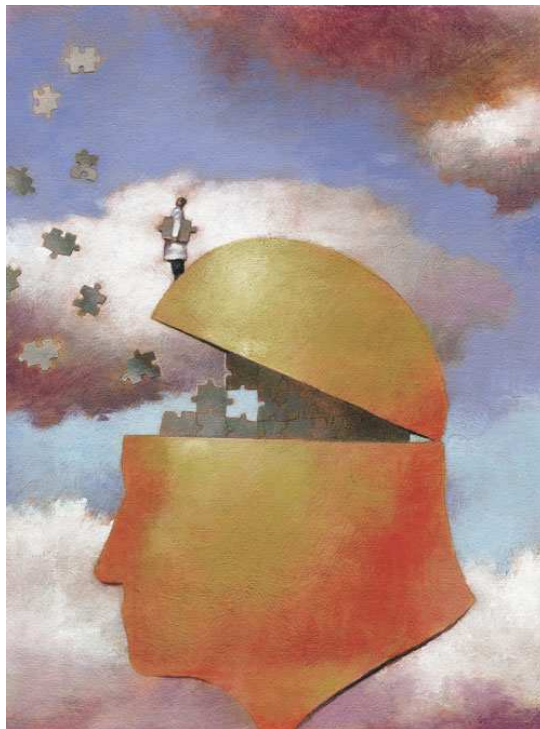


Leervaardigheden bij mensen met een Alzheimer dementie: Zijn observatie en guidance effectief als trainingsmethoden?



M.T.J.M. Wilbers
0428299

Begeleiders: Drs. I.A.D.A. van Halteren-van Tilborg
Dr. M.J.E. van Zandvoort

Master Neuropsychologie
Universiteit Utrecht
Elkerliek ziekenhuis Helmond

8 juli 2008

Voorwoord

Het thesisonderzoek heeft plaatsgevonden op de afdeling Medische Psychologie van het Elkerliek ziekenhuis in Helmond. Het onderzoek is uitgevoerd in het kader van een grootschalig promotieonderzoek naar motorisch leren bij dementiepatiënten van drs. I.A.D.A. van Halteren-van Tilborg.

Allereerst zou ik graag Ilse hartelijk willen bedanken voor de intensieve wijze waarop ze mij begeleid heeft bij de uitvoering van het onderzoek, de data-analyse en het schrijven van de thesis. Ik heb dit als erg prettig ervaren. Ze heeft veel tijd en energie in mijn onderzoek gestoken en ondanks haar drukke werkzaamheden als psycholoog stond ze altijd voor mij klaar! Daarnaast wil ik graag Prof. Dr. W. Hulstijn van de Radboud Universiteit van Nijmegen bedanken voor zijn hulp bij de data-analyse. Verder bedank ik Martine van Zandvoort voor haar advies en feedback.

Tevens wil ik alle medewerkers van de afdeling Medische Psychologie heel hartelijk bedanken voor de interesse in mijn onderzoek en de geboden hulp bij de werving van controlepersonen. Tot slot wil ik alle participanten bedanken voor hun bereidwilligheid om aan het onderzoek deel te nemen. Bedankt!

Martine Wilbers

Samenvatting

De vergrijzing zal de komende jaren in een razend tempo toenemen en daarmee ook het aantal mensen met een dementie. Om de kosten voor de gezondheidszorg zo laag mogelijk te houden en de kwaliteit van leven zo veel mogelijk te waarborgen, is het van belang dat oude mensen zo lang mogelijk autonoom blijven. In de praktijk houdt dit in dat ouderen praktische vaardigheden (opnieuw) moeten aanleren. De huidige studie richt zich op leervaardigheden bij mensen met een Alzheimer dementie. De vraagstelling is tweeledig. Allereerst is onderzocht of Alzheimerpatiënten impliciet leren laten zien. Vervolgens is onderzocht of de trainingmethoden guidance en observatie effectief zijn bij Alzheimerpatiënten en of één van beide trainingmethoden het effectiefste is. Aan deze studie hebben 10 Alzheimerpatiënten en 10 controlepersonen deelgenomen. Deze personen hebben een impliciete patroonleertaak en een observatie- en guidancetraining van de patroonleertaak doorlopen. Tevens is bij hen de MMSE en de NLV afgenomen. Uit de resultaten komt naar voren dat zowel Alzheimerpatiënten als controlepersonen impliciet leren lieten zien, dit in de vorm van een snellere uitvoering van de taak. Tegen de verwachting in werd geen leereffect gevonden wat betreft het foutenpercentage. Verder lieten de Alzheimerpatiënten en de controlepersonen zowel bij de guidance- als de observatietraining een leereffect zien. Hoewel dit statistisch significant was werd de taak door de Alzheimerpatiënten beperkt geleerd en lijkt de klinische relevantie van de gevonden effecten voor de Alzheimerpatiënten onbeduidend. De controlepersonen beheersten de taak voldoende. Ofschoon de leercurven voor beide trainingen anders zijn opgebouwd, lijkt er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen de guidance- en observatietraining. Vervolgonderzoek waarbij rekening gehouden wordt met het 'errorless learning'-principe kan mogelijk klinisch relevante effecten aantonen van de guidance- en observatietraining bij Alzheimerpatiënten.

Inhoudsopgave

Inleiding	5
<i>Dementie</i>	5
<i>Ziekte van Alzheimer</i>	7
Klinische kenmerken	10
Pathogenese	13
<i>Geheugen</i>	16
Verschillende vormen van geheugen bij de gezonde mens	16
De ziekte van Alzheimer en het geheugen	17
<i>Behandeling van de ziekte van Alzheimer</i>	19
Medicamenteuze behandeling	19
Niet-medicamenteuze behandeling	21
<i>Huidig onderzoek</i>	24
Methode	26
<i>Participanten</i>	26
<i>Taken</i>	27
<i>Procedure</i>	30
<i>Data-analyse impliciete patroonleertaak</i>	30
<i>Data-analyse guidance- en observatietraining patroonleertaak</i>	31
<i>Statistische analyse</i>	31
Resultaten	33
<i>Impliciete patroonleertaak</i>	33
<i>Guidance- en observatietraining patroonleertaak</i>	34
Discussie	36
<i>Impliciete patroonleertaak</i>	36
<i>Guidance- en observatietraining patroonleertaak</i>	37
<i>Kanttekeningen en aanbevelingen voor vervolgonderzoek</i>	39
Referenties	44
Bijlage I Instructies patroonleertaken	51
Bijlage II Sequenties patroonleertaken	53
Bijlage III Resultaten statistische analyses	54
Bijlage IV Individuele prestaties impliciete patroonleertaak	55
Bijlage V Individuele prestaties guidance- en observatietraining	56

Inleiding

In 1998 waren er wereldwijd 70 miljoen mensen van 80 jaar en ouder, in 2050 zullen dat er naar schatting 370 miljoen zijn (Schultz, 2000). Kortom, de vergrijzing zal in de komende jaren in een razend tempo toenemen. Het is onmiskenbaar dat een dergelijke vergrijzing grote gevolgen kent voor de gezondheidszorg en het vóórkomen van bepaalde ziektebeelden. Zo is bekend dat leeftijd een grote risicofactor is voor het ontwikkelen van een dementie (Schultz, 2000; Smith & Rush, 2006). In Nederland bedraagt de prevalentie van dementie naar schatting 6,3%, waarbij de prevalentie sterk bepaald wordt door leeftijd. Zo varieert de prevalentie van 0,4% bij 55-59 jarige mensen tot 40% bij mensen van 85 jaar en ouder (Jonker, Verhey en Slaats, 2001).

De sterke vergrijzing zal dus ongetwijfeld gepaard gaan met een toename in het aantal mensen met een dementie, hetgeen grote economische consequenties zal hebben voor wat betreft het gezondheidszorgsysteem en bovenal emotionele consequenties voor de dementerende mensen en hun naasten (Richards & Hendrie, 1999). Ten einde deze kosten zo laag mogelijk te houden en de kwaliteit van leven voor dementerende mensen en hun naasten zo veel mogelijk te waarborgen, is het van belang oude mensen te helpen om zo lang mogelijk autonoom te blijven. Het zo lang mogelijk onafhankelijk blijven impliceert wel dat oude mensen nooit zijn uitgeleerd. Reeds geleerde praktische vaardigheden, zoals telefoneren, moeten in stand gehouden worden en nieuwe vaardigheden, zoals het gebruiken van een magnetron, moeten opnieuw aangeleerd worden. In hoeverre zijn dementerende mensen in staat nieuwe vaardigheden aan te leren en op welke manier kunnen dergelijke vaardigheden het beste getraind worden? Het huidig onderzoek beoogt dergelijke vragen te beantwoorden voor mensen met een Alzheimer dementie. Alvorens ingegaan wordt op de vraagstelling van het onderzoek zal eerst een korte uiteenzetting gegeven worden over dementie in het algemeen en de ziekte van Alzheimer in het bijzonder. Aansluitend zullen de verschillende vormen van geheugen besproken worden, wederom zal het accent liggen op het verloop van deze geheugenprocessen bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Tot slot zal aandacht besteed worden aan de huidige behandelingsvormen van de ziekte van Alzheimer, waarbij zowel de medicamenteuze als de niet-medicamenteuze behandeling kort de revue zullen passeren.

Dementie

Het woord dementie komt uit het Latijn en stamt af van het woord dementia. Door de eeuwen heen kende dit woord verschillende betekenissen, variërend van Celsus (rond 30 AD) die hiermee de permanente krankzinnigheid aanduidde die soms resteert na een koortsdelirium tot Esquirol (eerste helft 19^e eeuw) die de term gebruikte voor alle verworven vormen van

psychologisch verval (Jonker et al., 2001). Wanneer we een kijkje nemen in de 'Van Dale' (twaalfde druk) vinden we de volgende betekenis "*blijvende verzwakking van de intellectuele vermogens, geestelijke aftakeling*". Deze blijvende verzwakking van de intellectuele vermogens wordt in vakjargon aangeduid met de term cognitieve stoornissen en te samen met gedragsveranderingen en psychiatrische verschijnselen zijn deze kenmerkend voor een dementie. In de richtlijn 'diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie' van het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (2005) wordt de term dementie gehanteerd als een generieke term, die verwijst naar een spectrum van klinische syndromen. Deze klinische syndromen kunnen verschillende oorzaken hebben en worden gekenmerkt door specifieke stoornissen in cognitie, stemming of gedrag. In de CBO-richtlijn (2005) wordt aanbevolen nosologische diagnostiek te bedrijven, waarbij men dementie niet langer als een syndroom ziet maar tracht het onderliggende ziekteproces te benoemen. Een nosologische benadering vereist specifieke criteria voor de verschillende typen dementieën. Voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer worden doorgaans de criteria van de National Institute of Neurological and Communicating Disorders and Stroke en de Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDRA) (McKahn et al., 1984) gebruikt, deze zullen later uitgebreid besproken worden.

Zoals gezegd kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen aan een dementie. Neary (1999) geeft een classificatie van de verschillende soorten progressieve encefalopathieën die leiden tot dementie. Deze classificatie is gebaseerd op de locatie van de pathologie in de hersenen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een corticale dementie, een subcorticale dementie, een corticaal-subcorticaal mengbeeld en een multifocale dementie. Een corticale dementie wordt gekenmerkt door corticale functiestoornissen zoals geheugenstoornissen, agnosie, afasie, apraxie en executieve functiestoornissen (Jonker et al., 2001). Een vertraging van denken en handelen, vergeetachtigheid, apathie en onder andere stoornissen in de motoriek zijn tekenend voor een subcorticale dementie (Jonker et al., 2001). Geheugenproblemen die gezien worden bij een corticale dementie hebben betrekking op de opslag van nieuwe informatie en vormen een beperking voor het leervermogen. Informatie kan enkele minuten later niet meer actief worden gereproduceerd, maar kan ook niet worden herkend. Bij subcorticale dementieën is sprake van problemen met het ophalen van informatie en het trager opnemen van nieuwe informatie, de herkenning is in het begin vaak nog intact of slechts licht gestoord (Jonker et al., 2001). Bij een multifocale dementie beperkt de pathologie zich niet tot bepaalde anatomische structuren of functionele circuits. Hierbij is sprake van een groot scala aan psychologische en neurologische stoornissen en zijn de symptomen heterogeen van aard. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende typen dementie (Neary, 1999).

Tabel 1. Classificatie dementieën volgens Neary (1999)

Corticaal	Corticaal-subcorticaal	Subcorticaal	Multifocaal
Ziekte van Alzheimer	Lewy Body dementie	Ziekte van Parkinson	Ziekte van Creutzfeldt-Jakob
Fronto-temporale lobaire degeneratie	Cortico-basale degeneratie	Progressieve supranucleaire paralyse	
Alcoholische encefalopathie	Vasculaire dementie	Ziekte van Huntington Multi-infarct dementie	

Naast de verschillende typen dementie kunnen ook verschillen in ernst onderscheiden worden. De Clinical Dementia Rating Scale (CDR) is een instrument dat gebruikt kan worden om de ernst van een dementie in te schatten. Hierbij spelen zowel de achteruitgang van cognitieve aspecten als van niet-cognitieve aspecten een rol. Naast de geheugenfunctie, de oriëntatie en het probleemoplossend vermogen worden ook het functioneren in werk en in sociaal opzicht, de hobby's en de zelfverzorging beoordeeld. De CDR-score geeft de mate van ernst aan, waarbij een score van 0 staat voor gezonde ouderen en een score van 3 voor een ernstige dementie (Jonker et al., 2001). Zie tabel 2 voor een weergave van de CDR. Gezien de aard van de onderzoeksvraagstelling zal nu specifiek ingegaan worden op de ziekte van Alzheimer.

Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie (Förstl & Kurz, 1999). De ziekte van Alzheimer is het prototype van een corticale degeneratieve dementie en wordt gekenmerkt door een geleidelijk, sluipend begin en een langzaam progressieve achteruitgang van cognitieve functies, hetgeen uiteraard implicaties heeft voor het dagelijks functioneren (Jonker et al., 2001). Er zijn diverse criteria voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer. Doorgaans worden de NINCDS-ARDRA criteria (McKahn et al., 1984) gebruikt en ook in de CBO-richtlijn 'diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie' (2005) wordt het gebruik van deze criteria aanbevolen. Ze maken een onderscheid tussen de diagnoses mogelijk (possible), waarschijnlijk (probable) en zeker (definite) ziekte van Alzheimer. De term 'mogelijk ziekte van Alzheimer' wordt gebruikt wanneer sprake is van een atypisch beloop of lichamelijk en/of neurologisch onderzoek afwijkingen aan het licht brengt waarvan men niet verwacht dat het de oorzaak van de dementie is.

Tabel 2. Clinical Dementia Rating Scale (CDR), volgens Morris (1993). Vertaling uit Jonker et al. (2001)

	Geen CDR 0	Twijfelachtige Dementie CDR 0.5	Lichte dementie CDR 1	Matige dementie CDR 2	Ernstige dementie CDR 3
Geheugen	Geen geheugenproblemen of lichte, wisselende vergeetachtigheid	Consistent aanwezige, lichte vergeetachtigheid, gedeeltelijke herinnering van gebeurtenissen, 'benigne' vergeetachtigheid	Matige geheugenstoornis; uitgesproken voor recente gebeurtenissen, stoornis interfereert met dagelijks leven	Ernstige geheugenstoornis; slechts overleerde kennis blijft behouden, nieuwe informatie wordt snel vergeten	Ernstige geheugenstoornis, slechts fragmenten blijven behouden
Oriëntatie	Oriëntatie intact	Oriëntatie intact, behoudens geringe problemen met ordening in de tijd	Moeite met tijdsordening; bij onderzoek intacte oriëntatie in plaats; elders kan desoriëntatie in plaats blijken	Ernstige problemen met ordening in de tijd; gewoonlijk desoriëntatie in tijd, vaak ook in plaats	Slechts georiënteerd in persoon
Oordeels- en probleemoplossend vermogen	Lost alledaagse problemen op; vergeleken met vroeger is het oordeelsvermogen behouden	Lichte beperking in het oplossen van problemen, benoemen van overeenkomsten en verschillen	Moeite met het oplossen van problemen, benoemen van overeenkomsten en verschillen; gewoonlijk behoud van sociaal oordeelsvermogen	Ernstig beperkt in het oplossen van problemen, benoemen van overeenkomsten en verschillen; gestoord sociaal oordeelsvermogen	Niet in staat problemen op te lossen of een juiste beoordeling te maken
Gemeenschapszaken	Functioneert zelfstandig op het oude niveau in werk, boodschappen doen, afhandeling van zakelijke, financiële zaken, deelname aan vrijwilligerswerk en sociale activiteiten	Licht beperkt in deze activiteiten	Niet in staat zelfstandig te functioneren wat deze activiteiten betreft, hoewel deelname aan sommige mogelijk is; lijkt oppervlakkig gezien normaal	Geen suggestie van zelfstandig functioneren buitenshuis; lijkt in staat meegenomen te kunnen worden naar activiteiten buitenshuis	Geen suggestie van zelfstandig functioneren buitenshuis; lijkt te ziek voor deelname aan activiteiten buitenshuis
Hobby's en functioneren thuis	Behoud van hobby's, intellectuele interesses en functioneren thuis	Behoud of hoogstens lichte achteruitgang van het functioneren thuis, hobby's en intellectuele interesses	Milde, maar evidente beperking in functioneren thuis; opgehouden met moeilijkere huishoudelijke taken; opgehouden met ingewikkeldere hobby's en interesses	Doet alleen nog eenvoudige huishoudelijke taken; zeer beperkte, weinig onderhouden interesses	Geen noemenswaardige activiteit in huis
Persoonlijke verzorging	Volledig in staat zichzelf te verzorgen	Volledig in staat zichzelf te verzorgen	Behoeft aanwijzingen	Behoeft hulp bij aankleden, hygiëne, bewaren van persoonlijke eigendommen	Behoeft veel hulp bij zelfverzorging; frequent incontinent

'Waarschijnlijk ziekte van Alzheimer' verwijst naar die gevallen waarbij een andere systemische of neurologische ziekte, die de dementie zou kunnen verklaren, ontbreekt. Tevens dient sprake te zijn van een geleidelijk begin en beloop van de dementie. Aanwezigheid van afasie, agnosie of apraxie, een afgenomen ADL-functie, een belaste familieanamnese, een normaal of vertraagd achtergrondpatroon op de EEG en progressieve atrofie op CT of MRI-scan ondersteunen de diagnose 'waarschijnlijk ziekte van Alzheimer'. Men kan alleen spreken van 'zeker ziekte van Alzheimer' wanneer er klinisch sprake is van een dementie én wanneer door middel van histopathologisch onderzoek de kenmerkende neuropathologische afwijkingen zijn aangetoond. Daar deze neuropathologische kenmerken (plaques en tangles) alleen post-mortem aangetoond kunnen worden, kan de diagnose ziekte van Alzheimer tijdens het leven nooit met zekerheid worden gesteld. (Eling, P., de Haan, E., Hijman, R., & Schmand, B. 2003; Jonker et al., 2001). Zie tabel 3 voor een overzicht van de NINCDS-ADRDA-criteria (McKahn et al., 1984). Wanneer tabel 3 vluchtig doorgenomen wordt, valt op dat een aantal aspecten van belang zijn bij het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer. Hiertoe behoren ook de klinische kenmerken en de neuropathologische kenmerken die optreden bij de ziekte van Alzheimer. Deze kenmerken zullen in de volgende paragrafen uitgebreid besproken worden.

Tabel 3. *Diagnostische NINCDS-ADRDA-criteria voor de ziekte van Alzheimer (McKahn et al., 1984). Vertaling uit richtlijn CBO (2005).*

I.	De criteria voor de klinische diagnose 'WAARSCHIJNLIIJK' ziekte van Alzheimer omvatten: <ul style="list-style-type: none"> • Dementie als vastgesteld door middel van klinisch onderzoek en gedocumenteerd met de MMSE of vergelijkbaar onderzoek <ul style="list-style-type: none"> -stoornissen in minstens twee cognitieve domeinen -progressieve stoornissen in het geheugen en andere cognitieve functies -bewustzijn normaal • Begin tussen 40 en 90 jaar , meestal na 65^e jaar • Geen algemeen lichamelijke of neurologische ziekten die progressieve stoornissen van het geheugen en cognitie kunnen veroorzaken
<hr/>	
II.	De diagnose "WAARSCHIJNLIIJK" ziekte van Alzheimer wordt gesteund door: <ul style="list-style-type: none"> • Progressieve verslechtering van specifieke cognitieve functies zoals de taal (afasie), doelgericht handelen (apraxie) en perceptie (agnosie) • Stoornissen in de uitvoering van dagelijkse activiteiten en gedragsveranderingen • Positieve familieanamnese, vooral indien neuropathologisch bevestigd • Resultaten van laboratoriumonderzoek: <ul style="list-style-type: none"> -normale liquorsamenstelling (cellen, eiwit, glucose) -normaal EEG of aspecifieke afwijkingen zoals vertraging -atrofie op CT/MRI met toename bij herhaling van onderzoek.

-
- III. Klinische verschijnselen die consistent zijn met de diagnose “WAARSCHIJNLIIK” ziekte van Alzheimer, na uitsluiting van andere oorzaken van dementie:
- Plateau(s) in ziekteprogressie
 - Bijkomende symptomen zoals depressie, slapeloosheid, incontinentie, wanen, hallucinaties, catastrofale verbale, emotionele of lichamelijke uitbarstingen, stoornissen in seksueel gedrag, gewichtsverlies
 - Verhoging tonus, myoclonus, loopstoornissen, speciaal in late stadia van de ziekte
 - Insulten eveneens in late stadia van de ziekte
 - Normale CT/MRI
-
- IV. Kenmerken die de diagnose “WAARSCHIJNLIIK” ziekte van Alzheimer onzeker of onwaarschijnlijk maken zijn:
- Plotseling begin
 - Focale neurologische afwijkingen zoals hemiparese, sensibiliteitsafwijkingen, gezichtsveldafwijkingen, coordinatiestoornissen vroeg in de ziekte, en
 - Insulten en loopstoornissen vroeg in de ziekte
-
- V. Klinische diagnose “MOGELIIK” ziekte van Alzheimer:
- Dementie (zie boven) zonder andere neurologische, psychiatrische of algemeen lichamelijke afwijkingen die dementie kunnen veroorzaken en bij variaties in het debuut, klinische presentatie of beloop
 - In aanwezigheid van een algemeen lichamelijke of andere hersenaandoening die dementie kan veroorzaken, maar niet geacht wordt de oorzaak van de dementie te zijn
 - Dient te worden gebruikt bij onderzoek indien een enkelvoudige, geleidelijk progressieve ernstige cognitieve stoornis wordt vastgesteld zonder aanwijsbare oorzaak.
-
- VI. Criteria voor diagnose “ZEKER” ziekte van Alzheimer:
- Klinische criteria voor “WAARSCHIJNLIIK” ziekte van Alzheimer
 - Neuropathologische afwijkingen consistent met diagnose na biopsie of obductie
-
- VII. Bij classificatie van ziekte van Alzheimer voor onderzoeksdoeleinden dienen kenmerken te worden gespecificeerd waarmee relevante subtypen kunnen worden onderscheiden, zoals:
- Familiair karakter
 - Begin voor 65^e jaar
 - Trisomie 21
 - Relevante comorbiditeit zoals ziekte van Parkinson
-
-

Klinische kenmerken

Förstl en Kurz (1999) beschreven de klinische kenmerken van de ziekte van Alzheimer. Zij maakten hierbij een onderverdeling in verschillende stadia afhankelijk van de ernst van de dementie, hetgeen vergelijkbaar is met de onderverdeling die berust op de Clinical Dementia

Rating Scale. Zij beschreven een pré-dementie stadium, een milde dementie stadium, een matige dementie stadium en een ernstige dementie stadium.

Gedurende het pré-dementie stadium kan uitgebreid neuropsychologisch onderzoek zeer milde cognitieve problematiek aan het licht brengen vijf jaar voordat de klinische diagnose van een dementiesyndroom gesteld kan worden. Echter, in dit stadium is betrouwbare differentiatie tussen een beginnende Alzheimer dementie, een reversibele conditie (depressie) of een non-progressieve geheugenstoornis niet mogelijk. Het neurocognitief profiel bestaat uit een milde stoornis in het leren van nieuwe informatie. Verder is er mogelijk sprake van een verminderd vermogen tot plannen en een verminderde toegankelijkheid van het semantische geheugen, dit met name bij veeleisende cognitieve taken. Gedurende dit stadium profiteren mensen vaak van externe hulpmiddelen of het gebruik van strategieën en overwinnen of compenseren ze op deze manier hun cognitieve problemen. Wat betreft het algemeen dagelijks leven is er geen sprake van een beduidende vermindering in functioneren. Wel gaan mensen moeilijke uitdagingen uit de weg, kan de prestatie bij complexe taken verminderd zijn en bagatelliseren ze hun problemen. Verder kunnen er gedragsmatige veranderingen optreden, zoals het terugtrekken uit het sociale leven en het ontstaan van depressieve symptomen (Förstl & Kurz, 1999).

Tijdens het zogenaamde milde dementie stadium staan bij de meeste mensen stoornissen in het leren en het geheugen op de voorgrond. Bij enkele mensen zullen daarentegen afatische kenmerken of visuoconstructieve problemen overheersen. In dit stadium interfereert de geheugenstoornis met bezigheden in het algemeen dagelijks leven en heeft het invloed op de overige cognitieve domeinen. Een verminderd vermogen tot plannen, oordelen en organiseren leidt tot problemen bij het uitvoeren van complexe taken en de moeilijkere huishoudelijke taken zoals het bereiden van een maaltijd en het beheren van de financiën. Ofschoon mensen met een milde dementie vaak nog een welbespraakte eerste indruk maken kan de communicatie gaan lijden onder een verminderde woordenschat, afgenomen woordenvlotheid en woordvindproblemen. Verder kan constructieve apraxie en spatiële desoriëntatie optreden, waarvan de laatste grote problemen kan veroorzaken bij het autorijden. Alhoewel mensen met een milde dementie veelal zelfstandig kunnen leven, hebben zij door de verschillende cognitieve stoornissen hulp nodig bij organisatorische zaken. Ook in dit stadium kunnen depressieve symptomen optreden, waarbij het veelal gaat om milde en fluctuerende klachten en een enkele keer om een full-blown depressieve episode (Förstl & Kurz, 1999).

Mensen met een matig ernstige dementie lijken door forse geheugenstoornissen steeds meer in het verleden te gaan leven. Vaardigheden als logisch redeneren, plannen en organiseren nemen beduidend af. Taalproblemen, zoals woordvindproblemen, parafasieën en spreken in algemeenheden zijn meer uitgesproken. Leesvaardigheid, begrip en het

schrijven verslechteren. Het schriftbeeld oogt onzeker met veel fouten en omissies. Mensen zijn verhoogd afleidbaar en lange ideomotorische handelingen kunnen niet goed meer gepland worden. Dit heeft veel invloed op het functioneren in het dagelijks leven. Het bedienen van huishoudelijke apparatuur, aankleden en zelfstandig eten lukken uiteindelijk niet meer. De oriëntatie in plaats neemt af. Er kan visuele agnosie optreden, waarbij het gaat om een onvermogen om voorwerpen of gezichten (prosopagnosie) te herkennen. Eenderde van de mensen ontwikkelt tijdens dit stadium waarnemingsvervalsingen en waanachtige ideeën, welke mogelijk veroorzaakt worden door cognitieve beperkingen of het onderliggend ziekteproces. Bij 20% van de mensen zouden visuele hallucinaties optreden. Ziekte-inzicht is gering. Echter, bij confrontatie met onvermogen kan een 'catastrofale reactie' ontstaan, een plotseling uitbarsting van woede en boosheid. Men verliest de emotionele controle, wat gepaard kan gaan met fysieke en verbale agressie. Gedragsveranderingen die op kunnen treden zijn o.a. besluiteloosheid, langzaam insluipende desinteresse, apathie, verlies van initiatief, agressief gedrag en zwerfgedrag. In dit stadium is zorg en supervisie onmisbaar. Mensen met een matig ernstige dementie zijn niet in staat de financiën te beheren. Het gasfornuis en elektrische apparatuur vormen constant een bron van gevaar. Opname in verzorgingstehuis of verpleeghuis kan mogelijk uitgesteld of voorkomen worden, mits er een hecht netwerk van mantelzorgers is. In deze fase van het ziekteproces dragen met name (niet-cognitieve) gedragsmatige- en lichamelijke problemen bij aan de hoge draaglast voor de mantelzorgers. Rusteloosheid, agressie, verminderde oriëntatie en incontinentie zijn de belangrijkste oorzaken van het vastlopen van de mantelzorg (Förstl & Kurz, 1999).

In het laatste stadium, waarbij sprake is van een ernstige dementie, zijn vrijwel alle cognitieve functies ernstig verstoord. Taalexpressie blijft beperkt tot eenvoudige zinnen en soms zelfs woorden. Ofschoon ze steeds minder in staat zijn zich op taalniveau te uiten blijft het vermogen om emotionele signalen op te vangen en uit te zenden lang intact. Bij bepaalde subgroepen treden stereotype gedragsprogramma's op, zoals schreeuwen of zwerfgedrag. Bij een groot deel van de mensen met een ernstige dementie is sprake van extreme apathie en vermoeidheid. Ze hebben hulp nodig bij het eten. Basale motorische handelingen, zoals kauwen en slikken, kunnen ten gevolge van extreme apraxie problemen opleveren. Andere motorische stoornissen zijn er in de vorm van rigiditeit en het optreden van primitieve reflexen, zoals de snuit- en grijpreflex. Myoclonus en epileptische aanvallen komen minder frequent voor, maar treden vaker op bij mensen met een Alzheimer dementie dan bij de normale ouderenpopulatie (Förstl & Kurz, 1999).

Voor mensen waarbij de klinische diagnose "ziekte van Alzheimer" is gesteld geldt dat de levensverwachting gereduceerd is met 1/3. Het lang aanhouden van symptomen, de ernst van de ziekte en het hebben van een hoge leeftijd, het mannelijke geslacht en lichamelijke ziekten zijn grote risicofactoren om te overlijden. Longontsteking, gevolgd door

een myocardiaal infarct en sepsis, is de meest voorkomende doodsoorzaak (Förstl & Kurz, 1999).

Pathogenese

De ziekte van Alzheimer is een neurodegeneratieve aandoening en wordt gekenmerkt door neuroanatomische veranderingen. Over het algemeen kan gesteld worden dat neuroanatomische veranderingen het volgende tot gevolg hebben; verlies van synapsen en neuronen leidt tot structurele beschadiging van de grote circuits in de hersenen. Er is hierbij sprake van selectiviteit; bepaalde neuronen raken beschadigd, andere niet. Het soort symptomen dat optreedt bij neurodegeneratieve stoornissen is afhankelijk van de circuits die beschadigd raken (Morrison & Hof, 1997). In het geval van de ziekte van Alzheimer betreft het neuronenvlies (atrofie), de aggregatie van amyloïd- β -eiwit en de stapeling van tau-eiwit (Blennow, De Leon & Zetterberg, 2006; Jonker et al. 2001; Selkoe, 1997).

Atrofie van de mediale temporaalkwab, waaronder hippocampus en entorhinale cortex, is kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer. Atrofie kan aangetoond worden met behulp van beeldvormend onderzoek (CT-scan, MRI-scan). Op basis van de mate van hippocampusatrofie kan, met een nauwkeurigheid van 80 tot 90%, onderscheid gemaakt worden tussen gezonde ouderen en mensen met de ziekte van Alzheimer (Blennow et al., 2006). Bij twijfel over een diagnose zal de aanwezigheid van hippocampusatrofie de diagnose ziekte van Alzheimer ook ondersteunen. Desalniettemin komt atrofie van de hippocampus ook voor bij andere ziektebeelden, bijvoorbeeld Mild Cognitive Impairment (MCI), en bij gezonde ouderen (Gosche, Mortimer, Smith, Markesberry, & Snowdon, 2002). MCI staat voor Mild Cognitive Impairment, ofwel 'milde cognitieve stoornis'. Bij een MCI is er sprake van subjectieve en objectieerbare geheugenklachten. Bij een MCI interfereren de geheugenproblemen niet met het dagelijks functioneren, zijn andere cognitieve domeinen niet aangedaan en is geen sprake van dementie. In plaats van het geheugen kan er ook een enkel ander cognitief domein aangedaan zijn (Portet et al., 2006). Gebleken is dat de mate van hippocampusatrofie voorspellend is voor de overgang van een MCI in een Alzheimer dementie (Blennow et al., 2006; Gosche et al., 2002). Echter de overlap tussen beide ziektebeelden is dermate groot, dat dit geen prognostische waarde heeft voor het individu. Voorts zijn zowel de ziekte van Alzheimer als de mate van atrofie leeftijdsgelateerd, leeftijdsgelateerde criteria voor de mate van hippocampusatrofie zijn derhalve wenselijk (Blennow et al., 2006).

Op microscopisch niveau wordt de ziekte van Alzheimer gekenmerkt door de ontwikkeling van 'plaques' en 'tangles'. Plaques bestaan uit amyloïd- β ($A\beta$). Aangenomen wordt dat een stoornis in de amyloïdhuishouding, in de vorm van een imbalance tussen productie en afbraak van $A\beta$, hierbij een centrale rol speelt. De plaques zijn deposities

(afzettingen) van A β . Amyloïd is een normaal stofwisselingsproduct, dat bestaat uit aminozuren en dat bij gezonde mensen in oplosbare vorm in de hersenen voorkomt (Eling et al., 2003). De 'amyloïd-hypothese' stelt dat de ziekte van Alzheimer veroorzaakt wordt door overproductie en depositie van a β . De onderliggende oorzaak hiervan zouden genetische mutaties zijn. Er is inmiddels een viertal genetische mutaties geïdentificeerd die samengaan met de ziekte van Alzheimer (Hardy & Selkoe, 2002). Zo werd allereerst een mutatie ontdekt van het APP-gen (β APP mutatie) op chromosoom 21 (Blennow et al., 2006; Selkoe, 1997). Andere mutaties, die net als de β APP- mutatie samengaan met de erfelijke variant van de ziekte van Alzheimer, zijn mutaties van de preselinin genen (gelegen op chromosoom 1 en 14) (Blennow et al., 2006; Selkoe, 1997). Een ander gen betrokken bij de ziekte van Alzheimer betreft het gen voor apolipoproteïne E (Apo E), gelegen op chromosoom 19. Aanwezigheid van één of twee van de ApoE4 allelen vergroot de kans op de ziekte van Alzheimer en verlaagt de age of onset. (Blennow et al., 2006; Jonker et al., 2001; Selkoe, 1997) De toename van A β in de hersenen gebeurt geleidelijk en leidt tot activatie van astrocyten en microglia, hetgeen doet denken aan een ontstekingsreactie. De activatie van astrocyten en microglia zou zorgen voor afgifte van sterk reactieve zuurstofproducten die schadelijk zijn voor neuronen. Bovendien zouden de opgehoopte amyloïdfibrillen (draadvormige amyloïd ophoping) direct schadelijk zijn voor de neuronen (Eling et al., 2003; Jonker et al., 2001).

Een tweede proces wat zich afspeelt op microscopisch niveau is het ontstaan van neurofibrillaire tangles. Tangles bestaan uit het eiwit tau. Normaliter bindt tau zich aan het eiwit tubulin, gezamenlijk vormen zij de microtubuli. Deze microtubuli zijn gelegen binnen in de cel en hebben verschillende functies. Zo vormen zij als het ware het skelet van de cel en zijn ze betrokken bij het transport (binnen een cel) van verscheidene zaken, zoals voedingsstoffen, moleculen en neurotransmitters (Eling et al., 2003; St. George-Hyslop, 2000). Bij de ziekte van Alzheimer vindt er een pathologisch proces plaats waarbij het tau-eiwit wordt gehyperfosforyleerd. De gevolgen zijn tweeledig. Enerzijds blijft er door de hyperfosforylisatie minder 'normaal' tau over om de microtubuli te vormen, waardoor de microtubuli verloren gaan, het transport vermindert en een neuronale/synaptische dysfunctie ontstaat met een gebrek aan neurotransmitters. Anderzijds heeft de hyperfosforylisatie tot gevolg dat tau meer de neiging krijgt om samen te klonteren, dit in de vorm van onoplosbare fibrillaire (draadvormige) tangles, met als gevolg verdere neuronale beschadiging en verlies van neuronen. De bevinding dat de dichtheid van deze tangles gerelateerd is aan de ernst van de dementie kan gezien worden als extra evidentie hiervoor. (Blennow et al., 2006; Eling et al., 2003; St. George-Hyslop, 2000).

Naast de hippocampusatrofie en het ontstaan van plaques en tangles zijn er nog enkele andere mechanismen die kunnen bijdragen aan symptomen van de ziekte van Alzheimer. Ten gevolge van het neuronale disfunctioneren, veroorzaakt door bovengenoemde factoren, ontstaat er een tekort aan verschillende neurotransmitters als achetylcholine, serotonine, GABA en noradrenaline. Implicaties van het tekort aan deze neurotransmitters voor de farmacotherapeutische behandeling van de ziekte van Alzheimer zullen in een volgende paragraaf besproken worden. Ook algemene verouderingsprocessen kunnen een bijkomende rol spelen bij de ziekte van Alzheimer. Hierbij kan gedacht worden aan oxidatieve stress door de vorming van vrije radicalen, vasculaire veranderingen in de hersenen als gevolg van een hoge bloeddruk of boezemfibrilleren of een verhoogde bloedwaarde van homocysteïnezuur (normaal afbraakproduct) (Eling et al., 2003).

Zoals eerder vermeld zijn de neurodegeneratieve afwijkingen niet willekeurig verspreid over de hersenen, er is sprake van selectiviteit. Bepaalde hersengebieden kennen een verhoogde kwetsbaarheid voor het ontstaan van atrofie en tangles. In de beginfase van de ziekte van Alzheimer zijn vooral structuren van de mediale temporaal kwab aangedaan. Zo concludeerden Morrison en Hof (1997) dat er bij gezonde ouderen geen aanwijzingen zijn voor neuronenvlies in de entorhinale cortex (gelegen in de mediaal temporaal kwab), terwijl bij mensen met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer het neuronverlies in de entorhinale cortex kan oplopen tot 50%. Bij een later stadium van de ziekte van Alzheimer bedraagt het neuronenvlies bijna 90%. Naarmate de ziekte van Alzheimer voortduurt raken ook de, nabij de mediale temporale cortex gelegen, limbische gebieden aangetast door de vorming van tangles. Dit betreft bijvoorbeeld de posterieure parahippocampale gyrus, de cingulate, de orbitofrontale cortex en de insula. Vervolgens raken ook de hogere-orde associatiegebieden beschadigd, waaronder de laterale temporale cortex en in mindere mate de dorsolaterale frontale cortex en pariëtale cortex. De primaire motorische cortex, de sensorische cortex, de subcorticale structuren en het cerebellum blijven het langste gespaard (Atiya, Hyman, Albert, Killiany, 2003; Morrison & Hof, 1997).

De verdeling van de plaques over het brein volgt een iets andere volgorde. Plaques ontstaan als eerste in de laterale temporale cortex, de posterieure orbitofrontale cortex en de insula. In mindere mate beschadigen zij de mediale temporale cortex. In gevorderde stadia van de ziekte van Alzheimer zijn de plaques verspreid over de gehele cortex inclusief de subcorticale gebieden (Atiya et al., 2003; Morrison & Hof, 1997).

Kortom, de atrofie, plaques en tangles zijn niet willekeurig verspreid over het brein, maar richten schade aan in selectieve gebieden. Het is bekend dat de soort symptomen die optreden bij neurodegeneratieve stoornissen afhankelijk zijn van de circuits die beschadigd raken (Morrison & Hof, 1997). Zoals eerder genoemd kunnen er verschillende cognitieve stoornissen optreden bij de ziekte van Alzheimer, variërend van stoornissen op het gebied

van onder andere het geheugen, executief functioneren, visuele waarneming of taal. Bij de meeste mensen staan (met name in beginstadia) geheugenstoornissen op de voorgrond (Förstl & Kurz, 1999). In hoeverre hebben de zojuist beschreven neuropathologische veranderingen zijn weerslag op de verschillende vormen van geheugen? Welke vormen van geheugen zijn het meest aangedaan en zijn er vormen van geheugen die wellicht relatief gespaard zijn bij de ziekte van Alzheimer? Voordat hier nader op ingegaan wordt zal eerst kort stil gestaan worden bij de verschillende soorten geheugen bij de gezonde mens.

Geheugen

Verschillende vormen van geheugen bij de gezonde mens

In de afgelopen decennia is er veel onderzoek gedaan naar de verschillende soorten geheugenprocessen en de representatie van deze geheugenprocessen in de hersenen. Allereerst kan er onderscheid gemaakt worden tussen het sensorisch geheugen, het kortetermijngeheugen en het langetermijngeheugen. Alles wat een mens hoort en ziet komt binnen in het sensorisch geheugen. Het sensorisch geheugen bevat puur en alleen sensorische informatie en deze informatie wordt maar korte tijd vastgehouden (slechts enkele delen van een seconde). Er wordt onderscheid gemaakt in geheugen voor visuele informatie (iconisch geheugen) en auditieve informatie (echoïsch geheugen). Het is tot op heden onduidelijk of er ook een apart sensorisch geheugen is voor geur en tast (Neath & Surprenant, 2003; Ponds & Verhey, 2005).

Via het sensorisch geheugen komt informatie in het kortetermijngeheugen. Baddeley stelde dat het kortetermijngeheugen uit drie componenten bestaat: 'de central executive', de fonologische lus en het visuospatieël kladblok. De central executive vormt het hart van het systeem, fungeert als coördinator en is belast met taken als plannen, beslissingen nemen en het aansturen van de twee slaafsystemen, de fonologische lus en het visuospatieël kladblok. Taalbegrip, redeneren en retrieval (actief opdiepen) en opslag van informatie in het langetermijngeheugen zijn eveneens taken van de central executive. De fonologische lus is een component die van belang is bij het vasthouden en de opslag van geluid- en spraakgerelateerde informatie. Het visuospatieël kladblok is een soortgelijk systeem als de fonologische lus en verantwoordelijk voor het vasthouden van visuele en spatiële informatie (Ashcraft, 2002; Neath & Surprenant, 2003).

Wat betreft het langetermijngeheugen kan een onderverdeling gemaakt worden tussen het expliciete en impliciete geheugen. Het expliciete geheugen wordt ook wel declaratief geheugen genoemd en bevat bewust toegankelijke kennis. Het impliciete (non-declaratieve) geheugen bevat kennis waarvan men zich nauwelijks bewust is en die men ook niet kan verwoorden. Het expliciete geheugen kan verder onderverdeeld worden in het episodisch en semantisch geheugen. Het episodisch geheugen bevat unieke persoonlijke

informatie in de vorm van autobiografische herinneringen aan gebeurtenissen die een persoon zelf heeft meegemaakt gedurende zijn of haar leven. Het semantisch geheugen bevat algemene feiten- en wereldkennis. Het mentale lexicon, waarin de betekenis van woorden en concepten is terug te vinden, behoort eveneens tot het semantisch geheugen. Het impliciete geheugen kan opgesplitst worden in verschillende leerprocessen zoals priming, procedureel leren (vaardigheden leren) en meer primitieve leerprocessen zoals conditionering. De gemeenschappelijke deler bij deze leerprocessen is dat ervaring zorgt voor veranderingen in gedrag, zonder dat de geleerde informatie bewust toegankelijk is. Priming is het sneller verwerken of herkennen van informatie wanneer die kort ervoor is waargenomen. Het procedurele leren heeft betrekking op het leren van vaardigheden. Dit kunnen bijvoorbeeld motorische, perceptuo-motorische of cognitieve vaardigheden zijn. Bij het leren van vaardigheden is er eerder sprake van een algemene verbetering op een taak dan verbetering van één bepaald onderdeel van de taak (Neath & Surprenant, 2003; Ponds & Verhey, 2005; Spaan, Raaijmakers & Jonker, 2003; Thompson & Kim, 1996).

In hoeverre zijn de geheugenstoornissen die gevonden worden bij de ziekte van Alzheimer specifiek en is er sprake van een verband met de gevonden neurodegeneratieve afwijkingen?

De ziekte van Alzheimer en het geheugen

Spaan et al. (2003) gaven een overzicht van het experimentele onderzoek dat verricht is naar de verschillende vormen van geheugen bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Wat betreft het episodisch geheugen concludeerden de auteurs dat patiënten met de ziekte van Alzheimer in verhouding tot gezonde ouderen slechter presteren bij zowel de vrije recall als bij de herkenningstaak van geheugentaken (bv. woordenlijsten). Verder behalen gezonde ouderen in vergelijking met de eigen prestatie op de vrije recall een relatief betere prestatie op de herkenningstaken, dit geldt niet voor Alzheimerpatiënten. Tevens leidt semantische cueing bij Alzheimerpatiënten niet tot betere resultaten. Daar de prestatie op herkenningstaken vaak net zo slecht is als bij vrije recall taken, lijkt het onvermogen om nieuwe informatie te leren een gevolg te zijn van een stoornis bij het encoderen (inprenten) van nieuwe informatie en niet zo zeer bij de retrieval (opdiepen) van informatie. De prestatie op semantische geheugentaken is eveneens verminderd bij de Alzheimerpatiënten in vergelijking met gezonde ouderen. Zo presteren zij slechter op categoriegebonden fluencytaken. Verder ervaren mensen met de ziekte van Alzheimer meer moeite bij het differentiëren tussen twee items van dezelfde semantische categorie, terwijl meer globale categorische informatie relatief gespaard blijft. Ofschoon gezonde ouderen beter presteren op categoriegebonden fluencytaken dan op lettergebonden fluencytaken, laten mensen met de ziekte van Alzheimer een omgekeerd patroon zien. Ook bij andere semantische taken,

zoals een benoemtaak of een woordenschattaak, laten Alzheimerpatiënten afgenomen prestaties zien.

Met betrekking tot het kortetermijngeheugen kan opgemerkt worden dat er geen verschil is in geheugenspanne tussen mensen met een milde vorm van Alzheimer en gezonde ouderen (Spaan et al., 2003). Bij mensen met een matig ernstige vorm van Alzheimer is de geheugenspanne beduidend verslechterd.

Wat betreft impliciet geheugen hebben Spaan et al. (2003) gekeken naar priming effecten. De auteurs concludeerden dat de perceptuele priming bij Alzheimerpatiënten intact is. Perceptuele priming berust op de fysieke eigenschappen van de stimulus, een voorbeeld hiervan is een snellere reactie bij herhaling van exact hetzelfde woord. Met betrekking tot conceptuele priming worden wisselende resultaten gevonden en wordt gesuggereerd dat de conceptuele priming verminderd is bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Bij deze vorm van priming gaat het om de conceptuele eigenschappen van een stimulus, bijvoorbeeld een snellere reactie bij het woord appel als het woord peer vlak ervoor genoemd is. Ten aanzien van het procedurele leren (leren van vaardigheden en gewoontes) worden normale prestaties beschreven op perceptueel-motorische leertaken (bijv. doolhoftaak of een seriële reactietijdtaak) en verbaal-perceptuele taken (bijv. spiegelschrift lezen). Van Halteren-Van Tilborg, Scherder en Hulstijn (2007) gaven in hun review een overzicht van de studies waarbij intacte impliciete motorische leervaardigheden zijn aangetoond bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Op verschillende onderdelen, o.a. een doolhoftaak, rotor-pursuit taak, seriële reactietijdtaak en een legpuzzeltaak, lieten Alzheimerpatiënten impliciet leren zien. Leereffecten zijn er in de vorm van een afname in reactietijden, afname in benodigde tijd voor de taak en een afname in fouten. Ofschoon Alzheimerpatiënten op alle bovengenoemde onderdelen impliciet leren lieten zien was de prestatie van controlepersonen (lagere reactietijden) superieur aan de prestatie van de Alzheimerpatiënten. De vraag is echter, in hoeverre ook de mate (hoeveelheid) van leren bij de Alzheimerpatiënten verschilt van de controlegroep. Van Halteren-Van Tilborg et al. (2007) concludeerden dat hier een minder eenduidig standpunt over ingenomen kan worden. Vergelijkend onderzoek was niet altijd mogelijk daar niet bij elke studie controlegroepen waren opgenomen. Bij de onderzoeken waarbij dit wel gedaan was, werd doorgaans een zelfde mate van leren gevonden voor zowel de Alzheimerpatiënten als de controlegroep.

Al met al kan geconcludeerd worden dat met name de expliciete geheugenprocessen problemen opleveren bij de ziekte van Alzheimer en dat het impliciet geheugen relatief intact is. Gezien de neurodegeneratieve afwijkingen die voorkomen bij de ziekte van Alzheimer is dit niet verwonderlijk. Zoals reeds beschreven zijn hersenstructuren als de mediale temporaalkwab erg kwetsbaar en raken deze als eerste aangedaan, terwijl gebieden als de primaire motorische cortex, de sensorische cortex, de subcorticale structuren en het

cerebellum het langste gespaard blijven (Atiya et al., 2003; Morrison & Hof, 1997). Uit onderzoek bij primaten en laesiestudies bij mensen komt naar voren dat de mediale temporaal kwab en in het bijzonder de hippocampus en de nabijgelegen parahippocampale, perirhinale en entorhinale cortex betrokken zijn bij het vormen van nieuwe expliciete herinneringen (declaratief, anterograde). Bij het procedurele leren zijn geheel andere structuren betrokken, te weten het striatum, de motorische cortex en het cerebellum (Deelman, Eling, de Haan & Van Zomeren, 2004; Thompson & Kim, 1996). Kortom, de hersenstructuren betrokken bij het procedurele leren zijn relatief intact bij de ziekte van Alzheimer in tegenstelling tot de hersenstructuren die betrokken zijn bij het expliciete geheugen. Het lijkt dus zinvol om, waar het gaat om cognitieve revalidatie en het aanleren van nieuwe vaardigheden, alle pijlen te richten op het intacte procedurele leren. Voordat de verschillende vormen van cognitieve revalidatie bij de ziekte van Alzheimer behandeld worden zal eerst de stand van zaken op het gebied van medicamenteuze behandeling gegeven worden.

Behandeling van de ziekte van Alzheimer

Medicamenteuze behandeling

Zoals eerder vermeld zal de sterke vergrijzing samengaan met een toename van het aantal mensen met de ziekte van Alzheimer. Om oplopende ziektekosten zo laag mogelijk te houden en de kwaliteit van leven voor dementerende mensen zo veel mogelijk te optimaliseren is behandeling van de ziekte van Alzheimer van groot belang. Er wordt onderscheid gemaakt in farmacologische behandelingen en niet-farmacologische behandelingen. Allereerst zullen de farmacologische behandelingen kort de revue passeren. Er is gekozen om enkel een uiteenzetting te geven over de behandeling van cognitieve problematiek. Een beschrijving van de medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen, psychoses en affectieve stoornissen valt buiten het bereik van deze masterthesis.

Jonker et al. (2001) geven een overzicht van de belangrijkste medicamenten bij de behandeling van Alzheimer. Voor een aantal medicijnen geldt dat er aanwijzingen zijn dat ze een positief effect hebben op het cognitief functioneren, maar dat dit effect vooralsnog onvoldoende is aangetoond in gecontroleerd onderzoek. Hiertoe behoren de noötropica, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) (ontstekingsremmers), gingko biloba en alfa-tocoferol (vitamine E). Medicatie waarvan de werkzaamheid bij de ziekte van Alzheimer reeds is aangetoond zijn de cholinomimetica en memantine.

Behandeling met cholinomimetica is gebaseerd op de 'cholinerge' hypothese. Er wordt vanuit gegaan dat een tekort aan de neurotransmitter acetylcholine de achterliggende oorzaak is van de verminderde neurotransmissie en bijdraagt aan het algehele, cognitieve en

gedragmatige disfunctioneren wat gepaard gaat met een dementie (Jonker et al., 2001; Williams, Nazarians & Gill, 2003). Een toename van de neurotransmitter acetylcholine in de hersenen kan op verschillende manieren bewerkstelligd worden. Veelal wordt de werking van het enzym cholinesterase geremd, waardoor minder acetylcholine afgebroken wordt in de synapsspleet. De belangrijkste cholinesteraseremmers, die inmiddels wereldwijd geregistreerd zijn, zijn rivastigmine (Exelon[®]), galantamine (Reminyl[®]) en donepezil (Aricept[®]). Farmacologisch onderzoek naar het effect van rivastigmine, galantamine en donepezil op het cognitieve functioneren is hoopgevend. Zo is aangetoond dat behandeling met rivastigmine, galantamine en donepezil een positief effect heeft op cognitief functioneren bij een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer en cognitieve achteruitgang vertraagt met tenminste zes maanden (Takeda et al., 2006). Voorts kwam naar voren dat een hogere dosis doorgaans een grote effectiviteit kent. Verschillen in effectiviteit tussen de verschillende medicijnen worden niet gerapporteerd. Tevens waren individuele verschillen groot. Ofschoon de gevonden positieve effecten weliswaar statistisch relevant zijn, zegt dit nog niets over klinische relevantie. Echter, Becker, Andel, Rohrer en Banks (2006) toonden aan dat behandeling met cholinesteraseremmers opname in een verpleeghuis kan uitstellen. Na een periode van 18 maanden was er nog steeds sprake van een significant verschil in de vorm van een verminderd risico op opname in een verpleeghuis voor mensen die behandeld werden met cholinesteraseremmers. Wanneer geen sprake was van comorbiditeit (enkel ziekte van Alzheimer) was er zelfs na 24 maanden nog een verminderd risico op opname in een verpleeghuis. Met het oog op de kwaliteit van leven, behoud van autonomie en het drukken van oplopende ziektekosten zijn dit veelbelovende resultaten. Een meta-analyse van Forchetti (2005) bevestigde de effectiviteit van rivastigmine en galantamine bij behandeling van een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer. Tevens werd gesteld dat donepezil niet alleen effectief is bij behandeling van een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer, maar ook bij een matig tot ernstige vorm. Bijwerkingen die optreden bij gebruik van de cholinesteraseremmers zijn veelal gastro-intestinaal van aard (misselijkheid, diarree, braken) en zijn doorgaans van milde tot matige ernst (Williams et al., 2003; Takeda et al., 2006; Whitehead et al., 2004).

Memantine, een ander medicijn wat met name bij mensen met een gevorderde dementie voorgeschreven wordt, behoort tot de N-methyl-D-aspartaat (NDMA) receptor-agonisten. Memantine is met name effectief gebleken bij behandeling van een matig tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer, dit in de vorm van een verminderd cognitief verval ten opzichte van de placebogroep (Forchetti, 2005). Tevens is memantine effectief gebleken bij mensen met een matig tot ernstige dementie die gedurende lange tijd behandeld werden met donepezil. Toevoeging van memantine aan de behandeling leidde tot

een verbetering van cognitie, ADL-functie, globaal functioneren, gedrag en een verminderde zorgafhankelijkheid (Forchetti, 2005).

In Nederland behoort het voorschrijven van rivastigmine, galantamine en memantine inmiddels tot de standaardbehandeling (Schölzel-Dorenbos, 2005). De Quality Standards Subcommittee (QSS) van de American Academy of Neurology stelt dat cholinesterasere-mmers gunstige effecten hebben bij behandeling van de ziekte van Alzheimer, ofschoon het gemiddelde voordeel klein is. Bij mensen met een milde tot matig ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer behoort behandeling met rivastigmine of galantamine tot de mogelijkheden. Bij mensen met een matig ernstige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer kan behandeling met memantine overwogen worden. Een kanttekening die geplaatst wordt door Schölzel-Dorenbos is dat het effect van memantine na een behandeling van zes maanden onvoldoende is aangetoond bij Alzheimerpatiënten (Schölzel-Dorenbos, 2005).

Niet-medicamenteuze behandeling

Behandeling bij de ziekte van Alzheimer gaat uiteraard verder dan het voorschrijven van medicatie. Jonker et al. (2001) maken bij de begeleiding van mensen met een dementie onderscheid in twee vormen van hulp: basiszorg en psychosociale begeleiding. Hulp in het huishouden en bij de zelfverzorging behoren tot de basiszorg. De tweede vorm, psychosociale begeleiding en behandeling, heeft als doel mensen met een dementie en hun naasten te begeleiden bij het accepteren en omgaan met de gevolgen van een dementie. Enkele methoden van psychosociale behandeling zijn psychomotorische therapie, bewegings- en lichaamsgeoriënteerde methoden en muziektherapie. Gezien de aard van de huidige onderzoeksvraag voert het te ver om uitgebreid stil te staan bij de verscheidene vormen van psychosociale begeleiding. Een andere vorm van revalidatie, de cognitieve revalidatie, wordt door Jonker et al. (2001) niet besproken. In deze thesis zal de nadruk juist liggen op deze vorm van revalidatie, waarbij (nieuwe) vaardigheden geoefend worden en de cognitieve functies gereactiveerd worden.

De Vreese, Neri, Fioravanti, Belloi en Zanetti (2001) geven een overzicht van de verschillende revalidatieprogramma's gericht op het geheugen. Tot voor kort domineerden de 'reality orientation therapy' en de reminiscentie therapie. Deze therapievormen richten zich op het behouden en verbeteren van oriëntatie (in tijd en plaats) en het autobiografische geheugen, dit door middel van herhaaldelijk aanbieden van persoonlijke informatie, de tijd en plaats. Reality orientation therapy lijkt een verminderde achteruitgang van het cognitieve functioneren te bewerkstelligen. Kanttekeningen die hierbij geplaatst moet worden zijn een gebrek aan gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en gebruik van een kleine steekproef. Dezelfde methodologische beperkingen gelden, zelfs in meerdere mate, voor

reminiscentietherapie. De Vreese et al. (2001) achtten het daarom niet mogelijk conclusies te trekken over de effectiviteit van deze therapievorm.

Recent onderzoek laat zien dat het geheugen bestaat uit meerdere componenten en dat deze verschillende componenten niet in gelijke mate zijn aangedaan bij de ziekte van Alzheimer. Vanuit dit oogpunt omschreven De Vreese et al. (2001) drie niveau's waarop geheugenrevalidatie kan plaatsvinden: het expliciete geheugen, het impliciete geheugen en het gebruik van externe hulpmiddelen. Trainingsmethoden die een beroep doen op het deels intacte expliciete geheugen geven extra ondersteuning bij de encoding en retrieval van informatie. De encoding kan o.a. ondersteund worden door informatie multimodaal aan te bieden of het emotioneel relevant te maken. Tevens kan de semantische encoding bevorderd worden door mensen te begeleiden bij het vormen van zelfbedachte cue's. De retrieval wordt gefaciliteerd door cue's aan te bieden die overeenkomen met de condities tijdens het encoderen. Trainingen waarbij men juist uitgaat van het impliciete geheugen hebben als doel niet zo zeer het verbeteren van het geheugen, maar streven er naar specifieke vaardigheden of domeinspecifieke kennis (opnieuw) aan te leren of in stand te houden met als belangrijkste doel het vergemakkelijken van ADL-activiteiten op specifieke gebieden. Voorbeelden van dergelijke trainingen zijn de spaced retrieval techniek, vanishing cues methode, errorless learning en het sensorimotorisch leren. Het derde niveau waarop geheugenrevalidatie kan plaatsvinden is het leren gebruiken van externe hulpmiddelen. Het beoogde doel is het compenseren van een gestoorde geheugenfunctie en niet het verbeteren van de geheugenfunctie. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen niet-elektronische hulpmiddelen (agenda, kalender, dagboek, whiteboard) en elektronische hulpmiddelen (elektronische agenda, pager).

Met betrekking tot de effectiviteit van bovengenoemde trainingen merkten De Vreese et al. (2001) op dat trainingsmethoden die zich richten op het expliciete geheugen mogelijk geschikt zijn voor patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer. Het deel van het expliciete geheugen dat nog intact is kan mogelijk verbeteren. Verder zou een expliciete geheugentraining, in combinatie met behandeling met cholinesteraseremmers, bij een dergelijke doelgroep het proces van algehele cognitieve achteruitgang en verlies van vaardigheden kunnen vertragen. Het aanleren van domeinspecifieke kennis en vaardigheden, waarbij een beroep gedaan wordt op het impliciete geheugen, kan leiden tot indrukwekkende verbeteringen ofschoon het daadwerkelijke geheugen niet verbetert. Hoewel leereffecten voor een specifieke vaardigheid vaak niet automatisch generaliseren naar andere vaardigheden kunnen mantelzorgers dit wel trachten te bewerkstelligen door eenzelfde trainingsmethode toe te passen bij het leren van een nieuwe vaardigheid. De effectiviteit van het gebruik van externe hulpmiddelen is in mindere mate onderzocht. Desalniettemin lijkt deze revalidatiemethode succes te boeken. Een voorwaarde is wel dat

de patiënt getraind is om adequaat te reageren op en om te gaan met het hulpmiddel (zoals tijdig in agenda kijken). De Vreese et al. (2001) concludeerden dat een deel van de Alzheimerpatiënten baat kan hebben bij de verschillende revalidatiemethoden. Overige evidentie voor de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandeling bij de ziekte van Alzheimer vindt men binnen de bestaande literatuur. Zo komt uit een aantal studies naar voren dat patiënten met de ziekte van Alzheimer nog nieuwe vaardigheden kunnen aanleren.

Rösler et al. (2002) toonden aan dat patiënten met de ziekte van Alzheimer in staat waren om een wals te leren dansen wanneer een impliciete trainingsmethode werd gebruikt. Farina et al. (2006) vonden dat een procedurele geheugentraining in combinatie met het trainen van neuropsychologische functies leidde tot enige verbetering op het gebied van algemeen dagelijks functioneren. Echter, bij follow-up onderzoek na zes maanden kon hetzelfde effect niet meer worden aangetoond. De procedurele geheugentraining betrof het oefenen van ADL-vaardigheden zoals het dekken van een tafel, het opsturen van een ansichtkaart of het opzoeken van een telefoonnummer in het telefoonboek. Het trainen van neuropsychologische functies gebeurde o.a. door middel van het oefenen van aandachtstaken, kortetermijngeheugentaken en verbale fluencytaken. Lekeu, Wojtasik, Van der Linden en Salmon (2002) hebben, met een combinatie van spaced retrieval, errorless learning en gebruik van een extern hulpmiddel, patiënten met een milde vorm van Alzheimer aangeleerd om een mobiele telefoon te gebruiken. Hoewel de training bij slechts twee personen is toegepast, lijkt het een efficiënte methode om Alzheimerpatiënten nieuwe vaardigheden aan te leren. Effecten van deze training op de lange termijn zijn niet bekend. Uit onderzoek van Zanetti et al. (2001) kwam naar voren dat het mogelijk is dagelijkse vaardigheden te trainen bij patiënten met een milde tot matige vorm van Alzheimer. Dergelijke resultaten suggereren dat procedurele geheugentrainingen een belangrijke rol kunnen innemen bij de revalidatie van ADL-vaardigheden. Farina et al. (2002) evalueerden de effectiviteit van twee verschillende cognitieve trainingen bij patiënten met een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer. Zij vonden dat een procedurele geheugentraining mogelijk effectiever is bij patiënten met een milde tot matige Alzheimer dementie dan een aanpak waarbij de deels gespaarde cognitieve functies getraind worden. Terwijl beide trainingen een positief effect hadden op het dagelijks functioneren, was juist alleen na de procedurele training sprake van een verbetering op cognitieve taken als selectieve aandachtstaken en verbale fluencytaken. De auteurs (Farina et al., 2002) opperen dat door procedurele geheugentraining motorische en cognitieve aspecten van dagelijkse vaardigheden op de automatische piloot gaan verlopen, waardoor er meer aandacht overblijft voor andere taken.

Huidig onderzoek

Kortom, bovengenoemde studies (De Vreese et al., 2001; Farina et al., 2002, 2006; Lekeu et al., 2002; Rösler et al., 2002; Zanetti et al., 2001) laten zien dat mensen met een Alzheimer dementie in staat zijn om nieuwe vaardigheden aan te leren wanneer gebruik gemaakt wordt van procedurele trainingsmethoden. Nu resteert 'slechts' de vraag wat de beste manier is om nieuwe vaardigheden aan te leren bij Alzheimerpatiënten. Naast het impliciete of expliciete karakter van een training kan ook gekeken worden naar andere aspecten die het leren van nieuwe vaardigheden positief kunnen beïnvloeden. Zo kan men het aanleren van nieuwe vaardigheden ook vanuit een leertheoretische denkkader bezien. In het review van Van Halteren-Van Tilborg et al. (2007) worden enkele factoren genoemd die het leerproces bij Alzheimerpatiënten kunnen bevorderen. Zo zou het bij het aanleren van motorische vaardigheden beter zijn om telkens dezelfde oefeningen te herhalen en hierin zo min mogelijk te variëren (constant practice). Deze manier van leren doet in mindere mate een beslag op het episodische geheugen en andere cognitieve functies die aangedaan zijn bij de ziekte van Alzheimer (Dick, 1996). Verder moet er geen sprake zijn van een dubbeltaak tijdens de trainingsfase. Daarnaast is het raadzaam om de training te laten plaatsvinden in een omgeving en met voorwerpen die zo veel mogelijk lijken op de thuissituatie, dit omdat Alzheimerpatiënten moeite hebben met het generaliseren van vaardigheden naar andere situaties (Van Halteren-Van Tilborg et al., 2007).

Bij het huidig onderzoek is getracht trainingsmethoden te ontwikkelen die enerzijds gebaseerd zijn op het relatief intacte procedureel leren bij mensen met de ziekte van Alzheimer en anderzijds op de kennis vanuit de leertheoretische benadering. In Schmidt (1998) wordt een tweetal (leertheoretische) methoden genoemd die een positief effect hebben op het aanleren van motorische vaardigheden bij gezonde personen, namelijk observatie en guidance. Guidance, ook wel begeleid leren genoemd, is het begeleiden van een persoon door de taak heen. Dit kan door bijvoorbeeld bewegingen van een persoon te begeleiden (hand vastpakken) of door het geven van instructies bij elke stap in het leerproces. Deze methode is erop gericht dat mensen geen fouten maken tijdens het leerproces (errorless learning). Bij de tweede trainingsmethode, observatie, wordt de persoon geïnstrueerd hoe een vaardigheid uitgevoerd moet worden door middel van een demonstratie.

Met behulp van een gecomputeriseerde patroonleertaak wordt bij het huidig onderzoek nagegaan of bovengenoemde trainingsmethoden effectief zijn bij Alzheimerpatiënten en of er één het succesvolste is. Tijdens het onderzoek worden personen telkens aan drie trainingscondities onderworpen. Naast de guidance- en observatieconditie is er ook een impliciete conditie, waarbij verondersteld wordt dat de persoon leert door de handelingen simpelweg uit te voeren. Op basis van reeds bestaande

literatuur (voor een overzicht zie Van Halteren-Van Tilborg, 2007) mag verwacht worden dat er in de impliciete conditie sprake is van een leereffect bij zowel de Alzheimerpatiënten als de controlepersonen. Het leereffect uit zich in het maken van minder fouten en een snellere uitvoering van de taak. Wat betreft de guidance- en observatietraining wordt verwacht dat beide trainingsmethoden effectief zullen zijn bij de controlepersonen. Dit omdat zowel guidance als observatie reeds bekende methoden zijn vanuit de leertheorie (Schmidt, 1998). Onderzoek (Liu, Cramer, & Reinkensmeyer, 2006) bij gezonde proefpersonen toonde aan dat zowel visuele demonstratie (observatie) als haptische guidance tot verbetering leidt bij het uitvoeren van nieuwe bewegingspatronen. Deze onderzoeksresultaten brachten aan het licht dat bij gezonde proefpersonen visuele demonstratie mogelijk effectiever is dan haptische guidance. Het effect van observatie- en guidancetraining bij Alzheimerpatiënten is vooralsnog onbekend.

Het huidige onderzoek laat zich dan ook het beste omschrijven als een exploratieve studie. Allereerst zal onderzocht worden of het haalbaar is dergelijke trainingsmethoden toe te passen bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Bij de beoordeling van de haalbaarheid zal gekeken worden naar een aantal aspecten: zijn de Alzheimerpatiënten in staat om te werken met het xy-tablet dat gebruikt wordt bij de computertaken, worden de instructies horende bij de trainingen voldoende begrepen en is het onderzoek niet te belastend voor de Alzheimerpatiënten. Daarnaast wordt met behulp van de huidige studie getracht hypothesen te genereren voor toekomstig onderzoek. De vraag is dan of op basis van het huidige onderzoek voorspellingen gedaan kunnen worden over de effectiviteit van beide trainingsmethoden; zijn observatie en guidance effectief bij Alzheimerpatiënten en is mogelijk één van beide effectiever dan de andere.

Methode

Participanten

Aanvankelijk hebben 11 mensen met een Alzheimer dementie deelgenomen aan het onderzoek, hierbij is bij 1 participant het onderzoek voortijdig gestaakt. De desbetreffende participant ervoer de taken als te vermoeiend en te langdurig. Uiteindelijk hebben 10 van de 11 Alzheimerpatiënten (90,9%) het onderzoek (inclusief beide trainingen) volledig doorlopen. De demografische gegevens en data-analyse zijn gebaseerd op deze 10 overgebleven Alzheimerpatiënten. Dit betrof 4 mannen en 6 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 82.80 jaar (SD 5.16). Tevens hebben aan het onderzoek 10 gezonde controlepersonen meegewerkt, waarvan 5 mannen en 5 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 74.30 jaar (SD 6.06).

Alzheimerpatiënten die een controleafspraak hadden op de afdeling geriatrie van het Elkerliek ziekenhuis te Helmond zijn gevraagd mee te werken aan het onderzoek. De klinische diagnose ziekte van Alzheimer was reeds gesteld door een neuroloog of geriater en dit is gebeurd in overeenstemming met de NINCDS – ADRDA criteria (McKahn et al., 1984). Personen waarbij visus of gehoor onvoldoende was voor valide onderzoek werden geëxcludeerd. 8 Alzheimerpatiënten werden behandeld met cholinesteraseremmers (Reminyl en Exelon) ten tijde van het onderzoek. De Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) werd gebruikt om de ernst van de dementie te bepalen. Premorbide-intelligentieniveau werd geschat met behulp van de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV) (Schmand, Lindeboom & Van Harskamp, 1992). Voor een overzicht van de demografische gegevens van de participanten zie tabel 4. De verdeling man-vrouw was nagenoeg gelijk. Met behulp van een independent samples t-test is getoetst of er verschillen waren in leeftijd, intelligentie en MMSE-score tussen de Alzheimerpatiënten en de controlegroep. Helaas waren er significante verschillen in leeftijd en intelligentie, respectievelijk $t = 3.378$, $df = 18$, $p = .003$ en $t = -2.340$, $df = 17$, $p = .032$ bij $\alpha = .05$. Geheel volgens verwachting hebben de controlepersonen een hogere MMSE-score dan de Alzheimerpatiënten, $t = -4.398$, $df = 17$, $p < .001$ bij $\alpha = .05$.

Afname van het onderzoek vond plaats aansluitend op het onderzoek waarvoor zij naar het ziekenhuis kwamen, waardoor de belasting voor de participanten zo minimaal mogelijk gehouden werd. De controlegroep bestond uit familieleden van patiënten die meegekomen waren naar de geriatrieafdeling en familieleden van medewerkers van de afdeling medische psychologie. De controlepersonen kenden geen voorgeschiedenis met neurologische of psychiatrische ziektebeelden. Alle participanten gaven hun 'informed consent' voorafgaand aan deelname aan het onderzoek. Bij de mensen met een Alzheimer dementie werd de verklaring van deelname tevens getekend door een familielid.

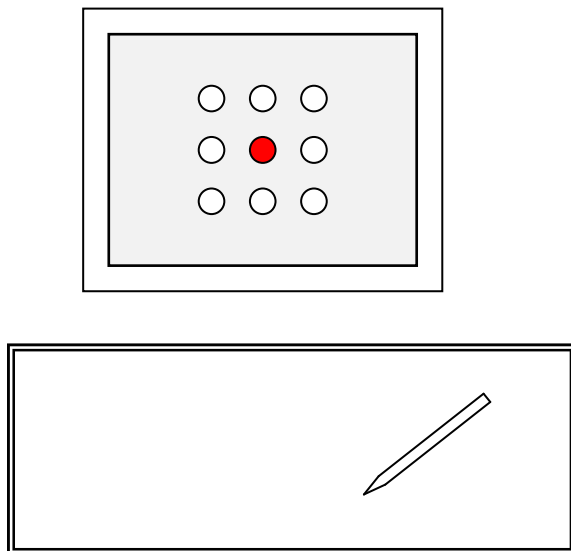
Tabel 4. De verdeling man-vrouw en gemiddelden (M) en standaarddeviaties (SD) van leeftijd, MMSE-score en NLV-IQ per groep.

Groep	N	Geslacht		Leeftijd (jaren)		MMSE		NLV-IQ	
		Man	Vrouw	M	SD	M	SD	M	SD
Ziekte van Alzheimer	10	4	6	82.80	5.16	20.56	4.69	93.22	12.24
Controlegroep	10	5	5	74.30	6.06	27.60	1.84	105.20	10.06

Taken

Er werd een viertal computertaken afgenomen, alle zijn varianten van de patroonleertaak (Van Halteren-Van Tilborg & Hulstijn, submitted). Het betrof één oefentaak, één impliciete conditie van de patroonleertaak en twee trainingscondities van de patroonleertaak, namelijk guidance en observatie. Daarnaast werd een tweetal reguliere testen afgenomen, de MMSE en de NLV.

Bij afname van de computertaken werden participanten voor de computer gezet met hierop aangesloten een xy-tablet (zie figuur 1 voor een grafische weergave). Op het XY-tablet lag een blanco vel papier. Zij kregen een niet-schrijvende pen waarmee zij de cursor op het scherm konden bedienen. Bij de oefentaak werden voortdurend twee doelen (cirkels) op het scherm geprojecteerd. Deze doelen werden om de beurt rood en de participant diende telkens met behulp van de pen de cursor (klein blauw rondje) over het xy-tablet naar het rode doel te bewegen. Wanneer de cursor 200 ms in het juiste doel had gestaan klonk een pieptoon, waarna een volgend doel rood werd. De participant diende vervolgens weer naar dit doel toe te bewegen. De oefentaak bestond uit 4 blokken van 24 trials.



Figuur 1. Grafische weergave van de opstelling van de computermonitor met XY-tablet.

Bij de impliciete patroonleertaak werden continu negen cirkels op het scherm getoond, waarvan er om de beurt één rood werd. De participanten moesten de cursor (een klein blauw rondje) met behulp van de pen zo snel mogelijk en met zo min mogelijk fouten naar het doel (rode cirkel) bewegen. Wanneer de cursor 200 ms in het juiste doel had gestaan klonk een pieptoon. De taak bestond uit 6 blokken van 100 stimuli. De volgorde in het eerste blok was random. In de volgende drie blokken was er telkens een vaste sequentie van 10 stimuli, die in elk blok 10 keer herhaald werd. Participanten werden er niet op gewezen dat het een vaste sequentie betrof. In het vijfde blok volgde een random sequentie. Vervolgens volgde er weer een blok met een vaste volgorde, waarna aan de participanten gevraagd werd of zij iets hadden opgemerkt gedurende de test. Wanneer participanten de vaste sequentie niet hadden opgemerkt, werd aangegeven dat er een vaste sequentie aanwezig was gedurende een groot deel van de taak. Vervolgens werd hen, gedurende het zevende blok, gevraagd of ze deze sequentie konden reproduceren. Op het beeldscherm werden wederom negen cirkels geprojecteerd. Ditmaal werden de cirkels niet om beurten rood, maar moest de participant de vaste sequentie herhalen door met de pen in de juiste volgorde over het xy-tablet naar de doelen te bewegen. Zie tabel 5 voor een overzicht van de verschillende blokken van de impliciete patroonleertaak.

Tabel 5. *Samenstelling impliciete patroonleertaak*

Blok 1	Blok 2	Blok 3	Blok 4	Blok 5	Blok 6	Blok 7
Random volgorde 100 stimuli	Vaste volgorde 10x 10 stimuli	Vaste volgorde 10x 10 stimuli	Vaste volgorde 10x 10 stimuli	Random volgorde 100 stimuli	Vaste volgorde 10x 10 stimuli	Reproductie sequentie

In de observatieconditie van de patroonleertaak werden 9 doelen geprojecteerd op het scherm. Vervolgens werd de participant verteld dat er wederom sprake was van een vaste sequentie en dat hij deze vaste sequentie moest proberen te onthouden en op een later moment moest reproduceren. Het betrof een vaste sequentie van 10 stimuli. De taak bestond uit drie trainingsblokken van elk 50 stimuli en drie testblokken. Bij aanvang van de taak werd de sequentie tweemaal automatisch getoond door het computerprogramma. Daarna deed de proefleider de taak voor door vijf keer de vaste sequentie te laten zien. Ook nu werden de doelen om de beurt (en in vaste volgorde) rood, waarna de proefleider telkens met de cursor naar het juiste doel bewoog. Het begin van de sequentie werd telkens verbaal aangegeven door de proefleider. Vervolgens werd de participant gevraagd de juiste sequentie te herhalen. Het herhalen van de sequentie diende vijf keer te gebeuren. Bij dit testblok werden wederom 9 doelen geprojecteerd op het beeldscherm. Ditmaal werden de doelen niet om de beurt rood, maar moest de participant zelf de volgorde reproduceren door met de pen in de juiste volgorde over het xy-tablet naar de doelen te bewegen. Deze

procedure, waarbij vijfmaal de sequentie getoond werd door de proefleider gevolgd door een testfase, werd nog tweemaal herhaald.

In de guidanceconditie werd dezelfde procedure gevolgd als bij de observatieconditie. De taak bestond uit drie trainingsblokken van elk 50 stimuli en drie testblokken. Ook nu werd verteld dat het een vaste sequentie betrof en werd de sequentie tweemaal automatisch getoond door het computerprogramma. Daarna deed de proefleider de taak niet voor (zoals bij de observatieconditie), maar leidde deze de hand van de participant zodat deze de juiste beweging maakte. De participant hield zelf de pen vast, terwijl de proefleider de hand van de participant vasthield en naar de juiste doelen toe leidde. Op deze manier werd de sequentie vijf maal herhaald, waarna een testfase volgde die gelijk was aan de testfase bij de observatieconditie. De procedure, waarbij de participant vijfmaal begeleid werd in het doorlopen van de sequentie gevolgd door een testfase, werd nog tweemaal herhaald. In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de verschillende blokken waaruit de patroonleertaak bestaat, zoals deze gebruikt is bij beide trainingstaken.

De vaste sequenties van de impliciete taak en twee trainingstaken waren uiteraard verschillend. Om interferentie zo veel mogelijk te voorkomen was de plaatsing van de negen doelen op het scherm telkens verschillend. Bij de impliciete taak stonden de negen doelen telkens in de vorm van een cirkel met een stip in het midden (zie figuur 1 in Bijlage II). Bij de observatie- en guidancemethode stonden de negen doelen afwisselend in de vorm van een vierkant of een ruit (zie respectievelijk figuur 2 en 3 in Bijlage II).

Tabel 6. *Samenstelling guidance/observatie patroonleertaak.*

Trainingsblok 1	Testblok 1	Trainingsblok 2	Testblok 2	Trainingsblok 3	Testblok 3
5x herhaling vaste sequentie van 10 stimuli	Reproductie vaste sequentie	5x herhaling vaste sequentie van 10 stimuli	Reproductie vaste sequentie	5x herhaling vaste sequentie van 10 stimuli	Reproductie vaste sequentie

De MMSE (Folstein et al., 1975) bestaat uit een aantal korte vragen en opdrachten. Het is een kort screeningsinstrument waarmee oriëntatie in tijd en plaats, verbale inprenting, kortetermijnherinnering, taal en constructieve vaardigheden op een snelle wijze beoordeeld kunnen worden. De MMSE geeft een indicatie van de cognitieve status van een persoon en werd bij het huidig onderzoek gehanteerd om de ernst van de dementie te bepalen.

De NLV (Schmand et al., 1992) bestaat uit het voorlezen van een reeks woorden die een onregelmatige uitspraak hebben. Dit wil zeggen dat de uitspraak niet volgens de meest gebruikelijke uitspraakregels verloopt. De score wordt gevormd door het aantal juist uitgesproken woorden. De NLV pretendeert een schatting te geven van premorbide-intelligentieniveau.

Procedure

Er werd telkens gestart met de oefentaak. Wanneer de participanten de bediening van de cursor met behulp van de pen voldoende beheersten werd gestart met afname van de impliciete patroonleertaak. Indien nodig werd de oefentaak meerdere malen afgenomen. De eerste eigenlijke taak die afgenomen werd was dus telkens de impliciete patroonleertaak. De MMSE werd als tweede en de NLV als vierde afgenomen. De twee trainingscondities (observatie en guidance) werden afwisselend als derde en vijfde taak afgenomen. De mondelinge instructies die aan de participant werden gegeven tijdens de patroonleertaken zijn opgenomen in Bijlage I. De participanten werden allen individueel onderzocht en het gehele onderzoek nam ongeveer 45 minuten in beslag.

Data-analyse impliciete patroonleertaak

Prestaties op de impliciete patroonleertaak werden geregistreerd en geanalyseerd met behulp van OASIS software (De Jong, Hulstijn, Kosterman & Smits-Engelsman, 1996). De toename in tijd tussen de laatste vaste sequentie (blok vier) en het daaropvolgende random blok (blok vijf) gaf een maat voor het impliciet leren (Knopman & Nissen, 1987). De totaal benodigde tijd werd onderverdeeld in de tijd nodig om te starten met bewegen (reactietijd) en de tijd nodig om de afstand tussen de ene en de andere cirkel te overbruggen (bewegingstijd). De reactietijd (RT) is gedefinieerd als het verschil tussen de tijd van stimuluspresentatie en de tijd die nodig is om het midden van de cirkel te verlaten. De diameter van de cirkels was 3.4 cm, wanneer de participant 0.4 cm in de richting van de periferie van de cirkel had bewogen werd aangenomen dat men gestart was met bewegen. Gedurende de 200 ms durende pieptoon waren de participanten al in de gelegenheid naar het volgende doel te bewegen, dit terwijl de volgende cirkel nog niet rood gekleurd was. De bewegingstijd (BT) bestond uit de tijd nodig om vanuit de periferie van de startcirkel naar de periferie van de doelcirkel te bewegen. Bij de analyse van de reactietijd en de bewegingstijd werden trials verwijderd, waarbij participanten fouten hadden gemaakt in de bewegingsrichting. Een fout in bewegingsrichting houdt in dat minimaal 22,5 graad afgeweken wordt van de optimale hoek, waarin van start- naar targetcirkel bewogen wordt. De richtingsfouten (afwijking van minimaal 22,5 graad) zijn opgenomen bij de foutenanalyse. Hierbij werd het aantal fouten gemaakt in blok vier (vaste sequentie) vergeleken met het aantal fouten gemaakt in blok vijf (random blok). De prestaties op het laatste blok, waarbij de participant de sequentie diende te reproduceren zijn op een andere wijze geanalyseerd. De sequentie bestond uit 10 verschillende verbindingen en bij het analyseren van de data is gekeken hoe vaak die 10 verbindingen daadwerkelijk gemaakt werden. Wanneer dezelfde verbinding tweemaal herhaald werd binnen één sequentie werd dit uiteraard slechts éénmaal

gewaardeerd met punten. In totaal waren per sequentie 10 punten te behalen en in het gehele testblok 50 punten. Dit resulteerde voor elke participant in een totale goedscore.

Data-analyse guidance- en observatietraining patroonleertaak

Prestaties op de guidance- en observatiecondities van de patroonleertaak werden eveneens geregistreerd en geanalyseerd met behulp van OASIS software (De Jong et al., 1996).

De mate waarin de participant de sequentie kon reproduceren tijdens de testfasen werd gehanteerd als een maat voor leren. Zoals gezegd bestond de sequentie telkens uit 10 doelen. Tijdens de testfase diende de participant de sequentie vijfmaal te herhalen. Bij de analyse van de testresultaten is telkens gekeken naar het aantal juiste, verschillende verbindingen dat gemaakt werd. Een sequentie bestond uit 10 verschillende verbindingen en bij het analyseren van de data is gekeken hoe vaak die 10 verbindingen daadwerkelijk gemaakt werden. Wanneer dezelfde verbinding tweemaal herhaald werd binnen één sequentie werd dit uiteraard slechts éénmaal gewaardeerd met punten. In totaal waren per sequentie dus 10 punten te behalen en per testblok 50 punten. Dit resulteerde voor elke participant in een totale goedscore per testblok. In zowel de guidance- als observatieconditie werd de participant drie maal getest. Een toename in de goedscore over deze drie testblokken werd gezien als een maat voor leren. Daarnaast werd ook de hoogte van de score in het eerste testblok gezien als een maat voor leren, ook als deze niet verschilt van de testscores behaald in de volgende testfasen. Immers een hoge of maximale score in de eerste testfase kan leiden tot een plafondeffect, waardoor de participant in de tweede en derde testfase niet meer bij kan leren, omdat simpelweg niets meer te leren valt.

Statistische analyse

De mate van impliciet leren is onderzocht met behulp van een 2x2 repeated measures MANOVA (GLM) met de within-subjects variabele blok (blok vier en vijf) en de between-subjects variabele groep (controlepersonen en Alzheimerpatiënten). De afhankelijke variabelen zijn het aantal fouten, de bewegingstijd en de reactietijd. Daarnaast is met behulp van een independent samples t-test getoetst of er verschillen zijn in gemiddelde goedscores (laatste blok) tussen de Alzheimerpatiënten en de controlepersonen.

De effectiviteit (aanwezigheid leereffect) van beide trainingsmethoden is getest met een 2x3x2 repeated measures MANOVA (GLM) met als within-subjects variabelen trainingsmethode (guidance- en observatie) en testblok (testblok één, testblok twee en testblok drie) en met de between-subjects variabele groep (controlepersonen en Alzheimerpatiënten). De afhankelijke variabele is de totale goedscore.

Bij alle analyses werd een significantieniveau gehanteerd van $\alpha = .05$. Bij de repeated measures MANOVA is telkens gekeken naar de Wilks' Lambda. De statistische analyses zijn verricht met behulp van het softwareprogramma SPSS versie 14.0.

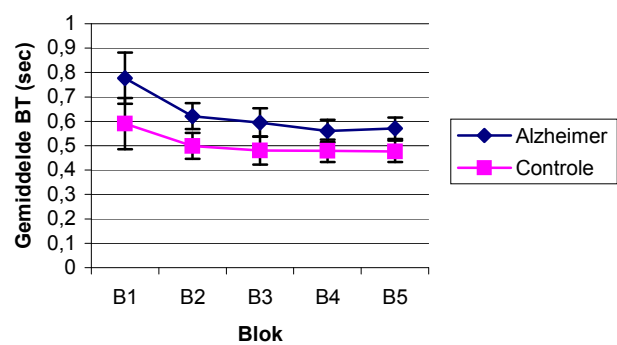
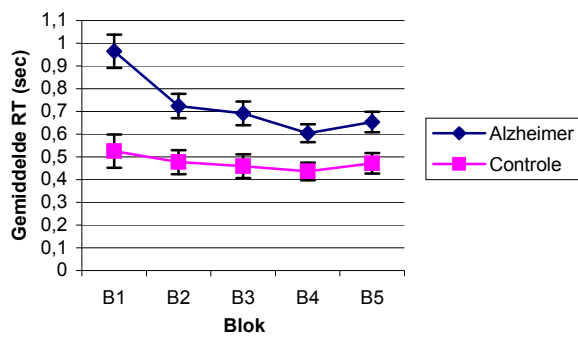
Resultaten

Impliciete patroonleertaak

In figuur 2 a, b en c zijn respectievelijk de afhankelijke variabelen Reactietijd (RT), Bewegingstijd (BT) en het percentage fouten weergegeven als functie van blok en groep voor de impliciete patroonleertaak. De resultaten van de repeated measures MANOVA van de impliciete patroonleertaak staan in tabel 1 in Bijlage III. Naar aanleiding van figuur 2a kan opgemerkt worden dat zowel voor de Alzheimerpatiënten als voor de controlepersonen de gemiddelde RT afnam gedurende blok één tot en met blok vier en toenam tussen blok vier en vijf. De toename in RT tussen blok vier en vijf was significant, $F(1,18) = 5.068$, $p = .037$. Deze toename in RT was voor beide groepen gelijk, de interactie tussen groep en blok was niet significant, $F(1,18) = .132$, $p = .721$. Verder lieten de controlepersonen significant snellere RT's zien dan de Alzheimerpatiënten, $F(1,18) = 9.348$, $p = .007$. Op de BT zagen we echter dat blok vier en vijf niet significant van elkaar verschilden, $F(1,18) = .560$, $p = .464$. Dit was voor beide groepen gelijk, de interactie tussen groep en blok was niet significant, $F(1,18) = 1.006$, $p = .329$. Wat betreft de BT waren er geen significante groepsverschillen, $F(1,18) = 1.896$, $p = .185$.

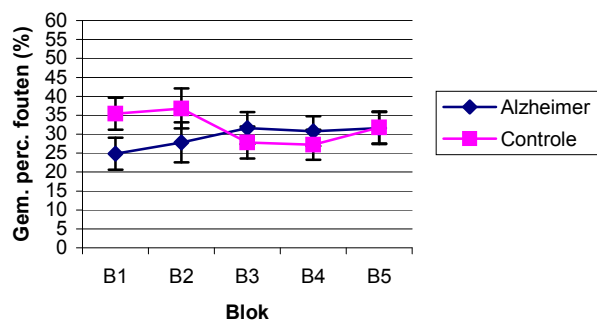
Behalve naar de verschillende tijdsmaten is ook gekeken naar het percentage gemaakte fouten. Het gemiddelde percentage fouten verschilde niet tussen blok vier en vijf, $F(1,18) = 1.366$, $p = .258$. Kijkend naar figuur 2c kan opgemerkt worden dat het aantal fouten nagenoeg gelijk leek te blijven tussen blok vier en vijf voor de Alzheimerpatiënten en dat het aantal fouten op leek te lopen voor de controlepersonen. Echter, de interactie tussen groep en blok was niet significant, $F(1,18) = .658$, $p = .428$. Tot slot werden voor blok vier en vijf ook geen significante groepsverschillen gevonden wat betreft het gemiddelde percentage fouten, $F(1,18) = .102$, $p = .753$.

Naast de zojuist besproken impliciete leermeten (tijd en aantal fouten) is gekeken of participanten de sequentie expliciet hebben geleerd en of bij dit leerproces verschillen optreden tussen Alzheimerpatiënten en controlepersonen. Hieruit bleek dat de gemiddelde goedscore van de Alzheimerpatiënten ($M = 15.30$, $SD = 2.63$) niet significant afweek van de gemiddelde goedscore van de controlepersonen ($M = 21.30$, $SD = 9.04$), $t = -2.015$, $df = 10.508$ en $p = .070$. De individuele prestaties van de participanten op het laatste blok zijn weergegeven in figuren 4 en 5 in Bijlage IV.



a.

b.



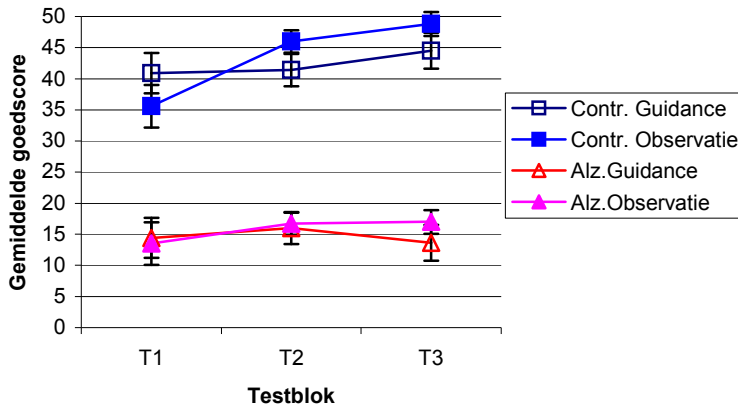
c.

Figuur 2. a. Gemiddelde Reactietijd (RT) in seconden als functie van blok en groep. b. Gemiddelde Bewegingstijd (BT) in seconden als functie van blok en groep. c. Gemiddeld percentage fouten in procenten als functie van blok en groep. De foutenbalken in figuur 2 a, b en c geven de standaard meefout weer.

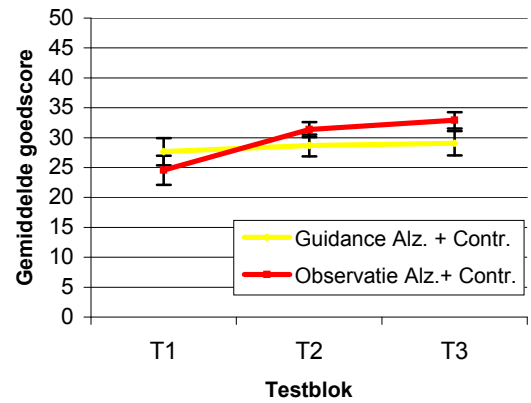
Guidance- en observatietraining patroonleertaak

In figuur 3 zijn de gemiddelde goedscores weergegeven voor de verschillende groepen per trainingmethode als functie van testblok. In tabel 8 worden de gemiddelde goedscores en standaarddeviaties weergegeven per groep, per trainingmethode en per testblok. Individuele goedscores van de controlepersonen en personen met de ziekte van Alzheimer zijn weergegeven in figuur 6 t/m 13 in Bijlage V. De resultaten van de repeated measures MANOVA van de guidance- en observatietraining van de patroonleertaak staan in tabel 2 in Bijlage III.

Kijkend naar figuur 3 valt op dat de gemiddelde goedscores hoger waren voor de controlepersonen dan voor de Alzheimerpatiënten, deze verschillen waren significant, $F(1,18) = 86.711$, $p < .001$. Daarnaast namen de goedscores gemiddeld genomen toe over de verschillende testblokken, dit was significant, $F(2,17) = 5.870$, $p = .012$. De leercurven van de controlepersonen lijken steiler dan de leercurven van de Alzheimerpatiënten. Echter, de interactie tussen testblok en groep was niet significant, $F(2,17) = 1.752$, $p = .203$.



Figuur 3. Gemiddelde goedscore weergegeven per groep en per trainingmethode als functie van testblok. De foutenbalken geven de standaard meetfout weer.



Figuur 4. Gemiddelde goedscore per training weergegeven als functie van testblok. De foutenbalken geven de standaard meetfout weer.

De effecten van beide trainingen waren niet anders voor Alzheimerpatiënten dan voor controlepersonen, de interactie tussen groep en training was niet significant, $F(1,18) = .002$, $p = .962$. De gemiddelde goedscores van beide trainingen verschilden niet van elkaar, $F(1,18) = .667$, $p = .425$. Wanneer gekeken wordt naar de totale scores van beide groepen als functie van training en testblok valt op dat de leercurve van de observatietraining steiler was dan de leercurve van de guidancetraining, zie figuur 4. Deze interactie tussen training en testblok was significant, $F(2,17) = 4.844$, $p = .022$.

Nogmaals kijkend naar figuur 3, waarin de afzonderlijke leercurven per training per groep weergegeven zijn, valt op dat beide groepen bij de observatietraining een toename in leercurve lieten zien. De leercurve van de controlepersonen leek steiler. Bij de guidancetraining lieten alleen de controlepersonen een toename in leercurve zien. Deze leercurve was minder steil dan de leercurve die ze lieten zien bij de observatietraining. De drieweg interactie tussen testblok, training en groep was echter niet significant, $F(2,17) = 2.569$, $p = .106$.

Tabel 8. Gemiddelden (*M*) en standaarddeviaties (*SD*) van de gemiddelde goedscores weergegeven per groep, per trainingmethode en per testblok. Gemiddelde goedscores en standaarddeviaties per groep totaal, training totaal en testblok gemiddeld zijn eveneens weergegeven.

Groep	N	Training	Testblok 1		Testblok 2		Testblok 3		Testblok gemiddeld	
			<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Alzheimer	10	Guidance	14.40	3.22	16.00	2.59	13.60	2.87	14.67	2.64
Alzheimer	10	Observatie	13.50	3.42	16.70	1.79	17.00	1.92	15.73	1.94
Controle	10	Guidance	40.90	3.22	41.40	2.59	44.50	2.87	42.27	2.64
Controle	10	Observatie	35.60	3.42	46.00	1.79	48.80	1.92	43.47	1.94
Alzheimer	10	Totaal	13.95	2.86	16.35	2.00	15.3	2.26	15.20	2.10
Controle	10	Totaal	38.25	2.86	43.70	2.00	46.65	2.26	42.87	2.10
Totaal	20	Guidance	27.65	2.28	28.70	1.83	29.05	2.03	28.47	1.87
Totaal	20	Observatie	24.55	2.42	31.35	1.27	32.90	1.36	29.60	1.37
Totaal	20	Totaal	26.10	2.02	30.03	1.41	30.98	1.60		

Discussie

Het huidig onderzoek was gericht op leervaardigheden bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Met behulp van een impliciete patroonleertaak is onderzocht of Alzheimerpatiënten impliciet leren laten zien. Daarnaast is, eveneens aan de hand van een patroonleertaak, onderzocht of observatie- en guidancetraining effectief zijn bij Alzheimerpatiënten en of één van beide trainingsmethoden het effectiefste is. Alvorens de resultaten van de impliciete patroonleertaak, de resultaten van beide trainingen en kanttekeningen en aanbevelingen voor vervolgonderzoek zullen worden besproken zal eerst de haalbaarheid van de toepassing van beide trainingsmethoden worden behandeld.

Op basis van het percentage Alzheimerpatiënten (90,9%) en het aantal controlepersonen (100%) dat het gehele onderzoek heeft doorlopen kan geconcludeerd worden dat de haalbaarheid voldoende is. De participanten van het huidige onderzoek waren in staat te werken met het xy-tablet, begrepen de instructies voldoende en waren wat betreft belastbaarheid in staat het gehele onderzoek te doorlopen. De Alzheimerpatiënt, waarbij wegens vermoeidheid het onderzoek op eigen verzoek gestaakt werd, wees wat betreft demografische variabelen (MMSE=19, leeftijd=80, NLV=95) niet af van de overige Alzheimerpatiënten.

Impliciete patroonleertaak

De hypothese, die stelde dat impliciet leren te zien is bij Alzheimerpatiënten en controlepersonen, wordt ondersteund door de resultaten. Het impliciet leren uitte zich bij zowel de Alzheimerpatiënten als de controlepersonen in snellere reactietijden bij de reeds bekende sequentie en een toename in reactietijd bij de daaropvolgende confrontatie met de random sequentie. Voor de bewegingstijd werd deze toename in tijd bij confrontatie met de random sequentie niet gevonden. Het bekend zijn met een vaste sequentie uit zich met name in een hogere snelheid in het voorbereiden en initiëren van de beweging. Juist omdat men 'wist' welk doel als volgende rood ging worden kon men hierop sneller anticiperen. Wanneer de participant vervolgens geconfronteerd werd met de random volgorde in blok vijf in plaats van met de reeds bekende sequentie (zoals in blok vier) leidde dit tot een toename in benodigde tijd. Aannemelijk is dat men het meeste tijdsverlies opliep bij het starten met bewegen, hetgeen verklaart waarom er wel een toename gezien werd in RT en niet in BT. De gevonden resultaten zijn in overeenstemming met reeds bestaande literatuur (voor een overzicht zie Van Halteren-Van Tilborg, 2007). Daarnaast waren er groepsverschillen in RT. Het tempo van de Alzheimerpatiënten was langzamer dan het tempo van de controlepersonen, hetgeen niet verwonderlijk is. Immers, traagheid van informatieverwerking treedt op na bijna iedere hersenbeschadiging of -ziekte (Deelman et al., 2004).

Verder werd, in tegenstelling tot de verwachting, geen toename in foutenpercentage tussen blok vier en vijf gevonden voor beide groepen. Ofschoon de controlepersonen een toename lieten zien tussen blok vier en vijf was deze niet significant. Van der Aa (2007) en Van Halteren-Van Tilborg et al. (submitted) vonden echter bij een soortgelijke impliciete patroonleertaak wel een toename in foutenpercentage tussen het laatste blok met de vaste sequentie en het daaropvolgende random blok bij zowel Alzheimerpatiënten als controlepersonen. Anderzijds werd door Van Zantvoort (2006) bij een soortgelijke taak geen verschil in foutenpercentage gevonden tussen beide blokken. Mogelijk speelden een te kleine steekproef en een te grote variantie tussen de individuele prestaties van de participanten een rol bij het uitblijven van de verwachte resultaten.

Tot slot waren er geen verschillen tussen de Alzheimerpatiënten en de controlepersonen wat betreft de gemiddelde goedscores, die verkregen waren tijdens het laatste blok en een maat gaven voor expliciet leren. Beide groepen scoorden gemiddeld genomen minder dan de helft van de te behalen punten. Kijkend naar de individuele prestaties valt op dat de controlepersonen 5 en 10 beduidend hoger scoorden dan de overige participanten, zie figuur 5 in Bijlage IV. De lage gemiddelde goedscores suggereren dat beide groepen onvoldoende expliciete kennis hebben van de sequentie. Het doel om impliciet leren in kaart te brengen is daarmee ondersteund. Een verklaring voor de beduidend betere prestaties van de twee controlepersonen kan gelegen zijn in het feit dat het onderscheid tussen expliciet en impliciet leren niet altijd even scherp is. Willingham en Goedert-Eschmann (1999) stelde reeds dat impliciet en expliciet leren parallel aan elkaar kunnen verlopen.

Kortom, zowel de Alzheimerpatiënten als de controlepersonen lieten impliciet leren zien, dit in de vorm van een snellere uitvoering van de taak. Deze bevinding is in overeenstemming met reeds bestaande literatuur waaruit blijkt dat Alzheimerpatiënten een nieuwe vaardigheid kunnen leren wanneer een beroep gedaan wordt op het procedurele leren (De Vreese et al., 2001; Farina et al., 2002, 2006; Lekeu et al., 2002; Rösler et al., 2002; Van Halteren - Van Tilborg, 2007; Zanetti et al., 2001).

Guidance- en observatietraining patroonleertaak

Uit de resultaten van de guidance- en observatietraining komt naar voren dat de gemiddelde goedscores toenamen over de drie testblokken. De leercurven van de controlepersonen leken steiler dan de leercurven van de Alzheimerpatiënten. Echter, dit verschil was niet significant. Ofschoon op basis van deze resultaten geconcludeerd mag worden dat beide groepen een leereffect lieten zien bij de gehanteerde trainingmethoden dient men vraagtekens te plaatsen bij de klinische relevantie van het leereffect wat gevonden werd bij de Alzheimerpatiënten. Zo lagen de gemiddelde goedscores significant lager voor de

Alzheimerpatiënten dan voor de controlepersonen én werd gemiddeld genomen slechts eenderde van het totaal aantal punten behaald door deze groep. De klinische relevantie van het gevonden leereffect voor de Alzheimerpatiënten lijkt dan ook laag. Immers, wanneer men een dergelijke trainingsmethode toepast in de praktijk, bijvoorbeeld bij het leren omgaan met een mobiele telefoon, is men ook niet tevreden wanneer iemand slechts eenderde van het aantal te doorlopen stappen kan reproduceren.

Een mogelijke reden voor het uitblijven van een klinisch relevant leereffect voor de Alzheimerpatiënten was de opzet van de testfase. Indien tijdens de testfase een fout gemaakt werd, werd er niet ingegrepen. Dit druist in tegen het principe van *errorless learning*, waarbij men er vanuit gaat dat fouten die gemaakt worden tijdens het leren zullen interfereren met de correcte responsen (Deelman et al., 2004). Via impliciete geheugenprocessen worden de fouten vervolgens opgeslagen in het geheugen en terwijl deze bij gezonde mensen worden gecorrigeerd via expliciete geheugenprocessen gebeurt dit niet bij Alzheimerpatiënten (Deelman et al., 2004). Daar de sequentie per testfase vijfmaal herhaald diende te worden is de kans dat gemaakte fouten het leerproces hebben gehinderd aanzienlijk.

Kortom, wanneer de gemiddelde scores van de observatie- en guidancetraining worden bekeken lijkt het gebruik van deze trainingsmethoden niet effectief bij Alzheimerpatiënten. Zoals verwacht werd hadden de controlepersonen de sequentie voldoende geleerd. Dit laatste is in overeenstemming met een studie van Liu et al. (2006), die vonden dat bij gezonde proefpersonen zowel visuele demonstratie (observatie) als haptische guidance tot verbetering leidt bij het uitvoeren van nieuwe bewegingspatronen.

Wanneer gekeken wordt naar de guidance- en observatietraining afzonderlijk werd geen verschil in leereffect gevonden bij zowel de Alzheimerpatiënten als de controlepersonen. Wel bleken de leercurven verschillend te zijn voor beide trainingsmethoden. Zo waren de leercurven van de observatietraining steiler dan van de guidancetraining. Kijkend naar de leercurven van de observatietraining per groep valt op dat deze steiler was voor de controlepersonen dan voor de Alzheimerpatiënten. Dit verschil bleek echter niet significant. Een mogelijke verklaring voor het uitblijven van dit verschil is de geringe grootte van de steekproef.

Al met al dient de vraagstelling of één van beide trainingsmethoden effectiever is beantwoord te worden met een 'conservatieve' nee. Immers, over het geheel genomen worden geen verschillen gevonden in effectiviteit. Wel zijn er aanwijzingen voor verschillen in het verloop van de leercurve. Zo waren de scores op de observatietraining aanvankelijk (eerste testblok) lager maar uiteindelijk (derde testblok) hoger dan bij de guidancetraining. Wellicht is er ook een verschil in effectiviteit tussen beide trainingen, maar de huidige onderzoeksresultaten rechtvaardigen een dergelijke conclusie niet. Liu et al. (2006) vonden

echter dat visuele demonstratie mogelijk effectiever is dan haptische guidance bij gezonde proefpersonen. Wat betreft de huidige studie had de afname van een complexere taak bij de controlegroep mogelijk meer onderscheid kunnen aanbrengen tussen beide trainingsmethoden. Immers, bij de controlegroep lagen de scores meteen in het begin van de leercurve (testblok één) al vrij hoog en was er sprake van een zogenaamd plafondeffect. Wat betreft de Alzheimerpatiënten is het tegengestelde juist het geval, beide trainingsmethoden waren onvoldoende effectief. Wellicht zou een eenvoudiger taak of een andere taakopzet waarbij er bijvoorbeeld meer aandacht is voor errorless learning beter differentiëren tussen beide trainingsmethoden.

Al met al impliceren bovenstaande resultaten dat de gehanteerde trainingsmethoden onvoldoende bruikbaar zijn bij het aanleren van nieuwe vaardigheden bij Alzheimerpatiënten. Daarnaast zijn er geen verschillen in effectiviteit waargenomen tussen de guidance- en observatietraining, dit gold voor zowel de Alzheimerpatiënten als voor de controlepersonen.

Kanttekeningen en aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Bij de bespreking van de onderzoeksresultaten is een belangrijke beperking van het huidige onderzoek al een aantal keren naar voren gekomen, namelijk de geringe grootte van de steekproef. Een kleine steekproef heeft immers een lage power tot gevolg, waardoor hypothesen wellicht ten onrechte kunnen worden verworpen of juist aanvaard. Daarnaast was de gemiddelde leeftijd jonger en het gemiddelde intelligentieniveau hoger voor de controlepersonen dan voor de Alzheimerpatiënten. Ofschoon het niet waarschijnlijk is dat de grote groepsverschillen hierdoor geheel te verklaren zijn, is het belangrijk hiermee rekening te houden bij de interpretatie van de onderzoeksresultaten.

Spaan et al. (2003) wijzen op de invloed van leeftijd en opleidingsniveau op de prestaties op geheugentaken. Onderzoek naar de invloed van het premorbide niveau bij Alzheimerpatiënten heeft uitgewezen dat hoger opgeleide personen meer cognitieve reserves hebben dan lager opgeleide personen (Ngandu et al., 2007; Sánchez, Rodríguez, & Carro, 2002). De cognitieve reserve hypothese stelt dat het hebben van een hoger opleidingsniveau de aanvang van cognitieve achteruitgang kan vertragen. Sánchez et al. (2002) vonden dat zowel Alzheimerpatiënten als controlepersonen met een hoge cognitieve reserve beter presteren op neuropsychologische taken dan mensen met een lage cognitieve reserve.

Wat betreft de invloed van leeftijd op het geheugen stelde Gabrieli (1996) dat dit bij gezonde personen verschillende effecten heeft op de verscheidene geheugenprocessen, waarbij vooral het declaratieve geheugen verminderd zou zijn. Studies naar de invloed van leeftijd op de cognitieve achteruitgang laten vaak wisselende resultaten zien. Wilson, Beckett, Bennett, Albert en Evans (1999) toonden aan dat over een periode van 3,5 jaar

leeftijd onafhankelijk was van de veranderingen in cognitie bij zowel Alzheimerpatiënten als controlepersonen. Uit onderzoek van Grosse, Gilley en Wilson (1991) bleek dat bij de ziekte van Alzheimer een latere 'age of onset' gepaard ging met een relatief grotere achteruitgang in semantisch geheugen. Het mechanisme hierachter is vooralsnog onduidelijk, mogelijk speelt leeftijd een rol hierbij. Om te controleren voor dergelijke invloeden is het van belang dat de Alzheimer- en controlegroep gematcht zijn wat betreft leeftijd en intelligentie.

Daarnaast gaat de voorkeur uit naar een hoge homogeniteit binnen de groep Alzheimerpatiënten. Bij de huidige studie betrof het een heterogene groep Alzheimerpatiënten, waarbij sprake was van een grote onderlinge variatie in leeftijd, intelligentieniveau en MMSE-score. Dit kan geleid hebben tot een vertekend beeld. Kijkend naar de individuele prestaties van de Alzheimerpatiënten, die weergegeven zijn in figuur 6 t/m 9 in Bijlage V, valt op dat participant drie van de Alzheimerpatiënten beduidend betere prestaties liet zien dan de rest van de groep. Deze participant had eveneens een hoge MMSE-score en een hoog NLV-IQ.

Bij het huidig onderzoek zijn de participanten niet neuropsychologisch onderzocht, derhalve kunnen er geen conclusies getrokken worden over een eventuele samenhang tussen de prestaties op beide trainingen en het neurocognitief profiel van een participant. Ofschoon beide trainingsmethoden traditioneel afkomstig zijn vanuit de motorische leertheorie is het mogelijk cognitieve concepten te verbinden aan deze trainingen. Vanuit dit oogpunt staat bij de observatietraining de visueel-ruimtelijke waarneming centraal, waarbij met name een beroep gedaan wordt op de 'waar'-route in de pariëtaalkwab (Deelman et al., 2004). Bij de guidancetraining daarentegen wordt verondersteld dat de somatosensorische waarneming de grootste rol speelt. Door middel van kinesthesie-receptoren, die gelegen zijn in spieren, pezen en gewrichten, ontvangt het lichaam informatie over de positie en bewegingen van de ledematen (Blake & Sekuler, 2006). Aangezien de participanten tijdens de guidancetraining geïnstrueerd werden naar de monitor te kijken kan daarnaast ook visueel-ruimtelijke waarneming een rol gespeeld hebben bij deze trainingsmethode. Bovendien is het mogelijk dat participanten bij beide trainingen gebruik hebben gemaakt van mentale inbeelding (imagery). Zowel voor visuele als voor motorische images geldt dat ze deels dezelfde karakteristieken hebben als de onderliggende visuele en motorische representaties (Deelman et al., 2004). Mogelijk heeft imagery bijgedragen aan de positieve effecten van beide trainingen die gevonden werden bij de controlepersonen.

Aangenomen dat de visueel-ruimtelijke en somatosensorische waarneming ten grondslag liggen aan respectievelijk de observatie- en guidancetraining is het van belang in kaart te brengen hoe deze processen verlopen bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Onderzoek (Fewster, Griffin-Brooks, MacGregor, Ojalvo-Rose, & Ball, 1991; Thompson et al., 2001) naar de neuropathologische afwijkingen bij de ziekte van Alzheimer wees uit dat

de sensorimotorische gebieden en visuele gebieden relatief gespaard blijven, neuropathologische afwijkingen zouden in deze gebieden pas laat in het ziekteproces optreden. Met het oog op beide trainingsmethoden die in de huidige studie gehanteerd zijn klinkt dit hoopvol. Anderzijds werd aangetoond dat de visueel-ruimtelijke informatieverwerking verminderd is bij de ziekte van Alzheimer (Meguro, Shimada, Someya, Horikawa, & Yamadori, 2001; Rizzo, Anderson, Dawson, Myers, & Ball, 2000) en dat zowel het visuele als het visueel-ruimtelijke kortetermijngeheugen is aangedaan bij mensen met de ziekte van Alzheimer (Alescio-Lautier et al., 2007). Wat betreft motoriek toonden Bellgrove et al. (1996) aan dat patiënten met een Alzheimer dementie langzamer en minder efficiënt bewegingen maken, zelfs wanneer gecontroleerd werd voor planningsproblemen. De auteurs stelden dat dit wijst op problematiek op het gebied van motorische coördinatie. Het moge duidelijk zijn dat problemen op het gebied van de visuele informatieverwerking, het visuele en visueel-ruimtelijke kortetermijngeheugen en de motorische coördinatie van invloed kunnen zijn op het effect van de observatie- en guidancetraining.

Mogelijk is het effect van een trainingsmethode afhankelijk van het individuele neurocognitieve profiel en heeft de guidancetraining meer effect bij de ene participant en de observatietraining meer effect bij de andere participant. Kijkend naar de individuele prestaties van de Alzheimerpatiënten in figuur 6 t/m 9 in Bijlage V valt op dat er op individueel niveau geen grote verschillen zijn tussen beide trainingen. Desalniettemin is het een gemis dat er niet gekeken kan worden naar een eventuele samenhang tussen de prestaties op beide trainingen en prestaties op neuropsychologische taken.

Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is om naast de experimentele taken ook enkele neuropsychologische taken af te nemen. Om de visueel-ruimtelijke waarneming in kaart te brengen zouden bijvoorbeeld subtesten van de testbatterij Visuele Perceptie van Object en Ruimte (Deelman et al., 2004) afgenomen kunnen worden. Daarnaast lijkt het zinvol de Corsi Blokken test af te nemen als graadmeter voor de visueel-ruimtelijke aandachtsspanne (Eling et al., 2003). Het motorische kortetermijngeheugen kan in kaart gebracht worden met een onderzoeksparadigma van Adams en Dijkstra (1966), waarbij de participant geblinddoekt vanaf een startpunt naar een targetpositie wordt geleid en hij later deze beweging nogmaals (vanaf het startpunt) dient te reproduceren. Daarnaast is het zinvol om de aandacht (bijvoorbeeld met de Trailmaking Test en/of Stroop Kleur Woord Test) en het leervermogen (bijvoorbeeld met 8-Woordentest en/of Visuele Associatie Test) nader te onderzoeken. Uiteraard dient men bij de samenstelling van de neuropsychologische testbatterij rekening te houden met de belastbaarheid van de participanten. Wanneer het huidig onderzoek uitgebreid zou worden met (een aantal van) de hierboven beschreven neuropsychologische testen is het noodzakelijk het onderzoek te verspreiden over meerdere

dagdelen. Een nadeel hiervan is dat dit de kans op uitvallers mogelijk vergroot, hetgeen de haalbaarheid van de studie reduceert.

Een opmerking van geheel andere aard dient geplaatst te worden bij de wijze van data-analyse. Bij de data-analyse van beide trainingen is ervoor gekozen te werken met gemiddelde goedscores gebaseerd op de vijf herhalingen binnen een testblok. Dit brengt een aantal nadelen met zich mee. Ten eerste is het mogelijk dat de gemiddelde goedscore over de vijf herhalingen lager uitvalt dan de gemiddelde goedscore gebaseerd op slechts de eerste herhaling. Dit omdat, met name bij de Alzheimerpatiënten, gemaakte fouten kunnen gaan interfereren met het te leren patroon (Deelman et al., 2004). Het is mogelijk dat de kans op interferentie groter is bij vijf herhalingen dan bij slechts één herhaling. Tevens zou men kunnen opperen dat de score die behaald wordt bij de vijfde herhaling meer zegt over de consistentie van de prestatie en de score die behaald wordt bij de eerste herhaling meer over het leereffect. Echter, gezien de wijze van data-analyse kunnen de gemiddelde goedscores niet gebruikt worden voor het bepalen van de consistentie, dit zal nader uitgelegd worden in de volgende alinea. Een voordeel van het gebruik van de gemiddelde goedscore gebaseerd op vijf herhalingen is dat er minder ruimte is voor toevalsbevindingen. Terwijl het mogelijk is dat een participant eenmaal toevallig een juiste verbinding maakt is het minder aannemelijk dat dit tweemaal, laat staan vijfmaal achter elkaar gebeurt. Een tweede voordeel is dat wanneer de participant een fout maakt bij de eerste herhaling hij de gelegenheid krijgt deze fout recht te zetten bij de volgende herhalingen. Ofschoon beide maten voor- en nadelen met zich meebrengen wegen de voordelen, en dan met name de kleinere kans op toevalsbevindingen, van de gemiddelde goedscore over vijf herhalingen zwaarder dan de nadelen. Daarnaast blijkt uit een exploratieve data-analyse dat het baseren van de gemiddelde goedscore op de eerste herhaling vergelijkbare resultaten oplevert als het baseren van de gemiddelde goedscore op het totaal van vijf herhalingen.

Een uitdaging voor vervolgonderzoek ligt in de hoek van de data-analyse. Bij het huidige onderzoek was het niet mogelijk op kwantitatieve wijze naar de consistentie van de prestaties te kijken. De goedscores die gegenereerd werden zeiden enkel iets over het aantal juiste verbindingen. Het was niet mogelijk hieruit af te lezen of een participant consistent dezelfde verbindingen maakt. Met name bij de Alzheimerpatiënten kwam het voor dat er punten behaald werden voor verschillende verbindingen, die wisselend terug gezien werden binnen de vijf herhalingen. Alleen kijken naar het aantal punten zegt derhalve niets over de consistentie, men zou dan ook moeten kijken op basis van welke verbindingen men deze punten behaald. Wellicht is het mogelijk om bij vervolgonderzoek tevens gebruik te maken van software die aangeeft in hoeverre de gereproduceerde patronen van elkaar afwijken binnen een blok. De mate van afwijking geeft dan de mate van consistentie weer.

Interessant zou zijn te onderzoeken in hoeverre de consistentie toeneemt gedurende de verschillende testblokken.

Naast een aantal zwakke punten kende de huidige studie ook sterke punten. De insteek om vanuit de leertheorie een nieuwe trainingsmethode te ontwikkelen voor Alzheimerpatiënten is vernieuwend en kan mogelijk in de toekomst tot mooie resultaten leiden. Ofschoon bij het huidige onderzoek de beide trainingsmethoden geen klinisch relevante effecten laten zien wil dit niet zeggen dat ze in het geheel niet bruikbaar zijn. Het toepassen van de observatie- en guidancetraining bij Alzheimerpatiënten bleek haalbaar te zijn; instructies werden voldoende begrepen en beide trainingen werden niet als te belastend ervaren. Toekomstig onderzoek zal uit moeten wijzen of (één van) beide trainingsmethoden van waarde zijn bij de behandeling van Alzheimerpatiënten.

Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is om uit te gaan van het 'errorless learning'-principe en te werken met het geven van tussentijdse sturing en feedback. Mogelijk worden dan wel (klinisch relevante) effecten gevonden van de guidance- en of observatietraining bij Alzheimerpatiënten.

Tot slot is het wellicht interessant om bij vervolgonderzoek een vergelijking te maken met overige trainingsmethoden. Hierbij kan onder andere gedacht worden aan 'verbal pretraining', waarbij men voorafgaand aan de daadwerkelijke training geconfronteerd wordt met (gedeelten van) het te leren materiaal en hier een verbale respons aan gaat verbinden, of 'mental practice', waarbij men zich een mentale voorstelling maakt van de uit te voeren handeling zonder een overte respons te laten zien (Schmidt, 1998). Uiteraard zijn dit slechts enkele voorbeelden van trainingsmethoden. Waar het om gaat is dat wanneer een vergelijking met andere trainingsmethoden gemaakt wordt, men meer kan zeggen over effectiviteit van een training in relatie tot andere trainingsmethoden.

Referenties

- Adams, J.A., & Dijkstra, S. (1966). Short-term memory for motor responses. *Journal of Experimental Psychology*, 7, 314-318.
- Alescio-Lautier, B., Michel, B.F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of Attention. *Neuropsychologica*, 45, 1948-1960.
- Ashcraft, M.H. (2002). *Cognition* (3rd ed.) New Jersey: Prentice-Hall Inc.
- Atiya, M.K., Hyman, B.T., Albert, M.S., & Killiany, R. (2003). Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer's disease: A review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17, 177-195.
- Becker, M., Andel, R., Rohrer, L., & Banks, S.M. (2006). The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20 (3), 147-152.
- Bellgrove, M.A., Phillips, J.G., Bradshaw, J.L., Hall, K.A., Presnell, I., & Hecht, H. (1997). Response programming in dementia of the Alzheimer type: A kinematic analysis. *Neuropsychologia*, 35 (3), 229-240.
- Blake, R., & Sekuler, R. (2006). *Perception* (5th e.d.) Singapore: McGraw-Hill.
- Blennow, K., de Leon, M.J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's Disease. *Lancet*, 368, 387-403.
- Deelman, B., Eling, P., De Haan, E., & Van Zomeren, E. (2004) *Klinische neuropsychologie*. (6^e ed.) Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- De Jong, W.P., Hulstijn, W., Kosterman, B.J.M., & Smits-Engelsman, B.C.M. (1996). OASIS software and its application in experimental handwriting research. In M.L. Simner, C.G., Leedham, & A.J.W.M. Thomassen (Eds.), *Handwriting and drawing research: Basic and applied issues* (pp. 429-440). Amsterdam: IOS Press.

- De Vreese, .L. P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: A review of progress. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*, 794-809.
- Dick, M.B., Shankle, R.W., Beth, R.E., Dick-Muehlke, C., Cotman, C.W., & Kean, M-L (1996). Acquisition and long-term retention of a gross motor skill in Alzheimer's disease patients under constant and varied practice conditions. *Journal of Neurology*, *51B(2)*, 103-111.
- Eling, P., de Haan, E., Hijman, R., & Schmand, B. (2003). *Cognitieve neuropsychiatrie*. Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- Farina, E., Fioravanti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Alberoni, M., Pomati, S., Pinardi, G., Pignatti, R., Mariani, C. (2002). Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *105*, 365-371.
- Farina, E., Mantovani, F., Fioravanti, R., Pignatti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Olivotto, F., Alberoni, M., Mariani, C., & Nemni, R. (2006). Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one? *Aging & Mental Health*, *10* (3), 211-218.
- Fewster, P.H., Griffin-Brooks, S., MacGregor, J., Ojalvo-Rose, E., & Ball, M.J. (1991). A topographical pathway by which histopathological lesions disseminate through the brain of patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *2* (3), 121-132.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Forchetti, C.M. (2005). Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: Implications of recent pharmacologic studies. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, *7* (4), 155-161.
- Förstl, H., & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *249*, 288-290

- Gabrieli, J.D.E. (1996). Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93 (24), 13534-13540.
- Gosche, K.M., Mortimer, J.A., Smith, C.D., Markesberry, W.R., Snowdon, D.A. (2002). Hippocampal volume as index of Alzheimer neuropathology. Findings from the Nun Study. *Neurology*, 58, 1476-1482.
- Grosse, D.A., Gilley, D.W., & Wilson, R.S. (1991). Episodic and semantic memory in early versus late onset Alzheimer's disease. *Brain and language*, 41, 531-537.
- Hardy, J., & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to the therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Jonker, C., Verhey, F.R.J., & Slaets, J.P.J. (2001). *Alzheimer en andere vormen van dementie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Knopman, D.S., Nissen, M.J. (1987). Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 37, 784-788.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (2005). *Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie*. Alpen a.d. Rijn: Van Zuiden Communications B.V.
- Lekeu, F., Wojtasik, V., Van der Linden, M., & Salmon, E. (2002). Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurologica Belgica*, 102, 114-121.
- Liu, J., Cramer, S.C., & Reinkensmeyer, D.J. (2006). Learning to perform a new movement with robotic assistance: comparison of haptic guidance and visual demonstration. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 20 (3).
- McKahn, 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

- Meguro, K., Shimada, M., Someya, K., Horikawa, A., & Yamadori, A. (2001). Hemispatial visual-searching impairment correlated with decreased contralateral parietal blood flow in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14 (4), 213-218.
- Morrison, J.H., & Hof, P.R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, 278, 412-419.
- Neary, D. (1999). Classification of dementias. *Reviews in Clinical Gerontology*, 9, 55-64.
- Neath, I., & Surprenant, A.M. (2003). *Human memory*. (2nd ed.) Belmont: Wadsworth.
- Ngandu, T., Von Strauss, E., Helkala, E.L., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2007). Education and dementia. What lies behind the association? *Neurology*, 69, 1442-1450.
- Ponds, R., & Verhey, F. (2005) *Zorgwijzer geheugen*. Den Haag: Smiet Offset b.v.
- Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F., Scheltens, Ph., Vellas, B., & Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 714-718.
- Richards, S.S., & Hugh, C.H. (2007). Diagnosis, management, and treatment of Alzheimer Disease. A guide for the Internist. *Archives of Internal Medicine*, 159, 789-798.
- Rizzo, M., Anderson, S.W., Dawson, J., Myers, R., & Ball, K. (2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology*, 54 (10), 1954-1959.
- Rösler, A., Seifritz, E., Kräuchi, K., Spoerl, D., Brokuslaus, I., Proserpi, S., Gendre, A., Savaskan, E., & Hofmann, M. (2002). Skill learning in patients with moderate Alzheimer's disease: a prospective pilot-study of waltz-lessons. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 1155-1156.

- Sánchez, J.L., Rodríguez, M., & Carro, J. (2002). Influence of cognitive reserve on neuropsychologic functioning in Alzheimer's Disease Type Sporadic in Subjects of Spanish Nationality. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15, 113-122.
- Schmand, B., Lindeboom, J., & Van Harskamp, F. (1992). *De Nederlandse Leestest voor Volwassenen*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Schmidt, R.A. (1998). *Motor control and learning: A behavioral emphasis* (2nd ed.) Illinois: Human Kinetics Publishers, Inc.
- Schölzel-Dorenbos, C.J.M. (2005). Medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer. De klinische praktijk in Nederland. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 36, 122-126.
- Schultz, S.K. (2000). Dementia in the twenty-first century. *American Journal of Psychiatry*, 175 (5), 666-668.
- Selkoe, D.J. (1997). Alzheimer's disease: genotypes, phenotype, and treatments. *Science*, 275, 630-631.
- Smith, G., & Rush, B.K. (2006). Normal aging and mild cognitive impairment. In: D.K. Attix & K.A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric Neuropsychology: Assessment and Intervention* (pp.27-55). New York/London: The Guilford Press.
- Spaan, P.E.J., Raaijmakers, J.G.W., Jonker, C. (2003). Alzheimer's disease versus normal aging: a review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (2), 216-233.
- St. George-Hyslop, P.H. (2000). Piecing together Alzheimer's. *Scientific American*, 283 (6), 52-59.
- Takeda, A., Loveman, E., Clegg, A., Kirby, J., Picot, J. Payne, E., & Green, C. (2006). A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 21, 17-28.

- Thompson, R.F., & Kim, J.J. (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. *The Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 13438-13444.
- Thompson, P.M., Mega, M.S., Woods, R.P., Zoumalan, C.I., Lindshield, C.J., Blanton, R.E., Moussai, J., Holmes, C.J., Cummings, J.L., & Toga, A.W. (2001). Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cerebral Cortex*, 11, 1-16.
- Van der Aa, L. (2007). Het leren van praktische vaardigheden aan Alzheimerpatiënten. *Unpublished master thesis*, Radboud Universiteit Nijmegen, Nederland.
- Van Halteren- Van Tilborg, I.A.D.A., Hulstijn, W. (submitted). Implicit motor learning in patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. Differences in learning abilities of spatial and motor elements.
- Van Halteren- Van Tilborg, I.A.D.A., Scherder, E.J.A., & Hulstijn, W. (2007). Motor-skill learning in Alzheimer's disease: a review with an eye to the clinical practice. (in press *Neuropsychological Review*)
- Van Zantvoort, A.P.A. (2006). Impliciet en expliciet leren van een praktische vaardigheid bij ouderen met een Alzheimer dementie. *Unpublished master thesis*, Universiteit Maastricht, Nederland.
- Whitehead, A., Perdomo, C., Pratt, R.D., Birks, J., Wilcock, G.K., & Grimley Evans, J. (2004). Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 624-633.
- Williams, B.R., Nazarians, A., Gill, M.A. (2003). A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 25 (6), 1634-1653.
- Willingham, D.B., & Goedert-Eschmann, K. (1999). The relation between implicit and explicit learning: Evidence for parallel development. *Psychological Science*, 10 (6), 531-534.
- Wilson, R.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Albert, M.S., & Evans, D.A. (1999). Change in cognitive function in older persons from a community population. *Archives of Neurology*, 56, 1274-1279.

Zanetti, O., Zanieri, G., Di Giovanni, G., De Vreese, L.P., Pezzini, A., Metitieri, T., & Trabucchi, M. (2001). Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: a controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11 (3/4), 263-272.

Afbeelding titelpagina: <http://www.dddmag.com/biomarkers-alzheimers-disease.aspx>

Bijlage I Instructies patroonleertaken

Instructie oefentaak

U ziet zo dadelijk twee cirkels op het scherm. In één van deze cirkels verschijnt zo meteen een rode stip. Wanneer u de pen op het vel papier zet verschijnt er een blauwe stip. U moet deze blauwe stip met de pen naar de rode stip toe bewegen. We gaan nu eerst oefenen. Plaats de pen op het papier.

Start oefentaak

Als u de pen over het papier beweegt, ziet u de blauwe stip over het scherm bewegen. Beweeg de blauwe stip nu naar de rode stip toe. Als u op de rode stip staat hoort u een piep. De rode stip gaat dan weg en verschijnt dan in een andere cirkel. U moet nu naar die cirkel toe bewegen. Als u goed in de cirkel staat hoort u een piep. Als u erdoorheen gaat of als u er niet voor minimaal $\frac{3}{4}$ in staat blijft de rode stip staan. Als u het goed doet hoort u een piep en gaat de rode stip weg.

Complimenteren/corrigeren

Indien nodig instructie herhaling totdat de taak goed begrepen is.
Eventueel oefentaak opnieuw afnemen.

Instructie patroonleertaak: impliciete conditie

De volgende taak lijkt erg veel op de taak die u zojuist heeft gedaan. Op het scherm verschijnen nu negen cirkels. In een van deze cirkels verschijnt een rode stip. Beweeg weer zo snel mogelijk naar de rode stip toe. Als u door de cirkel heen beweegt of er niet minimaal voor $\frac{3}{4}$ in staat blijft de rode stip staan. Als u het goed doet hoort u een piep en gaat de stip weg. Vervolgens verschijnt de rode stip weer in een andere cirkel, beweeg dan weer zo snel mogelijk naar de rode stip etc. Dit blijft u telkens zo doen. Probeer u zo snel mogelijk te werken zonder fouten te maken. Heeft u nog vragen? Plaats de pen op het papier. Begint u maar.

Instructie patroonleertaak: impliciete conditie na blok 6

Is u tijdens de afname van deze taak iets opgevallen? Tijdens het allerlaatste blok en tijdens een groot deel van de rest van de taak was de volgorde waarin de rode stippen op het scherm verschenen hetzelfde. Er was dus sprake van een vaste volgorde waarin de rode stippen in de cirkels verschenen.

U ziet zo meteen op het scherm weer de negen cirkels staan, ditmaal verschijnt er geen rode stip in de cirkels. Zoals ik net al zei was de volgorde waarin de rode stippen op het scherm verschenen telkens hetzelfde. U mag nu proberen deze volgorde te herhalen door in die volgorde met de pen naar de cirkels toe te bewegen. Wanneer u geen vaste volgorde heeft opgemerkt mag u alsnog op uw gevoel proberen de volgorde te herhalen door met de pen naar de cirkels toe te bewegen. Het is weer belangrijk dat u met de pen goed op de cirkels gaat staan. Als u het goed doet hoor u een piep. Probeer u het maar.

Instructie patroonleertaak: observatie conditie

De volgende taak lijkt erg op de taak die u al eerder heeft gedaan. Op het scherm ziet u weer negen cirkels waar telkens een rode stip in verschijnt. De volgorde waarin de rode stip in de cirkels verschijnt is telkens hetzelfde. Let op: de volgorde is anders dan in de voorgaande taak. Allereerst krijgt u zo meteen deze volgorde twee keer achter elkaar te zien. Daarna zal ik deze vaste volgorde nog een paar keer voordoen. Let u goed op.

U heeft de vaste volgorde nu een paar keer kunnen zien, nu gaan we kijken wat u nog weet van deze volgorde. Probeer u dezelfde volgorde maar te herhalen door met de pen naar de cirkels toe te bewegen in de volgorde waarvan u denkt dat deze juist is.

Het is weer belangrijk dat u met de pen goed op de cirkels gaat staan. Als u het goed doet hoor u een piep. Begint u maar.

Ik ga nu nog een paar keer de volgorde laten zien, let u goed op.

We gaan nu kijken wat u onthouden heeft van deze volgorde. Probeer u dezelfde volgorde maar te herhalen door met de pen naar de cirkels toe te bewegen in de volgorde waarvan u denkt dat deze juist is. (2x)

Instructie patroonleertaak: guidance conditie

De volgende taak lijkt erg op de taak die u al eerder heeft gedaan. Op het scherm ziet u weer negen cirkels waar telkens een rode stip in verschijnt. De volgorde waarin de rode stip in de cirkels verschijnt is telkens hetzelfde. Let op: deze volgorde is anders dan in de voorgaande taak. Allereerst krijgt u zo meteen deze volgorde twee keer achter elkaar te zien. Daarna zullen we samen de taak een aantal keer doorlopen. Ik zal daarbij uw hand vastpakken en u begeleiden. U hoeft zelf geen bewegingen te maken, laat u maar leiden. Op deze manier zullen we de taak een aantal keer doorlopen.

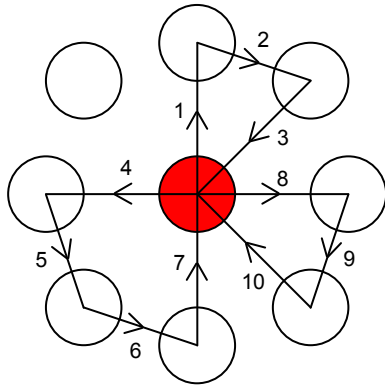
Wij hebben samen de volgorde een aantal keer geoefend, nu gaan we kijken wat u nog weet van deze volgorde. Probeer u dezelfde volgorde maar te herhalen door met de pen naar de cirkels toe te bewegen in de volgorde waarvan u denkt dat deze juist is.

Het is weer belangrijk dat u met de pen goed op de cirkels gaat staan. Als u het goed doet hoor u een piep. Begint u maar.

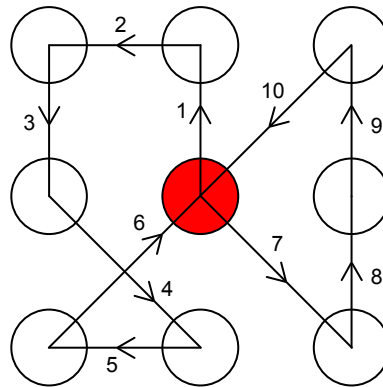
We gaan nu nog een paar keer samen de volgorde doorlopen. Ik zal daarbij uw hand vastpakken en u begeleiden. U hoeft zelf geen bewegingen te maken, laat u maar leiden.

We gaan nu kijken wat u onthouden heeft van deze volgorde. Probeer u dezelfde volgorde maar te herhalen door met de pen naar de cirkels toe te bewegen in de volgorde waarvan u denkt dat deze juist is. (2x)

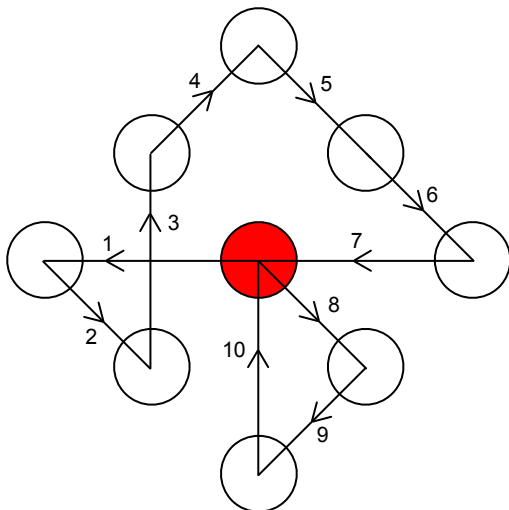
Bijlage II Sequenties patroonleertaken



Figuur 1. Vaste sequentie horende bij de impliciete patroonleertaak, waarbij de doelen geplaatst zijn in een cirkel.



Figuur 2. Vaste sequentie horende bij de trainingsconditie van de patroonleertaak, waarbij de doelen geplaatst zijn in een vierkant.



Figuur 3. Vaste sequentie horende bij de trainingsconditie van de patroonleertaak, waarbij de doelen geplaatst zijn in een ruit.

Bijlage III Resultaten statistische analyses

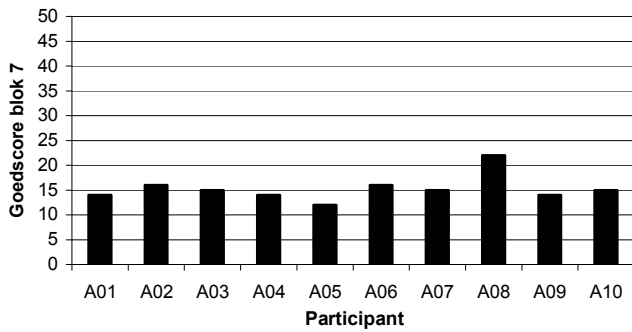
Tabel 1. Resultaten MANOVA repeated measures analyse van de impliciete patroonleertaak. De afhankelijke variabelen zijn de Reactietijd (RT), de Bewegingstijd (BT) en het percentage gemaakte fouten. * = significant bij $\alpha = .05$. ** = significant bij $\alpha = .01$.

Afhankelijke variabele	Factor	F	Hypothese df	Error df	p
RT (blok 4-5)	Groep	9.348	1	18	.007**
	Blok	5.068	1	18	.037*
	Blok * Groep	.132	1	18	.721
BT (blok 4-5)	Groep	1.896	1	18	.185
	Blok	.560	1	18	.464
	Blok * Groep	1.006	1	18	.329
% Fout (blok 4-5)	Groep	.102	1	18	.753
	Blok	1.366	1	18	.258
	Blok * Groep	.658	1	18	.428

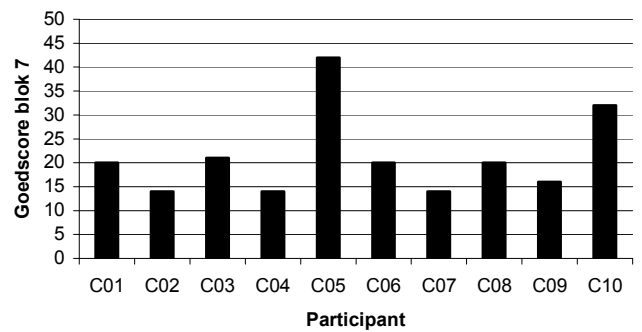
Tabel 2. Resultaten MANOVA repeated measures analyse van de guidance- en observatietraining van de patroonleertaak. De afhankelijke variabele is de gemiddelde goedscore. * = significant bij $\alpha = .05$. ** = significant bij $\alpha = .01$.

Factor	F	Hypothese df	Error df	p
Groep	86.711	1	18	< .001**
Training	.667	1	18	.425
Testblok	5.870	2	17	.012*
Testblok * Groep	1.752	2	17	.203
Training * Groep	.002	1	18	.962
Training * Testblok	4.844	2	17	.022*
Training * Testblok * Groep	2.569	2	17	.106

Bijlage IV Individuele prestaties impliciete patroonleertaak

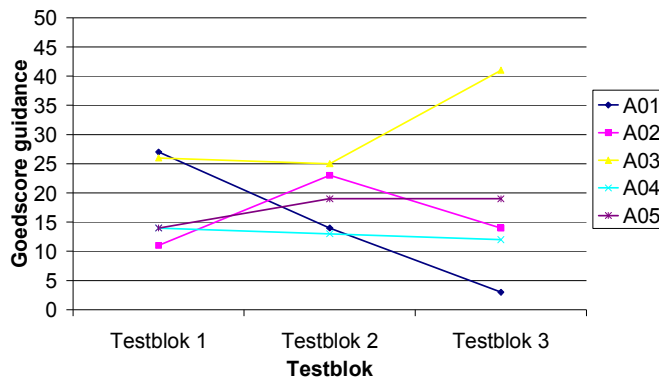


Figuur 4. *Individuele goedscore blok 7 per participant (Alzheimerpatiënten).*

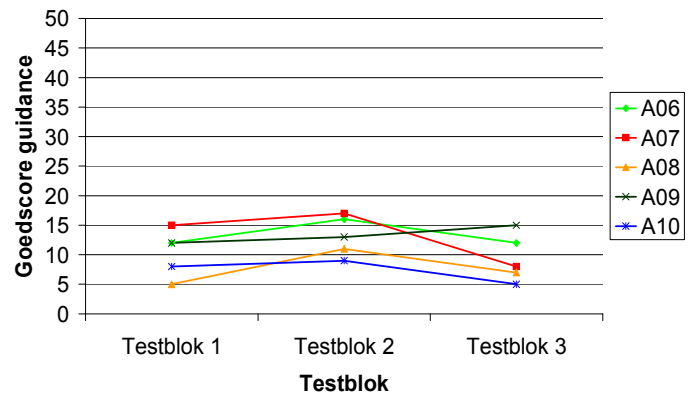


Figuur 5. *Individuele goedscore blok 7 per participant (controlepersonen).*

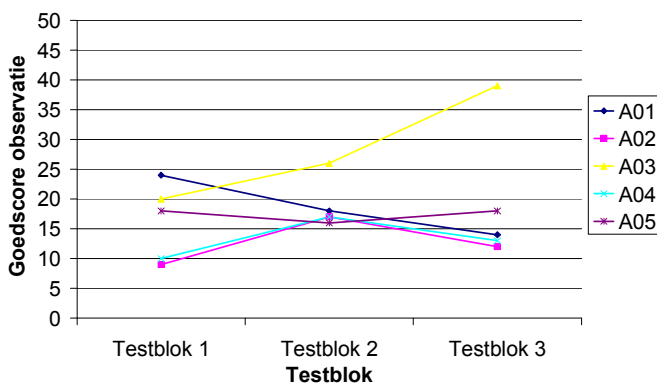
Bijlage V Individuele prestaties guidance- en observatietraining



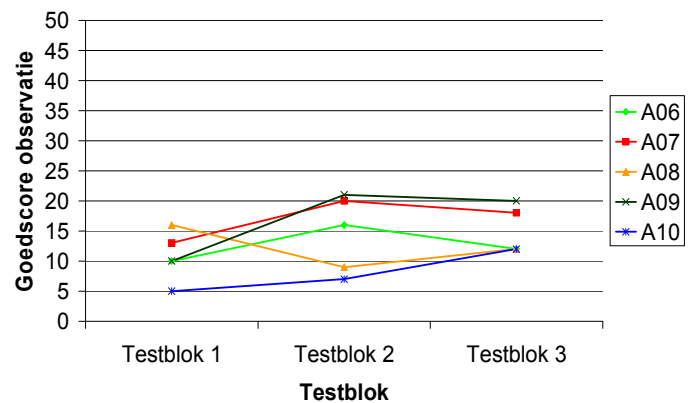
Figuur 6. Individuele goedscore guidancetraining per testblok voor participant één tot en met vijf van de Alzheimerpatiënten.



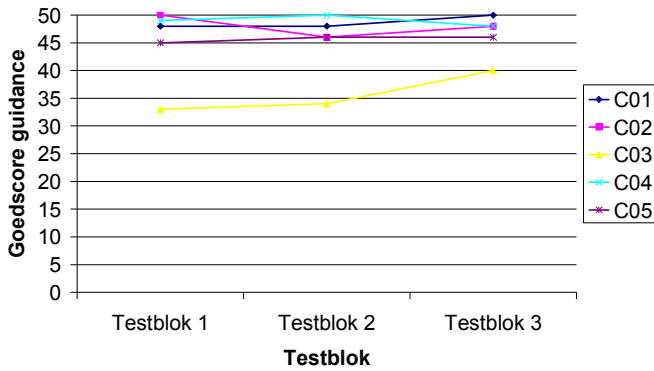
Figuur 7. Individuele goedscore guidancetraining per testblok voor participant zes tot en met tien van de Alzheimerpatiënten.



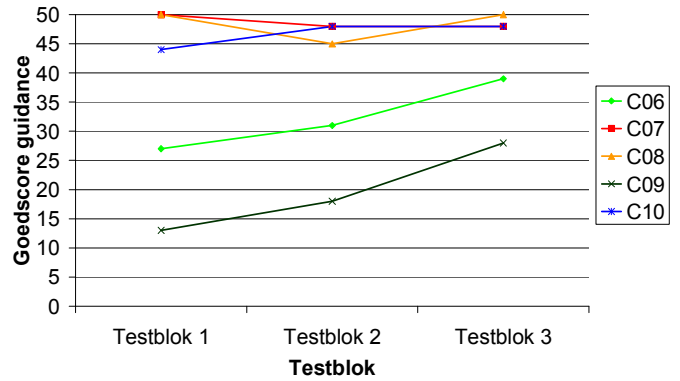
Figuur 8. Individuele goedscore observatietraining per testblok voor participant één tot en met vijf van de Alzheimerpatiënten.



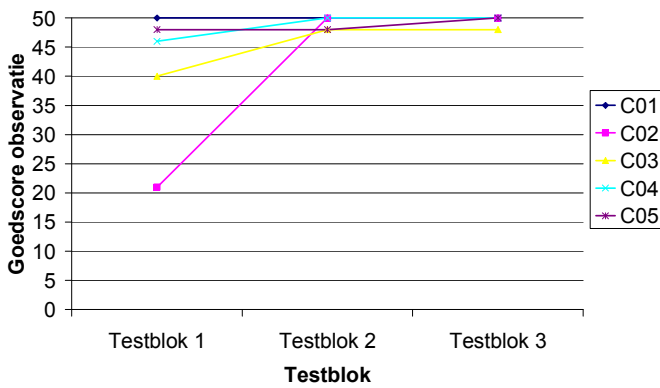
Figuur 9. Individuele goedscore observatietraining per testblok voor participant zes tot en met tien van de Alzheimerpatiënten.



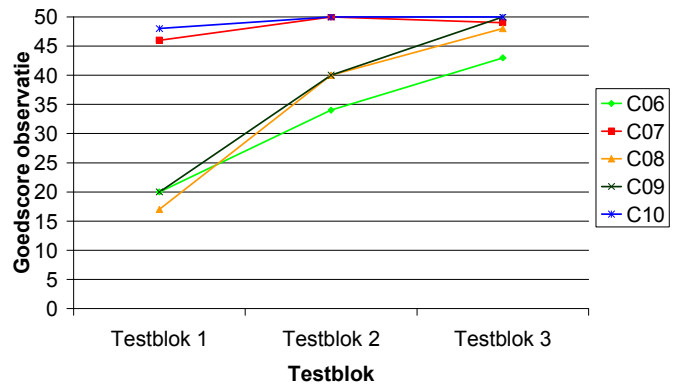
Figuur 10. *Individuele goedscore guidancetraining per testblok voor participant één tot en met vijf van de controlegroep.*



Figuur 11. *Individuele goedscore guidancetraining per testblok voor participant zes tot en met tien van de controlegroep.*



Figuur 12. *Individuele goedscore observatietraining per testblok voor participant één tot en met vijf van de controlegroep.*



Figuur 13. *Individuele goedscore observatietraining per testblok voor participant zes tot en met tien van de controlegroep.*