatie in muizen leidde uiteindelijk tot een bruikbaar diermodel voor de ziekte van Alzheimer. En er werd bewijs gevonden voor het lang vermoede bestaan van een gen voor 'taal'.

Gelukkig houdt het per 17 juni niet op. In de 'slip stream' van de 'Decade of the Brain' zijn er wereldwijd vele vervolgp programma's gedefinieerd. Zo leven we volgens de Amerikaanse psychologen momenteel in de 'Decade of Behavior'. Wat dichterbij huis hebben de Faculteit der Sociale Wetenschappen (FSW) van de Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) zich ook niet onbetuigd gelaten. Met startsubsidie van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek hebben zij onlangs de leerstoel 'Neuropsychologie' aan de Universiteit Leiden ingesteld. Hiermee is wederom een onmiskenbaar signaal afgegeven dat hersenonderzoek topprioriteit heeft.

Als eerste bekleeder van de Leidse leerstoel 'Neuropsychologie', voel ik mij daarom extra vereerd om u vandaag te mogen toespreken. Mijn leeropdracht is werkzaam te zijn op het gebied van de Neuropsychologie. Wat 'Neuropsychologie' precies inhoudt, ga ik u nu vertellen.

Neuropsychologie is de wetenschap die zich bezighoudt met de relaties tussen hersenen en gedrag, bij zowel intacte als beschadigde individuen, bij zowel dieren als mensen. De praktijksector waar neuropsychologische kennis wordt toegepast in de vorm van diagnostiek of behandeling van patiënten met hersenletsel of de verdenking hierop, is het domein van de klinische neuropsychologie. De 'core business' bestaat uit het cijfermatig of kwantitatief in kaart brengen van stoornissen in de cognitie, het vermogen 'te leren kennen'. Denkt u hierbij aan stoornissen in concentratie, geheugen, taal,

denken of doelgericht handelen. De kwantitatieve aanpak heeft als voordeel dat deze uitstijgt boven het subjectieve aspect van een meting, waardoor een betrouwbaardere vergelijking binnen en tussen patiënten mogelijk wordt. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van gestandaardiseerde, gevalideerde en genormeerde methoden of tests. Een neuropsychologisch onderzoek, inclusief de anamnese, neemt in de regel 3 à 4 uur in beslag. Als er bij de patiënt cognitieve stoornissen worden geconstateerd, wordt vervolgens bepaald of deze worden veroorzaakt door een beschadiging of storing in de hersenen. Dit noemt men ook wel de 'organiciteitsvraagstelling'. Hierbij wordt rekening gehouden met leeftijd, opleiding en het premorbide functioneringsniveau van de patiënt, maar ook met het fysieke en emotionele toestandsbeeld. Voorts worden de functionele restcapaciteit en de gevolgen voor het dagelijks leven in kaart gebracht, eventueel met suggesties voor therapie. Het klinisch neuropsychologisch therapeutisch arsenaal omvat psychologische behandeling en begeleiding van de patiënt met een hersenaandoening, eventueel in combinatie met cognitieve revalidatie. Neuropsychologische behandelingsmethoden laat ik buiten beschouwing, evenals de kinderneuropsychologie.

Al met al houdt de neuropsychologie ergens het midden tussen de 'neurologie van de psyche' en de 'psychologie van het neuron'. Nogmaals, haar kerntaak is op een *kwantitatieve* manier aan te geven wat de relatie is tussen hersenen en gedrag. De klinisch neuropsycholoog is dus een specialist in het meten van cognitieve functiestoornissen, in het bijzonder als het gaat om geheugenstoornissen bij ouderen. Het belang hiervan, de manier waarop, en de problemen die daarbij om de hoek komen kijken, zal ik deels illustreren aan de hand van onze onderzoekslijn 'Voorspellers van Alzheimer dementie bij patiënten met een geheugenklacht'. Bij deze patiënten worden tal van metingen verricht betreffende de bouw en werking van hun hersenen, alsmede van hun genetische opmaak. Hierbij zijn vele specialisten betrokken. Door deze metingen in de tijd te herhalen, te combineren en systematisch te vergelijken met bevindingen in gezonde ouderen en Alzheimerpatiënten, hopen we uiteindelijk in een vroeg stadium te kunnen voorspellen wie wél en wie niet op termijn dementie ontwikkelt.

Deze en andere metingen en schematische modellen van de wijze waarop het brein in elkaar steekt en functioneert, zijn te beschouwen als hersenkaarten en het maken ervan als hersencartografie. Vergelijkingen met ontdekkingsreizen, avontuur, ontberingen en politiek zijn snel gemaakt. Temeer, daar de hersenen nog steeds grotendeels onontgonnen gebied zijn. Nederlanders hebben bovendien een roemruchte traditie in cartografie hoog te houden. Ik zal uiteindelijk concluderen dat multidisciplinaire hersencartografie niet alleen cruciaal is voor het verhelderen van het traject 'genen, hersenen en gedrag', maar ook voor het integreren van de mensen die zich hiermee bezighouden in de zorg, wetenschap of het onderwijs. Hierbij dient de patiënt met een hersenaandoening centraal te staan.

De klinische waarde van geheugenkaarten

Dames en heren, allereerst moeten we ons afvragen wat we verstaan onder het geheugen, hoe we het meten en waar in de hersenen het gelokaliseerd is. Dit is van belang voor de vraag waarmee ik zal eindigen, namelijk of de huidige hersencartografie of, zoals u wilt, geheugencartografie, waarde heeft voor de diagnostiek en prognostiek van de individuele patiënt met een geheugenklacht. Overigens, met diagnostiek wordt vastgesteld welke aandoening de patiënt heeft. Diagnostiek leidt tot een betere prognostiek. Dat is de inschatting van het beloop van de ziekte.

Op de eerste plaats, wat verstaan we onder 'het geheugen'? Welnu, het geheugen is het vermogen om iets te onthouden en zich te herinneren. Als klinisch neuropsycholoog heb ik bemerkt dat mijn patiënten ruwweg op twee manieren over hun geheugen praten, namelijk in termen van duur en inhoud. In het eerste geval onderscheidt de patiënt een kortetermijngeheugen en een langetermijngeheugen, met een tijdsgrens die varieert van enkele uren tot weken, soms maanden. In de meeste gevallen betreft de geheugenklacht het kortetermijngeheugen. Er is dan sprake van een onvermogen tot het onthouden van recent verworven informatie. Wat betreft geheugeninhoud onderscheiden patiënten velerlei typen geheugens, variërend van het geheugen voor namen, gezichten en gesprekken tot het geheugen voor pincodes, handelingen en vakantieliefdes. De ernst van de geheugenklacht wordt afgemeten aan de beperkingen die de klacht in het dagelijks leven met zich meebrengt. Zoals u inmiddels weet is het aan de klinisch neuropsycholoog om de subjectieve geheugenklacht van de patiënt met geheugentests te objectiveren. De wetenschapper en clinicus gebruiken hiertoe een abstract model van het geheugen dat echter in essentie wel overeenkomt met dat van de patiënt.

De vraag die zich nu opdringt is of dit geheugenmodel in verband kan worden gebracht met de hersenmaterie. Het antwoord is: ja. Immers, het geheugenmodel is deels gebaseerd op klinische bevindingen bij patiënten en dieren met hersenbeschadigingen. De cognitieve functiestoornissen die hiermee gepaard gaan, blijken vaak zeer specifiek van aard te zijn. Zo zijn er patiënten bekend die niet meer in staat zijn om gezichten te herkennen, maar wel de stem of andere kenmerken van een persoon. Ook gaat een onvermogen om nieuwe feiten in het geheugen op te slaan vaak gepaard met een intact geheugen voor feiten uit het verleden. Dit zien we bij patiënten met het Korsakoff syndroom en in het beginstadium van de ziekte van Alzheimer. Uit deze en andere waarnemingen blijkt dat mediale structuren van de temporaalkwab van de hersenen betrokken zijn bij het kortetermijngeheugen. De hippocampus en de parahippocampale gyrus spelen een belangrijke rol bij het tijdelijk vastleggen en ophalen van nieuwe informatie. De neocortex blijkt daarentegen als permanente opslagplaats van informatie te fungeren. Daar bevindt zich dus het langetermijngeheugen. Het station tussen het korte- en langetermijngeheugen is de entorhinale cortex. Inmiddels is

er veel bekend over de neurotransmitter- en hormoonsystemen die de communicatie tussen de eerdergenoemde hersenstructuren verzorgen.

Wij kunnen ons nu de vraag stellen of deze hersenkaarten voldoende diagnostische en prognostische waarde hebben voor de individuele patiënt in de dagelijkse klinisch neuropsychologische praktijk. Mijn antwoord hierop is: nee.

Hoe kan dit nu, zult u zich afvragen. Het leek er toch op dat de hersenkaarten van het geheugen redelijk compleet, kloppend en bruikbaar zijn.

Welnu, de volgende punten spelen mijn inziens hierbij een belangrijke rol. Ik heb ze samengevat in 5 stellingen:

1. Het definiëren, meten en lokaliseren van hersenfuncties blijft, ondanks een traditie die vele eeuwen teruggaat, een moeizaam, tijdrovend en soms ook frustrerend proces. Wat we inmiddels wél te weten zijn gekomen is dat veel hersenfuncties georganiseerd zijn in netwerken van vele hersengebieden. Dit maakt het er niet eenvoudiger op. En als er dan al een functie lijkt te zijn gelokaliseerd, zoals het kortetermijngeheugen in de mediotemporale structuren van het brein, dan blijkt dat een stoornis in de desbetreffende structuur niet noodzakelijkerwijze gepaard hoeft te gaan met een stoornis in de functie. Kortom, structuur-functierelaties zijn dus niet één op één georganiseerd, en het lokaliseren van een functie is dus niet hetzelfde als het lokaliseren van een stoornis. Deze stelling geldt overigens voor het hele traject van genoom, orgaan en functie.
2. Hersenkaarten van zowel gezonde personen als patiënten zijn nog steeds overwegend descriptief van aard. De waarde van hersenkaarten voor het verklaren en voorspellen van normaal en afwijkend gedrag of ziekte, binnen en in het bijzonder buiten de onderzoekssetting, is daarom gering.
3. Hersenkaarten van gezonde mensen zijn cruciaal voor de formulering van theorieën en hypothesen over gedrag, mits zij daarna worden getoetst in een klinische populatie. Immers, we leren pas van de dingen als zij fout gaan. Als deze noodzakelijke vertaalslag naar patiëntenpopulaties achterwege wordt gelaten, is de maatschappelijke relevantie van hersencartografie in het geding. Zie ook het volgende punt.
4. Onderzoek van onderzoeksmethoden, i.c. hersencartografie omwille van hersencartografie, is noodzakelijk. Hierin schuilt echter het gevaar dat het middel tot doel wordt verheven, hetgeen zou betekenen dat de patiënt of gezonde mens in dienst komt te staan van de hersencartografie, in plaats van andersom.

5. De communicatie en samenwerking tussen hersencartografen, in het bijzonder tussen de clinici en de niet-clinici, is nog niet optimaal.

Dames en heren, ik pleit dan ook om hersencartografie primair uit te laten gaan van een patiëntgebonden aanpak, waarbij onderzoek van gezonde controlepersonen moet dienen voor een betrouwbaar onderscheid tussen 'normaal' en 'afwijkend'. Om deze aanpak functioneel tot een succes te maken, dienen er - hoe kan het ook anders klinken uit de mond van een specialist in structuur-functierelaties - infrastructuren generaliseerd te worden die een multidisciplinaire hersencartografie maximaal faciliteren. Ik wil mijn pleidooi illustreren met voorbeelden uit onze al eerder genoemde onderzoekslijn 'Voorspellers van Alzheimer dementie bij patiënten met een geheugenklacht'. Als uitgangspunt gebruik ik een willekeurige maar representatieve aanvraag van een neuroloog voor neuropsychologisch onderzoek bij een oudere patiënt die klaagt over vergeetachtigheid.

Vergeetachtigheid, milde cognitieve stoornissen en het voorspellen van Alzheimer dementie.

De aanvraag luidt als volgt: 'Een 67-jarige man met klachten over toenemende vergeetachtigheid. Vergeet afspraken en namen. Woordvindproblemen. Is onlangs meermaals de weg kwijtgeraakt. Moeite gekregen met het invullen van belastingpapieren. Tevens erg somber. Gaarne objectivering geheugenklacht. Beeld passend bij Alzheimer?'

Hoewel deze aanvraag suggereert dat wij ook in te huren zijn voor belastingadviezen, gaat het dus om vergeetachtigheid. Vergeetachtigheid is een veelgehoorde klacht. Uit een grootschalig Nederlands bevolkingsonderzoek naar determinanten van cognitieve veroudering kwam naar voren dat bijna 40% van alle ondervraagden zichzelf als vergeetachtig beschouwde. Dit percentage nam sterk toe met de leeftijd.

Vergeetachtigheid maakt per definitie deel uit van de klachten van patiënten die lijden aan zogeheten 'milde cognitieve stoornissen'. Deze patiënten vormen klinisch vooralsnog een tamelijk heterogene groep omdat de diagnostische criteria van deze aandoening nog niet eenduidig geformuleerd zijn. Als werkdefinitie wordt voorlopig gebruikt 'een met een geheugentest aangetoonde vergeetachtigheid die ergens ligt tussen normale ouderdomsvergeetachtigheid en dementie'. De patiënt in kwestie is dus vergeetachtig, maar niet of nog niet dement. Geschat wordt dat ongeveer 5 à 6% van de 65-plussers voldoet aan de criteria van 'milde cognitieve stoornissen'.

Vervolgonderzoek van patiënten met 'milde cognitieve stoornissen' heeft aangetoond dat ongeveer 15% hiervan na een jaar voldeed aan de criteria van dementie. Na vier jaar was dit percentage ruim 70%. Ter vergelijking, bij de gezonde controlepersonen

lag dit percentage tussen de 1 en 2% op jaarbasis. Dementie is overigens een geheugenstoornis in combinatie met een stoornis in taal, handelen, herkennen of organiseren, waardoor men niet meer in staat is de normale dagelijkse bezigheden te verrichten. Zoals eerder gezegd, de belangrijkste oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer.

De ziekte van Alzheimer, voor het eerst beschreven door Alois Alzheimer in 1906, manifesteert zich door een geleidelijke achteruitgang van het kortetermijngeheugen. Na verloop van tijd treedt er een algeheel intellectueel verval op, zich uitend in desoriëntatie, verwardheid, communicatiestoornissen en onvermogen tot organiseren. In sommige gevallen gaat dit gepaard met psychiatrische problematiek zoals persoonlijkheidsverandering, depressie, wanen en hallucinaties. In het bijzonder de gedragsveranderingen vormen een zware belasting voor de mantelzorg. Uiteindelijk wordt het dagelijks leven onmogelijk en komt de patiënt te overlijden. De gemiddelde ziekte-duur bedraagt 8 jaar. De diagnose 'ziekte van Alzheimer' kan pas na het overlijden van de patiënt worden geverifieerd na microscopisch onderzoek van het hersenweefsel. Tijdens het leven van de patiënt kan de diagnose 'ziekte van Alzheimer' dus alleen op klinische gronden worden verondersteld, na een zorgvuldige exclusie van mogelijke andere oorzaken van mentaal verval. Er bestaat voorsnog geen behandeling.

Wetenschappelijk onderzoek heeft uitgewezen dat er een aantal factoren zijn die ieder voor zich, maar met beperkte nauwkeurigheid, Alzheimer dementie kunnen voorspellen bij patiënten met 'milde cognitieve stoornissen'. Deze factoren zijn een hoge leeftijd, lage opleiding, vrouwelijk geslacht, een slechte prestatie op een geheugentest, depressie, functionele beperkingen in het dagelijks leven, atrofie van de mediotemporale structuren in de temporaalkwab en het apolipoproteïne E genotype. Ter verduidelijking, patiënten met 'milde cognitieve stoornissen' die bovendien drager zijn van het apoE4 allel, hebben ongeveer een viermaal zo grote kans om Alzheimer dementie te ontwikkelen dan de niet-dragers. Daarentegen ontbreekt het apoE4 genotype in de helft van de patiënten die Alzheimer dementie krijgen. Kortom, apoE4 is op zichzelf beschouwd onvoldoende sensitief of specifiek in de klinische diagnostiek van Alzheimer dementie, maar blijkt wel degelijk een meerwaarde te hebben in een multifactoriële benadering.

Dames en heren, waarom is de vroegdiagnostiek van Alzheimer dementie van belang? Op de eerste plaats omdat patiënten met een positieve testuitslag in aanmerking kunnen komen voor interventies met voorsnog experimentele geneesmiddelen. Daarnaast is het voor de patiënten en hun omgeving van wezenlijk belang geïnformeerd te worden over de aard, het beloop en de gevolgen die de aandoening met zich mee kan brengen voor het dagelijks functioneren en welbevinden. Herkenning van het probleem kan in de beginfase veel onrust wegnemen. Succesvolle vroegdiagnostiek draagt voorts bij aan een meer gerichte aanpak van complicerende factoren zoals

depressie en delier, en zorg op maat in de vorm van dagopvang of verpleeghuisopname. Tenslotte is vroegdiagnostiek ook wetenschappelijk gezien van groot belang als het gaat om het verhelderen van de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

Het was dan ook een voor de hand liggende keuze om een onderzoekslijn op te zetten waarin het onderzoek naar de voornoemde potentiële risicofactoren voor Alzheimer dementie kon worden gecombineerd teneinde de nauwkeurigheid van de voorspelling in termen van sensitiviteit en specificiteit te vergroten. De onderzoekslijn werd opgehangen aan de infrastructuur van de polikliniek voor geheugenstoornissen van het LUMC. In deze speciële polikliniek doorlopen ruim 150 patiënten per jaar een gestandaardiseerd diagnostisch protocol van de afdelingen Neurologie, Geriatrie, Neuropsychologie en Neuroradiologie. De specialisten van deze afdelingen bepalen gezamenlijk de diagnose. Vertegenwoordigers van het zorgtraject zijn hierbij aanwezig. Met deze geprotocolleerde en modulaire aanpak zijn patiëntenzorg en wetenschap op een zeer efficiënte wijze gecombineerd. Op de korte termijn betekent dit dat de diagnose en een eventuele behandelingsstrategie binnen enkele weken bekend zijn. Op de langere termijn kunnen de protocollair verzamelde gegevens dienen ter onderbouwing van de hierboven geschetste onderzoeksvraagstelling. Dit format biedt prima mogelijkheden tot het soepel implementeren van interventiestudies. In alle omstandigheden is er sprake van optimalisatie van zorg en wetenschap. En dat is heel mooi.

Deze benadering is niet uniek, maar gezien zijn complexiteit slechts voorbehouden aan academische centra. Daarnaast is de onderzoekslijn ten dele geënt op recente bevindingen van andere onderzoeksgroepen die zich met vergelijkbaar onderzoek bezighouden. Collega Visser uit de Maastrichtse groep wil ik op deze plaats niet onvermeld laten.

U zult zich wellicht afvragen waarin onze onderzoekslijn zich dan wél onderscheidt. Welnu, op de eerste plaats richt onze aandacht zich ook op de patiënt wiens subjectieve geheugenklacht na onderzoek op de geheugenstoornissenpoli niet geobjectiveerd kan worden. Dit betreft momenteel ongeveer 1 op de 5 patiënten. Zij kunnen dus gerustgesteld worden. Toch vragen wij ons af of deze patiënten, net als die met milde cognitieve stoornissen, mogelijk een verhoogd risico hebben tot het op termijn ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. Immers, het kan zijn dat onze huidige diagnostiek voor deze groep patiënten nog onvoldoende fijngevoelig is.

Een tweede aspect dat onze onderzoekslijn bijzonder maakt, is dat wij twee nieuwe neurobiologische maten van cognitie aan de lijst van mogelijke voorspellers van Alzheimer dementie hebben toegevoegd. De eerste maat is gebaseerd op electroencephalografie, of EEG. Anders dan bij het klinisch routine-EEG, hanteren wij hierbij *kwantitatieve* methoden en *cognitieve* stimulatie met een geheugentest om de reactiviteit van het brein van de patiënten en de gezonde controlepersonen in kaart te

brengen. De tweede neurobiologische maat is gebaseerd op Magnetization Transfer Imaging (MTI), een MRI-techniek. Met MTI kan zichtbare schade, zoals witte-stofafwijkingen en atrofie, maar ook onzichtbare schade in de hersenen op een kwantitatieve wijze worden weergegeven.

Het 'nieuwe' van kwantitatief EEG en MTI zit hem verder in het feit dat zij *gecombineerd* in onze onderzoekslijn worden toegepast.

Inmiddels is de onderzoekslijn ruim twee jaar oud. Binnenkort worden de eerste patiënten opgeroepen voor een herhalingsmeting. Door deze te vergelijken met de uitgangsmeting, hopen wij meer te weten te komen over de potentiële voorspellers van verlies van geheugenfunctie, cognitief verval en Alzheimer dementie en de betekenis hiervan voor de patiënt. De eerste resultaten van de uitgangsmeting zijn inmiddels bekend en gepubliceerd. Enkele hiervan wil ik u niet onthouden.

- In het spectrum van 'gezond', 'milde cognitieve stoornissen' naar 'Alzheimer' zien we een toename van de MTI-afwijkingen en een verslechtering van de cognitie. De MTI-afwijkingen van de patiënten met milde cognitieve stoornissen blijken bovendien diffuus door het brein verspreid te zijn, terwijl in deze patiëntgroep meestal alleen de temporaalkwab, die een rol speelt bij het geheugen, zichtbaar is aangedaan. Dit is nog niet eerder aangetoond.
- Experimentele geheugenbelasting tijdens EEG laat zien dat bij de patiënten met milde cognitieve stoornissen specifieke afwijkingen optreden in het hoogfrequente gamma-spectrum van het EEG. Deze afwijkingen zien wij niet bij de Alzheimerpatiënten en gezonde controlepersonen. In samenwerking met specialisten van de TU Delft worden deze bevindingen mathematisch omgewerkt tot functionele hersenkaarten, zodat we meer zicht krijgen op de spatiële en temporele kenmerken van de EEG afwijkingen als functie van geheugenbelasting en patiëntgroep.

Met MTI en kwantitatief EEG lijken wij nieuwe potentiële preklinische markers en ernstmaten van de ziekte van Alzheimer te hebben geïdentificeerd. De klinische waarde ervan zal moeten blijken na het prospectieve deel van het onderzoek.

Een gestoord geheugen speelt een sleutelrol in het klachtenpatroon en de diagnostiek van Alzheimer dementie. Ik heb aangegeven dat de betrouwbaarheid van de afzonderlijke potentiële predictoren van Alzheimer dementie beperkt is. Ik heb daarom een multifactoriële benadering voorgesteld voor deze multifactoriële aandoening. Een grote uitdaging hierbij is het in kaart brengen van 'normaal' versus 'abnormaal', met speciale aandacht voor de rol van veroudering. Recent ontwikkelde neuro-imaging methoden hebben de studie naar de neurobiologische correlaten van cognitie en in

het bijzonder het humane geheugen *in vivo* in een stroomversnelling gebracht. Een aantal van deze methoden hebben of krijgen (zoals fMRI) wij hier in Leiden tot onze beschikking. Het oplossen van basale problemen is evenwel een blijvend punt van aandacht. Hiermee doel ik op een doorlopende kritische beschouwing van de toegepaste klinische criteria, paradigma's, methodologie en resultaten. Het feit dat er anno 2002 nog steeds geen internationaal geaccepteerde protocollen zijn om specifieke structuren van het gedigitaliseerde brein met behulp van een muiscursor te segmenteren, is hier een typisch voorbeeld van. De manier waarop voornoemde aandachtspunten door projectleiders, promovendi en studenten in onze onderzoeksgroep worden aangepakt, stemt mij evenwel hoopvol.

Tot zover mijn pleidooi voor een multidisciplinaire hersencartografie, geïllustreerd aan de hand van multifactoriële Alzheimer diagnostiek. De afdeling Neuropsychologie van het LUMC houdt zich daarnaast bezig met patiëntgebonden onderzoek naar genetische en neuropathologische substraten van neurologische aandoeningen zoals CADASIL, HCHWAD (de 'Katwijkse ziekte'), NPSLE, de ziekte van Huntington en de ziekte van Parkinson. In deze projecten is de neuropsychologische bijdrage in toenemende mate te bestempelen als 'cognitieve genetica'; het neuropsychologisch kenmerken van het fenotype in relatie tot het genotype en afwijkingen daarin. Daarnaast zijn er samenwerkingsverbanden waarbij het wetenschappelijk onderzoek naar de neurobiologische correlaten van cognitie centraal staat. Hiertoe worden groepen patiënten met uiteenlopende cerebrale aandoeningen én gezonde personen, onder meer met behulp van MRI en neuropsychologische tests, in kaart gebracht. De betekenisverlening of validatie van structurele en functionele MRI-maten van het brein aan de hand van neuropsychologische functiematen en vice versa, staat hierbij centraal. Een en ander is stevig ingebed in een productief samenwerkingsverband met de groep van hoogleraar Neuroradiologie, Mark van Buchem. De evaluatie van de effecten van een neurochirurgische ingreep bij patiënten met 'normal pressure hydrocephalus' behoort eveneens tot het wetenschappelijk tableau.

Momenteel vindt 55% van de ruim 450 jaarlijkse verrichtingen van de afdeling Neuropsychologie plaats in het kader van een wetenschappelijke protocol. Voor de toekomst voorzie ik, niet alleen vanuit wetenschappelijk oogpunt, een forse toename in de vraag naar kwantitatief neuropsychologisch functieonderzoek; want, hoe we het ook wenden of keren, het gaat uiteindelijk om de functie. Neuropsychologische behandeling laten wij vooralsnog over aan specialisten buiten het LUMC. Dit is een kwestie van prioritering. We kunnen per slot van rekening niet overal goed in willen zijn.

Vanzelfsprekend verzorgt de afdeling Neuropsychologie onderwijs en stages voor psychologen, artsen en specialisten. Ik kom hier straks nog kort op terug.

Neuropsychologie in bredere perspectief

Dames en heren, aan het begin van mijn rede heb ik de cruciale rol aangegeven die wetenschappelijk onderzoek speelt in de verbetering van de diagnostiek, behandeling en gevolgen van hersenaandoeningen. U weet inmiddels dat ik pleit voor een sterk multidisciplinaire hersencartografie met scherp geformuleerde klinische vraagstellingen om dit doel te bereiken. Neuropsychologie is hierbij essentieel want, zoals eerder gezegd, het gaat uiteindelijk om de functie. Toppatiëntenzorg is afhankelijk van excellente wetenschap. Beide vereisen gekwalificeerde mensen. Hoogstaand onderwijs is de sleutel daartoe. De kernstrategie is dan ook het creëren of versterken van infrastructuur tot platforms waar patiënt, kennis en technologie samenkomen en samenwerken. Kortom, voor hersencartografen een plaats om zichzelf en elkaar op de kaart te zetten. De eerder besproken polikliniek voor geheugenstoornissen is een voorbeeld van zo'n platform in miniformaat. Enkele andere belangrijke platforms waar de Neuropsychologie als afdeling of als vak figureert of de intentie heeft dat te gaan doen, wil ik nu met u bespreken. Ik zal eindigen met het Leids 'Gamma'-cluster, het platform voor integratie van gamma-medische expertise.

Een belangrijk nationaal platform is de Nederlandse Vereniging voor Neuropsychologie, opgericht in 1963. De grondlegger hiervan is de voormalig AZL-er en zenuwarts Welman. Inmiddels telt de ledenlijst ruim 850 leden. Velen van hen staan eveneens op de ledenlijst van de sectie Neuropsychologie van het NIP, het Nederlands Instituut van Psychologen. Met ruim 1250 leden is de sectie Neuropsychologie thans één van de grootste en snelst groeiende secties op het gebied van de gezondheidszorg binnen het NIP. Eén van haar kernactiviteiten is het voorbereiden van een drie-jarige specialistische opleiding tot klinisch neuropsycholoog. Dit is een vervolg op de postdoctorale basisopleiding tot gezondheidszorgpsycholoog volgens de wet BIG. De vraag naar klinisch neuropsychologen, in het bijzonder in de zorg, groeit nog steeds. Het streven naar een wettelijke erkenning van het specialisme Klinische Neuropsychologie naar internationaal voorbeeld, acht ik van groot belang.

Van de 'Nederlandse' terug naar de 'Leidse' Neuropsychologie. In 1957 startte Welman als eerste in het toenmalige AZL met de klinisch neuropsychologische diagnostiek van hersentumoren en -bloedingen ten behoeve van de klinieken Neurochirurgie en Neurologie. Dit leidde na enkele jaren tot een zelfstandige afdeling Neuropsychologie binnen de Neurologie. Na het vertrek van Welman in 1972 werd de afdeling overgenomen door collega Lanser. In 1998 is hij opgevolgd door uw orator. In datzelfde jaar hebben FSW en het LUMC het zogeheten 'Gamma'-cluster op de kaart gezet. Het doel van dit platform is het uitwisselen van 'psycho-' en 'neuro'-expertise volgens de 1+1=3 strategie. De leerstoel 'Neuropsychologie' was in dit kader één van de beoogde bruggen van samenwerking tussen het LUMC en FSW. Met mijn benoeming heeft de brug gestalte gekregen, en heeft de Leidse Neuropsychologie na 45 jaar binnen zowel FSW

als het LUMC een formele academische status gekregen. En dit, dames en heren, biedt ongekende mogelijkheden voor de toekomst!

Neuropsychologie in FSW en het LUMC (het 'Gamma'-cluster): de toekomst

In de lijn van mijn betoog wil ik afsluiten met het presenteren van een agenda voor de toekomst. Hierbij gaat het om drie punten, namelijk Neuropsychologie in de wetenschap, het onderwijs en de patiëntenzorg. Bij voorkeur via het 'Gamma'-cluster.

Wat betreft de neuropsychologie in de wetenschap het volgende. Op de eerste plaats streef ik naar een *versterking* van het huidige patiëntgebonden wetenschappelijk neuropsychologisch onderzoek. Mede vanwege de jarenlange enthousiaste en stimulerende samenwerking, wil ik op deze plaats de betrokken afdelingen bij naam noemen; de Neurologie, Neurofysiologie en Neurochirurgie ten aanzien van neurodegeneratieve aandoeningen, migraine en slaapproblemen en de bijbehorende neuromethodologie, de Neuroradiologie ten behoeve van beeldvormend onderzoek van het brein, de Geriatrie ten aanzien van cognitieve veroudering en dementie, de Klinische Genetica ten aanzien van 'cognitieve' genetica, en het Centrum voor Humaan Geneesmiddelen Onderzoek ten behoeve van de 'psychofarmacometrie'. Buiten het 'Leidse' wil ik GGZ Delfland noemen als het gaat om de neuropsychologie van ECT bij depressie en, los hiervan, ADHD.

Naast *versterking* beoog ik eveneens *verbreding* van het patiëntgebonden wetenschappelijk neuropsychologisch onderzoek. Ik heb twee hoofdthema's geformuleerd, te weten 'experimentele neuropsychologie' en 'zorgonderzoek'. Het eerste is gekoppeld aan het recent ingerichte 'Psychofysiologie Lab' ten behoeve van 'gamma-medisch' onderzoek van LUMC en FSW. Het accent zal vooral liggen op het onderzoek van neuropsychologische onderzoeksmethoden en de neurobiologie van cognitie en emotie bij uiteenlopende neurologische en psychiatrische aandoeningen. Samenwerking zal er zijn met de Klinische Neurofysiologie, en met de Psychiatrie en Medische Farmacologie in het zwaartepunt 'Genomics and Health' rondom het LUMC. Daarnaast is de afdeling Neuropsychologie vertegenwoordigd in de werkgroep ten behoeve van de toekomstige fMRI-faciliteit.

Het tweede hoofdthema 'zorgonderzoek' wordt momenteel uitgewerkt met de Revalidatiegeneeskunde en het Rijnlants Zeehospitium, de Huisarts- en Verpleeghuisgeneeskunde van het LUMC en de sectie Klinische en Gezondheidspsychologie van FSW. Het streven is om een gezamenlijke wetenschappelijke bijdrage te leveren aan de evaluatie van zorgindicatoren en revalidatie van patiënten met aandoeningen van het zenuwstelsel.

Het tweede punt betreft het onderwijs in de Neuropsychologie. Sinds drie jaar is het mogelijk om bij FSW het afstudeertraject 'Neuropsychologie' te volgen. Dit afstudeer-

traject is erg in trek bij de doctoraalstudenten Psychologie: de (nu nog) 40 plaatsen zijn ieder jaar weer snel vergeven. Dit afstudeertraject zal als basis dienen voor een door mij te organiseren mastersprogramma 'Neuropsychology', met een volwassenen- en een kindvariant. Met dit mastersprogramma zal de nationale maar vooral ook internationale concurrentiepositie van FSW Leiden verder worden versterkt. Inhoudelijke bijdragen worden geleverd door de FSW-secties Klinische en Gezondheids-, Ontwikkelings- & Onderwijs- en Cognitieve Psychologie, alsmede door de Neuropsychologie, Neurologie, Psychiatrie en Neuroanatomie van het LUMC en het Academisch Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie. Het creëren van stage- en opleidingsplaatsen voor het mastersprogramma en het specialisme Klinische Neuropsychologie staat eveneens hoog op de agenda.

Als derde punt noem ik de Neuropsychologie en de patiëntenzorg. Het meeste heb ik al besproken bij het patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek. Een meer prominente rol van de Neuropsychologie binnen de zorg en het zorgonderzoek dat ik voor ogen heb, wil ik op deze plaats nogmaals benadrukken.

Dames en heren, ik ga afronden. Ik heb hersencartografie gebruikt als een metafoor om *klinisch relevante* verbindingen te leggen tussen genotype en fenotype, wetenschap, onderwijs en zorg, theorie en praktijk, FSW en het LUMC, maar vooral tussen de patiënt met een hersenaandoening en de klinisch neuropsycholoog. Een verbinding alleen is niet voldoende. De volgende stap is het toevoegen van functionaliteit door multidisciplinaire samenwerking en synergie in bestaande danwel nieuw op te zetten infrastructuur waarin kennis, technologie en patiënt samenkomen. De rol, de positie en de waarde die de Neuropsychologie hierbij heeft of mijns inziens zou moeten hebben, heb ik aangegeven met mijn stellingen en agenda voor de toekomst. De zorg van de patiënt met een hersenaandoening is letterlijk en figuurlijk een 'hoofd'-zaak. Ik beschouw het als een voorrecht en een uitdaging om conform mijn leeropdracht hier samen met collegae van FSW en het LUMC, aan verder te werken.

Dankwoord

Aan het eind van mijn rede gekomen, dames en heren, rest mij stil te staan bij een aantal personen die aan mijn benoeming hebben bijgedragen.

In de eerste plaats dank ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Faculteitsraad van de Faculteit der Sociale Wetenschappen en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het in mij gestelde vertrouwen dat u met mijn benoeming toont. Ik zal mij naar vermogen inzetten.

Hooggeleerde Maes, beste Stan, hooggeleerde Buruma, beste Onno. Jullie persoonlijke inspanningen hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de totstandkoming van de leerstoel Neuropsychologie in de inmiddels bekende brugconstructie tussen FSW en het LUMC. Jullie hebben hiermee de Neuropsychologie een zeer grote impuls gegeven. Ik waardeer dat ten zeerste. Het is algemeen bekend dat de sterkte van een brug afhangt van de brughoofden. Ik blijf dus op jullie rekenen!

Zeergeleerde Goosen, beste Cor. In 1982 heb je mij - toen nog een onervaren 2^e jaars student - in de gelegenheid gesteld om geheugenonderzoek te doen bij je rhesusapen in het toenmalige Primatencentrum te Rijswijk. Als primaten onder elkaar hebben wij veel van elkaar geleerd. Ik dank je voor je gedegen en enthousiaste introductie in de wetenschap.

Hooggeleerde Kerkhof, beste Gerard, Hooggeleerde Kamphuisen, beste Hilbert, Hooggeleerde Roos, beste Raymund. Jullie hebben een zeer grote, zo niet bepalende invloed gehad op mijn verdere wetenschappelijke vorming. Door jullie heb ik de benodigde ruimte gekregen om de neurobiologie en de kliniek van het brein te verkennen, van de stam tot de neocortex, of in functionele termen, van slaap/waak naar motoriek tot cognitie en politiek. Ik dank jullie voor de kansen die jullie me hebben gegeven binnen jullie afdelingen.

Hooggeleerde Springer, beste Chiel, hooggeleerde Cools, beste Herman, zeergeleerde Blansjaar, beste Ben. Samen met hooggeleerde Roos waren jullie de 'triggers' van mijn 'tweede' carrière als pragmatisch clinicus naast die van basaal wetenschapper. Ben en Raymund, ik dank jullie voor het vertrouwen dat jullie in mij hadden toen jullie mij vroegen de afdelingen Neuropsychologie binnen respectievelijk GGZ Delfland en het LUMC opnieuw vorm te geven. De lessen 'Klinische relevantie en de huisartspraktijk' van Chiel en de zeergeleerde Arie Knuistingh Neven, en de vervolgcursussen 'Wat voegt het toe?' van Herman, kwamen toentertijd maar ook nu nog, goed van pas.

Dames en heren studenten. Neuropsychologie is momenteel 'booming business'. Veel is bereikt, maar nog veel meer moet gebeuren. Ik heb hoge verwachtingen van jullie, nu en later!

Stafleden Neurologie en overige medewerkers van het LUMC. Ik vind het een voorrecht om met jullie te mogen werken. Bijzondere vermelding verdienen mijn zeergeleerde collega's Bob Van Hilten en Gert Jan Lammers als voormalig mede-actimetricisten van bewegings- en slaapstoornissen, en Alla Vein en Ward Bollen ten aanzien van het dementieonderzoek. Hooggeleerde Van Dijk, beste Gert. Ik dank je voor je steun en vriendschap binnen en buiten de functieafdeling van de Neurologie. Ik hoop dat dit lang blijft voortduren.

Stafleden en medewerkers van het departement Psychologie van FSW, in het bijzonder die van de secties Cognitieve-, Klinische en Gezondheids- en Onderwijs- & Ontwikkelingspsychologie. Graag dank ik u voor de enthousiaste wijze waarop u mij hebt ontvangen. Ik verheug mij op een verdere uitbouw van de professionele en persoonlijke relaties. Hooggeleerden Heijser, Hommel, Maes, Spinhoven en Westenberg, beste Willem, Bernard, Stan, Philip en Michiel, met name jullie staan vooraan in mijn superdikke post-oratie agenda.

Medewerkers van de afdeling Neuropsychologie van het LUMC. Beste Jeannet, Yvette, Wiesje, Marie-Noëlle, Noëlle en Dominique. Het is een waar genoegen om met jullie samen de afdeling Neuropsychologie vorm en inhoud te geven. Jullie inzet voor de patiënten, de wetenschap en de studenten verdient respect en bewondering. Dit geldt ook voor de manier waarop jullie mijn buitengaatse activiteiten keer op keer opvingen. Ik ben trots op jullie.

Lieve Lianne en lieve Sophie-Céline. Ik ben benoemd voor het leven. Maar jullie *zijn* mijn leven.

Ik heb gezegd.

Geraadpleegde literatuur

Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: a proposed system and its control processes. In: The psychology of learning and motivation: advances in research and theory (KW Spence (ed.)) (1968). Academic Press, New York.

Bosma GPTh, Middelkoop HAM, Huizinga TWJ, Rood MJ, Van Nierop N, Bollen ELEM, Van Buchem MA. Association of global brain damage measured by Magnetization Transfer Imaging and clinical functioning in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism (in press).

Carpenter S. Behavioral science claims the decade.
[Http://www.apa.org/monitor/dec00/decade.html](http://www.apa.org/monitor/dec00/decade.html)

Carter R. Mapping the mind. London, Weidenfeld and Nicholson 1998.

Chen P, Ratcliff G, Phil D, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. Neurology 2000;55:1847-1853.

Cranenburg, B. (1999). Toegepaste neurowetenschappen (deel 2): Neuropsychologie: over de gevolgen van hersenbeschadiging. Maarsen: Elsevier/De Tijdstroom.

Deelman BG, Eling PATM, De Haan EHF, Jennekens-Schinkel A, Van Zomeren AH (redactie) (1997). Klinische Neuropsychologie. Amsterdam: Boom.

Editorial Nature Neurosciences. In search of language genes. Nature Neuroscience 2001;4:1049-50.

Gezondheidsraad. Dementie. In NRC; 13-03-2002: 2.

Hersenstichting Nederland. Voorlichtingsfolders en brochures. <Http://www.hersenstichting.nl>

Kooij SJS, Middelkoop HAM, Van Gils K, Buitelaar JK. Methylphenidate reduces nocturnal motor activity and improves sleep quality in adults with ADHD. Journal of Clinical Psychiatry 2001; 62:952-956.

Middelkoop HAM, Van der Flier WM, Burton, EJ, Lloyd AJ, Paling S, Barber R, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. Neurology 2001;57:2117-2120.

NWO Program Preparation Committee for the Cognitive Sciences. Fruits of Enlightenment: a special program for the cognitive sciences. 2001. [Http://www.nwo.nl](http://www.nwo.nl)

Nyberg L, McIntosh AR. Functional neuroimaging: network analyses. In: Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition (R. Cabeza & A. Kingston (eds.), 2001). The MIT Press, London, UK.

Ponds RWHM. Forgetfulness and cognitive aging: prevalence, characteristics and determinants. Thesis Maastricht University (1998). Neuropsych Publishers, Maastricht, NL.

Roon KI, Van Poelgeest MIE, Ferrari MD, Middelkoop HAM. Migraine and ergotamine abuse: effects on attention, cognitive functioning and measures of personality and mood. *Cephalalgia* 2000; 20: 462-469.

Roses AD. A model for the susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1997;1:3-11.

Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, Van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, Lönngqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, Dail R, Zoumalan CI, Toga AW. Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 2001;12:1253-1258.

Van den Berg R, Overbeek OM, Bollen ELEM, Knaap YM, Middelkoop HAM. Treatment of type III dural arteriovenous malformation: correlation with neuropsychologic disturbances. *Interventional Neuroradiology* 2002;8:25-30.

Van den Heuvel DJM, Van der Flier WM, Bollen ELEM, Van Buchem M, Middelkoop HAM. Hippocampal volume and cognition in geriatric depression. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 68-69.

Van der Flier WM, Van den Heuvel DMJ, Weverling-Rijnsburger AWE, Bollen ELEM, Westendorp RWJ, Van Buchem MA, Middelkoop HAM. Global and regional volumetric magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* (in press).

Van der Flier WM, Van den Heuvel DMJ, Weverling-Rijnsburger AWE, Bollen ELEM, Westendorp RWJ, Middelkoop HAM, Van Buchem MA. Cognitive decline in AD and Mild Cognitive Impairment is associated with global brain damage. *Neurology* (in press).

Van Hilten JJ, Van de Beek WJT, Middelkoop HAM. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia of Reflex Sympathetic Dystrophy. *Neurology* 2001; 56:1762-1765.

Visser PJ. Predictors of Alzheimer type dementia in subjects with mild cognitive impairments. Thesis Maastricht University (1998). Neuropsych Publishers, Maastricht, NL.