

# Vroegdiagnostiek van dementie: de bijdrage van verschillende geheugencomponenten

Pauline Spaan<sup>1</sup>

*Neuropraxis*, 07 (2003), p. 103-109

**In het kader van de toenemende vergrijzing in Nederland staat onderzoek naar verschillende aspecten van dementie volop in de belangstelling. Een van de opvallendste kenmerken van dementie wordt gevormd door geheugenproblemen. Ook bij normale veroudering uiten mensen vaak geheugenklachten. In het beginstadium van dementie is het verschil met bij de leeftijd behorende geheugenproblemen dan ook niet eenvoudig. Veel mensen maken zich ten onrechte ongerust of ze dement aan het worden zijn, terwijl bij mensen die de ziekte wel hebben deze relatief laat wordt vastgesteld.**

## Belang van vroegdiagnostiek

Het is bekend dat zowel ouderen als dementiepatiënten last hebben van een achteruitgang in het functioneren van hun geheugen. De geheugenstoornissen in een gevorderd stadium van dementie zijn veel ernstiger dan de geheugenproblemen waarmee mensen geconfronteerd worden naarmate ze ouder worden. In een beginstadium van dementie zijn de geheugenstoornissen echter minder ernstig en is het veel moeilijker om het onderscheid te maken met zuiver leeftijdsgerelateerde geheugenproblemen. Met name op zeer hoge leeftijd (80 jaar en ouder) zijn geheugenproblemen gebruikelijk — de effecten van veroudering eisen meer en meer hun tol — terwijl bij deze leeftijdsgroep dementie ook frequenter voorkomt (Ott et al., 1995).

Onderzoek naar wat de best onderscheidende factoren tussen normale veroudering en beginnende dementie zijn, lijkt dus niet eenvoudig maar is daarom niet minder belangrijk. De medicijnen die momenteel op de markt zijn en die het degeneratieve proces van dementie beogen te remmen (bv. Exelon), zijn namelijk alleen zinvol wanneer deze in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte worden toegediend. Ook wat betreft het tijdig kunnen inzetten van geschikte (psycho)sociale zorg en begeleiding is het van belang om de voorspellende en best onderscheidende factoren van dementie te onderzoeken.

## Diverse typen geheugentests

De huidige methoden van neuropsychologische diagnostiek van dementie binnen de klinische praktijk zijn voornamelijk gericht op het testen van het episodisch geheugen (de bewuste herinnering van persoonlijke en specifieke, aan tijd en plaats gebonden informatie). Deze geheugencomponent sluit ook aan bij de definiëring van de geheugenstoornissen die vereist zijn bij de diagnose dementie zoals gesteld wordt door de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (de DSM-IV; *American Psychiatric Association*, 1994). Het functioneren van het episodisch geheugen wordt in de klinisch-neuropsychologische diagnostiek vaak getest door patiënten rijtjes woorden te laten leren die ze vervolgens moeten reproduceren of moeten herkennen (zoals bij de Vijftien-Woordentest). Daarnaast wordt in de klinisch-neuropsychologische diagnostiek van dementie het functioneren van de taalvermogens getest, bijvoorbeeld door middel van het benoemen van plaatjes van objecten of categoriegebonden *fluency*-tests (waarin zo veel mogelijk woorden genoemd moeten worden die binnen een bepaalde categorie vallen). Eveneens worden tests afgenomen die stoornissen als apraxie, agnosie en executieve disfuncties kunnen vaststellen die bij dementie ook kunnen optreden (naast de op de voorgrond tredende geheugenstoornissen).

Binnen de experimentele geheugenpsychologie wordt echter onderscheid gemaakt tussen verschillende geheugencomponenten, waarvan het episodisch geheugen er één is. Dit terwijl in de klinisch-neuropsychologische praktijk 'geheugen' voornamelijk met behulp van episodische

---

<sup>1</sup> Mw. dr. P.E.J. Spaan, neuropsychologe, RIAGG Rijmond Zuid, Afd. Ouderen, Postbus 5250, 3008 AG Rotterdam en Universiteit van Amsterdam, FMG, Programmagroep Psychonomie, Roetersstraat 15, 1018 WB Amsterdam, pspaan@fmg.uva.nl.

geheugentests onderzocht wordt. Deze tests worden ook niet als zodanig betiteld: men spreekt simpelweg over 'geheugen', meestal wel opgesplitst in verbaal en visueel(spatieel) geheugen.

In experimenteel geheugenonderzoek is een gebruikelijke opsplitsing die tussen expliciet en impliciet geheugen (Schacter & Tulving, 1994). Deze opsplitsing heeft betrekking op bewust toegankelijke feitenkennis versus niet-bewust toegankelijke informatie en vaardigheden.

Binnen het expliciet geheugen worden het episodisch en het semantisch geheugen onderscheiden. Het semantisch geheugen betreft algemene kennis en wetenswaardigheden (inclusief ons mentaal lexicon) en staat los van tijd en plaats waarop deze verkregen is. Het semantisch geheugen houdt ook sterk verband met de taalstoornissen die bij dementie gevonden worden (zie hiervoor).

Het impliciet geheugen kan onderverdeeld worden in verschillende leerprocessen, zoals *priming* en procedureel geheugen. *Priming* houdt de verbetering van prestatie in met betrekking tot informatie die iemand eerder verwerkt heeft zonder naar deze eerdere informatieverwerking te hoeven verwijzen. Procedureel geheugen verwijst naar het aanleren van vaardigheden en houdt in dat er een geleidelijke verbetering op een taak optreedt als gevolg van een algemeen oefeneffect door de herhaaldelijke blootstelling aan items binnen de taak op zich. Het procedureel geheugen is ook deels gerelateerd aan de executieve functiestoornissen die vaak bij dementie gevonden worden (DSM-IV: het moeilijk kunnen omgaan met nieuwe taken).

Al deze geheugencomponenten weerspiegelen het functioneren van het langetermijngeheugen. Daarnaast valt het kortetermijn- of werkgeheugen te onderscheiden, waaronder een verbale en een visuospatiële component vallen (Baddeley & Hitch, 1974). Deze geheugencomponenten worden doorgaans onderzocht door de spanne te bepalen van de maximale hoeveelheid (verbale dan wel visuospatiële) informatie die beschikbaar gehouden kan worden voor direct gebruik.

## Diverse typen dementieonderzoek

Het beschreven model van geheugen staat veelal centraal bij experimenteel onderzoek naar de verschillen in het functioneren van het geheugen tussen dementiepatiënten (meestal patiënten met de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende vorm van dementie) en gezonde, niet-demente ouderen. Literatuuronderzoek laat zien dat Alzheimerpatiënten en controles niet alleen verschillen op tests die het episodisch geheugen meten, maar ook op tests die aspecten van het semantisch geheugen reflecteren, evenals op taken die *priming*-effecten meten (Spaan, Raaijmakers & Jonker, 2003).

Bijna alle experimentele geheugenonderzoeken bij Alzheimerpatiënten zijn echter cross-sectioneel van opzet en betreffen meestal patiënten die al in een gevorderd stadium van hun ziekte zijn. Bovendien worden doorgaans relatief jonge patiënten onderzocht (60-65 jaar) die hoog zijn opgeleid, hetgeen niet overeenkomt met de kenmerken van het merendeel van de patiënten die in de klinische praktijk neuropsychologisch onderzocht worden. Daar komt bij dat bij deze jonge en hoogopgeleide groep de effecten van veroudering minder op de voorgrond zullen treden, waardoor verschillen tussen niet-demente en demente ouderen gemakkelijker worden gevonden. Dit type onderzoek kan dus niet de meest gevoelige maat voor dementie aantonen.

Sommige studies hebben patiënten onderzocht die nog in het beginstadium van hun ziekte zijn en/of gekenmerkt worden door een relatief goed globaal cognitief functioneren (zoals bepaald door de *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975). De resultaten van dit type studies suggereren dat stoornissen van het semantisch geheugen al in een zeer vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer voorkomen (Hodges & Patterson, 1995; Sailor, Bramwell & Griesing, 1998; Spaan et al., 2003).

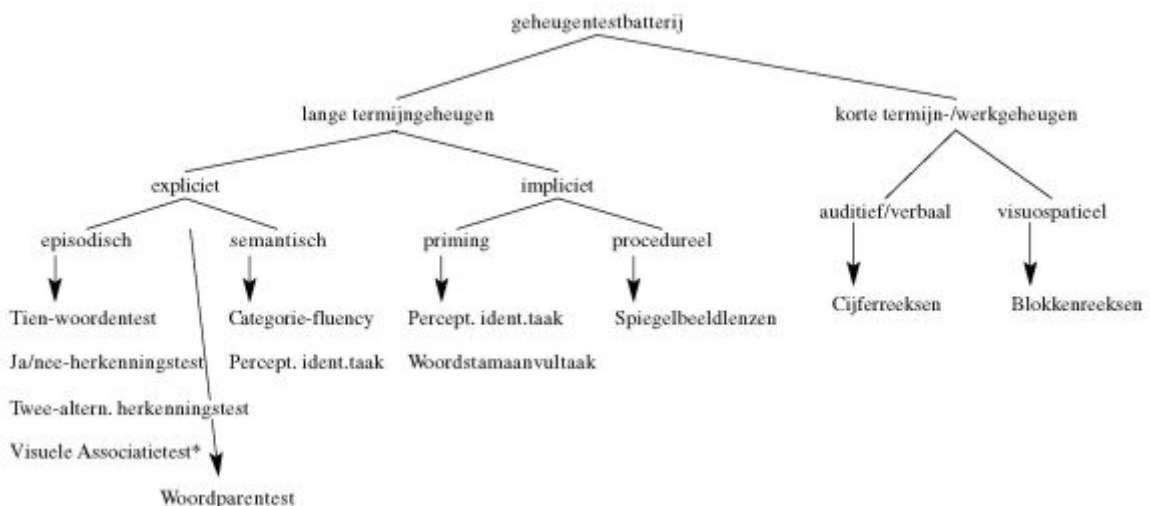
Andere onderzoeken zijn longitudinaal van opzet, waarbij een grote groep aanvankelijk niet-demente ouderen een batterij van neuropsychologische tests op verschillende meetmomenten wordt afgenomen. Na verloop van tijd heeft een aantal ouderen dementie ontwikkeld. Van deze mensen kunnen de prestaties achteraf vergeleken worden met die van de ouderen die geen dementie hebben ontwikkeld. Op deze manier is het mogelijk de prestaties van dementiepatiënten in een preklinisch stadium te onderzoeken. Dit type studies onderzoekt echter met name het functioneren van het episodisch geheugen, overeenkomstig de diagnostische methoden in de klinische praktijk.

De vooralsnog enige uitzondering betreft de studie van Weingartner, Kawas, Rawlings en Shapiro (1993), die een categoriegebonden *fluency*-test afnamen en daarbij (door middel van bestudering van antwoordprofielen) de integriteit van het semantisch geheugen onderzochten. Deze bleek tweeënhalf jaar voordat de ziekte gediagnosticeerd kon worden al stoornissen te vertonen.

## Opzet onderzoek

Beide hier beschreven bronnen van onderzoek hebben dus nadelen: klinisch onderzoek met betrekking tot het type tests dat afgenomen wordt en experimenteel onderzoek wat betreft de representativiteit van de steekproef van onderzochte patiënten. Relevante gegevens uit longitudinaal onderzoek — dat het mogelijk maakt om de prestaties van patiënten in kaart te brengen die zich in een preklinisch stadium van dementie bevinden — zijn vooralsnog schaars. Het onderzoek dat in dit artikel beschreven wordt, was gericht op het compenseren voor deze nadelen.

Dit onderzoek had tot doel het verschil tussen normale en pathologische geheugenstoornissen bij een groep van 147 aanvankelijk niet-demente ouderen in kaart te brengen (gemiddelde leeftijd 79.2 jaar (SD=8.1), 7.7 jaar opleiding (SD=2.6), 73 mannen en 74 vrouwen). De ouderen waren afkomstig uit een bevolkingsonderzoek (*Longitudinal Aging Study Amsterdam* van de Vrije Universiteit) en woonden (semi-)zelfstandig. Zij werden een eerste keer ( $T_1$ ) en twee jaar later een tweede keer ( $T_2$ ) in hun eigen huis getest met behulp van een op de Universiteit van Amsterdam ontwikkelde geheugenbatterij. Deze batterij beoogt het functioneren van de verschillende hiervoor besproken geheugensystemen te meten: expliciet geheugen (episodisch en semantisch geheugen), impliciet geheugen (*priming* en procedureel geheugen) en kortetermijn/werkgeheugen (verbaal en visuospatieel) (zie figuur 1 voor een overzicht van de afgenomen tests). Ten tijde van de tweede meting ( $T_2$ ) werd tevens een officiële diagnose ten aanzien van dementie gesteld (overeenkomstig de DSM-IV-criteria van dementie), zodat bekeken kon worden of de dement gebleken ouderen vooraf (op  $T_1$ ) herkend konden worden door een bepaald prestatiepatroon op de geheugenbatterij. De centrale vraag bij dit onderzoek was of andere dan episodische geheugencomponenten een bijdrage konden leveren aan de vroegdiagnostiek van dementie.



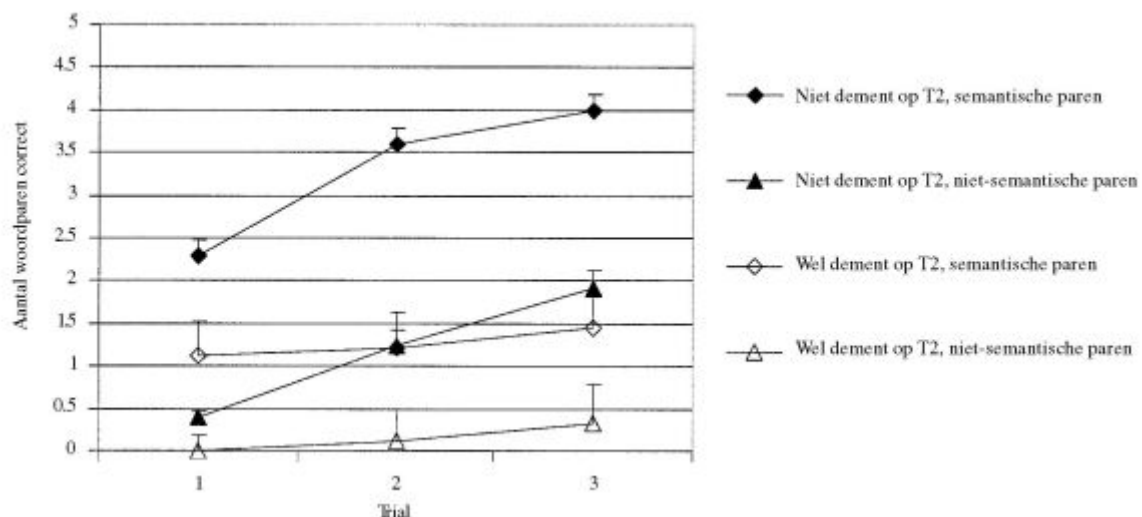
**Figuur 1** De verschillende componenten en bijbehorende subtests van de geheugentestbatterij. Universiteit van Amsterdam, 1998; \*Lindeboom et al., 2002.

## Predictie van dementie twee jaar vóór de diagnose

Bij de tweede meting ( $T_2$ ) werden tien ouderen als dement gediagnosticeerd. Deze groep onderscheidde zich twee jaar vóórdat de diagnose dementie werd gesteld ( $T_1$ ) het sterkst van de niet dement geworden ouderen door: zwakkere prestaties op de Visuele Associatietest, de Twee-alternatieven-herkenningstest (beide episodische geheugentests) en de *priming*-maat uit de Perceptuele Identificatietest en door een hogere leeftijd. Episodische geheugentests die een beroep doen op meer passieve ophaalprocessen (*cued recall* en herkenning) leken aldus bij de voorspelling van dementie, twee jaar van tevoren, een belangrijke rol te spelen. Een maat voor het impliciet geheugen verbeterde echter de voorspelling: bij de ouderen die twee jaar later dement bleken te zijn traden niet tot nauwelijks *priming*-effecten op. Dit in tegenstelling tot bij de ouderen die niet dement geworden waren. Het verband tussen een hoge leeftijd en dementie is als verwacht.

Er werden echter andere resultaten gevonden wanneer de analyses gericht werden op een subgroep van ouderen die op  $T_1$  tot de cognitief zwak functionerende ouderen gerekend werden<sup>2</sup> (de zogenaamde risicogroep voor dementie; 9 van de 10 op  $T_2$  demente ouderen waren ook uit deze subgroep afkomstig). Het dient opgemerkt te worden dat deze analyses relevanter zijn voor de situatie in de klinische praktijk. Voordat de cognitieve functies van een patiënt in de klinische praktijk onderzocht worden, wordt een cognitieve screeningstest zoals de MMSE afgenomen. Alleen de patiënten die een relatief lage score halen worden verder onderzocht.

Binnen deze subgroep van cognitief zwak functionerende ouderen werd het onderscheid tussen de twee jaar later dement gebleken ouderen en de niet-demente ouderen het beste gemaakt door de Woordparentest en wederom de *priming*-maat uit de Perceptuele Identificatietaak. De Woordparentest is een episodische geheugentest waarbij ook het semantisch geheugen een belangrijke rol speelt<sup>3</sup>. Op deze test worden de prestaties van de niet-demente ouderen gekenmerkt door een zich over de drie leertrials verbeterende reproductie van de woordparen, zowel bij de semantisch gerelateerde woordparen als bij de ongerelateerde paren. De op  $T_2$  demente ouderen laten daarentegen, twee jaar voordat hun diagnose werd gesteld, bij beide condities een platte leercurve zien (zie figuur 2). Daarnaast profiteren de niet-demente ouderen in grotere mate van de semantische relaties binnen het te leren materiaal dan de op  $T_2$  demente ouderen.

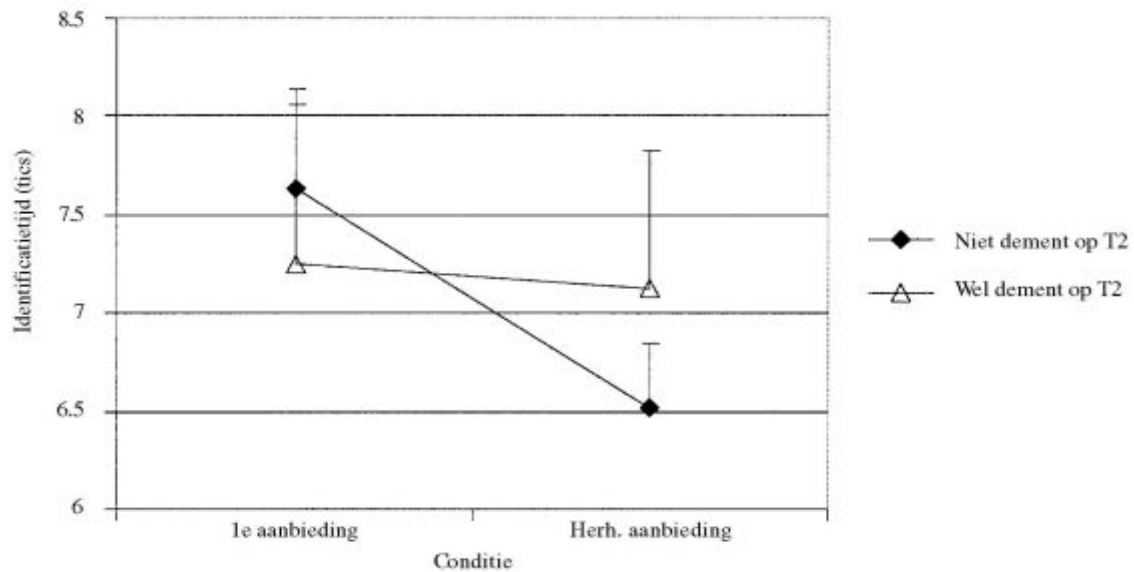


**Figuur 2** Prestatie op  $T_1$  op de Woordparentest door de subgroep cognitief zwak functionerende ouderen.

De tweede goede predictieve maat ten aanzien van dementie binnen de subgroep van cognitief zwak functionerende ouderen was de *priming*-maat uit de Perceptuele Identificatietaak. Analyse van de *priming*-effecten op deze taak toont dat de niet-demente ouderen wel van de herhaling van woorden profiteren en de op  $T_2$  demente ouderen duidelijk niet (zij laten geen *priming*-effect zien; zie figuur 3). Dit resultaat kon niet verklaard worden doordat de niet-demente ouderen aanvankelijk tragere identificatietijden lieten zien dan de op  $T_2$  demente ouderen en daardoor mogelijk meer gelegenheid zouden hebben om in snelheid te verbeteren bij herhaling van woorden.

<sup>2</sup> Drie MMSE scores, zoals bekend van het LASA onderzoek, werden bij deze indeling op  $T_1$  betrokken om groepsindeling op basis van een incidenteel zwakke prestatie te vermijden. De gehanteerde MMSE range was 21-25.

<sup>3</sup> De test bestond uit het leren, in drie trials via 'cued recall', van vijf semantisch gerelateerde woordparen (bv. pijp — sigaar) en vijf ongerelateerde woordparen (bv. nagel — boter).



**Figuur 3** Gemiddelde identificatietijden (in tics van 16 msec.) op  $T_1$  op de Perceptuele Identificatietaak door de subgroep cognitief zwak functionerende ouderen.

De Visuele Associatietest en de Twee-alternatieven-herkenningstest (beide op te vatten als zuivere episodische geheugentests) bleken niet gevoelig genoeg om te kunnen onderscheiden tussen cognitief zwak functionerende maar niet-demente ouderen en twee jaar later werkelijk demente ouderen. Deze tests zijn voor cognitief sterk functionerende ouderen relatief gemakkelijk, waardoor zij een groot prestatieverschil met preklinisch demente ouderen laten zien. De cognitief zwak functionerende maar niet-demente ouderen maken op deze tests echter meer fouten, waardoor het verschil met de preklinisch demente ouderen veel kleiner is.

De meest gevoelige maat bij de voorspelling van dementie bleek aldus het al dan niet kunnen profiteren van semantische relaties tussen woorden die geleerd moesten worden. Daarnaast bleek de onbewuste (impliciete) herinnering van eerder aangeboden woorden de voorspelling significant te verbeteren: ouderen in een preklinisch stadium van dementie hadden geen baat bij herhaling van materiaal.

### Differentiaaldiagnostiek van dementie ten tijde van de diagnose

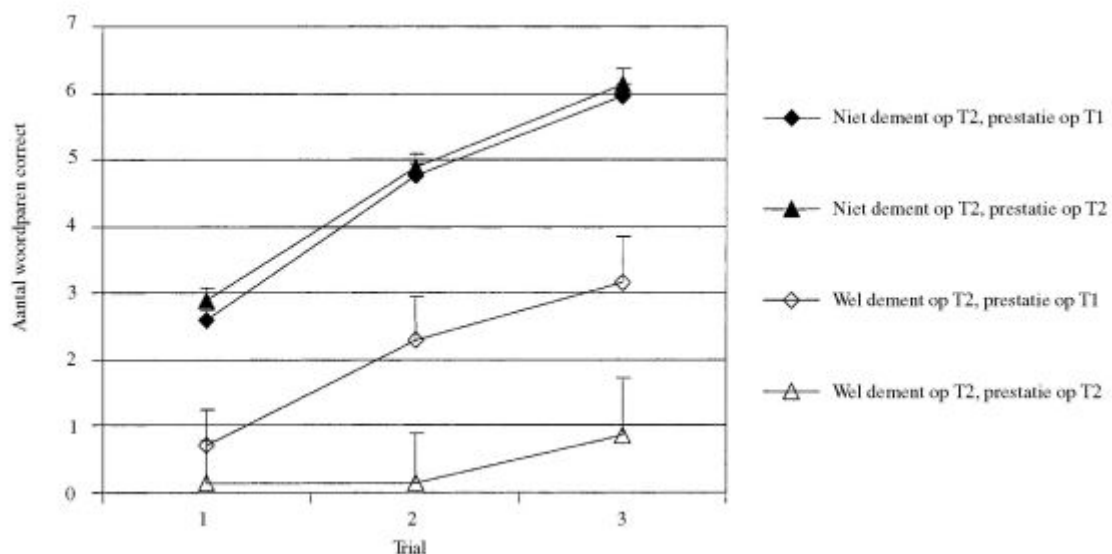
Naast de analyses om de best predictieve maten ten aanzien van dementie twee jaar vóór de diagnose te kunnen bepalen, werden analyses uitgevoerd om de best onderscheidende maten ten aanzien van dementie te kunnen bepalen op het moment dat de diagnose gesteld kon worden. Net als twee jaar vóór de diagnose ( $T_1$ ) bleek de Visuele Associatietest ook op  $T_2$  goed onderscheid te kunnen maken tussen demente en niet-demente ouderen. Deze test bleek wederom alléén goed onderscheidend te zijn binnen de totaalgroep van ouderen en niet binnen de meer homogene subgroep van cognitief zwak functionerende ouderen. Ook de Tien Woordentest bleek goed te differentiëren binnen de totaalgroep, terwijl de Ja/nee-herkenningstest en de *Categorie-fluency*-test het beste onderscheid maakten tussen demente en niet-demente ouderen binnen de subgroep van cognitief zwak functionerende ouderen.

De gestoorde *categorie-fluency*-prestatie bij demente ouderen in preklinisch en met name in klinisch stadium werd overigens gekenmerkt door een verminderd productieniveau van relatief ongebruikelijke (middenfrequente) exemplaren van de gegeven categorieën ('dieren' en 'beroepen'). De (pre)klinisch demente ouderen genereerden voornamelijk de meest voor de hand liggende (hoogfrequente) exemplaren, terwijl de niet-demente ouderen ook minder frequente exemplaren wisten te noemen, wat hun betere prestatie kon verklaren (replicatie Weingartner et al., 1993; Spaan, Raaijmakers & Jonker, submitted).

Het dient opgemerkt te worden dat de op  $T_2$  goed differentiërende tests (Visuele Associatietest, Tien Woordentest, Ja/nee-herkenningstest en *Categorie-fluency*-test) vaak worden afgenomen in de klinische praktijk bij dementie-diagnostisch onderzoek. Dit onderzoek bevestigt aldus de diagnostische waarde van deze maten op het moment dat dementie volgens de officiële klinische (DSM-IV) criteria

vastgesteld kan worden. De predictieve waarde van deze maten ten aanzien van dementie (zoals twee jaar later gediagnosticeerd) en de gevoeligheid binnen met name een subgroep van cognitief zwak functionerende ouderen is echter minder overtuigend.

Zo maakt bijvoorbeeld de Tien Woordentest geen goed onderscheid tussen preklinisch demente en niet-demente ouderen, terwijl deze test wél goed differentieert wanneer de diagnose dementie daadwerkelijk gesteld is. Zoals figuur 4 laat zien, vertonen de op  $T_2$  demente ouderen een relatief steile leercurve op  $T_1$  (het preklinisch stadium), vergelijkbaar met de leercurve op  $T_1$  en op  $T_2$  van de niet-demente ouderen. Op  $T_2$  is de leercurve van de inmiddels officieel demente ouderen nagenoeg plat. Deze prestatiepatronen op een *free recall*-taak van onderling ongerelateerde woorden worden inderdaad frequent gerapporteerd in de klinische praktijk bij onderzoek van dementiepatiënten, maar treden blijkbaar niet op in een preklinisch stadium van de ziekte. Er kan geconcludeerd worden dat bij dementie achteruitgang op *free recall* van ongestructureerde woordenlijsten (zoals bij de Tien Woordentest) later optreedt dan achteruitgang op *cued recall* van semantisch gerelateerde woorden (zoals bij de Woordparentest).



**Figuur 4** Prestatie op  $T_1$  en  $T_2$  op de Tien Woordentest door de op  $T_2$  geteste ouderen.

## Conclusies

Uit de resultaten van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat episodische geheugentests van belang waren bij de voorspelling van dementie. Andere dan puur episodische geheugencomponenten waren echter het gevoeligst voor dementie. Dit blijkt uit de prestaties op de Woordparentest (mede afhankelijk van het semantisch geheugen) en de *priming*-maat van de Perceptuele Identificatietask (een maat voor het impliciet geheugen). Het toevoegen van andere dan episodische geheugencomponenten verbetert tevens ons begrip van welke specifieke aspecten van zogenaamde episodische geheugentests het beste differentiëren tussen normale en pathologische veroudering.

Er kan geconcludeerd worden dat de semantische verwerking van te leren materiaal normaal functioneert bij niet-demente ouderen, zelfs wanneer zij gekenmerkt worden door een relatief zwak globaal cognitief functioneren. Ouderen in een preklinisch stadium van dementie hebben daarentegen nauwelijks voordeel van de inherente semantische structuur van materiaal dat ze moeten leren. Ook profiteren zij hier niet van wanneer dit materiaal meerdere keren wordt aangeboden. Dit geldt ook voor impliciete geheugentaken, waarbij er niet direct wordt verwezen naar het te herinneren materiaal en waardoor de *retrieval*-vereisten minimaal zijn.

In dit onderzoek is van veel kleinere verschillen tussen de demente groep en de niet-demente controles sprake dan bij veel experimentele studies, zoals hiervoor beschreven. De geteste ouderen zijn ouder (waardoor normale verouderingseffecten meer een rol spelen), ze zijn lager opgeleid en de demente groep is (op  $T_1$ ) nog maar in het allervroegste begin van de ziekte, waardoor verschillen met al dan niet cognitief zwak functionerende controles veel kleiner zijn. De sterk predictieve waarde en de

hoge mate van sensitiviteit van met name de Woordparentest kan daarom gezien worden als een belangrijke bevinding voor de vroegdiagnostiek van dementie.

Er kan geconcludeerd worden dat zwakke semantische verwerking van te leren informatie, zoals frequent gerapporteerd wordt bij Alzheimerpatiënten (Chertkow & Bub, 1990; Monti et al., 1996) ook al waarneembaar is bij ouderen die officieel nog niet dement zijn. Sailor et al. (1998) suggereren dat Alzheimerpatiënten een specifieke stoornis hebben in het evalueren van semantische relaties. Zij zouden niet langer in staat zijn om tussen twee gerelateerde concepten te discrimineren doordat de kennis over de eigenschappen die deze twee concepten onderscheiden, verloren is gegaan. Deze verklaring zou ook de aard van de prestaties van de preklinisch demente ouderen in dit onderzoek goed kunnen beschrijven. Deze bevindingen bieden belangrijke aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek naar de predictoren van dementie, waardoor de neuropsychologische diagnostiek van dementie kan verbeteren.

Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift *Early assessment of dementia: The contribution of different memory components*, verdedigd op 30 januari 2003 aan de Universiteit van Amsterdam. Promotoren waren prof. dr. J.G.W. Raaijmakers (programmagroep Psychonomie, UvA) en prof. dr. C. Jonker (faculteit Geneeskunde, VU).

## Literatuur

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In: G. A. Bower (ed.), *The psychology of learning and motivation*, Vol. 8. New York: Academic Press, pp. 47-89.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer type. What do various measures measure? *Brain*, 113, 397-417.
- Folstein, M.F., Folstein, S.F. & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Hodges, J.R. & Patterson, K.P. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441-459.
- Lindeboom, J., Schmand, B., Tulner, L., Walstra, G. & Jonker, C. (2002). Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 126-133.
- Monti, L.A., Gabrieli, J.D.E., Reminger, S.L., Rinaldi, J.A., Wilson, R.S. & Fleischman, D.A. (1996). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on conceptual implicit and explicit memory. *Neuropsychology*, 10(1), 101-112.
- Ott, A., Breteler, M.M.B., Van Harskamp, F., Claus, J.J., Van der Cammen, T.J.M., Grobbee, D.E. & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's Disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *British Medical Journal*, 310, 970-973.
- Sailor, K.M., Bramwell, A. & Griesing, T.A. (1998). Evidence for an impaired ability to determine semantic relations in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychology*, 12(4), 555-564.
- Schacter, D.L. & Tulving, E. (eds.). (1994). *Memory systems*. Cambridge: MIT Press.
- Spaan, P.E.J., Raaijmakers, J.G.W. & Jonker, C. (2003). Alzheimer's disease versus normal ageing: A review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25 (2), 216-233.
- Spaan, P.E.J., Raaijmakers, J.G.W. & Jonker, C. (submitted). The diagnostic value of various category fluency scores in (pre)clinically demented elderly subjects.
- Weingartner, H.J., Kawas, C., Rawlings, R. & Shapiro, M. (1993). Changes in semantic memory in early stage Alzheimer's disease patients. *The Gerontologist*, 33(5), 637-643.