

**Voorspellende Waarde van het Associatief Geheugen in aMCS-patiënten voor  
Neuropsychiatrische Symptomen en Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven**

Anouck Nugteren

Studentnummer: s3513459

Afdeling Psychologie, Rijksuniversiteit Groningen

PSB3E-BT15, Bachelor These

Eerste examiner: Dr. Rer. Nat. Stefanie Enriquez-Geppert

Tweede examiner: Dr. Mark Nieuwenstein

In samenwerking met: D. Jonkers (s4346165) & K. Krops (s4020219)

12 juli 2023

**Predictive Value of Associative Memory in aMCI Patients for Neuropsychiatric Symptoms,  
and Instrumental Activities of Daily Living**

**Abstract**

**Objective:** Reduction in associative memory (measured by remembering face-name combinations) is a sensitive measure for amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI), a precursor to Alzheimer's disease. aMCI patients with neuropsychiatric symptoms (NPS) show faster progression to Alzheimer's. Additionally, decline in Instrumental Activities of Daily Living (IADL) is a risk factor for progression from aMCI to Alzheimer. The aim of this study is to determine the predictive value of associative memory on NPS and IADL in aMCI patients.

**Method:** Forty-six participants (11 female, 35 male) with an average age of 72 years, recruited from the COGMAX study, were included in this research. Two simple regression analyses were conducted, with the associative memory as the dependent variable and NPS score and IADL as independent variables.

**Results:** The predictive value of associative memory is significant for / ( $\beta = -.375$ ,  $p = .023$ ) and not significant for IADL ( $\beta = -.023$ ,  $p = .278$ ).

**Discussion & Conclusion:** The power for simple regression analysis of associative memory on NPS is .384, and on IADL is .104. The power of associative memory on IADL is too low to draw a firm conclusion. In summary, associative memory has a significant negative relationship with NPS and no significant relationship with IADL. However, the power is small, so firm conclusions cannot be drawn.

*Keywords:* amnesic Mild Cognitive Impairment, Neuropsychiatric Symptoms, Instrumental Activities of Daily Living, Associative Memory

## Samenvatting

**Onderwerp:** Vermindering van het associatief geheugen (gemeten door gezicht-naam combinaties te onthouden) is een gevoelig meetinstrument voor amnestische Milde Cognitieve Stoornis (aMCS), een voorstadium van Alzheimer. aMCS patiënten met neuropsychiatrische symptomen (NPS) hebben een snellere progressie naar Alzheimer. Daarnaast is een achteruitgang in Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven (IADL) een risicofactor voor progressie van aMCS naar Alzheimer. Het doel van dit onderzoek is om de voorspellende waarde van het associatief geheugen op NPS en IADL in aMCS-patiënten te bepalen.

**Methode:** Aan dit onderzoek namen 46 deelnemers deel (11 vrouwelijk, 35 mannelijk) met een gemiddelde leeftijd van 72 jaar afkomstig uit het COGMAX-onderzoek. Twee enkelvoudige regressieanalyses zijn uitgevoerd met als afhankelijke variabele het associatief geheugen en als onafhankelijke variabelen NPS-score en IADL.

**Resultaten:** De voorspellende waarde van associatief geheugen is significant voor NPS ( $\beta = -.375$ ,  $p = .023$ ) en niet significant voor IADL ( $\beta = -.023$ ,  $p = .278$ ).

**Discussie & Conclusie:** De power voor enkelvoudige regressieanalyse van het associatief geheugen op NPS is .384 en op IADL is .104. De power van het associatief geheugen op IADL is te laag om een harde conclusie te kunnen trekken. Kortom, het associatief geheugen heeft een significante negatieve relatie met NPS en geen significante relatie met IADL, de power is echter klein dus kunnen er geen harde conclusies getrokken worden.

*Trefwoorden:* amnestische Milde Cognitieve Stoornis, Neuropsychiatrische Symptomen, Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven, Associatief Geheugen

## **Voorspellende Waarde van het Associatief Geheugen in aMCS-patiënten voor Neuropsychiatrische Symptomen en Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven**

### ***Dementie***

Sinds 1900 is de algemene levensverwachting wereldwijd meer dan verdubbeld en is momenteel hoger dan 70 jaar (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD, 2023). Deze groeiende levensverwachting gaat gepaard met een toename in leeftijd gerelateerde aandoeningen zoals Parkinson en dementie, waarbij dementie de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte is (Brown, 2015; Reeve et al., 2014; Tysnes & Storstein, 2017; Cao et al., 2020). In 2019 hadden wereldwijd ongeveer 57 miljoen mensen dementie en de voorspellingen zijn dat dit getal in 2050 maar liefst 152.8 miljoen zal zijn (Collaborators, 2022). De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) definieert dementie als het hebben van een significante achteruitgang van een voorgaand level in prestatie in een of meerdere cognitieve domeinen (perceptuele motor of sociale cognitie, taal, leren en geheugen en complexe aandacht), waarbij de cognitieve achteruitgang de onafhankelijkheid in alledaagse activiteiten belemmert (American Psychiatric Association, 2013). Activiteiten van het dagelijks leven zijn handelingen die nodig zijn om zelfstandig te kunnen wonen, zoals douchen/wassen, eten en aankleden (Guo, 2022). Dementie kan, aan de hand van de onderliggende pathologie, geclassificeerd worden in verschillende subtypes. Alzheimer, vasculaire dementie, Lewy body dementie en frontotemporale dementie zijn vier verschillende subtypes, waarbij Alzheimer in 60 – 70% van de gevallen voorkomt (Weller & Budson, 2018; Cao et al., 2020; Silva et al., 2019).

### ***Ziekte van Alzheimer***

Alzheimer is een progressieve ziekte, komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en heeft een insidieus begin, wat betekent dat patiënten met beginnende alzheimer pathologie vaak pas worden gediagnosticeerd als ze significante moeilijkheden beginnen te ondervinden als gevolg van de ziekte (Aisen et al., 2017; Cao et al., 2019; Podcasy & Epperson, 2016). Een kenmerkende pathologie van Alzheimer is de afzetting van B-amyloïde plaques en neurofibrillaire kluwens van hypergefosforyleerd tau-eiwit (Weller & Budson, 2018; Silva et al., 2019; DeTure & Dickson, 2019; Vega & Newhouse, 2014). Alzheimer begint met neurodegeneratie in de hippocampus en de entorhinale cortex, dit zijn gebieden die een cruciale rol spelen in geheugen en leervermogen en zijn betrokken bij de vorming, opslag en het ophalen van herinneringen (Vega & Newhouse, 2014; Rao et al., 2022). Dit leidt in Alzheimerpatiënten vaak tot problemen met het leren van nieuwe informatie en problemen in het geheugen, en kan teruggevonden worden in bijvoorbeeld moeilijkheden in het onthouden van recente gebeurtenissen en het herkennen van bekende gezichten (Rao et al., 2022; Cao et al., 2019). Bij vordering van de ziekte spreidt de neurodegeneratie zich uit naar andere delen van de hersenen, waaronder de limbische delen (Vega & Newhouse, 2014). De limbische delen zijn onder andere betrokken bij emoties, motivatie en gedrag, waardoor Alzheimerpatiënten veranderingen kunnen ervaren in hun stemming, gedrag en persoonlijkheid (Ismail et al., 2016). Alzheimer gaat dan ook vaak gepaard met de volgende Neuropsychiatrische Symptomen (NPS): apathie, agressie, prikkelbaarheid, impulsiviteit en depressie (Silva et al., 2019; Wise et al., 2019; Keszycki et al., 2019). In deze thesis wordt de nadruk gelegd op apathie, prikkelbaarheid en impulsiviteit, deze worden hieronder dan ook verder toegelicht.

Apathie is een klinisch syndroom waarbij er sprake is van een afname in activiteiten die zelf geïnitieerd en doelgericht zijn. Deze afname wordt niet veroorzaakt door motorische of

sensorische beperkingen of andere aandoeningen zoals drugsmisbruik of een bijkomende ziekte (Chong, 2020). Prikkelbaarheid wordt omschreven als een verhoogde gevoeligheid voor provocatie en verlies van zelfbeheersing (Deveney et al., 2019). Impulsiviteit wordt vaak omschreven als een neiging om snel en ongepland te handelen, zonder veel aandacht te schenken aan de mogelijke gevolgen voor zichzelf of anderen. Dit kan zowel worden veroorzaakt door interne als externe prikkels (Sakurai et al., 2020).

Alzheimer heeft een significante impact op het leven van de patiënt en de familie van de patiënt (Silva et al., 2019). Daarnaast worden de kosten in 2023 van Alzheimer en andere vormen van dementie door de Alzheimer Associatie geschat op €319 miljard (Alzheimer's Disease Facts and Figures," 2023). Als het mogelijk is om Alzheimer te verminderen, de symptomen te verhelpen of de ziekte te genezen, dan zou een groot deel van de dementerende geholpen worden. Hierbij is voorkomen beter dan genezen, dit maakt onderzoek naar Alzheimer en voorstadiën van Alzheimer erg interessant en belangrijk voor Alzheimerpatiënten, familie en naasten en de maatschappij.

### ***Vorstadia van de Ziekte van Alzheimer***

Milde Cognitieve Stoornis (MCS) wordt beschouwd als een voorstadium van Alzheimer. Het wordt gekenmerkt door een grotere subjectieve en objectieve achteruitgang in cognitie en functie dan verwacht wordt voor de betreffende leeftijd- en opleidingsgroep, zonder te voldoen aan de criteria voor de diagnose dementie (Vega & Newhouse, 2014).

MCS kan worden onderverdeeld in twee subtypen: amnestische MCS (aMCS) en niet-amnestische MCS (naMCS) (Vega & Newhouse, 2014). Bij aMCS ervaren patiënten onder andere geheugenproblemen, waaronder een vermindering in het anterograd, retrograd en semantisch geheugen (Csukly et al., 2016; Vega & Newhouse, 2014). Bovendien kunnen aMCS

patiënten ook een vermindering in andere cognitieve vaardigheden ervaren, zoals een vermindering in het executief functioneren en in cognitieve flexibiliteit (Csukly et al., 2016; Vega & Newhouse, 2014). In tegenstelling hiermee hebben naMCS-patiënten geen geheugenproblemen, maar ze ervaren wel achteruitgang in andere cognitieve domeinen, zoals het executief functioneren (Csukly et al., 2016; Vega & Newhouse, 2014). Bij aMCS-patiënten gaat de cognitieve achteruitgang gepaard met een significante vermindering van de corticale dikte, met name in de precuneus, entorhinal cortex, fusiform gyrus en de isthmus of cingulate gyrus (Csukly et al., 2016; Qin et al., 2020). Daarnaast is er ook sprake van een vermindering van het volume van de hippocampus en de amygdala, in vergelijking met een gezonde controlegroep (Csukly et al., 2016; Qin et al., 2020). In naMCS patiënten wordt ook een vermindering van de dikte van de cortex (met name de precuneus) aangetoond, maar deze vermindering is significant groter in aMCS patiënten (Csukly et al., 2016; Qin et al., 2020).

Naast MCS is er ook sprake van Subjectieve Cognitieve Aandoening (SCA). SCA verwijst naar zelf waargenomen cognitieve achteruitgang, in de afwezigheid van cognitieve stoornissen die niet opgemerkt kunnen worden met neuropsychologische tests en wordt gezien als een zeer vroeg stadium van MCS (Janssen et al., 2021; Lin et al., 2018). Het verloop van SCA is nog niet volledig duidelijk. Hoewel cognitieve vaardigheden kunnen terugkeren naar het oorspronkelijke niveau, verhoogt SCA het risico op het ontwikkelen van MCS (Lin et al., 2018; Van Harten et al., 2018; Mendonça et al., 2016). Individuen met SCA die ongerust zijn, een impact van hun klachten op het dagelijks leven aangeven en waarvan klachten door naasten opgemerkt worden, hebben het grootste risico op progressie naar MCS (Mendonça et al., 2016).

### ***Het Associatief Geheugen***

Het associatief geheugen maakt deel uit van het episodisch geheugen en is verantwoordelijk voor de verwerking en opslag van informatie over tijdelijk gedateerde gebeurtenissen en de temporeel-ruimtelijke relaties daartussen (Bayles et al., 2018). Het niet kunnen onthouden van de juiste naam bij een gezicht en vice versa is een veelvoorkomend probleem bij Alzheimerpatiënten (Horn et al., 2018). Flores-Vázquez et al. (2022) hebben onderzoek gedaan naar het onthouden van gezicht-naam combinaties in de drie volgende groepen: gezonde ouderen, ouderen met SCA en ouderen met aMCS. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat de aMCS groep significant minder goed scoorde op het onthouden van gezicht-naam combinaties dan de SCA en gezonde oudere groep. Daarnaast is gebleken dat het minder goed kunnen onthouden van gezicht-naam combinaties geassocieerd wordt met een hogere amyloïde en tau belasting (Rentz et al., 2011). Een vermindering in het associatief geheugen, gemeten door te kijken naar de vaardigheid om gezicht-naam combinaties te onthouden, is dus een sensitieve en betrouwbare manier om aan te tonen of iemand aMCS heeft of niet.

### ***Neuropsychiatrische Symptomen***

Zoals eerder genoemd ervaren Alzheimerpatiënten NPS (Silva et al., 2019; Wise et al., 2019; Keszycki et al., 2019). NPS komen ook voor in MCS-patiënten, 35 - 85% van MCS-patiënten ervaart namelijk NPS, waarbij depressie, prikkelbaarheid, apathie en impulsiviteit het vaakst voorkomen (Martin & Velayudhan, 2020, Wise et al., 2019; Flores-Vázquez et al., in press). Het ervaren van NPS, en dan met name apathie en prikkelbaarheid, laten vergelijkbare patronen zien in de verslechtering van het geheugen (Roberto et al., 2021). Daarnaast toont onderzoek aan dat 44.7% van MCS-patiënten een toename in prikkelbaarheid ervaart en tussen de 39.5% (uit klinisch gebaseerde studies) en 14.7% (uit populatie gebaseerde studies) van de



MCS-patiënten apathie ervaart (Zhang et al., 2012; Martin & Velayudhan, 2020). Deze verhoogde getallen in NPS zijn van belang, omdat aangetoond is dat MCS-patiënten die NPS ervaren sneller een progressie maken naar dementie dan MCS-patiënten zonder NPS (Mallo et al., 2020; Martin & Velayudhan, 2020; Wise et al., 2019). MCS-patiënten met apathie hebben namelijk een zeven keer zo grote kans om een progressie naar Alzheimer te maken dan MCS-patiënten zonder apathie (Palmer et al., 2010). Daarnaast is gevonden dat de progressie van MCS naar Alzheimer 1.5 keer vaker voorkwam in MCS-patiënten die agitatie, depressie, angst en prikkelbaarheid ervaren (Forrester et al., 2016).

De hoge mate van NPS in MCS-patiënten en de verhoogde kans op progressie naar dementie in MCS-patiënten die NPS ervaren, maakt het belangrijk om de onderliggende mechanismen beter te begrijpen.

### ***Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven***

Daarnaast is een van de bekende risicofactoren voor de progressie van aMCS naar Alzheimer een afname in de Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven (IADL) (Jekel et al., 2015). IADL is een verzamelnaam voor complexe, dagelijkse taken die belangrijk, maar niet cruciaal zijn om zelfstandig te kunnen wonen (Guo, 2022). Een voorbeeld van IADL is het beheren van financiën of het innemen van medicijnen op het juiste moment. Geheugen tekorten, waaronder een vermindering in het associatief geheugen, kunnen verschillende aspecten van het dagelijks leven beïnvloeden, zoals het onthouden van afspraken, het opvolgen van instructies, het organiseren van taken en het effectief beheren van tijd. Een verminderd associatief geheugen kan leiden tot moeilijkheden bij het uitvoeren van routinetaken, wat invloed kan hebben op werk, onderwijs en persoonlijke relaties. Een verhoogd risico op progressie naar Alzheimer in MCS-patiënten die een vermindering in IADL ervaren zou verklaard kunnen worden als men kijkt naar

de definitie van Alzheimer. Een van de voorwaarden om een ziekte van Alzheimer diagnose te krijgen is namelijk dat iemand een vermindering in IADL ervaart (American Psychiatric Association, 2013). Dit is een van de kenmerkende verschillen tussen een MCS-diagnose en een Alzheimer-diagnose. Het is op dit moment lastig om te bepalen wie van MCS-patiënten een progressie gaat maken naar Alzheimer. Verminderingen in IADL zouden een mogelijke sleutelfactor kunnen zijn om het onderscheid te maken tussen MCS-patiënten die wel een progressie naar Alzheimer gaan maken en MCS-patiënten die niet een progressie naar Alzheimer gaan maken.

### ***Huidige Studie***

Een achteruitgang in het associatief geheugen is een gevoelige voorspeller om te meten of iemand aMCS heeft of niet. Daarnaast blijkt uit eerder onderzoek dus dat aMCS-patiënten met NPS een grotere kans hebben om progressie te maken naar Alzheimer. Waar nog minder over bekend is, is of NPS een causale relatie heeft met cognitieve achteruitgang, of het symptomen van neurodegeneratie zijn, of het reacties van cognitieve achteruitgang zijn of dat het gedeelde risicofactoren zijn (Martin & Velayudhan, 2020). In dit onderzoek wordt niet een longitudinaal onderzoek gedaan, maar wordt er gekeken naar het effect van het associatief geheugen op NPS en IADL. Door te kijken naar de relatie tussen het associatief geheugen en NPS in aMCS-patiënten kan meer duidelijkheid verkregen worden over de onderliggende cognitieve achteruitgang die mogelijk te maken heeft met NPS. Daarnaast is gebleken dat achteruitgang in IADL een risicofactor is voor de progressie van aMCS naar Alzheimer. Echter is nog niet veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen cognitieve achteruitgang en IADL in aMCS-patiënten. Door te kijken naar de relatie tussen het associatief geheugen en IADL in aMCS-patiënten wordt hier meer bekend over. Als blijkt dat een vermindering in het associatief geheugen IADL

voorspelt, dan is dit een aanwijzing dat cognitieve achteruitgang die te maken heeft met het associatief geheugen en IADL met elkaar in verband staan.

Het is van belang om te onderzoeken wat de relatie is tussen het associatief geheugen, NPS en IADL, omdat het associatief geheugen gevoelig is voor het meten van aMCS, patiënten met NPS een grotere kans op progressie naar Alzheimer hebben en IADL een risicofactor is voor de progressie naar Alzheimer. Het voorspellen van NPS en IADL met behulp van een test die het associatief geheugen meet kan belangrijke informatie verschaffen over aMCS en focusgebieden voor toekomstige interventies en behandelingen. Dit onderzoek is van groot belang voor Alzheimerpatiënten, families, naasten en de maatschappij in het algemeen, met als doel het inzicht te geven in interventies om de ziekte te verminderen, verlichten of genezen.

In deze these wordt dus verder onderzoek gedaan naar de voorspellende eigenschappen van een vermindering in het associatief geheugen op NPS en IADL in aMCS patiënten. Dit wordt gedaan door antwoord te geven op de volgende twee onderzoeksvragen: 1) Voorspelt een vermindering in het associatief geheugen in aMCS-patiënten de aanwezigheid van neuropsychiatrische symptomen? 2) Voorspelt een vermindering in het associatief geheugen in aMCS-patiënten een vermindering in instrumentele activiteiten van het dagelijks leven? De hypothesen zijn als volgt:

H1: Vermindering van het associatief geheugen in aMCS-patiënten is een significante voorspeller ( $p < .05$ ) voor NPS.

H01: Vermindering van het associatief geheugen in aMCS-patiënten is geen significante voorspeller ( $p > .05$ ) voor NPS.

H1: Vermindering van het associatief geheugen in aMCS-patiënten is een significante voorspeller ( $p < .05$ ) voor een vermindering in IADL.

H0: Vermindering in het associatief geheugen in aMCS-patiënten is geen significante voorspeller ( $p > .05$ ) voor een vermindering in IADL.

## **Methodologie**

### ***Deelnemers***

De deelnemers werden gerekruteerd via een convenience sample via de geheugenkliniek van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), huisartsen en ziekenhuizen in de omgeving, sociale media en de directe omgeving van al deelnemende participanten. De verzamelde gegevens voor dit onderzoek zijn afkomstig uit het COGMAX-onderzoek (Curcio-Blake et al., in prep). Het doel van dit onderzoek is om het mogelijke effect van transcraniële alternerende stroomstimulatie op het cognitief functioneren van patiënten met aMCS te onderzoeken. Alle deelnemers gaven geïnformeerde toestemming en ontvingen €100,- bij voltooiing van deelname en een vergoeding van eventueel gemaakte reiskosten. Daarnaast is dit onderzoek goedgekeurd door de lokale medisch-ethische commissie en uitgevoerd volgens het Helsinki Protocol.

De inclusiecriteria voor de deelnemers waren als volgt: a) een minimumleeftijd van 50, b) een score tussen de 1,5 en 2,5 standaarddeviaties onder de normatieve controlewaarden op de 15-woordentest (15WT), c) een diagnose van aMCS volgens een neurologische evaluatie (Petersen et al., 2001), d) de bevestiging van aMCS door middel van een neuropsychologische evaluatie (NPE). Daarnaast waren de exclusiecriteria: a) een voorgeschiedenis van andere psychiatrische of neurologische aandoeningen dan aMCS en b) (een geschiedenis van) alcohol- of drugsmisbruik.

### ***Materialen en Procedure***

Tijdens het selectieproces werd aanvankelijk een telefonisch interview afgenomen, waarbij ook een interview werd gehouden met een naaste van de potentiële deelnemer. Vervolgens werden potentiële deelnemers uitgenodigd om naar het UMCG te komen, waar ze werden onderworpen aan een reeks vragenlijsten en tests in de volgende volgorde: verbaal fluency test, WAIS Digit Span Test: forward, backward & arithmetic; 15 woordentest deel 1, Functional Activities Questionnaire (FAQ), Trailmaking test, Geriatric Depression Scale, 15 woordentest deel 2, extended FNAME-NL test deel 1, keysearch (onderdeel van de BADS), stroop test, IADL, symbol digit substitution test, extended FNAME-NL test deel 2, Mini-Mental State Exam, Amsterdamse korte termijn geheugen test en de klokken-teken test. Na deze neuropsychologische assessment werden de Nederlandse versies van de Behavioral Dysexecutive Symptom Inventory (BDSI-NL) en de Mild Behavioral Impairment Checklist afgenomen bij een naaste van de participant. Deze studie is uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), een academisch ziekenhuis verbonden aan de Rijksuniversiteit Groningen.

### *Neuropsychologische Assessment*

#### **Extended FNAME-NL.**

De extended FNAME-NL, zoals toegepast in dit onderzoek, volgt de procedure zoals gepubliceerd door Flores-Vázquez et al. (2022). De extended FNAME-NL is een uitgebreide versie van de originele FNAME test en meet een groter deel van het associatief geheugen door deelnemers 12 gezicht-naam combinaties te laten onthouden (Rentz et al., 2011; Rubiño & Andrés, 2018; Flores-Vázquez et al., 2022; Flores-Vázquez et al., 2021). De extended FNAME-NL is een gevalideerde test die gevoelig is voor cognitieve veranderingen die verband houden met zowel normale als pathologische veroudering (Flores-Vázquez, 2022; Rubiño & Andrés, 2018). Daarnaast is aangetoond dat de FNAME een valide test is in verschillende landen en

culturen (Enriquez-Geppert et al., 2020; Vila-Castelar et al., 2020; Flores-Vázquez et al., 2021; Kormas et al., 2018; Alviarez-Schulze et al., 2022; Alegret et al., 2015).

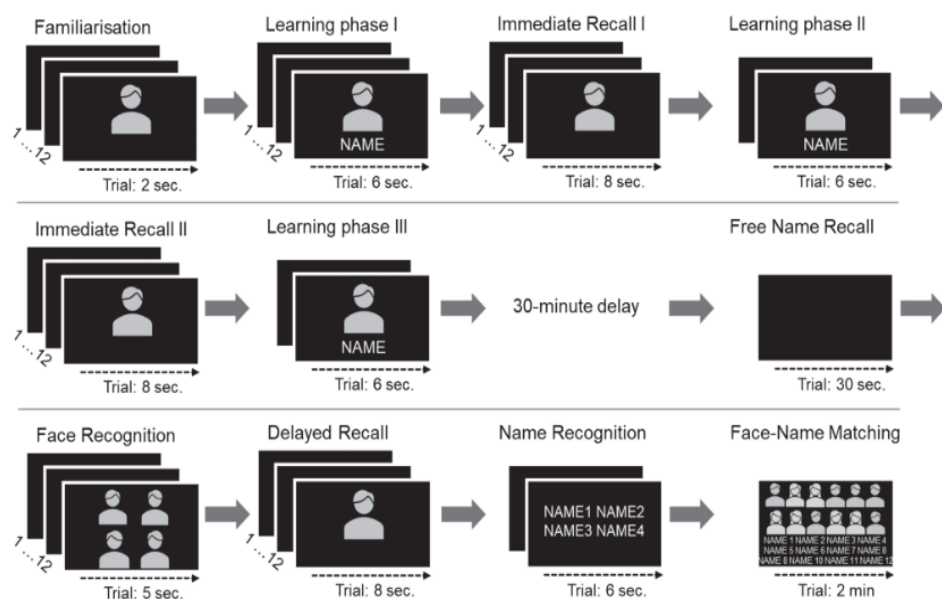
De test wordt aan de deelnemers gepresenteerd met behulp van Microsoft Office PowerPoint. Om rekening te houden met culturele diversiteit, bestaat twee derde van de gezichten in de test uit dezelfde etniciteit als die van de deelnemer, terwijl een derde een andere etniciteit vertegenwoordigt (Flores-Vázquez et al., 2022). De test bestaat uit 12 fasen, waarbij de gezichten, namen of de combinatie van gezicht en naam in een willekeurige volgorde worden getoond (Figuur 1). Voor elk correct antwoord wordt één punt toegekend. Per onderdeel kan de deelnemer maximaal 12 en minimaal 0 punten scoren met een maximale totaalscore van 60.

De 12 fasen zijn: Fase 1 (familiarization): Elk gezicht wordt gedurende 2 seconden gepresenteerd. Fase 2 (learning phase 1): Elk gezicht-naam combinatie wordt gedurende 6 seconden gepresenteerd. De deelnemer wordt gevraagd de namen hardop voor te lezen en de gezicht-naam combinaties te onthouden. Fase 3 (immediate recall 1): Elk gezicht wordt gedurende 8 seconden gepresenteerd. De deelnemer wordt gevraagd de bijpassende naam bij elk gezicht te benoemen. Fase 4 (learning phase 2): Elk gezicht-naam combinatie die in de vorige fase (fase 3) niet onthouden is, wordt opnieuw gepresenteerd gedurende 6 seconden. De deelnemer wordt gevraagd de namen hardop voor te lezen en de gezicht-naam combinaties te onthouden. Fase 5 (immediate recall 2): Elk gezicht wordt gedurende 8 seconden gepresenteerd. De deelnemer wordt gevraagd de bijpassende naam bij elk gezicht te noemen. Fase 6 (learning phase 3): Elk gezicht-naam combinatie die in de vorige fase (fase 5) niet onthouden is, wordt opnieuw gepresenteerd gedurende 6 seconden. De deelnemer wordt gevraagd de namen hardop voor te lezen en de gezicht-naam combinaties te onthouden. Fase 7: Gedurende 30 minuten worden enkele andere tests die gebruikt worden voor het COGMAX-onderzoek afgenomen. Fase

8 (free name recall): De participant wordt gevraagd binnen 2 minuten zoveel mogelijk namen op te noemen die in de vorige fases geleerd zijn. Fase 9 (face recognition): De gezichten van de gezicht-naam combinaties worden gedurende 5 seconden gepresenteerd samen met drie onbekende afleidende gezichten van hetzelfde geslacht die vergelijkbaar zijn in leeftijd en etniciteit. De deelnemer wordt gevraagd het bekende gezicht aan te geven. Fase 10 (delayed name recall): Elk gezicht wordt gedurende 8 seconden gepresenteerd. De deelnemer wordt gevraagd de bijpassende naam bij elk gezicht te noemen. Fase 11 (name recognition): De namen die in fase 10 niet zijn onthouden worden gepresenteerd met drie nog niet gepresenteerde andere namen van hetzelfde geslacht gedurende 6 seconden. De participant wordt gevraagd om aan te geven welke naam al eerder is geleerd in de vorige fases. Fase 12 (face-name matching): Alle gezichten en alle namen worden weergegeven in een enkele dia gedurende 2 minuten. De deelnemer wordt gevraagd om de corresponderende namen en gezichten aan elkaar te koppelen.

**Figuur 1**

*De Afnameprocedure van de Extended FNAME-NL*



*Noot.* De afnameprocedure van de extended FNAME-NL test (figuur van Flores-Vázquez et al., 2022). In deze these wordt naar de totaalscore gekeken. Dit is de score van alle onderdelen bij elkaar opgeteld met een minimumscore van 0 en een maximumscore van 60.

### **BDSI-NL.**

De BDSI is een test die veranderingen in gedrag en gemoedstoestand meet aan de hand van vragen die onderverdeeld kunnen worden in 12 domeinen. De 12 domeinen zijn: 1) vermindering van activiteit (apathie), 2) anticipatie/organisatie/initiatief, 3) desinteresse, 4) euforie/decorumverlies, 5) prikkelbaarheid/agressie, 6) hyperactiviteit/afleidbaarheid/impulsiviteit, 7) perseveratie/stereotypieën, 8) stimulus-bound gedrag, 9) anosognosie/anosodiaforia, 10) confabulaties, 11) problemen met sociaal gedrag en 12) gedrag op het gebied van seksualiteit/ontlasting/voeding (Roussel et al., 2016, Godefroy et al., 2010). In dit onderzoek wordt de focus gelegd op activiteit, prikkelbaarheid/agressie en hyperactiviteit/afleidbaarheid/impulsiviteit, omdat in deze drie domeinen veranderingen zijn gevonden in patiënten met MCS (Silva et al., 2019; Wise et al., 2019).

De test heeft de vorm van een gestructureerd interview en wordt afgenomen aan een informant van de deelnemer. Voor elk domein wordt eerst een ‘screeningsvraag’ gesteld en hierna worden deelvragen gesteld. Bij elk domein waar de informant minimaal 1 vraag met ‘ja’ heeft beantwoord, wordt de frequentie (1 = soms, minder dan een keer per week, 2 = regelmatig, ongeveer een keer per week, 3 = vaak, meerdere dagen per week maar niet dagelijks en 4 = heel vaak, dagelijks) en de ernst (1 = licht, 2 = matig, 3 = ernstig) van het gedrag bepaald. Om de score per domein uit te rekenen zijn het aantal vragen waar ‘ja’ op geantwoord is bij elkaar opgeteld, waarna deze vermenigvuldigd zijn met de frequentie en de ernst. Van de scores van de



bovengenoemde drie domeinen wordt een samengestelde, gemiddelde score berekend, genaamd de NPS-score (min = 0, max = 120). Het samenvoegen van de drie domeinen zorgt ervoor dat er globaal iets gezegd kan worden over de drie NPS in aMCS-patiënten en het vergroot de power van de statistische analyse. Om een dieper inzicht te geven in wat de domeinen meten, worden de (verkorte) screeningsvragen van de drie domeinen gegeven: activiteit: “Heeft hij/zij in vergelijking met vroeger moeite met het spontaan uitvoeren van eenvoudige dagelijkse activiteiten (bijvoorbeeld huishoudelijke activiteiten of boodschappen doen)?”. Prikkelbaarheid: “Is hij/zij in vergelijking met vroeger ongeduldiger of impulsiever/sneller boos?”. Hyperactiviteit: “Maakt hij/zij in vergelijking met vroeger overdreven veel bewegingen zonder enig doel, laat hij/zij zich gemakkelijk afleiden, of lijkt zijn/haar handelen impulsief?”.

#### **Functional Activities Questionnaire (FAQ).**

De FAQ is een valide en betrouwbare test die IADL meet (González et al., 2022). De bekwaamheid van de patiënt wordt beoordeeld door de volgende 10 activiteiten te evalueren: 1) het schrijven van cheques, het betalen van rekeningen en het balanceren van het kasboek, 2) het verzamelen van belastinggegevens, 3) zelfstandig winkelen, 4) het uitoefenen van vaardigheden in spellen of hobby's, 5) water opwarmen, koffie of thee zetten en de kookplaat uitzetten na gebruik, 6) het bereiden van een evenwichtige maaltijd, 7) het bijhouden van actuele gebeurtenissen, 8) het begrijpen van en discussiëren over televisieprogramma's, boeken en tijdschriften, 9) het onthouden van afspraken, familiegelegenheden, vakanties en medicatie en 10) het reizen buiten de directe omgeving. De totaalscore loopt van 0 tot 30, waarbij een score van 9 of hoger beschouwd wordt als een indicatie van beperkte functie en mogelijke cognitieve problemen.

### *Statistische Analyse*

Om te bepalen of vermindering van het associatief geheugen een significante voorspeller ( $p < .05$ ) is voor NPS en IADL in aMCS-patiënten, zijn twee enkelvoudige regressieanalyses uitgevoerd. De afhankelijke variabele is de totaalscore op de extended FNAME-NL. De onafhankelijke variabelen zijn NPS score en de totaalscores op de FAQ. De assumpties die horen bij een enkelvoudige regressieanalyse worden gecontroleerd en de t-test wordt uitgerekend om te bepalen of de coëfficiënten significant zijn ( $p < .05$ ). De statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS-softwareversie 28.

## **Resultaten**

### *Gegevens Deelnemers*

Aan dit onderzoek hebben 46 deelnemers meegedaan (Vrouw = 11, Man = 35). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 72 jaar (Max = 92, Min = 51) en het gemiddelde onderwijsniveau was 5.5, dit bevindt zich tussen het niveau van mavo/MBO en havo/VWO/HBO in (Tabel 1).

**Tabel 1**

### *Demografische Gegevens Deelnemers*

|                                | n     | %         | Gemiddelde (SD) |
|--------------------------------|-------|-----------|-----------------|
| N                              | 46    |           |                 |
| Leeftijd (jaren)               |       |           | 72.3 (8.4)      |
| Geslacht (Man/Vrouw)           | 35/11 | 76.1/23.9 |                 |
| Opleidingsniveau<br>(Verhagen) |       |           |                 |

---

|   |    |      |
|---|----|------|
| 1 | 0  | 0.0  |
| 2 | 1  | 2.2  |
| 3 | 1  | 2.2  |
| 4 | 8  | 17.4 |
| 5 | 6  | 13.0 |
| 6 | 23 | 50.0 |
| 7 | 7  | 15.2 |

---

*Noot.* Opleidingsniveau volgens Verhage (1964). 1 = minder dan basisonderwijs, 2 = basisonderwijs, 3 = minder dan lbo, 4 = lbo, 5 = mavo/MBO, 6 = havo/VWO/HBO, 7 = universiteit.

### *Neuropsychiatrische Symptomen*

De gemiddelde score van de NPS-score is 9.37 met een standaarddeviatie van 18.39 (Tabel 2).

De NPS-score loopt van 0 t/m 112, dus dit is een redelijk laag gemiddelde.

### **Tabel 2**

#### *Beschrijvende Waarden NPS Score en IADL*

---

|           | Min/Max | Gemiddeld (SD) |
|-----------|---------|----------------|
| FNAME     | 6/82    | 43.15 (16.42)  |
| NPS score | 0/80    | 9.37 (18.39)   |

|      |     |             |
|------|-----|-------------|
| IADL | 0/9 | 2.76 (2.28) |
|------|-----|-------------|

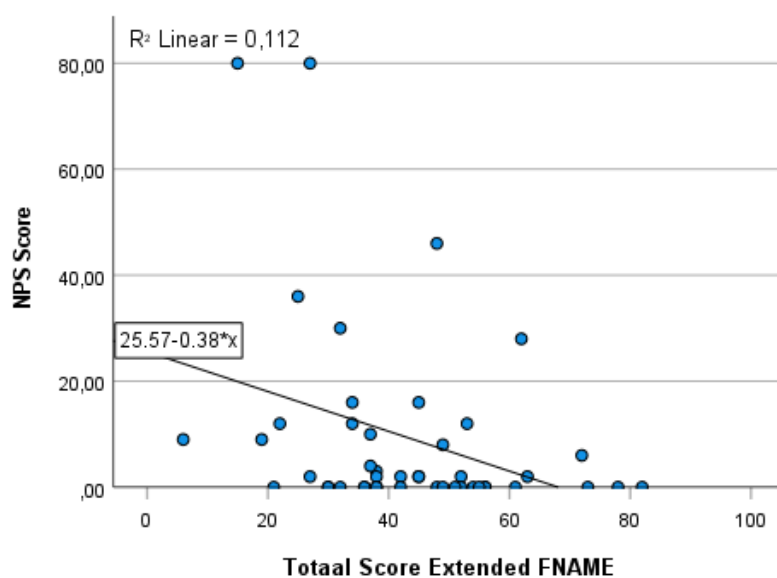
---

*Noot.* De te behalen NPS-score is minimaal 0 en maximaal 112. De te behalen IADL-score is minimaal 0 en maximaal 30

Toch laat de enkelvoudige regressieanalyse een significante negatieve correlatie van  $-.375$  tussen de totaalscores op FNAME en NPS-score ( $t(46) = -2.281; p < .05$ ) (Tabel 3; Figuur 1). Dit betekent dat hoe hoger de FNAME-score is, hoe lager de NPS-score is. Kijkend naar de context betekent dit dat hoe beter het associatief geheugen is in aMCS-patiënten, hoe minder NPS ze ervaren (en hoe slechter het associatief geheugen, hoe meer NPS ervaren wordt). Daarnaast wordt de variantie in NPS-scores voor 11.2% verklaard door de totaalscore op de extended FNAME (Tabel 3).

### Figuur 1

*NPS als Functie van FNAME*



*Noot.* De correlatie tussen de extended Face-Name Associative Memory Exam (FNAME) en de Neuropsychiatrische Symptomen in aMCS-patiënten.

**Tabel 3**

*Model Summary Enkelvoudige Regressieanalyse*

|           | R <sup>2</sup> | Regressiecoëfficiënt | t-test | p     | 95% BHI |       |
|-----------|----------------|----------------------|--------|-------|---------|-------|
|           |                |                      |        |       | LL      | UL    |
| NPS score | .112           | -.375                | -2.361 | .023* | -.696   | -.055 |
| IADL      | .027           | -.023                | -1.098 | .278  | -.064   | .019  |

*Noot.* Model summary van de enkelvoudige regressieanalyse van de extended FNAME-NL op NPS en FAQ

\* p < .05

***Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven***

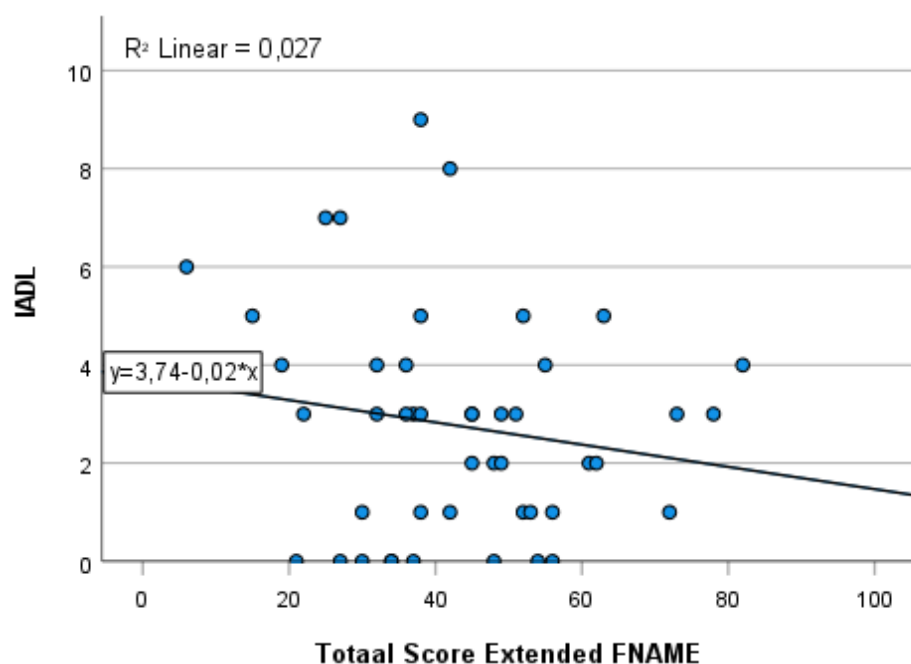
De gemiddelde score van de FAQ is 2.76 met een standaarddeviatie van 2.28 (Tabel 2). De cutoff score van de FAQ ligt op 9, te zien is dat maar één aMCS-patiënt een score van 9 heeft, de rest heeft allemaal een score van onder de 9. Dit laat gelijk al zien dat de aMCS-patiënten die aan dit onderzoek meegedaan hebben geen significante achteruitgang in IADL ervaren.

Daarnaast laat de enkelvoudige regressieanalyse een niet significante negatieve relatie

zien van  $-0.02$  tussen de totaalscores op FNAME en IADL ( $t(46) = -1.098; p > .05$ ) (Tabel 3; Figuur 2). Dit betekent dus dat het functioneren van het associatief geheugen in aMCS-patiënten geen invloed heeft op veranderde IADL. De variantie in IADL wordt dan ook maar voor 2.7% verklaard door de totaalscore op de extended FNAME (Tabel 3).

## Figuur 2

### *IADL als Functie van FNAME*



*Noot.* De correlatie tussen de extended Face-Name Associative Memory Exam (FNAME) en de Instrumentele Activiteit van Dagelijks Leven (IADL) in aMCS-patiënten.

## Discussie

In dit onderzoek is gekeken naar de voorspellende waarde van het associatief geheugen op NPS en IADL in aMCS-patiënten. De nulhypothese van de eerste onderzoeksvraag kan verworpen worden, de resultaten tonen namelijk aan dat er een significante negatieve

voorspellende relatie bestaat tussen het associatief geheugen en NPS. De nulhypothese van de tweede onderzoeksvraag kan niet verworpen worden, de resultaten tonen namelijk aan dat er niet een significante voorspellende relatie gevonden is tussen het associatief geheugen en IADL. In de volgende paragraaf gaat een verdere interpretatie van de resultaten gegeven worden.

Daarnaast wordt er verder ingegaan op wat deze resultaten bijdragen aan de literatuur, implicaties en mogelijk vervolgonderzoek. Eerst wordt NPS behandeld, daarna wordt IADL behandeld.

### *Neuropsychologische Symptomen*

Uit eerder onderzoek bleek dat aMCS-patiënten met NPS een grotere kans hadden om progressie te maken naar alzheimer (Zhang et al., 2012; Martin & Velayudhan, 2020). De literatuur die mistte was echter dat we nog niet weten wat de precieze verandering in cognitie is die hiermee in verband staat, dit onderzoek draagt hieraan bij door een verduidelijking te geven over de verandering in het associatief geheugen en NPS. Door te kijken naar de voorspellende waarde van het associatief geheugen op NPS werd gekeken of NPS te maken zou kunnen hebben met een vermindering in het associatief geheugen. De resultaten van het onderzoek tonen aan dat er een significante negatieve voorspellende waarde bestaat tussen de scores op het associatief geheugen (gemeten door het onthouden van gezicht-naam combinaties) en de NPS-score bij aMCS-patiënten. Deze bevinding suggereert dat er een verband is tussen een beter associatief geheugen en een lagere ervaring van NPS bij aMCS-patiënten. Met andere woorden, patiënten met een beter associatief geheugen vertonen minder symptomen van apathie, prikkelbaarheid en impulsiviteit. Deze resultaten laten dus zien dat de vergrote kans op progressie naar Alzheimer bij patiënten die NPS ervaren waarschijnlijk ook samenhangt met een verminderd associatief geheugen. Dit verband draagt bij aan de bestaande literatuur en geeft ideeën voor mogelijke

interventies die zouden kunnen proberen het associatief geheugen of NPS te verbeteren en zo mogelijk de kans op progressie naar Alzheimer te verminderen.

### ***Instrumentele Activiteiten van Dagelijks Leven***

IADL spelen een belangrijke rol bij de progressie van aMCS naar Alzheimer. Verminderingen in IADL kunnen een indicatie zijn van de overgang naar de ziekte van Alzheimer. De resultaten van dit onderzoek tonen echter aan dat er geen significante relatie is tussen het associatief geheugen en veranderde IADL bij aMCS-patiënten. De gemiddelde score van de IADL-vragenlijst (FAQ) was laag en slechts één aMCS-patiënt scoorde boven de cutoff score van 9, wat suggereert dat de patiënten in dit onderzoek geen significante achteruitgang in IADL ervaren.

Hoewel de resultaten aangeven dat het associatief geheugen geen directe voorspeller is voor IADL in aMCS-patiënten, is er een belangrijk onderdeel waar rekening mee gehouden moet worden. De steekproefomvang van 46 deelnemers is namelijk relatief klein, en de power van de uitgevoerde enkelvoudige regressieanalyse van IADL op het associatief geheugen is ongeveer 10.4%. Dit geeft aan dat de kans om een effect te detecteren als het bestaat, zeer laag is. De resultaten met betrekking tot het effect van associatief geheugen op IADL moeten daarom met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien ze waarschijnlijk geen goede weergave zijn van de werkelijke relatie in de populatie. In vervolgonderzoek zou een grotere steekproef nodig zijn om de relatie tussen het associatief geheugen en IADL met meer betrouwbaarheid uit te rekenen.

Daarnaast spreken de gevonden resultaten van het onderzoek Jekel et al. (2016) tegen. Een van de mogelijke redenen voor dit verschil kan zijn dat Jekel et al. (2016) een systematische review uitgevoerd hebben waarbij de resultaten van meerdere tests bekeken zijn. In dit



onderzoek is gekeken naar de totaalscore van één test, namelijk de FAQ. Dit is een stuk minder uitgebreid dan het systematische review van Jekel et al. (2016). Dit zou de verschillen kunnen verklaren.

### ***Limitatie***

Dit onderzoek heeft enkele beperkingen, waarvan sommige al eerder zijn genoemd. Ten eerste is de steekproefomvang van 46 deelnemers relatief klein, en het vergroten van de steekproef zou de power van het onderzoek vergroten. De berekende power voor IADL is bijvoorbeeld slechts 10.4%, wat aangeeft dat de kans om een effect te detecteren, als het bestaat, zeer laag is. De power voor NPS is hoger dan die van IADL, namelijk 38.4%, maar dit is nog steeds relatief laag. Als toekomstig onderzoek een grotere steekproef zou gebruiken, is de kans groter dat het effect van het associatief geheugen op NPS sterker wordt. Deze beperkingen zijn het gevolg van het feit dat de gegevens voor dit onderzoek niet specifiek zijn verzameld om de twee onderzoeksvragen van deze thesis te beantwoorden. De gebruikte tests (FAQ en BDSI) zijn niet de primaire tests die belangrijk zijn voor de COGMAX-studie. Een onderzoek dat specifiek is ontworpen om deze twee hoofdvragen te beantwoorden, zou meer geschikte tests kunnen gebruiken en zich meer richten op deze informatie, waardoor de power vergroot zou worden.

Als tweede is in dit onderzoek gebruik gemaakt van een convenience sample, wat de generalisatie van de resultaten naar beneden haalt. Een gevolg van het gebruik van een convenience sample is de scheve man/vrouw verhouding in het onderzoek. Van de deelnemers was 76% man en 24% vrouw, terwijl in de populatie juist meer vrouwen dan mannen Alzheimer hebben (Cao et al., 2019; Podcasy & Epperson, 2016). De steekproef is dus niet representatief voor de populatie waar iets over gezegd wordt. De generaliseerbaarheid van de bevindingen naar

vrouwen, en de populatie in het algemeen, is niet mogelijk, waardoor er beperkingen ontstaan bij het interpreteren van de resultaten.

Een scheve man/vrouw verhouding in een onderzoek kan verschillende implicaties hebben voor de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Uit de resultaten kan echter nog niet een harde conclusie getrokken worden dat een vermindering in het associatief geheugen NPS voorspelt.

### ***Vervolgonderzoek***

Vervolgonderzoek zou zich kunnen focussen op het vergroten en het representatiever maken van de steekproefgrootte als het gaat om man/vrouw verhouding. Dit zou de generaliseerbaarheid naar de populatie vergroten en de onderzoeksresultaten sterker maken doordat de resultaten dan breder toe te passen zijn en geldige er conclusies getrokken kunnen worden voor de bredere populatie. Daarnaast zou een grotere steekproef ook helpen bij het onderzoeken van mogelijke modererende variabelen, zoals leeftijd, geslacht en onderliggende pathologie.

Een tweede mogelijkheid voor vervolgonderzoek is het uitvoeren van een longitudinale studie waarin gekeken wordt naar het verloop van de relatie tussen associatief geheugen en NPS over meerdere jaren. Dit zou inzicht geven in de causale richting van de relatie en of veranderingen in het associatief geheugen de ernst van NPS kunnen beïnvloeden of vice versa. Daarnaast zou in dit longitudinale onderzoek gekeken kunnen worden naar de progressie van aMCS naar Alzheimer en de relatie van het associatief geheugen en NPS op deze progressie.

Als derde zou vervolgonderzoek kunnen focussen op mogelijke interventies die gericht zijn op het verbeteren van het associatief geheugen bij aMCS-patiënten en evalueren of dit effect heeft op de ervaren NPS. Interventies zoals geheugentraining, cognitieve stimulatie en

farmacologische interventies kunnen worden onderzocht om te bepalen of ze de ernst van NPS kunnen verminderen. Vervolgens kan gekeken worden of deze interventies de progressie van MCS naar Alzheimer verlaagt en of de interventies het dagelijks leven van de patiënt verbeteren.

Als vierde zou gekeken kunnen worden naar de relatie tussen andere cognitieve domeinen en NPS. Het associatief geheugen is slechts één aspect van de cognitieve functie, en het is mogelijk dat andere cognitieve domeinen zoals aandacht, uitvoerende functies of geheugen ook een rol spelen bij het voorspellen van NPS bij aMCS-patiënten. Het onderzoeken van deze domeinen kan een breder begrip geven van de cognitieve factoren die betrokken zijn bij NPS.

Als vijfde is in dit onderzoek de NPS-score een samengesteld gemiddelde van apathie, prikkelbaarheid en hyperactiviteit om de kans op een type II-fout zo klein mogelijk te maken. Dit heeft als voordeel dat de power van het onderzoek vergroot wordt, maar als nadeel dat er niet afzonderlijk van elkaar iets gezegd kan worden over de drie NPS. Om hier meer over te kunnen zeggen zou vervolgonderzoek een grotere steekproef kunnen nemen en vervolgens kijken naar de voorspellende waarde van het associatief geheugen op meerdere NPS. Dit zou een duidelijker beeld geven over de relatie tussen het associatief geheugen en de verschillende NPS.

Als laatste is longitudinaal onderzoek essentieel om de veranderingen in zowel het associatief geheugen als IADL in de loop van de tijd te volgen. Hierdoor kunnen mogelijke causale verbanden tussen de twee variabelen worden geïdentificeerd en kan de impact van het associatief geheugen op IADL bij aMCS-patiënten op lange termijn beter begrepen worden. Daarnaast zou vervolgonderzoek kunnen kijken naar het gebruik van meerdere tests die het IADL meten en kijken naar de afzonderlijke onderdelen van IADL in plaats van naar de totaalscore. Dit zou specifieke en uitgebreide resultaten opleveren en de relatie tussen IADL en aMCS verduidelijken.

### *Conclusie*

Kortom, de resultaten tonen aan dat er een significante negatieve voorspellende relatie bestaat tussen het associatief geheugen en NPS. Dit suggereert dat patiënten met een slechter associatief geheugen meer symptomen van apathie, prikkelbaarheid en impulsiviteit vertonen. Er werd echter geen significante voorspellende relatie gevonden tussen het associatief geheugen en IADL. Vervolgonderzoek met een grotere steekproef is nodig om de resultaten betrouwbaarder te maken en de relatie tussen het associatief geheugen en NPS en het associatief geheugen en IADL verder te onderzoeken. Daarnaast zou er nadruk gelegd moeten worden op een man/vrouw verhouding die representatief is voor de populatie. Als laatste zou longitudinaal onderzoek een mogelijk causaal verband kunnen aantonen tussen het associatief geheugen en NPS (en misschien IADL).

## Referenties

- Aisen, P. S., Cummings, J. L., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R. A., Frölich, L., Jones, R. B., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P., & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>
- Alegret, M., Valero, S., Ortega, G., Espinosa, A., Sanabria, A., Hernández, I., Rodríguez, O., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Martín, E. F., Ruiz, A., Tárraga, L., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., & Boada, M. (2015). Validation of the Spanish Version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME) in Cognitively Normal Older Individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(7), 712–720. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv050>
- Alvarez-Schulze, V., Cattaneo, G., Pachón-García, C., Solana-Sánchez, J., Tormos-Muñoz, J. M., Alegret, M., Pascual-Leone, A., Bartrés-Faz, D., & Barcelona Brain Health Initiative group (2022). Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 28(1), 74–84. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000084>
- American Psychiatric Association. (2013). Neurocognitive Disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.) [https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787.x17\\_neurocognitive\\_disorders](https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787.x17_neurocognitive_disorders)
- Alzheimer's Association. (2023). Alzheimer's disease facts and figures. [Ebook]. Chicago. Retrieved from <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
- Brown, G. C. (2015). Living too long: the current focus of medical research on increasing the

- quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO reports*, *16*(2), 137–141. <https://doi.org/10.15252/embr.201439518>
- Cao, Q., Tan, C., Xu, W., Hu, H., Cao, X., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. (2020). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *73*(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/jad-191092>
- Chong, T. T. (2020). Definition: Apathy. *Cortex*, *128*, 326–327. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001>
- Collaborators, G. D. F. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* *7*(2), e105–e125.
- Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Rudas, G., & Szabó, Á. (2016). The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00052>
- DeTure, M., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Deveney, C. M., Stoddard, J., Evans, R., Chavez, G., Harney, M. V., & Wulff, R. A. (2019). On defining irritability and its relationship to affective traits and social interpretations. *Personality and Individual Differences*, *144*, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.02.031>
- Enriquez-Geppert, S., Flores-Vazquez, J. F., Lietz, M., Garcia-Pimenta, M., & Andrés, P. (2020). I know your face but can't remember your name: Age-related differences in the FNAME-12NL. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *36*(5), 844–849.

<https://doi.org/10.1093/arclin/aaa107>

Flores-Vázquez, J. F., Contreras-López, J. J., Stegeman, R., Castellanos-Maya, O., Ćurčić-Blake, B., Andrés, P., Sosa-Ortiz, A. L., Aleman, A., & Enriquez-Geppert, S. (2022). Extended FNAME-performance is preserved in subjective cognitive decline but highly affected in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. Advance online publication.

<https://doi-org.proxy-ub.rug.nl/10.1037/neu0000874>

Flores-Vázquez, J. F., Rubiño, J., Contreras López, J. J., Siquier, A., Cruz Contreras, C., Sosa Ortiz, A. L., Enriquez Geppert, S., & Andrés, P. (2021). Worse associative memory recall in healthy older adults compared to young ones, a face-name study in Spain and Mexico. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 43(6), 558–567.

<https://doi.org/10.1080/13803395.2021.1962252>

Flores-Vázquez, J. F., Santos-Díaz, A., Marrufo-Meléndez, O. R., Acosta-Castillo, I., Sosa-Ortiz, A. L., Aleman, A., & Enriquez-Geppert, S. (in press). Loss of Fornix White-Matter Integrity is Associated with Impulse Dyscontrol in Cognitively Normal Older Adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.

Forrester, S., Gallo, J. J., Smith, G. S., & Leoutsakos, J. M. S. (2016). Patterns of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Risk of Dementia.

*American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 117–125.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.05.007>

Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*,

68(6), 855–864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>

González, D., Gonzales, M. M., Resch, Z. J., Sullivan, A. C., & Soble, J. R. (2022).

Comprehensive Evaluation of the Functional Activities Questionnaire (FAQ) and Its Reliability and Validity. *Assessment*, 29(4), 748–763.

<https://doi.org/10.1177/1073191121991215>

Guo, H.J., & Sapra, A. (2022, November 14). Instrumental Activity of Daily Living. In

StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. (2023). Retrieved

January 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553126/>

Horn, M. M., Kennedy, K. M., & Rodrigue, K. M. (2018). Association between subjective

Memory assessment and associative memory performance: Role of ad risk

factors. *Psychology and aging*, 33(1), 109–118. <https://doi.org/10.1037/pag0000217>

Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y. E., Sultzer, D. L., Brodaty, H., Smith, G. S., Agüera-

Ortiz, L., Sweet, R. A., Miller, D., & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms

as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild

behavioral impairment. *Alzheimers & Dementia*, 12(2), 195–202.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>

Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., Hausner, L., Bullock, R., Connelly, P. J., Dubois, B.,

Eriksdotter, M., Ewers, M., Graessel, E., Kramberger, M. G., Law, E., Mecocci, P.,

Molinuevo, J. L., Nygård, L., Olde-Rikkert, M. G., Orgogozo, J. M., Pasquier, F., Peres,

K., Frölich, L. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental

activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1).

<https://doi.org/10.1186/s13195-015-0099-0>

Keszycki, R. M., Fisher, D. S., & Dong, H. (2019). The Hyperactivity-Impulsivity-Irritability

Disinhibition-Aggression-Agitation Domain in Alzheimer's Disease: Current

Management and Future Directions. *Frontiers in Pharmacology*, 10.



<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01109>

Kormas, C., Megalokonomou, A., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Kapaki, E., & Potagas, C. (2018).

Development of the Greek version of the Face Name Associative Memory Exam (GR FNAME12) in cognitively normal elderly individuals. *Clinical Neuropsychologist*, 32(sup1), 152–163. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1495270>

Mallo, S. C., Valladares-Rodriguez, S., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Fernández-Iglesias, M. J., &

Pereiro, A. X. (2020). Neuropsychiatric symptoms as predictors of conversion from MCI to dementia: a machine learning approach. *International Psychogeriatrics*, 32(3), 381–392. <https://doi.org/10.1017/s1041610219001030>

Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive

Impairment: A Literature Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(2), 146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>

Mendonça, M., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From Subjective Cognitive Complaints to

Dementia. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, 31(2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/1533317515592331>

OECD (2023), Life expectancy at birth (indicator). doi: 10.1787/27e0fc9d-en (Accessed on 22

May 2023). <https://data.oecd.org/healthstat/life-expectancy-at-birth.htm>

Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A. E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C., & Spalletta, G.

(2010). Neuropsychiatric Predictors of Progression from Amnesic-Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: The Role of Depression and Apathy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(1), 175–183. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1352>

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K.,

Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive

impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992.

<https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>

Podcasy, J., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 437–446.

<https://doi.org/10.31887/dcns.2016.18.4/cepperson>

Qin, R., Li, M., Luo, R., Ye, Q., Luo, C., Chen, H., Qian, L., Zhu, X., Bai, F., Zhang, B., Liu, R., Zhao, H., & Xu, Y. (2020). The efficacy of gray matter atrophy and cognitive assessment in differentiation of aMCI and naMCI. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(1), 83–89.

<https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1710509>

Rao, Y. S., B. G., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022).

Hippocampus and its involvement in Alzheimer’s disease: a review. *3 biotech*, 12(2).

<https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>

Reeve, A. K., Simcox, E. M., & Turnbull, D. M. (2014). Ageing and Parkinson’s disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews*, 14, 19–30.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>

Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., Carmasin, J., Maye, J. E., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776–2783.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>

Roussel, M., Martinaud, O., Hénon, H., Vercelletto, M., Bindschadler, C., Joseph, P.,

Robert, P., Labauge, P., & Godefroy, O. (2016). The Behavioral and Cognitive Executive Disorders of Stroke: The GREFEX Study. *PLOS ONE*, 11(1), e0147602.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147602>

- Roberto, N., Portella, M. J., Marquié, M., Alegret, M., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Abdelnour, C., De Antonio, E. E., Tartari, J. P., Vargas, L., López-Cuevas, R., Bojaryn, U., Espinosa, A., Ortega, G., Pérez-Cordón, A., Sanabria, A., Orellana, A., De Rojas, I., . . . Valero, S. (2021). Neuropsychiatric profile as a predictor of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.718949>
- Rubiño, J., & Andrés, P. (2018). The Face-Name Associative Memory Test as a Tool for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychology, 9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01464>
- Sakurai, K., Li, H., Inamura, N., Masuoka, N., & Hisatsune, T. (2020). Relationship between elevated impulsivity and cognitive declines in elderly community-dwelling individuals. *Scientific Reports, 10*(1), Article 21032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78124-5>
- Silva, M. a. S., De Mello Gomide Loures, C., Alves, L. C. V., De Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Ferriani, M. D. G. C. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science, 26*(1), Article 33 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- Tysnes, O., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission, 124*(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Vila-Castelar, C., Muñoz, N., Papp, K. V., Amariglio, R. E., Baena, A., Guzmán-Vélez, E., Bocanegra, Y., Sanchez, J. C., Reiman, E. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Lopera, F., Rentz, D. M., & Quiroz, Y. T. (2020). The Latin American Spanish version of the Face-Name Associative Memory Exam is sensitive to cognitive and pathological changes

- in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), Article 104 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00671-w>
- Vega, J. N., & Newhouse, P. A. (2014). Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments. *Current Psychiatry Reports*, 16(10), Article 490 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0490-8>
- Weller, J., & Budson, A. E. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Wise, E., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J. M. S. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11(1), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>
- Zhang, M., Wang, H., Li, T., & Yu, X. (2012). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms across the Declining Memory Continuum: An Observational Study in a Memory Clinic Setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2(1), 200–208. <https://doi.org/10.1159/000338410>