Executieve Functies bij Alzheimer-Dementie en Frontotemporale Dementie

Universiteit van Amsterdam

Faculteit der Maatschappij- en Gedragswetenschappen

Psychonomie, aantekening Klinische Neuropsychologie

Minke A. Cladder

Studentnummer 9930523

Begeleider Dr. H. M. Geurts

Augustus 2004

Samenvatting

In dit literatuuronderzoek worden de executieve functies (EF) van twee verschillende soorten dementiebeelden, namelijk Alzheimer-dementie (AD) en frontotemporale dementie (FTD), besproken. Over het algemeen wordt verondersteld dat FTD-patiënten ernstigere stoornissen vertonen in EF dan AD-patiënten en dat AD-patiënten weinig achteruitgang in EF laten zien. In dit literatuuronderzoek wordt deze veronderstelling onderzocht op basis van verschillende studies die in de literatuur zijn beschreven. Vier componenten van EF worden behandeld, namelijk werkgeheugen, inhibitie, planning en cognitieve flexibiliteit. Per component worden verschillende onderzoeken naar de twee typen dementieën beschreven en worden de prestaties van beide patiëntengroepen op de verschillende EF-taken met elkaar vergeleken. Uit dit literatuuronderzoek blijkt, dat de verschillende studies geen eenduidige resultaten laten zien. Niet alleen worden tegenstrijdige resultaten gevonden tussen de vier componenten, maar ook binnen de vier componenten. Geconcludeerd wordt dat de veronderstelling niet geheel kan worden ondersteund, aangezien sommige studies laten zien dat FTD-patiënten een gelijke prestatie behalen op EF-taken in vergelijking tot AD-patiënten en dat AD-patiënten dus ook achteruitgang vertonen in EF. Tot slot wordt aangeraden om vervolgonderzoek te laten plaatsvinden, zodat een beter beeld kan worden verkregen ten aanzien van het executief functioneren bij beide typen dementieën.

Inhoudsopgave

	p.
1 Inleiding	2
1.1 Alzheimer-dementie	4
1.2 Frontotemporale dementie	6
1.3 Onderscheid AD en FTD	7
1.4 Onderzoek EF bij AD-patiënten en FTD-patiënten	8
2 Werkgeheugen	9
2.1 Werkgeheugentaken	10
2.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op werkgeheugentaken	10
3 Inhibitie	15
3.1 Inhibitie-taken	15
3.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op inhibitie-taken	17
4 Planning	21
4.1 Planningstaken	22
4.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op planningstaken	23
5 Cognitieve flexibiliteit	27
5.1 Cognitieve flexibiliteitstaken	28
5.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op flexibiliteitstaken	30
6 Discussie	33
6.1 Conclusies werkgeheugen	33
6.2 Conclusies inhibitie	35
6.3 Conclusies planning	37
6.4 Conclusies cognitieve flexibiliteit	37
6.5 Algemene conclusies	38
7 Literatuur	40

Bijlage

1 Inleiding

Dementie is een ziektebeeld dat toeneemt in prevalentie naarmate een bevolkingsgroep ouder wordt. Verschillende soorten dementieën kunnen worden onderscheiden. De bekendste en meest voorkomende vorm van dementie is de dementie van het Alzheimertype (Kolb & Whishaw, 2000; Roos, 2003). Een tweede veel voorkomende dementie is de *Lewy Body* dementie en daarnaast bestaat de frontotemporale dementie (Neary et al., 1998). Verder kan dementie gepaard gaan met de ziekte van Parkinson, Huntington en kan dementie het gevolg zijn van overmatig alcoholgebruik. Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen de verschillende typen dementieën, aangezien per type dementie het beloop anders is en de patiënt en familie hierop kunnen worden voorbereid. Tevens is onderscheid van belang voor onderzoek naar effecten van medicatie op de verschillende typen. Om onderscheid te kunnen maken moet gekeken worden naar de verschillende symptomen die de typen dementieën vertonen, hetgeen op gedragsniveau en op cognitief niveau kan plaatsvinden.

Een dementiëel beeld bestaat uit verschillende cognitieve stoornissen (LaRue, 1992). Volgens de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV) criteria (*American Psychiatric Association* [APA], 1994) moet sprake zijn van in ieder geval geheugenstoornissen en een stoornis in ten minste één ander functiedomein om de diagnose ‘dementie’ te stellen. Deze functies moeten dermate gestoord zijn, dat ze interfereren met het dagelijks functioneren. Aangezien geheugenproblemen op de voorgrond staan bij elk dementiëel beeld, is voornamelijk onderzoek gedaan naar de geheugenfuncties binnen verschillende soorten dementieën en hebben de executieve functies (EF) minder aandacht gekregen (Duke & Kaszniak, 2000). EF worden in de literatuur niet eenduidig gedefiniëerd (Pennington & Ozonoff, 1996) en er bestaat dan ook geen universele definitie van executieve functies (Eslinger, 1996). Onder EF worden onder andere initiatief nemen verstaan, het plannen van een actie, het kunnen vasthouden van een doel, de snelste weg tot het bereiken van dit doel kunnen overwegen en de vaardigheid om afleidende stimuli te negeren (Brouwer & Fasotti, 2003; Lezak, 1995). Over het algemeen wordt gesteld dat EF een vaardigheid representeren om complex, doel-georiënteerd gedrag te plannen en uit te voeren

(Duke & Kaszniak) in nieuwe situaties waar men geen eerdere ervaringen mee heeft (Brouwer & Fasotti).

Al jarenlang wordt gedacht dat de EF geassocieerd kunnen worden met de frontale kwab (Duke & Kaszniak, 2000; Lezak, 1995; Pennington & Ozonoff, 1996). Schade aan de frontale gebieden leiden vaak tot stoornissen in het sociale gedrag (Pennington & Ozonoff). Personen met frontale dysfunctie zijn sociaal ontremd en zijn minder goed in staat initiatief te tonen en acties correct uit te voeren. Dit komt overeen met de omschrijving van EF. Echter, Duke en Kaszniak merken op dat de laatste jaren ook aandacht wordt geschonken aan andere gebieden in de hersenen die van belang zijn voor de EF. Zij geven een overzicht van onderzoeken waar uit naar voren is gekomen dat de EF gerelateerd kunnen worden aan verschillende frontale-subcorticale circuits. Tevens beschrijven Rombouts et al. (2003) een circuit waarbij het cerebellum een belangrijke rol speelt tijdens het uitvoeren van een werkgeheugentaak wanneer sprake is van frontale atrofie (zie volgende hoofdstuk). Echter, wanneer geen sprake is van frontale atrofie of frontale schade, dan vertoont het cerebellum geen activatie. Er lijkt dus compensatie op te treden in andere hersengebieden wanneer de frontale kwab minder goed functioneert. In het algemeen geldt dat de frontale gebieden cruciaal lijken voor de uitvoering van EF, maar andere gebieden spelen waarschijnlijk ook een rol.

Vanwege het gegeven dat in verschillende onderzoeken naar dementie de EF minder goed zijn onderzocht, in tegenstelling tot de geheugenstoornissen, is het interessant om te kijken naar de EF binnen verschillende soorten dementiëen. De meest voorkomende dementie in de Westerse samenleving is de Alzheimer-dementie (AD). Bij meer dan tweederde van alle personen met dementie is sprake van AD (Piguet et al., 2002). Er is daarom voornamelijk onderzoek gedaan naar de dementie van het Alzheimertype. Frontotemporale dementie (FTD) wordt de laatste jaren echter ook steeds vaker gezien. Sinds een paar jaar wordt deze vorm opgenomen in verschillende dementie-onderzoeken. De neuropathologie van deze twee vormen van dementie verschillen (Duke & Kaszniak, 2000). Zoals reeds is vermeld, worden de EF geassocieerd met de frontale gebieden. Vanwege de verschillen in neuropathologie tussen AD en FTD en aangezien over het algemeen gesteld wordt dat de frontale gebieden bij FTD meer schade vertonen dan bij AD, kan men verwachten dat de EF

op een andere manier zijn aangedaan bij deze twee dementiebeelden. Men kan dus veronderstellen dat FTD-patiënten meer stoornissen in de executieve functies vertonen dan AD-patiënten.

Duke en Kaszniak (2000) hebben een literatuuroverzicht gemaakt van de onderzoeken naar EF bij drie soorten dementieën, namelijk AD, FTD en de subcorticale dementieën (progressieve supranucliaire palsy [PSP], Parkinson dementie [PD] en Huntington dementie [HD]). Sinds het verschijnen van dit overzicht, is meer onderzoek gedaan naar de executieve functies bij FTD. Aangezien AD de meest voorkomende dementie is en er nu meer bekend is over FTD, zal in dit paper gekeken worden naar de executieve functies bij AD en FTD. Duke en Kaszniak hebben de EF beschreven aan de hand van het model van Lezak (1995). Hierin wordt gesteld dat de executieve functies door vier componenten worden opgebouwd, namelijk (1) wilskracht (*volition*), (2) planning, (3) doelgerichte actie en (4) effectieve prestatie. In dit paper worden echter een aantal andere componenten behandeld. Deze indeling van EF-componenten is gebaseerd op de indeling van Pennington en Ozonoff (1996) en wordt in de huidige literatuur steeds vaker gebruikt. Ook komt deze indeling van EF-componenten uit modelanalyses naar voren (Miyake et al., 2000). Deze indeling bestaat uit (1) werkgeheugen, (2) inhibitie, (3) planning en (4) cognitieve flexibiliteit. In dit paper zal gekeken worden naar verschillen in deze vier componenten bij Alzheimer-dementie en frontotemporale dementie. Alvorens per onderdeel verschillende onderzoeken met elkaar worden vergeleken op het gebied van de twee soorten dementieën, zal een korte beschrijving van beide typen dementie worden gegeven.

1.1 Alzheimer-dementie

Alzheimer-dementie is, zoals eerder vermeld, de meest voorkomende dementie. AD treedt op tussen de leeftijd van 40 en 90 jaar, maar meestal begint de ziekte van Alzheimer na de leeftijd van 65 jaar (McKhann et al., 1984). De DSM-IV (APA, 1994) vereist, naast de criteria voor het stellen van een dementie in het algemeen, dat de stoornissen geleidelijk zijn ontstaan en het beloop van de ziekte geleidelijk verergert, voordat de diagnose ‘Alzheimer-dementie’ gesteld mag worden. De eerste klachten bestaan uit geheugenklachten, waarbij een aangedaan recent geheugen op de

voorgrond staat en een achteruitgang van het semantisch geheugen (Kensinger, Shearer, Locascio, Growdon & Corkin, 2003; LaRue, 1992). Woordvindstoornissen, afgenomen woordproductie en problemen in taalbegrip zijn vaak al in het beginstadium aanwezig en verergeren, totdat sprake is van een duidelijke afasie (Roos, 2003, p. 370). Vervolgens worden meerdere zaken vergeten, bijvoorbeeld gebeurtenissen die kort geleden hebben plaatsgevonden en er ontstaan andere cognitieve stoornissen. Desoriëntatie, waardoor de persoon de weg kwijt raakt, problemen in het benoemen van voorwerpen, gestoorde visuoconstructie en apraxie treden op (McKhann et al.; Piguet et al., 2002). Geleidelijk verdwijnt het ziektebesef en wordt ook het geheugen voor feiten uit het verleden aangetast. Uiteindelijk verliest de patiënt het vermogen om zichzelf te verzorgen en is hij afhankelijk van anderen. Executieve functiestoornissen komen bij een deel van de patiënten aan het begin van het ziekteproces naar voren, maar over het algemeen worden stoornissen in de executieve functies pas later prominent (Piguet et al.). De voornaamste risicofactoren op het krijgen van Alzheimer-dementie is veroudering en een familiegeschiedenis waarin dementie voorkomt (LaRue).

In de hersenen treedt atrofie op door degeneratie van specifieke zenuwcellen (McKhann et al., 1984). Over het algemeen worden de temporale en pariëtale gebieden bij AD-patiënten aangedaan (Duke & Kaszniak, 2000). De atrofie treft met name de associatiegebieden en de hippocampus (LaRue, 1992). Een tweede, belangrijk kenmerk van veranderingen in de hersenen van een AD-patiënt, is het optreden van *neuritic plaques* en *neurofibrillary tangles*. Deze *plaques* en *tangles* treden voornamelijk op in temporaal-pariëtale gebieden en in de hippocampus, entorhinale cortex, in de frontocorticale gebieden en de amygdala (Duke & Kaszniak).

McKhann et al. (1984) beschrijven richtlijnen die zijn opgesteld door een werkgroep van het *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) en de *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) om de ziekte van Alzheimer te kunnen diagnostiseren. Alzheimer-dementie kan pas definitief post mortum worden vastgesteld op basis van de hoeveelheid aanwezige *plaques* en *tangles*. Om tijdens de levensfase reeds een inzicht te geven in de aanwezige symptomen, wordt daarom gesproken van waarschijnlijke en mogelijke diagnoses. Een waarschijnlijke diagnose wordt gebaseerd op de criteria dat (1) op

basis van klinische beoordeling en neuropsychologisch onderzoek sprake is van een dementiëel syndroom, waarbij (2) stoornissen in twee of meer cognitieve gebieden aanwezig zijn, (3) de stoornissen in het geheugen en in de andere cognitieve functies progressief zijn, (4) de ziekte begonnen is tussen de leeftijd van 40 en 90 jaar, en (5) sprake is van afwezigheid van andere ziekten die de progressieve stoornissen in geheugen en cognitie kunnen verklaren. Een mogelijke diagnose wordt gesteld wanneer het begin, de presentatie of het beloop variabel zijn of wanneer sprake is van een ziekte die dementie zou kunnen veroorzaken, maar niet als oorzaak van de huidige dementie kan worden gezien.

1.2 Frontotemporale dementie

Verschillende termen bestaan voor dementie veroorzaakt door atrofie van de frontale-temporale gebieden. Frontotemporale dementie (FTD) valt onder de frontotemporale kwab degeneratieve aandoeningen (FTLD) (Neary et al., 1998). Naast de term FTD worden ‘de ziekte van Pick’ en ‘frontaalkwab dementie’ gebruikt. De term ‘dementie bij de ziekte van Pick’ is echter tegenwoordig vervangen door de aanduiding ‘dementie bij frontale of frontotemporale atrofie’ (Snowden et al., 1996). Bij sommige patiënten worden specifieke Pick-cellen gevonden, vandaar dat de diagnose ‘ziekte van Pick’ een tijd in gebruik is geweest (Duke & Kaszniak, 2000). In dit paper wordt gesproken over FTD waarmee verschillende dementiebeelden wordt bedoeld die alle veroorzaakt worden door aandoeningen in de frontale-temporale gebieden en daardoor zich grotendeels op éénzelfde klinische manier manifesteren.

FTD komt op de derde plaats wat betreft de meest voorkomende dementiëen (*Lewy Body* dementie staat op de tweede plek) (Neary et al., 1998). FTD heeft voornamelijk een preseniel begin, dus de klinische symptomen ontstaan meestal vòòr de leeftijd van 65 jaar (Neary et al.). FTD begint voornamelijk in de frontale en anterior-temporale kwabben en in de amygdala (Miller et al., 2003). De ziekte wordt gekenmerkt door persoonlijkheidsveranderingen, stoornissen in het gedrag en taalstoornissen (Duke & Kasniak, 2000; Neary et al.). Opvallend is een relatief intact geheugen gepaard gaande met gestoorde executieve functies in het beginstadium van de ziekte. Personen met FTD vertonen inertie, zijn sociaal gedisinhibeerd en zijn snel afgeleid, maar het geheugen blijft dus relatief gespaard (Neary et al.). Patiënten kunnen verhalen vertellen over gebeurtenissen die ze recentelijk hebben meegemaakt, maar dit kunnen

confabulaties zijn. Voornamelijk schade in de orbitofrontale gebieden leiden tot confabulaties (Diesfeldt, 2003). De emotionele regulering is gestoord en ziekte-inzicht ontbreekt bij FTD-patiënten (Neary et al.). Het abstraherend vermogen, planning en de aandacht zijn aangedaan. FTD-patiënten zijn goed georiënteerd (Neary et al.) in tegenstelling tot AD-patiënten. FTD-patiënten begrijpen de betekenis van woorden goed, maar bij sommigen is het initiatief tot spreken verminderd: de spontane spraak neemt af en korte antwoorden worden gegeven (Diesfeldt). Het benoemen van voorwerpen verloopt normaal. Ruimtelijke en visuele waarneming blijft lang intact. FTD heeft waarschijnlijk een genetische component, aangezien de ziekte vaker binnen één familie voorkomt (Neary et al.).

Neary et al. (1998) hebben criteria opgesteld om de diagnose FTD te kunnen stellen. In het algemeen moet gelden dat gedurende het hele ziekteproces karakterveranderingen en gestoord sociaal gedrag op de voorgrond staan. De kern-criteria bestaan uit (1) een geleidelijk progressief beloop, (2) snelle afname van sociaal interpersoonlijk gedrag en (3) gestoorde regulatie van persoonlijk gedrag, (4) in het beginstadium sprake van emotionele afstomping en (5) verlies van ziekte-inzicht. Ondersteunende criteria bestaan onder andere uit mentale rigiditeit en inflexibiliteit, snel afgeleid zijn, perseveratief en stereotyperend gedrag en spraak, en veranderingen in eetpatronen.

1.3 Onderscheid AD en FTD

Miller et al. (2003) merken op dat volgens sommige handboeken geen onderscheid te maken is tussen AD en FTD tot de autopsie. Echter, steeds meer onderzoek is gericht op het opstellen van gestandaardiseerde criteria hetgeen een onderscheid mogelijk maakt op basis van klinische gegevens. Aangezien de voornaamste symptomen van FTD op gedrags- en persoonlijkheidsniveau plaatsvinden, is neuropsychologisch onderzoek alléén niet voldoende. Daarom wordt aangeraden ook een gedragsbeoordelingsschaal op te nemen in het diagnostisch proces. Gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen vinden ook bij AD-patiënten plaats, maar bij FTD-patiënten worden deze veranderingen pathologisch rigide en overdreven hetgeen bij AD-patiënten niet het geval is. Dit maakt onderscheid tussen beide ziektebeelden beter mogelijk. Levy, Miller, Cummings, Fairbanks en Craig (1996) hebben gevonden dat euforie, disinhibitie, apathie en herhalend compulsief gedrag, hetgeen meer

voorkomt bij FTD-patiënten dan bij AD-patiënten, de sterkste onderscheidende kenmerken zijn tussen FTD en AD. Tevens hebben Smeding en De Koning (2000) gevonden dat FTD-patiënten meer ontbrekende antwoorden (*missing values*) laten zien tijdens een neuropsychologisch onderzoek dan AD-patiënten als gevolg van gedragsproblemen. Hierdoor kan een compleet neuropsychologisch onderzoek in een later stadium van het ziekteproces bij AD-patiënten nog wel worden afgenomen, maar bij FTD-patiënten vanwege de gedragsproblemen niet meer. De gedragsproblemen zijn dus belangrijke symptomen van FTD, hetgeen bij AD minder op de voorgrond staat en dus een factor kan zijn om AD van FTD te onderscheiden.

1.4 Onderzoek EF bij AD-patiënten en FTD-patiënten

Aangezien over het algemeen sprake is van meer schade in de frontale gebieden bij FTD-patiënten dan bij AD-patiënten en de EF geassocieerd worden met de frontale gebieden in de hersenen, wordt verondersteld dat FTD-patiënten meer stoornissen in de EF vertonen dan AD-patiënten en dat AD-patiënten weinig stoornissen in EF vertonen. In dit paper wordt deze veronderstelling onderzocht op basis van de verschillende experimenten die op dit gebied zijn gedaan en in de literatuur zijn beschreven. De volgende hoofdstukken beschrijven deze onderzoeken naar de executieve functies bij AD-patiënten en FTD-patiënten. De vier reeds genoemde componenten van EF (werkgeheugen, inhibitie, planning en cognitieve flexibiliteit) zullen per hoofdstuk worden behandeld. Getracht wordt om een onderscheid te maken tussen de twee dementiebeelden ten aanzien van het cognitief functioneren op de vier EF-componenten. Voor de overzichtelijkheid is als bijlage een tabel (Tabel 1) toegevoegd waarin de onderzoeken die in de volgende hoofdstukken worden besproken kort worden samengevat.

2 Werkgeheugen

Het werkgeheugen is een belangrijk component van EF (Eslinger, 1996). Het werkgeheugen is nodig om informatie te bewerken en te transformeren, waarbij informatie gerelateerd wordt aan eerder opgeslagen informatie en hierdoor leerprocessen, redeneervermogen, denkprocessen en leesvaardigheden mogelijk worden (Berg & Deelman, 2003). Dit systeem is in de literatuur uitvoerig beschreven. Volgens Pennington en Ozonoff (1996) houdt het werkgeheugen in dat tijdelijk elementen vast worden gehouden die van belang zijn voor de huidige context, zodat de interactie van deze elementen kan leiden tot adaptieve actie-selectie, zelfs in een geheel nieuwe context. Baddeley en Logie (1999) beschrijven het werkgeheugen uitgebreider aan de hand van het *Multiple-Component Model*. Dit model bevat drie componenten, namelijk een controlerend systeem genaamd *central executive* (CE) en twee gespecialiseerde, tijdelijke geheugensystemen, bestaande uit de *phonological* (of *articulatory*) *loop* (PL) en de *visual-spatial sketchpad* (VS). De CE coördineert cognitieve processen en de uitvoering van deze processen en het controleert informatie afkomstig uit meerdere bronnen (Baddeley, 1986). Het is in staat inhibitie van automatische reacties te bewerkstelligen en kan de aandacht verdelen. Tevens coördineert het de twee tijdelijke geheugensystemen. De PL houdt verbale informatie vast en herhaalt deze informatie om het vast te kunnen leggen in het geheugen en de VS manipuleert visuele beelden (Baddeley, 1992; Baddeley & Logie). Baddeley (1986) stelt dat de CE de meest belangrijke component van het werkgeheugen is, maar dat het, van de drie componenten, ook de minst begrepen component is. Tevens veronderstelt Baddeley dat de PL relatief gespaard blijft bij dementerende personen, maar dat de CE al snel achteruit gaat.

Miyake et al. (2000) beschrijven de term *'Updating'*. Deze functie houdt in dat binnenkomende informatie wordt gecontroleerd en ge-encodeerd op relevantie voor de uit te voeren taak. Vervolgens wordt oude informatie in het werkgeheugen vervangen door de nieuwere, relevantere informatie. Dit houdt in dat de informatie in het werkgeheugen actief wordt gemanipuleerd, in plaats van passief wordt opgeslagen (Miyake et al.). Deze *update*-functie wordt gerelateerd aan de *central executive* van het werkgeheugen (Morris & Jones, 1990).

2.1 Werkgeheugentaken

Veel onderzoek is reeds gedaan naar de PL en ook wel naar de VS in tegenstelling tot het onderzoek naar de CE, hetgeen waarschijnlijk komt door de complexiteit van de CE (Morris & Jones, 1990). De PL wordt vaak gemeten door middel van taken die het nazeggen van aangeboden reeksen cijfers of letters in dezelfde volgorde vereisen (Morris & Jones) en de VS-taken vereisen het vasthouden en manipuleren van representaties. Zoals Morris en Jones opmerken, is het lastig om taken te ontwikkelen die een beroep doen op de complexiteit van de CE. Daarnaast werkt het werkgeheugen, dus de drie componenten, als één geheel. De taken die gebruikt kunnen worden om de CE te meten, zijn taken waarbij de *'Update'*-functie van belang is. Een voorbeeld is een taak waarbij een participant van tevoren wordt verteld dat hij een bepaald aantal cijfers moet onthouden van een reeks aangeboden cijfers. De participant weet echter vooraf niet hoelang de aangeboden reeks zal zijn. Hierdoor moet hij tijdens de aanbieding zijn onthouden reeks aanpassen (*update*) op de lengte van de aangeboden reeks (Morris & Jones).

In dit paper wordt het werkgeheugen gezien als een systeem dat drie componenten bevat, namelijk de PL, de VS en de CE, overeenkomstig het *Multiple-Component Model* van Baddeley en Logie (1999). De *'update'*-functie (Miyake et al, 2000; Morris & Jones, 1990), hetgeen informatie manipuleert, wordt beschouwd als een onderdeel van de CE. Verschillende onderzoeken zullen worden besproken die taken gebruiken om het werkgeheugen te meten bij AD- en FTD-patiënten. De CE wordt door Borgo et al. (2003) gerelateerd aan inhibitie, hetgeen het onderwerp is van het volgende hoofdstuk. Echter, inhibitie is enkel één van de verschillende processen die door de CE worden uitgevoerd. Daarom zullen in dit hoofdstuk de onderzoeken naar de CE worden besproken, aangezien de CE als onderdeel van het werkgeheugen wordt beschouwd. Het onderdeel van de CE dat enkel inhiberende processen betreft, wordt in het volgende hoofdstuk behandeld.

2.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op werkgeheugentaken

Borgo et al. (2003) hebben het werkgeheugen en inhibitie bij AD-patiënten en patiënten met frontale kwab schade onderzocht. Zij stellen dat het actief houden van verbaal materiaal gerelateerd is aan de PL en inhibitie gereguleerd wordt door de CE. Aangezien bij AD-patiënten voornamelijk schade in de posteriore gebieden optreedt,

verwachtten Borgo et al. dat AD-patiënten minder goed zijn in het actief houden van verbaal materiaal, hetgeen gerelateerd is aan de PL. Daarnaast verwachtten Borgo et al. dat patiënten met frontale schade meer gevoelig zijn voor taken waarbij inhibitie belangrijk is, hetgeen gerelateerd is aan de CE en geassocieerd wordt met de prefrontale gebieden. Borgo et al. creëerden een taak waarbij verbaal materiaal moest worden bewerkt, hetgeen zowel een beroep deed op het vasthouden als op het inhiberen van stimuli. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de AD-patiënten meer moeite hadden met het vasthouden van materiaal dan zowel patiënten met frontale schade als controlegroepen. De AD-patiënten maakten daarentegen niet meer intrusies (hetgeen in dit onderzoek de mate van inhibitie representeerde) dan de controlegroep. Borgo et al. concluderen dat AD-patiënten meer moeite hebben met het vasthouden van verbale informatie en dus dysfunctie vertonen in één component van het werkgeheugen, namelijk de PL en niet in de CE-component. Opgemerkt moet echter worden, dat zij inhibitie als enige component van de CE lijken te beschouwen. Zij hebben geen taken afgenomen om andere processen van de CE (bijvoorbeeld encoderen en manipuleren van informatie) te meten. Hierdoor is de conclusie van Borgo et al. enigszins voorbarig. Wellicht zijn de andere processen van de CE (naast inhiberende processen) wel gestoord bij AD-patiënten.

Belleville, Peretz en Malenfant (1995) hebben, evenals Borgo et al. (2003), de PL en de CE onderzocht bij AD-patiënten. De PL werd gemeten door middel van het aanbieden van reeksen letters en reeksen woorden die in dezelfde volgorde moesten worden nagezegd. De CE werd onderzocht door middel van een aangepaste versie van de *Brown-Peterson*-procedure. Deze procedure hield in dat participanten drie woorden moesten onthouden die auditief werden aangeboden. Tegelijkertijd moesten de participanten òf met de linker wijsvinger op de tafel tikken, òf een optelsom maken. Tevens vond een controle-conditie plaats waarbij geen interfererende opdrachten moesten worden uitgevoerd. Na een bepaalde tijdsinterval moest de participant de drie woorden reproduceren in dezelfde volgorde waarin ze waren aangeboden. Uit de resultaten van de PL-meting (dus het nazeggen van reeksen letters en woorden) kwam naar voren dat enkel een subgroep van de AD-patiënten een stoornis in de PL vertoonden en niet de gehele groep AD-patiënten. Volgens Belleville et al. wijst dit resultaat op heterogeniteit in het cognitieve profiel van AD-patiënten, hetgeen niet verklaard kan worden door verschillen in ziektestadia: alle

AD-patiënten in het onderzoek zaten in een beginstadium van het ziekteproces. Echter, het gaat hier om gestoorde prestaties van vijf van de tien AD-patiënten. Dit is een erg kleine groep, waardoor de conclusie van Belleville et al., namelijk dat sprake is van heterogeniteit in het beginstadium binnen de patiëntengroep, wellicht voorbarig is. Het is niet waarschijnlijk dat de resultaten gebaseerd op vijf personen uit een totale groep van tien personen representatief zijn voor de gehele AD-patiëntengroep.

Uit de resultaten van de CE-taak kwam naar voren dat de AD-patiënten slechter presteerden op de *Brown-Peterson*-procedure (op zowel de vingertik-conditie als op de optel-conditie) dan de controlegroepen. In tegenstelling tot de resultaten van de PL-procedure, was geen sprake van heterogeniteit in de AD-groep ten aanzien van de scores. Belleville et al. (1996) concluderen, in tegenstelling tot de bevindingen en conclusies van Borgo et al. (2003), dat AD-patiënten een gestoorde CE vertonen, zelfs al in een beginstadium van het ziekteproces. Echter moet opnieuw opgemerkt worden dat de onderzochte AD-groep klein was, de groep bestond namelijk uit 12 participanten. Tevens bleken enkel acht participanten uit deze groep een gestoorde prestatie te vertonen op de taak die een beroep deed op de CE. Dus ondanks het feit dat gestoorde prestaties werden gevonden, moet opgepast worden met de conclusie dat AD-patiënten een gestoorde CE vertonen en kan de conclusie van Borgo et al, namelijk dat AD-patiënten geen stoornissen in de CE vertonen, niet verworpen worden.

Kensinger et al. (2003) hebben onderzoek gedaan naar werkgeheugen (en inhibitie, zie volgende hoofdstuk) bij patiënten met AD en patiënten met de ziekte van Parkinson in vergelijking tot een controlegroep. Tevens hebben zij de taken waarbij reeksen met cijfers en reeksen met woorden in dezelfde volgorde moeten worden nagezegd, opgenomen in hun onderzoek hetgeen als maat gezien kan worden van de PL (zie boven en Morris & Jones, 1990). Het werkgeheugen werd gemeten door middel van twee taken, de *2-back*-taak (hetgeen een *n-back*-taak is) en de *reading span*-taak. De *2-back*-taak bestaat uit het aanbieden van woorden, waarbij de participant moet onthouden of het aangeboden woord hetzelfde is als het woord dat als één na laatst is aangeboden (dus één woord zit tussen beide woorden). De participant moet een knop indrukken wanneer het hetzelfde woord is en een andere knop indrukken wanneer het niet hetzelfde woord betreft. De *reading span*-taak houdt

in dat een zin wordt aangeboden op de computer. Vervolgens wordt gevraagd naar één woord dat in de zin voorkwam en moet de participant dit hardop vertellen. Wanneer twee zinnen zijn aangeboden en bij beide zinnen gevraagd is naar een specifiek woord in de zin, moet de participant zeggen wat het laatste woord was van beide zinnen. Vijf sets van twee zinnen worden aangeboden. Wanneer ten minste drie goed zijn van de vijf, wordt doorgegaan naar sets met drie zinnen. De grootste set bestaat uit zes zinnen. Deze beide taken kunnen gezien worden als taken die een beroep doen op de CE, aangezien ze beide manipulatie van het aangeboden materiaal vereisen. Vanwege de mogelijkheid dat slechte prestaties op de werkgeheugentaken verklaard kunnen worden door semantisch geheugenstoornissen bij AD-patiënten (zie inleiding en Kensinger et al.; LaRue, 1992), werden tevens semantische taken afgenomen om de prestaties op de werkgeheugentaken en de semantische taken met elkaar te vergelijken. Uit de resultaten van de PL-taken kwam naar voren dat de AD-patiënten niet in prestaties verschilden van de controlegroep. Hieruit kan geconcludeerd worden dat AD-patiënten, in elk geval in een beginstadium van de ziekte, geen gestoorde PL vertonen. Uit de resultaten van de CE-taken kwam naar voren dat AD-patiënten niet verschilden in prestatie op de *2-back*-taak in vergelijking tot de controlegroep, maar op de *reading span*-taak scoorden de AD-patiënten significant lager dan de controlegroep. Echter, deze slechte prestatie bleek samen te hangen met een achteruitgang in semantisch geheugen. Men kan veronderstellen, op basis van dit onderzoek, dat de CE niet is aangedaan bij AD-patiënten, aangezien op één taak, namelijk de *2-back*-taak, geen gestoorde prestaties worden gevonden. De tweede taak (de *reading span*-taak) kan niet gebruikt worden om deze veronderstelling te verwerpen, aangezien de prestaties op de *reading span*-taak beïnvloed lijken te zijn door een achteruitgang in semantisch geheugen.

Rombouts et al. (2003) hebben de hersenactiviteit, gemeten door middel van fMRI, van AD-patiënten en van FTD-patiënten met elkaar vergeleken tijdens het uitvoeren van de *n-back*-taak waarbij letters werden gebruikt. Deze taak, zoals reeds vermeld, wordt beschouwd als een taak die een beroep doet op de CE. Beide groepen patiënten zaten in een beginstadium van het ziekteproces, waardoor bij beide groepen de atrofie op een MRI-scan mild was en geen verschillen in hersenatrofie konden worden waargenomen tussen beide groepen. De reactietijden werden in dit onderzoek geregistreerd. Beide groepen patiënten bleken even accuraat te scoren, terwijl bij

beide groepen de reactietijden langer werden naarmate het werkgeheugen meer werd belast. Echter, AD-patiënten vertoonden significant langere reactietijden dan de FTD-groep. Overeenkomstig met gezonde controlepersonen zoals in andere onderzoeken is gevonden naar activatie tijdens de *n-back*-taak (Rombouts et al.), vertoonden de AD-patiënten activatie in de frontale cortex. FTD-patiënten vertoonden daarentegen verminderde activatie in de frontale cortex tijdens de uitvoering van de werkgeheugentaak. Hoe meer het werkgeheugen werd belast, hoe minder activatie de FTD-patiënten vertoonden in de frontale en pariëtale gebieden. Deze gebieden blijven bij AD-patiënten relatief gespaard. Echter, bij de FTD-patiënten was sprake van activatie van het cerebellum. Rombouts et al. veronderstellen dat de activatie in het cerebellum als compensatie functioneert voor de afgenomen activiteit in de frontale en temporale gebieden. Hierdoor behouden FTD-patiënten eenzelfde score als de AD-patiënten, terwijl de frontale gebieden van de FTD-patiënten minder goed functioneren. Dit onderzoek lijkt aan te tonen dat AD-patiënten langer bezig zijn met het uitvoeren van taken waarbij de CE nodig is dan FTD-patiënten. Voor deze bevinding geven Rombouts et al. helaas geen verklaring, terwijl het een interessant resultaat is. Wellicht is het tragere werktempo bij AD-patiënten het gevolg van toch enige atrofie in de posteriore gebieden, hetgeen op een fMRI-scan nog niet zichtbaar is. Tevens vertonen FTD-patiënten minder hersenactiviteit in de frontale en pariëtale gebieden wanneer de CE wordt belast in vergelijking tot AD-patiënten. Deze twee bevindingen tonen een onderscheid aan tussen AD-patiënten en FTD-patiënten op de CE-component van het werkgeheugen.

De verschillende onderzoeken naar werkgeheugen bij AD-patiënten en FTD-patiënten laten tegenstrijdige resultaten zien. Op basis van deze onderzoeken lijkt het niet mogelijk een eenduidige conclusie te trekken over hoe het werkgeheugen bij beide groepen is aangedaan dan wel is gespaard. Dit komt mede doordat weinig onderzoek is gedaan naar het werkgeheugen bij FTD-patiënten. In de discussie zullen de verschillende bevindingen worden samengevat en zal getracht worden om voor de gevonden tegenstrijdigheden verklaringen te vinden. In het volgende hoofdstuk zullen de inhibitoire processen bij AD-patiënten en FTD-patiënten worden besproken. Zoals reeds vermeld, is inhibitie een onderdeel van de CE-component van het werkgeheugen. Er zal daarom enig overlap bestaan tussen dit hoofdstuk en het volgend hoofdstuk.

3 Inhibitie

Inhibitie beschrijft het vermogen om opzettelijk dominante, automatische of voorgeprogrammeerde responsen te onderdrukken wanneer dit nodig is (Miyake et al., 2000). Dit proces wordt met opzet in gang gezet en is een "*internally generated act of control*" (Logan, 1994, p. 190). Logan beschrijft inhibitie als een 'stop'-proces. Inhibitie bestaat namelijk uit het stoppen van de huidige gedachtegang of actie om zich vervolgens te kunnen richten op een nieuwe gedachtegang of actie. Dit richten op nieuwe acties en doelen is een algemene vaardigheid hetgeen in verschillende manieren van cognitieve controle een belangrijke rol speelt. Inhibitie moet, zoals het concept in dit paper zal worden gebruikt, onderscheiden worden van de formulering van het begrip zoals die gebruikt wordt in neurologische modellen over '*spreading activation*' of in de '*connectionist*'-modellen (Logan; Miyake et al.). Deze modellen beschrijven inhibitie als een afname in activatie als gevolg van negatieve activatie en is meestal geen opzettelijk, gecontroleerd proces. Tevens moet inhibitie onderscheiden worden van de term '*reactive inhibition*'. Met deze term wordt een neveneffect bedoeld van een uitgevoerde actie dat door concurrerende processen moet worden onderdrukt. Bij dit proces geldt weer dat het neveneffect ('*reactive inhibition*') onbedoeld is en niet opzettelijk tot stand is gebracht (Logan). Verschillende cognitieve processen kunnen binnen 200 msec worden gestopt wanneer een stop-signaal wordt aangeboden. Dit doet vermoeden dat inhibitoire processen binnen verschillende cognitieve vaardigheden door één centraal mechanisme worden gereguleerd (Logan).

3.1 Inhibitie-taken

Inhibitie-taken bestaan uit het stoppen van een actie wanneer een stop-signaal wordt aangeboden. Veelgebruikte taken om inhibitie te meten, is de *Stroop-Color-Word*-taak (Stroop-taak), de *stop-signal*-taak of de vergelijkbare *go/no-go*-taken, en de *antisaccade*-taak (Miyake et al., 2000). Deze taken vereisen opzettelijk onderdrukken of stoppen van een automatische of overleerde respons (Miyake et al.). Echter, de *antisaccade*-taak vereist controle over reflexmatige responsen (Miyake et al.; Nieuwenhuis, Ridderinkhof, De Jong & Van der Molen, 2000). Nieuwenhuis et al. beschrijven een aantal onderzoeken waaruit naar voren komt dat reflexmatige controle een ander neuraal pad aflegt dan actieve controle. Aangezien reflexmatige controle

dus onderscheiden kan worden van actieve controle en in dit paper de laatstgenoemde manier van inhibitie wordt behandeld, zal de *antisaccade*-taak niet worden besproken.

De Stroop-taak (Stroop, 1935) is een taak bestaande uit drie kaarten. Op de eerste kaart staan 100 woorden van kleurnamen gedrukt en op de tweede kaart staan 100 kleurvlakjes. Beide kaarten moeten achtereenvolgens zo snel mogelijk worden voorgelezen dan wel benoemd waarbij de eindtijd van beide kaarten apart wordt genoteerd. De derde kaart bestaat uit 100 woorden van kleuren, alle gedrukt in een andere kleur inkt (het woord 'geel' is bijvoorbeeld gedrukt in de kleur 'rood'). De kleur van de inkt van elk woord moet in deze conditie zo snel mogelijk worden benoemd. Bij deze taak wordt het lezen als automatische, overleerde respons gezien die op de derde kaart moet worden onderdrukt. De tijd die de participant nodig heeft om de derde kaart te voltooien wordt vergeleken met de leessnelheid van woorden (kaart 1) en de snelheid waarmee kleuren worden benoemd (kaart 2). Dit levert een interferentiescore op. Hoe hoger deze interferentiescore, hoe meer moeite de participant heeft om een automatische respons te inhiberen.

De *stop-signal*-taak (zie beschrijving van Miyake et al., 2000) bestaat uit het aanbieden van twee condities. De eerste conditie bestaat uit de aanbieding van stimuli waarbij zo snel mogelijk per stimulus moet worden besloten of het tot een bepaalde categorie behoort of niet. Deze conditie is bedoeld om een automatische respons aan te leren. De tweede conditie bestaat uit het aanbieden van opnieuw dezelfde soort stimuli waarbij op éénzelfde manier moet worden gereageerd zoals in de eerste conditie. Echter, wanneer de aanbieding van de stimulus gepaard gaat met een tweede soort stimulus (bijvoorbeeld een hoge toon), moet de reactie onderdrukt worden. Dit vereist inhibitie van de aangeleerde respons.

De *go/no-go*-taak (zie beschrijving taak van Kensinger et al., 2003) bestaat uit het wisselend aanbieden van twee verschillende soorten stimuli. Bij het ene type stimuli (bijvoorbeeld het zien van een huis) moet de participant reageren en het bij het andere type stimuli (bijvoorbeeld wanneer een boom wordt laten zien) moet de participant niet reageren. De stimuli waarop de participant moet reageren wordt vaker aangeboden dan de stimuli waarop de participant niet moet reageren. Hierdoor wordt het feit dat men moet reageren een automatische respons. Wanneer vervolgens af en

toe de stimuli wordt aangeboden waarop niet moet worden gereageerd, moet de automatische reactie dus worden onderdrukt.

In de volgende paragraaf zullen verschillende onderzoeken naar inhibitie bij AD-patiënten en FTD-patiënten worden besproken. Inhibitie wordt dus beschouwd als een bewust of opzettelijk proces, waarbij een gedachte of actie gestopt moet worden (overeenkomstig de beschrijving van Logan, 1994; Miyake et al., 2000). De reeds beschreven taken zullen worden gebruikt om de inhibitoire processen van beide groepen patiënten met elkaar te vergelijken.

3.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op inhibitie-taken

Spieler, Balota en Faust (1996) hebben gekeken naar de prestaties van gezonde ouderen in vergelijking tot gezonde jongeren op de Stroop-taak en de prestaties van patiënten met AD op de Stroop-taak. Uit de resultaten kwam naar voren dat gezonde ouderen meer interferentie vertoonden dan jongeren op de kaart waarbij de automatische responsen (lezen van woorden) moeten worden onderdrukt. Echter, AD-patiënten lieten een nog hogere interferentiescore zien dan de gezonde ouderen. Deze verhoogde interferentiescore werd echter voornamelijk bepaald door een verhoogd percentage aan intrusie-fouten. Spieler et al. concluderen dat in normale veroudering sprake is van achteruitgang in inhiberende processen, maar dat bij AD-patiënten deze achteruitgang sneller gaat dan bij gezonde ouderen en meer intrusie-fouten worden gemaakt. De bevinding dat AD-patiënten meer intrusiefouten maken, is in strijd met de bevindingen uit het onderzoek van Borgo et al. (2003) naar werkgeheugen bij AD-patiënten (zie vorige hoofdstuk). Zij vonden namelijk dat AD-patiënten minder intrusies maakten op een taak die een beroep deed op de *phonological loop* en de *central executive*. Dit verschil in bevindingen kan echter verklaard worden door het feit dat een andere taak is gebruikt om de inhibitie te meten.

Kensinger et al. (2003) hebben ook inhibitie onderzocht bij patiënten met lichte AD en patiënten met de ziekte van Parkinson in vergelijking tot een controlegroep, zoals reeds is vermeld in het voorgaande hoofdstuk over werkgeheugen. Inhibitie is in dit onderzoek onderzocht door middel van de Stroop-taak en de *go/no-go*-taak. Uit de resultaten van de Stroop-taak bleek, dat de AD-patiënten geen gestoorde prestaties behaalden. Ook uit de resultaten van de *go/no-go*-taak bleken geen verschillen

aanwezig tussen AD-patiënten en gezonde ouderen. Kensinger et al. concluderen dat de inhiberende vaardigheden van AD-patiënten relatief gespaard blijven. Dit is in strijd met de bevindingen en conclusies van Spieler et al. (1996). Onduidelijk is, waarom verschillende resultaten worden gevonden in beide onderzoeken. Ten aanzien van de beide groepen AD-patiënten in de twee onderzoeken kan opgemerkt worden dat dezelfde richtlijnen voor het stellen van de ziekte van Alzheimer zijn gebruikt, namelijk de richtlijnen van NINCDS en ADRDA (McKhann et al., 1984, zie inleiding). Echter, de ernst van de dementie wordt door middel van verschillende diagnostische meetinstrumenten bepaald. Ondanks het feit dat in beide onderzoeken wordt gesproken van milde Alzheimer-dementie, kunnen wellicht de verschillen in het bepalen van de ernst van de dementie de tegenstrijdige onderzoeksresultaten verklaren. Hierdoor kan het zijn dat de ene groep in een verder gevorderd ziektestadium zat (dus hypothetisch de patiëntengroep van Spieler et al.) dan de andere groep, waardoor bij de eerste groep gestoorde prestaties werden gevonden en bij de tweede groep (nog) niet. Echter, Bondi et al. (2002) hebben de Stroop-taak ook afgenomen bij zeer lichte, lichte en matige AD-patiënten. Zij vonden dat zelfs de groep met zeer lichte AD al een gestoorde prestatie behaalde in vergelijking tot controlepersonen op de Stroop-taak. Daarnaast merken Bondi et al. op dat verschillende onderzoeken zijn gedaan waaruit is gebleken dat AD-patiënten een gestoorde prestatie op de Stroop-taak vertonen (in overeenstemming met de bevindingen van Spieler et al.).

Bondi et al. (2002) concluderen op basis van hun resultaten dat AD-patiënten zelfs in het beginstadium van het ziekteproces al een gestoorde prestatie behalen op de Stroop-taak. Tevens bleek dat naarmate de dementie verergerde, de prestaties ook meer achteruit gingen. Echter, ondanks dat deze resultaten significant bleken, was de correlatie bescheiden en kan de taak niet gebruikt worden als instrument om de mate van de progressie te onderzoeken. Wel komen de resultaten dus overeen met de bevindingen van Spieler et al. dat zelfs in een beginstadium van de ziekte AD-patiënten een gestoorde prestatie op de Stroop-taak laten zien en zijn in strijd met de bevindingen van Kensinger et al. (2003). Bondi et al. veronderstellen echter dat niet alleen inhibitoire processen ten grondslag liggen aan de slechte prestaties op de Stroop-taak, maar dat de achteruitgang in semantisch geheugen ook invloed heeft op de prestaties. Om een goede prestatie te behalen op de interferentieconditie, moet men

in staat zijn (naast het kunnen inhiberen van de automatische of overleerde respons om een woord te lezen) om een semantische representatie te kunnen maken van de kleurnaam. Het semantisch geheugen is vaak aangedaan bij AD-patiënten, zelfs al in het beginstadium (zie paragraaf 1.1 en LaRue, 1992). De slechte prestatie op de Stroop-taak wordt dus waarschijnlijk veroorzaakt door twee gestoorde componenten, namelijk een gestoord vermogen om automatische of overleerde responsen te onderdrukken en een gestoord semantisch geheugen.

In het onderzoek van Kensinger et al. (2003) is het semantisch geheugen bij de AD-patiënten onderzocht. Hieruit bleek, dat de AD-patiënten een gestoord semantisch geheugen lieten zien. Men kan dus niet stellen dat de AD-groep van Kensinger et al. helemaal geen stoornissen vertoonden, hetgeen de nonsignificante resultaten van hun onderzoek zouden kunnen verklaren. Tevens toont het gegeven dat het semantisch geheugen van de AD-patiënten in de groep van Kensinger et al. gestoord was, maar de prestatie op de Stroop-taak niet, dat een gestoord semantisch geheugen alleen niet voldoende is om een gestoorde prestatie op de Stroop-taak te halen: de vaardigheid om automatische responsen te onderdrukken is dus belangrijk in het uitvoeren van de Stroop-taak. De enige verklaring die mogelijk gegeven kan worden voor de verschillen in resultaten, is dat de patiëntengroep van Kensinger et al. mogelijk een aantal jaar meer onderwijs heeft gevolgd dan de patiëntengroepen van Spieler et al. (1996) en Bondi et al. (2002) (Spieler et al. vermeldden geen cijfers over het aantal jaar onderwijs dat is gevolgd door de patiëntengroep). Dit is echter een zeer speculatieve veronderstelling, alhoewel geen andere verklaring kan worden gevonden voor het feit dat de gevonden resultaten in de drie studies tegenstrijdig zijn.

Dimitrov et al. (2003) hebben de prestaties van patiënten met frontale kwab schade en patiënten met FTD in vergelijking tot gezonde personen vergeleken op de *stop-signal*-taak, hetgeen tevens een taak is die een beroep doet op inhibitoire processen. Uit de resultaten bleek, dat de FTD-patiënten minder goed in staat waren dan de controlepersonen om de aangeleerde respons te inhiberen. Opgemerkt moet echter worden dat dit verschil niet significant, maar wel marginaal significant was (p = .061). Wellicht zouden de resultaten significant zijn bij een grotere groep participanten. Bij FTD-patiënten lijkt dus sprake te zijn van achteruitgang in inhibitie, alhoewel geen significante resultaten zijn gevonden.

Cismaru en Chertkow (1999) hebben de prestaties op de Stroop-taak van AD-patiënten en FTD-patiënten vergeleken met controlegroepen. Uit dit onderzoek bleek dat AD- en FTD-patiënten op alle drie de kaarten langzamer waren dan de controlegroep. Tevens bleek dat FTD-patiënten grotere variabiliteit vertoonden in responsen dan de AD-patiënten en de controlegroep. Helaas wordt het onderzoek niet uitgebreid beschreven, waardoor onduidelijk is waarin de FTD-patiënten precies varieerden in antwoorden en of dit een gevolg is van een gestoord inhibitoir proces bij FTD-patiënten. Wel wordt vermeld dat het responspatroon van FTD-patiënten significant meer varieerde dan het responspatroon van AD-patiënten. Ondanks het gegeven dat onduidelijk is of gestoorde inhibitie ten grondslag ligt aan de significante variatie-verschillen in responsen op de Stroop-taak tussen FTD-patiënten en AD-patiënten, lijkt de Stroop-taak een onderscheid te kunnen maken tussen beide patiëntengroepen.

De verschillende onderzoeken naar inhibitie bij AD-patiënten en FTD-patiënten laten tegenstrijdige resultaten zien, hetgeen ook het geval is bij de onderzoeken naar het werkgeheugen. In de discussie zullen op deze verschillende bevindingen worden ingegaan. In het volgende hoofdstuk wordt het onderwerp planning behandeld en worden verschillende onderzoeken naar de planningsvaardigheden van AD-patiënten en FTD-patiënten besproken.

4 Planning

Planning is nodig om een doel te kunnen bereiken of een intentie te bewerkstelligen (Lezak, 1995). Planning vereist een aantal verschillende vaardigheden, zoals het vooruit kunnen denken, een bepaalde actie in stappen op kunnen delen en alternatieven kunnen afwegen (Lezak). Een belangrijk component van planning is, dat deze vaardigheid nodig is in nieuwe situaties (Brouwer & Fasotti, 2003; Shallice & Burgess, 1993). Wanneer sprake is van routinematig gedrag, is planning niet meer vereist en kan men zich wenden tot automatische handelingen en schema's. Echter, in een nieuwe omgeving waar geen eerdere ervaring is opgedaan, moet een strategie worden bedacht en moeten de verschillende componenten van deze strategie worden uitgevoerd (Brouwer & Fasotti). Men moet in staat zijn om de aandacht vast te houden en om zichzelf in relatie tot de omgeving waar te nemen (Lezak). Het houdt in dat men abstract en objectief moet kunnen denken. De vaardigheid voor volgehouden aandacht is belangrijk bij planning (Lezak), aangezien men gedurende het bedenken en de uitvoering van een actie de aandacht moet vasthouden.

Shallice en Burgess (1993) beschrijven het model van Norman en Shallice waarin de controle over denkprocessen en processen die acties in gang zetten, door middel van twee verschillende typen mechanismen tot stand komen. Het laagste controleniveau bestaat uit actie- of gedachte-schema's. Elk schema is een voorgeprogrammeerde eenheid en elk schema is van toepassing op een kwalitatief verschillend aangeleerde actie of gedachtegang. De selectie van het schema dat van toepassing is op de situatie, wordt bewerkstelligd door '*contention-scheduling*'. Dit systeem is een automatisch proces, hetgeen conflicten tussen onafhankelijk geactiveerde schema's oplost. Dit gebeurt op basis van geschiktheid van een bepaald schema, hetgeen vervolgens voorrang krijgt. Deze '*contention-scheduling*' is nodig in routine-acties en -denkprocessen, dus wanneer de omgeving een routinematige actie of denkproces vereist waarmee eerdere ervaringen zijn opgedaan. Wanneer echter sprake is van een nieuwe situatie, wordt een tweede systeem ingeschakeld. Dit systeem wordt de '*Supervisory Attentional System*' (SAS) genoemd. Dit proces moduleert het automatische proces van '*contention-scheduling*' door aanvullende activatie of onderdrukking van schema's te geven die met elkaar concurreren. SAS kan dus beschouwd worden als een '*overall controller*' (Baddeley, 1986). Voor planning is

SAS een belangrijk systeem, aangezien het geactiveerd wordt in nieuwe situaties die geen routinematig of aangeleerd gedrag vereisen.

Dat planningsstoornissen interfereren in het dagelijks functioneren, toont het onderzoek van Passini, Rainville, Marchand en Joanette (1995) aan. Passini et al. hebben de planningsstoornissen onderzocht bij AD-patiënten door de patiënten in een onbekend ziekenhuis de weg te laten vinden naar een tandartsafdeling. Het kunnen vinden van een bepaalde locatie in een onbekende omgeving vereist goede planningsvaardigheden, waardoor een strategie kan worden uitgedacht en subdoelen kunnen worden gevormd. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat AD-patiënten minder goed in staat waren om de weg te vinden in vergelijking tot gezonde controlepersonen, omdat zij geen goed algeheel plan konden opstellen en zij de verschillende subdoelen van een plan niet goed konden uitvoeren vanwege de planningsproblemen. Tevens konden de AD-patiënten niet goed de aandacht vasthouden en waren ze snel afgeleid, hetgeen het uitvoeren van een plan verstoorde. Dit onderzoek toont aan dat een planningsstoornis kan leiden tot een verminderde zelfredzaamheid, aangezien de patiënt wordt belemmerd in zijn mobiliteit.

4.1 Planningstaken

Veelgebruikte taken die een beroep doen op planningsvaardigheden, zijn de zogenaamde doolhoventaken (*maze*-taken) en de *Tower*-taken (*Tower of London, Hanoi, Toronto*) (Lezak, 1995). De doolhoventaak bestaat uit een aantal op papier getekende doolhoven waarbij de participant een lijn moet trekken tussen een begin- en een eindpunt, waarbij hij de instructie krijgt dat hij de grenslijnen niet mag raken. De doolhoven zijn oplopend in moeilijkheidsgraad (Lezak; Mack & Patterson, 1995). De participant moet zelf een strategie ontdekken om bij het eindpunt te komen zonder in een doodlopend pad terecht te komen. De *Porteus Maze*-taak is één van de bestaande doolhoventaken (Porteus, 1965). Deze taak bestaat uit drie niveaus verschillend in moeilijkheidsgraad. Op het derde en hoogste niveau moet de participant zelf bekijken waar het einddoel zich bevindt (de uitgang van de doolhof). De *Tower*-taken bestaan uit drie staven waarop drie verschillend gekleurde ringen (of blokken) zitten. Deze ringen moeten op een bepaalde manier worden geplaatst op een andere staaf, waarbij een beperkt aantal tussenstappen mag worden gedaan. Het niveau van moeilijkheid verschilt per item en hangt af van de hoeveelheid en complexiteit van de subdoelen

die nodig zijn om tot het eindresultaat te komen. De drie *Tower*-taken verschillen van elkaar in het wel of niet vooraf aangeven hoeveel stappen gezet mogen worden, wel of geen tijdslimiet en in het gebruik van verschillende vormen en aantal vormen (ballen of schijven, drie of vier stuks) (Humes, Welsh, Retzlaff, & Cookson, 1997). Van de drie bestaande *Tower*-taken zal in dit paper de *Tower of London*-taak (TOL) (Shallice, 1982) worden besproken, aangezien deze taak in onderzoek naar planning bij AD- en FTD-patiënten is gebruikt. Deze taak bestaat uit drie verschillend gekleurde ballen van gelijke grootte die volgens een bepaalde rangschikking op drie staven geplaatst moeten worden die van elkaar verschillen in lengte.

4.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op planningstaken

Christensen, Multhaup, Nordstrom en Voss (1991) onderzochten de prestaties van patiënten die lichte tot matige AD hadden op verschillende cognitieve functie-taken in vergelijking tot een controlegroep. Hieronder werd ook een doolhoventaak gebruikt hetgeen als algemene maat werd beschouwd van executief functioneren. Zoals reeds vermeld, wordt deze taak in dit paper gezien als een planningstaak. Uit de resultaten bleek, dat AD-patiënten een gestoorde prestatie lieten zien op de doolhoventaak in vergelijking tot de controlegroep. Deze prestatie was zelfs meer aangedaan in relatie tot de andere functiedomeinen dan Christensen et al. hadden verondersteld. Deze domeinen bestonden uit het secundair verbaal en nonverbaal geheugen, woordenschat, verbaal redeneervermogen, visueel-spatiëel redeneervermogen en dus executief functioneren. De hypotheses van Christensen et al. waren dat het secundair geheugen (zowel verbaal als non-verbaal) het meest zou zijn aangedaan, vervolgens zouden het verbaal en visueel-spatiëel redeneervermogen én het executief functioneren in gelijke mate zijn aangedaan en de woordenschat zou het minst zijn aangedaan. De resultaten laten zien dat het secundair geheugen inderdaad het meest is aangedaan. Echter, de prestaties op de doolhoventaak waren meer gestoord dan de prestaties op de taken die een beroep deden op de beide soorten redeneervermogen. Hieruit blijkt, dat de planningsvaardigheden (geoperationaliseerd door middel van de doolhoventaak) al in een vroeg stadium zijn aangedaan bij AD-patiënten in vergelijking tot een controlegroep én in vergelijking tot een aantal andere cognitieve functies.

Mack en Patterson (1995) hebben, evenals Christensen et al. (1991), de prestaties op een doolhoventaak van AD-patiënten en een controlegroep onderzocht. Zij gebruikten

de *Porteus Maze*-taak. Uit de resultaten bleek, dat een groot deel van de AD-patiënten een significant lagere score behaalden op de taak dan de controlegroep. Echter, 13% van de AD-patiënten (11 van de 85 patiënten) scoorde binnen de normale range. Mack en Patterson geven helaas geen verklaring voor de bevinding dat een deel van de AD-patiënten binnen de normale range scoorde. Echter, wanneer gekeken wordt naar de MMSE-score (*Mini Mental State Examination*), hetgeen een korte cognitieve screenings-test is waarmee het algeheel cognitief functioneren in kaart wordt gebracht, blijkt dat een deel van de AD-patiënten boven de cut-off score van 24 scoort. Dit betekent, dat niet bij alle AD-patiënten uit de onderzoeksgroep het algeheel cognitief functioneren gestoord is. Onduidelijk is hoeveel personen boven deze cut-off score zitten, maar wellicht kan dit gegeven verklaren waarom een deel van de AD-patiënten binnen de normale range presteerde op de *Porteus Maze*-taak. De resultaten van dit onderzoek lijken overeen te komen met de resultaten van het onderzoek van Christensen et al, dat (in ieder geval een deel van de) AD-patiënten een gestoorde planning vertonen op doolhoventaken.

Rainville et al. (2002) hebben de TOL-taak gebruikt om de planningsvaardigheden van AD-patiënten te onderzoeken. Echter, zij creëerden een aangepaste versie van deze taak, omdat zij veronderstelden dat AD-patiënten benadeeld zijn door een sensori-motorische stoornis, hetgeen de snelheid van het uitvoeren van de taak beïnvloedt. In de originele versie moeten de items namelijk binnen een beperkte tijdslimiet worden uitgevoerd, hetgeen in deze aangepaste versie niet het geval is. Tevens onderbreekt de proefleider de patiënt in deze aangepaste versie niet wanneer hij een fout maakt, zodat inzicht kan worden verkregen in het type fouten die AD-patiënten maken. De items lopen op in moeilijkheidsgraad, hetgeen geoperationaliseerd wordt door het aantal tussenstappen dat gemaakt moet worden tot het einddoel is bereikt. De patiënten hadden lichte tot matige AD. Uit de resultaten bleek, dat AD-patiënten significant slechter presteerden dan controlegroepen. Voor zowel de controlegroep als de AD-groep gold, dat naarmate de items moeilijker werden, de prestaties ook achteruit gingen. Echter, wanneer planning op hoger niveau nodig was, dus wanneer meer stappen gezet moesten worden, bleek dat AD-patiënten significant slechter scoorden dan de controlegroep. De slechte prestatie van AD-patiënten kwam voornamelijk tot stand, doordat ze de regels overtraden. Hoe complexer het probleem (de item) was, hoe meer de AD-patiënten geneigd waren om

de regels te overtreden. Dit wordt door Rainville et al. verklaard door het feit dat bij AD-patiënten het monitoren van het eigen gedrag achteruit gaat. De patiënt is, als gevolg van de progressie van de ziekte, niet goed meer in staat om zichzelf te controleren of zichzelf te zien in relatie tot de acties die hij uitvoert. Hierdoor verliest de patiënt als het ware de controle over zijn acties en overtreedt hij de regels. Dit onderzoek, tezamen met de onderzoeken van Christensen et al. (1991) en Mack en Patterson (1995) lijken aan te tonen dat AD-patiënten, zelfs in een vroeg stadium van de ziekte, planningsstoornissen vertonen. Dit is in strijd met de veronderstelling die in de inleiding is beschreven, namelijk dat AD-patiënten weinig tot geen stoornissen vertonen in EF.

Carlin et al. (2000) hebben de TOL afgenomen bij FTD-patiënten en patiënten met frontale schade en hebben de prestaties van deze patiëntengroepen vergeleken met controlegroepen. De FTD-patiënten zaten in een beginstadium van de dementie. Uit de resultaten kwam naar voren, dat FTD-patiënten slechter presteerden dan de controlegroep op de TOL-taak. Tevens waren zij langzamer in het oplossen van een probleem. Daarnaast maakten de FTD-groep meer fouten dan de controlegroep, doordat zij vaker de regels overtraden. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van Rainville et al. (2002) uit hun onderzoek naar AD-patiënten. Echter, Rainville et al. hadden de tijd niet opgenomen, waardoor niet duidelijk is of AD-patiënten, evenals FTD-patiënten, langzamer waren in het oplossen van de problemen. Uit deze bevindingen lijkt naar voren te komen, dat beide groepen patiënten stoornissen vertonen in de prestaties op de TOL-taak, hetgeen een beroep doet op planningsvaardigheden. Echter, men kan beide resultaten niet volledig met elkaar vergelijken, aangezien Rainville et al. een aangepaste versie van de TOL hebben gebruikt.

Uit de onderzoeken naar planningsvaardigheden bij AD-patiënten en FTD-patiënten lijkt naar voren te komen dat bij beide patiëntengroepen sprake is van een gestoorde planning. Dit is deels in strijd met de veronderstelling uit de inleiding dat FTD-patiënten meer stoornissen in de EF vertonen dan AD-patiënten en dat laatstgenoemde groep weinig tot geen EF-stoornissen vertonen. Wat betreft de planningsvaardigheden geldt niet dat AD-patiënten geen stoornis vertonen. Wel blijft onduidelijk of FTD-patiënten een meer gestoorde vaardigheid laten zien dan AD-patiënten, omdat geen

onderzoek naar planningsvaardigheden is gedaan naar AD- en FTD-patiënten binnen één experiment. Hierdoor kan men niet goed de prestaties van beide groepen met elkaar vergelijken.

In het volgende hoofdstuk zal het laatste onderdeel van EF worden besproken, namelijk cognitieve flexibiliteit. Eerst zal worden ingegaan op cognitieve flexibiliteit in het algemeen en vervolgens zullen de onderzoeken hiernaar bij beide patiëntengroepen worden besproken, zoals in voorgaande hoofdstukken is gedaan.

5 Cognitieve flexibiliteit

Het laatste onderdeel van EF dat in dit paper zal worden besproken, is cognitieve flexibiliteit. Cognitieve flexibiliteit houdt in dat een persoon in staat is om tussen verschillende taken, acties of mentale schema's te wisselen (Miyake et al., 2000; Monsell, 1996). Men kan door middel van cognitieve flexibiliteit een denkproces of het uitvoeren van een actie omzetten wanneer een veranderde omgeving dit vereist (Lezak, 1995). Dit zorgt ervoor dat iemand zijn gedrag kan aanpassen aan de omgeving en op verschillende manieren kan reageren op soortgelijke situaties (Eslinger & Grattan, 1993). Door middel van flexibiliteit kan men een irrelevante actie of denkproces stopzetten en een nieuwe, relevantere actie of denkproces in gang zetten (Miyake et al.). Inflexibiliteit kan leiden tot concrete en rigide denkprocessen en perseveratieve, stereotyperende antwoorden of gedragingen (Duke & Kaszniak, 2000; Lezak). Een belangrijk onderdeel van cognitieve flexibiliteit is de verdeelde aandacht (Duke & Kaszniak).

Eslinger en Grattan (1993) stellen dat, op basis van verschillende onderzoeken, twee vormen van cognitieve flexibiliteit kunnen worden onderscheiden, namelijk spontane flexibiliteit en reactieve flexibiliteit. Spontane flexibiliteit representeert de al bestaande stroom van ideëen en antwoorden die in gang wordt gezet door middel van één soort stimulus. Het vereist uiteenlopende denkprocessen en productiviteit. Dit proces gaat dus verder en is uitgebreider dan het geven van automatische reacties of antwoorden. Reactieve flexibiliteit representeert de vaardigheid om vrijwillig de cognities en het gedrag te veranderen of te wisselen om het vervolgens aan te passen aan de specifieke situatie. Deze vorm van flexibiliteit reageert dus op de externe stimuli die door een bepaalde situatie worden gecreëerd. Er wordt geen gedachtestroom in gang gezet (zoals het geval is bij de spontane flexibiliteit), maar de processen die op een bepaald moment actief zijn, worden omgezet en aangepast aan de nieuwe eisen die een bepaalde situatie stelt. Eslinger en Grattan hebben beide typen flexibiliteit gemeten bij patiënten met verschillend gelokaliseerde hersenlaesies. Uit de resultaten kwam naar voren dat bij patiënten met frontale laesies beide vormen van flexibiliteit gestoord zijn, terwijl bij patiënten met posteriore laesies beide vormen relatief weinig achteruitgang vertonen. Echter, wanneer de basale ganglia zijn aangedaan, vertoont de reactieve flexibiliteit significante achteruitgang, terwijl de

spontane flexibiliteit minimale achteruitgang tot gevolg heeft. Op basis van het onderzoek van Eslinger en Grattan kan dus worden verondersteld dat beide vormen van cognitieve flexibiliteit op subcorticaal niveau van elkaar kunnen worden onderscheiden.

Om cognitieve flexibiliteit te meten, wordt vaak gekeken naar het aantal perseveratieve antwoorden of perseveratieve fouten dat door een participant op een taak wordt gegeven (Lezak, 1995). Wanneer een persoon niet in staat is om te wisselen van een mentale schema, denkproces of actie, terwijl de omgeving deze wisseling wel vereist, dan vertoont deze persoon perseveratief gedrag. Hij blijft als het ware hangen in het mentale schema dat niet meer van toepassing is en kan hier niet meer van loskomen. Perseveratie kan dus als maat gezien worden van reactieve flexibiliteit, zoals Eslinger en Grattan (1993) hebben gedaan in hun (boven beschreven) onderzoek.

In dit paper zal cognitieve flexibiliteit beschouwd worden als reactieve flexibiliteit, zoals Eslinger en Grattan (1993) hebben beschreven. Deze beschrijving van cognitieve flexibiliteit komt tevens overeen met de beschrijving van Monsell (1996; Monsell, 2003). Hierin zijn perseveratieve antwoorden en fouten een belangrijke maat. De vaardigheid waarmee een huidig denkproces of actie kan worden losgelaten om vervolgens een nieuw denkproces of actie in gang te zetten, hetgeen aangepast is aan de nieuwe eisen van een omgeving, zal dus worden besproken.

5.1 Cognitieve flexibiliteitstaken

Een taak die veel gebruikt wordt om de reactieve vorm van flexibiliteit te onderzoeken, is de *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Grant & Berg, 1948; Heaton 1981). Het is een taak die als prototype test wordt gezien van EF. Zo wordt verondersteld dat de WCST onder andere dus een beroep doet op flexibiliteit, maar ook op inhibitie, probleem oplossend vermogen, abstract denken en concept formatie (Bouma, Mulder, & Lindeboom, 1998; Miyake et al, 2000). Echter, perseveratie is de meest gebruikte en meest sensitieve variabele van de WCST (Monsell, 1996; Pennington & Ozonoff, 1996) Vandaar dat deze taak in dit paper wordt gebruikt om cognitieve flexibiliteit te bespreken, overeenkomstig de manier van Eslinger en Grattan (1993) om reactieve flexibiliteit te onderzoeken.

De taak houdt in dat een stapel kaarten gesorteerd moeten worden bij vier voorbeeldkaarten. De kaarten bevatten verschillende afbeeldingen die gedrukt zijn in verschillende kleuren en het aantal afbeeldingen per kaart wisselt. De kaarten kunnen dus gesorteerd worden op basis van kleur, vorm van de afbeeldingen of aantal afbeeldingen. De volgorde waarin de kaarten moeten worden gesorteerd, ligt vast en is als volgt: kleur – vorm – aantal. De participant moet zelf ontdekken welke sorteerprincipes er bestaan en welke op dat moment juist is, door een kaart bij één van de vier voorbeeldkaarten te plaatsen. De participant krijgt te horen of hij de kaart correct heeft gesorteerd of niet. Als het correct is, moet hij dit sorteerprincipe volhouden, zo niet, dan moet hij een andere manier van sorteren verzinnen. Wanneer hij één categorie heeft voltooid, hetgeen inhoudt dat hij tien achtereenvolgende kaarten correct heeft gesorteerd, wisselt het sorteerprincipe. Dit krijgt de participant niet te horen, maar moet hij zelf ontdekken wanneer hij de volgende kaart neerlegt en negatieve feedback ontvangt. Wanneer hij echter het vorige sorteerprincipe aanhoudt, hetgeen nu niet meer correct is, laat de participant perseveratief gedrag zien. Deze taak is dus geschikt om het kunnen wisselen van concept formaties en perseveratief gedrag te onderzoeken. Perseveratieve antwoorden op de WCST worden geassocieerd met frontale schade (Robinson, Heaton, Lehman, & Stilson, 1980). Dit komt overeen met de veronderstelling dat de EF gerelateerd kunnen worden aan het functioneren van de frontale kwab (zie inleiding).

Een variant van de WCST is de *Modified Card Sorting Test* (MCST) (Nelson, 1976). Dit is een vereenvoudigde versie van de WCST waarbij minder kaarten worden gebruikt. Bij deze versie ligt de volgorde van de sorteerprincipes niet vast. De manier waarop de participant de eerste kaart sorteert, wordt geaccepteerd als zijnde het eerste sorteerprincipe. Het tweede principe bepaalt de participant ook zelf, waardoor vervolgens het derde principe vastligt. Nadat drie categorieën zijn voltooid, blijft de volgorde die de participant zelf heeft bepaald, gelden. Dus het voltooien van de vierde, vijfde en zesde categorie moet in dezelfde volgorde gebeuren zoals de eerste, tweede en derde categorie zijn voltooid. Een ander verschil met de WCST is, dat bij deze versie de participant expliciet te horen krijgt dat het sorteerprincipe verandert. Een laatste verschil is, dat een categorie is voltooid wanneer zes kaarten achtereenvolgens correct zijn gesorteerd, hetgeen bij de WCST na tien kaarten pas het

geval is. Deze vereenvoudigde versie van de WCST is geconstrueerd, omdat ouderen bij de WCST vaak in de war raken van de negatieve feedback die zij ontvangen wanneer het sorteerprincipe wisselt (Bouma, Mulder, & Lindeboom, 1998). In de volgende paragraaf zullen onderzoeken bij AD- en FTD-patiënten worden besproken waarbij de WCST of de MCST zijn afgenomen.

5.2 Prestaties van AD- en FTD-patiënten op flexibiliteitstaken

Ondanks het gegeven dat de WCST en de MCST veelgebruikte taken zijn in verschillende onderzoeken, lijken de taken weinig te zijn gebruikt in onderzoeken naar AD- en FTD-patiënten. Duke en Kaszniak (2000) stellen dat de onderzoeken die gedaan zijn bij AD-patiënten met sorteertaken, wisselende resultaten laten zien. Sommige studies laten intacte flexibiliteit zien bij AD-patiënten, terwijl andere onderzoeken een gestoorde flexibiliteit bij AD-patiënten aan lijken te tonen. Wel wijzen verschillende experimenten uit dat AD-patiënten meer perseveratieve antwoorden laten zien dan controlepersonen (Duke & Kaszniak). Dit resultaat hebben Paolo, Axelrod, Tröster, Blackwell en Koller (1996) ook gevonden in hun onderzoek naar de prestaties van AD-patiënten en Parkinsonpatiënten in vergelijking tot de prestaties van een controlegroep op een verkorte vorm van de WCST. De AD-patiënten waren licht tot matig dement. Uit de resultaten bleek, dat de AD-patiënten significant meer perseveratieve antwoorden gaven en perseveratieve fouten maakten dan de controlegroepen. Waarschijnlijk kunnen de eerder genoemde tegenstrijdige resultaten die Duke en Kaszniak hebben gevonden, verklaard worden door het gegeven dat de AD-patiënten in verschillende stadia van het ziekteproces zaten (Duke & Kaszniak). Duke en Kaszniak concluderen dat cognitieve flexibiliteit bij AD-patiënten is aangedaan, maar dat de stoornis meer uitgesproken aanwezig is in een later stadium van het ziekteproces.

Zakzanis, Kielar, Young en Boulos (2001) hebben de prestaties van FTD-patiënten en van patiënten met een laat begin van schizofrenie met elkaar vergeleken op verschillende taken, waaronder de WCST. Deze twee patiëntengroepen vertonen gelijksoortige symptomen. De FTD-groep bleek significant slechter te scoren dan de schizofrenen op de WCST. Zakzanis et al. concluderen dat FTD-patiënten slechter presteren op flexibiliteitstaken. Echter, het significante verschil gold alleen wanneer gekeken werd naar de variabele ‘aantal voltooide categorieën’. Wanneer men kijkt

naar het aantal perseveraties dat door beide patiëntengroepen wordt gegeven, verschilden beide groepen niet significant van elkaar. Helaas vermeldden Zakzanis et al. niet of het aantal perseveratieve antwoorden en fouten dat door de twee groepen worden gegeven in vergelijking tot de normgegevens als gestoord dienen te worden beschouwd of dat dit aantal nog binnen de normale *range* valt. Bovendien is geen controlegroep opgenomen in dit onderzoek, waardoor de prestaties van de FTD-groep niet vergeleken kunnen worden met de prestaties van gezonde personen. Hierdoor kan men op basis van dit onderzoek geen eenduidig antwoord geven op de vraag of FTD-patiënten een gestoorde cognitieve flexibiliteit vertonen. Echter, Duke en Kaszniak (2000) veronderstellen, gebaseerd op de resultaten van een aantal onderzoeken naar WCST-prestaties bij FTD-patiënten (welke gering in aantal zijn), dat FTD-patiënten al in een vroeg stadium van het ziekteproces perseveratieve antwoorden geven en een gestoorde cognitieve flexibiliteit laten zien. Tevens heeft Zakzanis (1998) op basis van verschillende literatuurstudies geconcludeerd, dat de cognitieve flexibiliteit en het abstraherend denkvermogen (onder andere onderzocht door middel van de WCST) het meest is aangedaan bij FTD-patiënten in vergelijking tot andere cognitieve vaardigheden. De verschillende bevindingen lijken dus in de richting te wijzen dat de cognitieve flexibiliteit bij FTD-patiënten, zelfs al in een beginstadium van de ziekte, gestoord is.

Helaas zijn geen onderzoeken bekend waarin de prestaties op de WCST of de MCST van een AD-groep en een FTD-groep met elkaar worden vergeleken. Wel is een '*case*'-studie bekend waarin de prestaties op verschillende taken van een FTD-patiënt en een AD-patiënt met elkaar worden vergeleken, waaronder de prestaties op de MCST (Nedjam, Dalla Barba, & Pillon, 2000). Uit de resultaten op de MCST kwam naar voren, dat de FTD-patiënt meer perseveratieve fouten maakte dan de AD-patiënt en dus dat de FTD-patiënt een gestoorde prestatie liet zien, terwijl de prestatie van de AD-patiënt niet gestoord was. Uit dit onderzoek lijkt naar voren te komen, dat de FTD-patiënt een meer aangedane cognitieve flexibiliteit laat zien dan de AD-patiënt. Helaas zijn geen FTD- en AD-groepen opgenomen, waardoor niet duidelijk is of deze gevonden resultaten voor de algehele patiëntengroepen geldt.

Uit de verschillende onderzoeken naar cognitieve flexibiliteit bij AD-patiënten en FTD-patiënten lijkt naar voren te komen dat AD-patiënten in een vroeg stadium van

de ziekte een licht verminderde cognitieve flexibiliteit vertonen, maar dat waarschijnlijk pas later in het ziekteproces deze vaardigheid duidelijker gestoord is. Bij FTD-patiënten lijkt al in een beginstadium sprake te zijn van een gestoorde cognitieve flexibiliteit en lijkt deze stoornis, in vergelijking tot andere cognitieve vaardigheden, het meest op de voorgrond te staan. In het volgende en tevens laatste hoofdstuk zullen de bevindingen ten aanzien van de EF bij AD- en FTD-patiënten worden samengevat en besproken.

6 Discussie

In dit hoofdstuk zal per paragraaf een domein van EF, de vier domeinen die in de afgelopen hoofdstukken afzonderlijk zijn behandeld, worden besproken waarin de onderzoeken bij AD- en FTD-patiënten op dat gebied kort worden samengevat. Er zal per domein gekeken worden of een onderscheid tussen AD en FTD mogelijk is. Tevens zullen de onderzoeken kritisch worden bekeken en zal advies voor vervolgonderzoek worden gegeven.

6.1 Conclusies werkgeheugen

Borgo et al (2003) concluderen dat AD-patiënten een stoornis vertonen in de PL. Belleville et al. (2003) stellen dat de AD-groep heterogeen presteert op een PL-taak. Echter, de onderzoeksgroep van Belleville et al. is erg klein, waardoor deze conclusie niet waarschijnlijk lijkt. Kensinger et al. (2003) laten zien dat AD-patiënten geen gestoorde PL vertonen. De resultaten zijn dus tegenstrijdig ten aanzien van de PL-prestaties bij AD-patiënten. Dit kan mede komen door de verschillende taken die zijn gebruikt om de PL te meten. Borgo et al. hebben een taak gebruikt waarbij tegelijk de PL en de CE werden gemeten. Wellicht is hierdoor moeilijk onderscheid te maken tussen de verschillende prestaties. Kensinger et al. hebben gebruik gemaakt van taken die vaker worden gebruikt om de PL te meten (Morris & Jones, 1990), hetgeen de resultaten van hun onderzoek aannemelijker maken dan de resultaten van Borgo et al. en van Belleville et al. Tevens is het gegeven dat de PL relatief gespaard blijft bij AD-patiënten in overeenstemming met de veronderstelling van Baddeley (1986). Dit maakt de conclusie van Kensinger et al. aannemelijker, namelijk dat de PL niet is aangedaan bij AD-patiënten, dan de conclusies van Borgo et al. en Belleville et al. Helaas is, voor zover bekend, geen onderzoek gedaan naar de PL-prestaties bij FTD-patiënten. Hierdoor kan men de prestaties van beide groepen niet met elkaar vergelijken.

Ten aanzien van de CE concluderen Borgo et al. (2003) dat AD-patiënten geen gestoorde CE vertonen. Echter, zij hebben enkel één component van CE, namelijk inhibitie, onderzocht. Hierdoor is deze conclusie voorbarig. Belleville et al. (2003) concluderen op basis van hun onderzoek dat de AD-patiëntengroep een gestoorde CE vertonen. Echter, opnieuw geldt dat de onderzoeksgroep erg klein is en deze conclusie

dus voorbarig lijkt. Kensinger et al. (2003) hebben gevonden dat de gestoorde prestatie op één CE-taak van AD-patiënten verklaard kan worden door een achteruitgang in semantisch geheugen. Geen onderzoek is bekend waarin de prestaties op CE-taken van FTD-patiënten worden vergeleken met een controlegroep. Wel hebben Rombouts et al. (2003) gevonden dat AD-patiënten in vergelijking tot FTD-patiënten tragere reactietijden laten zien op een taak die een beroep doet op de CE en dat de FTD-patiënten minder frontale en pariëtale hersenactivatie laten zien dan de AD-patiënten tijdens het uitvoeren van de CE-taak. Samenvattend kan gesteld worden dat de CE bij beide dementiegroepen weinig achteruitgang vertoont, alhoewel sprake is van tragere prestaties bij de AD-patiënten in vergelijking tot FTD-patiënten en dat er verschillen in hersenactiviteit tussen beide patiëntengroepen bestaan tijdens het belasten van de CE. De bevinding dat de CE weinig achteruitgang vertoont bij beide dementiegroepen is in strijd met de veronderstelling van Baddeley (1986), namelijk dat de CE bij dementerende personen al snel achteruit gaat. Het feit dat in dit literatuuronderzoek deze veronderstelling niet wordt ondersteund, is mogelijk het gevolg van de verschillende processen die zijn onderzocht in de experimenten naar de CE en dus geen eenduidige taken zijn gebruikt. Het is wellicht aan te raden om in vervolgonderzoek eenduidige taken te construeren die een beroep doen op de CE, waardoor de verschillende onderzoeksresultaten beter met elkaar kunnen worden vergeleken.

Onderzoek naar de VS bij de beide dementiegroepen zijn, voor zover bekend, niet gedaan. Hierdoor is onbekend of AD-patiënten en FTD-patiënten verschillend presteren op taken waarbij de VS wordt gemeten. Voor vervolgonderzoek kan worden aanbevolen om taken die een beroep doen op de VS op te nemen in experimenten.

Concluderend kan gesteld worden dat, voor zover bekend, geen onderzoek gedaan lijkt te zijn naar de PL bij FTD-patiënten, waardoor onbekend is of men op basis van de PL onderscheid kan maken tussen beide patiëntengroepen. Dit geldt tevens voor de VS. Hier is, voor zover bekend, bij beide dementiegroepen geen onderzoek naar gedaan. Op basis van de CE, lijkt enig onderscheid mogelijk tussen beide groepen. Dit onderscheid uit zich op twee manieren, namelijk in (1) tragere reactietijden van AD-patiënten tijdens het uitvoeren van een taak die een beroep doet op de CE en (2)

verschillen in hersenactiviteit. Echter moet opgemerkt worden dat deze resultaten gebaseerd zijn op één onderzoek. Vervolgonderzoek is dus wenselijk.

6.2 Conclusies inhibitie

Uit het onderzoek van Spieler et al. (1996) komt naar voren dat bij normale veroudering sprake is van achteruitgang in inhibitoire processen. Uit het onderzoek van Spieler et al. en het onderzoek van Bondi et al. (2002) blijkt dat bij AD-patiënten de inhibitoire processen meer achteruitgang vertonen dan bij normale veroudering, zelfs al wanneer de patiënten in een beginstadium van het ziekteproces zitten. Bondi et al. veronderstellen dat deze achteruitgang verergert naarmate het ziekteproces voortschrijdt. Deze bevindingen zijn gebaseerd op de Stroop-taak. Kensinger et al. (2003) vinden echter geen gestoorde inhibitie bij AD-patiënten die ook in een beginstadium zaten op zowel de Stroop-taak als op de *go/no-go*-taak. Onduidelijk is waardoor Kensinger et al. geen verschillen in prestatie vinden, terwijl zowel het onderzoek van Spieler et al. en het onderzoek van Bondi et al. aantonen dat AD-patiënten al in een vroeg stadium van het ziekteproces een gestoorde prestatie behalen op de Stroop-taak. De enige verklaring kan zijn, dat de AD-groep die Kensinger et al. hebben onderzocht, mogelijk een aantal jaren meer onderwijs hebben gevolgd dan de AD-groepen die Spieler et al. en Bondi et al. hebben onderzocht. Vanwege het aantal jaar meer educatie dat de AD-groep mogelijk heeft gevolgd, is deze groep beter in het onderdrukken van een automatische of overleerde respons dan de AD-groepen die wellicht minder educatie hebben genoten. Echter, het aantal jaar educatie dat de groep van Kensinger et al. meer hebben gevolgd dan de AD-groep van Bondi et al. is erg weinig en bovendien vermeldden Spieler et al. geen gegevens over het aantal jaar educatie dat hun AD-groep hebben gevolgd. Hierdoor is onduidelijk of de verklaring opgaat.

Ondanks de gevonden tegenstrijdigheden, lijken de resultaten te wijzen in de richting van een gestoorde inhibitie bij AD-patiënten, zelfs al in het beginstadium van het ziekteproces. Wellicht hangt het optreden van de stoornis af van het aantal jaar educatie dat gevolgd is, waarbij geldt dat hoe meer educatie gevolgd is, hoe later de stoornis optreedt.

Eén onderzoek wijst uit dat FTD-patiënten een achteruitgang in inhibitoire processen laten zien wanneer de prestaties worden vergeleken met de prestaties van gezonde controlepersonen (Dimitrov et al., 2003). Echter, deze achteruitgang is niet dermate ernstig dat sprake is van een significant verschil tussen beide groepen. Wanneer de prestaties van de FTD-patiënten uit dit onderzoek worden vergeleken met de prestaties van AD-patiënten, zoals reeds beschreven, lijken de bevindingen te wijzen op een meer aangedane inhibitie bij AD-patiënten dan bij FTD-patiënten. Echter, deze veronderstelling is gebaseerd op één onderzoek bij FTD-patiënten en is dus prematuur.

Uit een studie waarbij zowel AD-patiënten als FTD-patiënten zijn onderzocht, kwam naar voren dat zowel de AD-patiënten als de FTD-patiënten trager waren in het voltooien van de Stroop-taak dan de controlepersonen (Cismaru & Chertow, 1999). Tevens liet dit onderzoek zien dat FTD-patiënten een variabel responspatroon vertoonden op de Stroop-taak, hetgeen significant afweek van het responspatroon van AD-patiënten. Helaas beschrijven Cismaru en Chertow niet of de prestaties gestoord zijn van beide groepen en dus of de inhibitoire processen van beide groepen zijn aangedaan. Wel kan men beredeneren dat de FTD-patiënten een slechte prestatie behaald moeten hebben, aangezien zij een variabel responspatroon vertoonden hetgeen niet ter bevordering is van een goede prestatie. Hieruit kan men afleiden dat zij dus een minder goede prestatie behaalden dan de AD-patiënten en dus kan men concluderen dat de inhibitoire processen bij FTD-patiënten meer zijn aangedaan in vergelijking tot AD-patiënten. Echter aangezien onduidelijk is wat voor antwoorden de FTD-patiënten gaven, kan men niet concluderen dat het variabele responspatroon het gevolg is van gestoorde inhibitoire processen. Dus opnieuw geldt dat vervolgonderzoek wenselijk is om de inhibitoire vaardigheden van AD- en FTD-patiënten te onderzoeken, om vervolgens op basis van de resultaten van dit vervolgonderzoek vast te stellen of deze vaardigheid een onderscheid kan maken tussen beide groepen.

Op basis van de verschillende onderzoeken is het niet goed mogelijk om een onderscheid tussen AD- en FTD-patiënten te maken ten aanzien van de inhibitoire vaardigheden. Echter, wel lijken de AD-patiënten al vroeg in het ziektestadium een gestoorde inhibitoire vaardigheid te vertonen en bij FTD-patiënten lijkt alleen sprake

te zijn van een achteruitgang. Een ander onderzoek laat daarentegen zien dat FTD-patiënten meer variatie vertonen in antwoordpatronen dan AD-patiënten op inhibitoire taken. Vanwege de tegenstrijdigheden is vervolgonderzoek aan te raden en kan geen eenduidige uitspraak gedaan worden over het onderscheidend vermogen van inhibitoire processen tussen beide groepen. Voornamelijk onderzoek bij FTD-patiënten is nodig.

6.3 Conclusies planning

Christensen et al. (1991) en Mack en Patterson (1995) hebben gevonden dat AD-patiënten laag presteerden op een doolhoventaak, hetgeen een beroep doet op de planningsvaardigheden. Echter, een deel van de AD-groep die Mack en Patterson onderzochten, behaalden geen gestoorde prestatie. Deze bevinding kan mogelijk het gevolg zijn van minder ernstige cognitieve achteruitgang bij dit deel van de patiëntengroep. Rainville et al. (2002) hebben ook aangetoond dat AD-patiënten een gestoorde planning vertonen door middel van het afnemen van een aangepaste versie van de TOL. Deze bevindingen wijzen in de richting van een gestoorde planning bij AD-patiënten, hetgeen ondersteund wordt door het onderzoek van Passini et al. (1995) waarin AD-patiënten de weg niet goed meer konden vinden.

Uit het onderzoek van Carlin et al. (2000) blijkt, dat FTD-patiënten ook een gestoorde planning vertonen. Zij behaalden namelijk een gestoorde prestatie op de TOL, welk instrument, evenals de doolhoventaken, een beroep doet op planningsvaardigheden.

De onderzoeken naar planningsvaardigheden bij AD-patiënten en FTD-patiënten lijken aan te tonen dat bij beide patiëntengroepen sprake is van een gestoorde planning. Helaas zijn geen onderzoeken bekend waarin zowel een AD-groep als een FTD-groep zijn opgenomen. Hierdoor kan niet bepaald worden of de planningsvaardigheid in de ene groep meer is aangedaan dan in de andere patiëntengroep. Wel kan gesteld worden dat wanneer een gestoorde planning wordt gevonden op een test, dit de diagnose van één van beide dementieën niet uitsluit.

6.4 Conclusies cognitieve flexibiliteit

Uit studies waar cognitieve flexibiliteit bij AD-patiënten is onderzocht, blijkt dat AD-patiënten meer perseveratieve antwoorden geven en dus minder cognitief flexibel zijn

dan gezonde personen. Echter, Duke en Kaszniak (2000) concluderen dat deze stoornis pas later in het ziekteproces tot uiting komt, alhoewel de stoornis in een beginstadium wel al aanwezig kan zijn. De resultaten van Paolo et al. (1996) bevestigen dat AD-patiënten meer perseveratieve antwoorden geven wanneer nog sprake is van lichte dementie. De resultaten uit het onderzoek van Zakzanis et al. (2001) waarin gekeken is naar de flexibiliteit van FTD-patiënten en schizofrenen, zijn niet eenduidig. Dit komt mede doordat geen controlegroepen zijn opgenomen en de prestaties van beide groepen niet vergeleken zijn met normgroepen. Op basis van dit onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden of FTD-patiënten een gestoorde cognitieve flexibiliteit vertonen. Wel toont de studie van Zakzanis (1998) aan dat de flexibiliteit bij FTD-patiënten gestoord is.

De '*case*'-studie van Nedjam et al. (2000) laat zien dat de cognitieve flexibiliteit van één FTD-patiënt in vergelijking tot de flexibiliteit van één AD-patiënt gestoord is. Helaas zijn geen onderzoeken bekend waarin meerdere patiënten zijn opgenomen. Wel lijkt deze '*case*'-studie aan te tonen dat stoornissen in cognitieve flexibiliteit bij FTD-patiënten duidelijker aanwezig zijn dan de stoornissen bij AD-patiënten.

6.5 Algemene conclusies

Uit de verschillende onderzoeken naar EF bij AD- en FTD-patiënten komen niet alleen eenduidige resultaten naar voren. Voorzichtig kan wel geconcludeerd worden dat AD-patiënten op werkgeheugentaken die een beroep doen op de CE trager presteren dan FTD-patiënten en dat FTD-patiënten verminderde frontale hersenactivatie laten zien. Op het gebied van de inhibitoire processen lijken AD- en FTD-patiënten enige achteruitgang te vertonen, maar verschillen in prestaties op dit gebied kunnen niet duidelijk worden aangetoond. Ten aanzien van planning kan worden verondersteld dat beide groepen stoornissen in deze vaardigheid laten zien; er is niet aangetoond dat één patiëntengroep duidelijk ernstigere stoornissen vertonen dan de andere dementiegroep. Cognitieve flexibileit lijkt bij zowel AD- als FTD-patiënten achteruitgang te vertonen, maar bij FTD-patiënten lijkt deze achteruitgang eerder tot uiting te komen dan bij AD-patiënten. Dus wellicht dat prestaties op taken die een beroep doen op CE van het werkgeheugen en taken die een beroep doen op cognitieve flexibiliteit bij patiënten die in een beginstadium zitten, enig onderscheid mogelijk maken tussen AD- en FTD-patiënten. De veronderstelling dat FTD-patiënten

meer stoornissen vertonen in EF dan AD-patiënten en dat AD-patiënten weinig stoornissen in EF vertonen, kan – ondanks de tegenstrijdige resultaten – dus niet geheel worden ondersteund. Het is namelijk duidelijk dat sprake is van enige stoornissen in EF bij AD-patiënten die zelfs nog in een beginstadium zitten, hetgeen in strijd is met de veronderstelling dat AD-patiënten die nog in de beginfase zitten, geen stoornissen in EF vertonen (Piguet et al., 2002). Dit komt overeen met het gegeven dat recentelijk steeds meer onderzoek wordt gedaan naar de mogelijkheid dat EF al in een vroeg stadium bij AD-patiënten gestoord zijn (Perry & Hodges, 1999; Rainville et al., 2002). Dit doet vermoeden dat in het begin van de ziekte bij AD-patiënten al sprake is van schade in frontale gebieden. De veronderstelling dat FTD-patiënten duidelijk meer stoornissen vertonen in EF dan AD-patiënten vanwege de overwegend frontale pathologie bij FTD, lijkt niet geheel op te gaan. De verschillende onderzoeken laten zien dat beide groepen stoornissen vertonen in de EF.

Tegenstrijdige resultaten werden zelfs binnen één patiëntengroep gevonden. Wellicht is de veronderstelling van Belleville et al. (2003), ook al is de stelling gebaseerd op weinig betrouwbare gegevens, dat sprake is van heterogeniteit binnen AD-groepen, correct. Echter, waarschijnlijk worden de tegenstrijdige bevindingen binnen de AD-groepen veroorzaakt door de verschillende fases van de ziekte waarin de patiënten zaten.

Het is duidelijk dat op het gebied van de vier EF-domeinen meer onderzoek moet worden gedaan, met name onderzoek naar EF bij FTD-patiënten. Tevens is het aan te raden meerdere soorten dementiegroepen op te nemen binnen onderzoeken, zodat differentiatie tussen de verschillende groepen beter mogelijk wordt.

7 Literatuur

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.

Baddeley, A. D. (1986). *Working memory.* Oxford Psychology Series 11. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Sciences, 255,* 556-559.

Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 28-61).

Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996) Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia, 34,* 195-207.

Berg, I., & Deelman, B. (2003). Geheugen. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan, A. Jennekens-Schinkel, & E. v. Zomeren (Eds.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 217-231). Amsterdam: Uitgeverij Boom.

Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Eberson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., & Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop color-word test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 16,* 335-343.

Borgo, F., Giovannini, L., Moro, R., Semenza, C., Arcicasa, M., & Zaramella, M. (2003). Updating and inhibition processes in working memory: A comparison between Alzheimer's type dementia and frontal lobe focal damage. *Brain and Cognition, 53,* 197-201.

Bouma, A., Mulder, J., & Lindeboom, J. (1998). *Neuropsychologische diagnostiek: Handboek.* Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.

Brouwer, W., & Fasotti, L. (2003). Planning en regulatie. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan, A. Jennekens-Schinkel, & E. v. Zomeren (Eds.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 145-163). Amsterdam: Uitgeverij Boom.

Carlin, D., Bonerba, J., Phipps, M., Alexander, G., Shapiro, M., & Grafman, J. (2000). Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia, 38,* 655-665.

Christensen, K. J., Multhaup, K. S., Nordstrom, S. K., & Voss, K. A. (1991). A new cognitive battery for dementia: relative severity of deficits in Alzheimer's disease. *Developmental Neuropsychology, 7,* 435-449.

Cismaru, R., & Chertkow, H. (1999). Is variability a frontal lobe function? Confirmation in dementia subjects. *Brain and Cognition, 41,* 84-85.

Diesfeldt, H. (2003). Neurodegeneratieve aandoeningen. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan, A. Jennekens-Schinkel, & E. v. Zomeren (Eds.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 338-361). Amsterdam: Uitgeverij Boom.

Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O'Grady, J., Phipps, M., Milne, E., Logan, G. D., Hasher, L., & Grafman, J. (2003). Inhibitory attentional control in patiënts with frontal lobe damage. *Brain and Cognition, 52,* 258-270.

Duke, L. M., & Kaszniak, A. W. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: A comparative review. *Neuropsychology Review, 10,* 75-99.

Eslinger, P. J. (1996). Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. In G.R. Lyon & Krasnegor, N. A. (Eds.), *Attention, memory and executive function* (pp. 367-393). Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co.

Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia, 31,* 17-28.

Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). *The Wisconsin card sorting test random layout: Directions for scoring and administration.* University of Wisconsin, Department of Psychology.

Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin card sorting test manual.* Odessa: Psychological Assessment Resources.

Humes, G. E., Welsh, M. C., Retzlaff, P., & Cookson, N. (1997). Towers of Hanoi and London: Reliability and validity of two executive function tasks. *Assessment, 4,* 249-257.

Kensinger, E. A., Shearer, D. K., Locascio, J. J., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology, 17,* 230-239.

Kolb, B, & Whishaw, I. Q. (2000). Psychiatric and related disorders. In B. Kolb, & I. Q. Whishaw, *Fundamentals of human neuropsychology* (6th. ed.) (pp. 597-624).

La Rue, A. (1992). *Aging and neuropsychological assessment: Critical issues in neuropsychology.* New York, NY: Plenum Press.

Levy, M. L., Miller, B. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., & Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias: Behavioral distinctions. *Archives of Neurology, 53,* 687-690.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Logan, G. D. (1994). On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. In D. Dagenbach & T. H. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language* (pp. 189-139). San Diego, CA: Academic Press.

Mack, J. L., & Patterson, M. B. (1995). Executive dysfunction and Alzheimer's disease: Performance on a test of planning ability, the Porteus maze test. *Neuropsychology, 9,* 556-564.

McKann, 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,* 939-944.

Miller, B. L., Diehl, J., Freedman, M., Kertesz, A., Mendez, M., & Rascovsky, K. (2003). International approaches to frontotemporal dementia diagnosis: From social cognition to neuropsychology. *Annals of Neurology, 54* (Suppl. 5), S7-S10.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41,* 49-100.

Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In V. Bruce (Ed.), *Unsolved mysteries of the mind: Tutorial essays in cognition* (pp. 93-148). Oxford, England: Erlbaum.

Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences, 7,* 134-140.

Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology, 81,* 111-121.

Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology, 51,* 1546-1554.

Nedjam, Z., Dalla Barba, G., & Pillon, B. (2000). Confabulation in a patient with frontotemporal dementia and a patient with Alzheimer's disease. *Cortex, 36,* 561-577.

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12,* 313-324.

Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., De Jong, R., Kok, A., & Van der Molen, M. W. (2000). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: Age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychology and Aging, 15,* 635-647.

Paolo, A. M., Axelrod, B. N., Tröster, A. I., Blackwell, K. T., & Koller, W. C. (1996). Utility of a Wisconsin card sorting test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18,* 892-897.

Passini, R., Rianville, C., Marchand, N., & Joanette, Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type: Planning abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17,* 820-832.

Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 37,* 51-87.

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

Piguet, O., Grayson, D. A., Broe, G. A., Tate, R. L., Bennett, H. P., Lye, T. C., Creasey, H., & Ridley, L. (2002). Normal aging and executive functions in "old-old" community dwellers: Poor performance is not an inevitable outcome. *International Psychogeriatrics, 14,* 139-159.

Porteus, S. D. (1965). *Porteus maze test: Fifty years' application.* Oxford, England: Pacific Books.

Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J-F., Orgogozo, J-M., & Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: A study with a tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology, 17,* 513-530.

Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W., & Stilson, D. W. (1980). The utility of the Wisconsin card sorting test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 48,* 605-614.

Rombouts, S. A. R. B., Van Swieten, J. C., Pijnenburg, Y. A. L., Goekoop, R., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2003). Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD. *Neurology, 60,* 1904-1908.

Roos, R. A. C. (2003). Neurodegeneratieve aandoeningen. In A. Hijdra, P. J. Koudstaal & R. A. C. Roos (Eds.), *Neurologie* (3rd ed.) (pp. 353-375).

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosofical Transactions of the Royal Society of London Bulletin, 298,* 199-209.

Shallice, T., & Burgess, P. (1993). Supervisory control of action and thought selection. In A. D. Baddeley & L. Weiskrantz (Eds.), *Attention: Selection, awareness, and control: A tribute to Donald Broadbent* (pp. 171-187). New York, NY: Oxford University Press.

Smeding, H. M. M. & De Koning, I. (2000). Frontotemporal dementia and neuropsychology: The value of missing values. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 68,* 726-730.

Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. A. (1996). *Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia.* New York: Churchill Livingstone.

Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 22,* 461-479.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18,* 643-662.

Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in fronto-temporal dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 11,* 127-135.

Zakzanis, K. K., Kielar, A., Young, D. A., & Boulos, M. (2001). Neuropsychological differentiation of late onset schizofrenia and frontotemporal dementia. *Cognitive Neuropsychiatry, 6,* 63-77.

Bijlage

Tabel 1 Overzicht onderzoeken naar EF

EF-domein	**Onderzoekers**	**Aantal participanten**	**Taken**	**Uitkomst**
Werkgeheugen (WM)	Borgo et al. (2003)	4 Ptn met frontale schade 10 AD-ptn	Vasthouden en inhiberen van verbaal materiaal	PL: AD < NC
	Belleville et al. (1995)	10 AD-ptn 12 gezonde ouderen 12 gezonde jongeren	PL-meting: reeksen nazeggen CE-meting: *Brown-Peterson*-procedure	PL: deel AD < NC CE: AD < NC
	Kensinger et al. (2003)	22 AD-ptn 20 PD-ptn 112 oudere controlegroep	PL-meting: reeksen nazeggen CE-meting: *n-back*-taak en *reading span*-taak	PL: AD = NC
	Rombouts et al. (2003)	7 AD-ptn 7 FTD-ptn	CE-meting: *n-back*-taak met fMRI-meting	AD = FTD
Inhibitie	Spieler et al. (1996)	50 gezonde ouderen 27 gezonde jongeren 62 AD-ptn	Stroop-taak	AD < NC
	Kensinger et al. (2003)	22 AD-ptn 20 PD-ptn 112 oudere controlegroep	Stroop-taak, *go/no go*-taak	AD =NC
	Bondi et al. (2002)	59 AD-ptn 51 oudere controlegroep	Stroop-taak	AD < NC
	Dimitrov et al. (2003)	22 ptn met frontale kwab schade 15 FTD-ptn 22 controlepersonen	*Stop-signal*-taak	FTD< NC
	Cismaru & Chertkow (1999)	7 AD-ptn 5 FTD-ptn 8 oudere controlegroep	Stroop-taak	FTD < AD
Planning	Passini et al. (1995)	14 AD-ptn 28 oudere controlegroep	Wegvinden in ziekenhuis	AD < NC
	Christensen et al. (1991)	31 AD-ptn 31 oudere controlegroep	Doolhoftaak	AD < NC
	Mack & Patterson (1995)	85 AD-ptn 65 oudere controlegroep	*Porteus-maze*-taak	Merendeel AD < NC
	Rainville et al. (2002)	17 AD-ptn 17 oudere controlegroep	Aangepaste versie TOL	AD < NC
	Carlin et al. (2000)	15 FTD-ptn 14 ptn met frontale kwab schade 15 controlegroep	TOL	FTD < NC

Cognitieve flexibiliteit	Paolo et al. (1996)	35 AD-ptn 70 PD-ptn 35 oudere controlegroep	WCST	AD < NC
	Zakzanis et al. (2001)	12 FTD-ptn 32 schizofrene ptn	WCST	FTD < Schizofrenen
	Nedjam et al. (2000)	*Case*-studie: 1 AD-pt 1 FTD-pt	MCST	FTD < AD