

Pars pro toto: over de (on)deelbaarheid van het geheugen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. ROY KESSELS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE PROF. DR. ROY KESSELS



Al meer dan vijftig jaar wordt het menselijk geheugen onderverdeeld in meerdere, onafhankelijke systemen. Prof. dr. Roy Kessels, hoogleraar Neuropsychologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen, richt zich in zijn rede op de vraag of deze onafhankelijkheid altijd houdbaar is. Met behulp van onderzoek bij amnesie-

patiënten en functionele neurobeeldvorming heeft hij bijvoorbeeld laten zien dat het kortetermijngeheugen en het langetermijngeheugen een beroep doen op hetzelfde hersengebied, de hippocampus, en mogelijk meer samenhangen dan altijd werd gedacht. Andere geheugenprocessen lijken daarentegen wel onafhankelijk van elkaar. Zo blijken amnesiepatiënten informatie te kunnen aanleren zonder dat ze zich hiervan bewust zijn, wat erop wijst dat het impliciete en het expliciete geheugen verschillende systemen zijn. In zijn rede gaat Kessels niet alleen in op de fundamenteelwetenschappelijke vragen, maar ook op de toepassing in de klinische praktijk, gericht op de neuropsychologische diagnostiek en de revalidatie.

Roy Kessels (Heerlen, 1973) studeerde Neuro- en revalidatiepsychologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen en promoveerde in 2001 aan de Universiteit Utrecht, waar hij werkte tot 2006. In 2006 werd hij universitair docent bij het Nijmeegs Instituut voor Cognitie en Informatie. In 2007 voltooide hij de opleiding tot klinisch neuropsycholoog; in deze hoedanigheid is hij tot op heden verbonden aan de afdeling medische psychologie van het UMC St Radboud. Hij is daarnaast wetenschappelijk adviseur van de GGZ Noord- en Midden-Limburg. Kessels verwierf onder meer een Veni- en Vidi-subsidie van NWO. Roy Kessels is sinds 1 mei 2008 hoogleraar Neuropsychologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

PARS PRO TOTO: OVER DE (ON)DEELBAARHEID VAN HET GEHEUGEN

Pars pro toto: over de (on)deelbaarheid van het geheugen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Neuropsychologie aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 6 februari 2009

door prof. dr. Roy Kessels

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Fotografie omslag: Bert Beelen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9023951-4

© Prof. dr. R.P.C. Kessels, Nijmegen, 2009

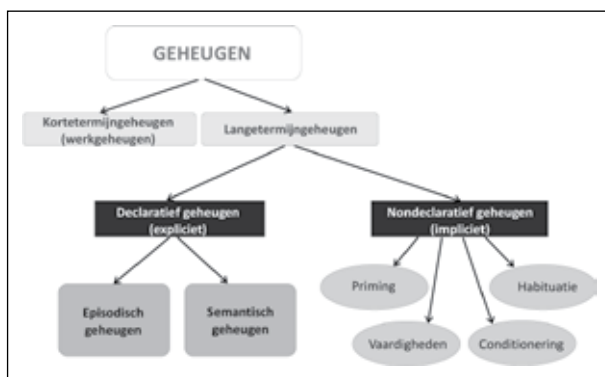
Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, zeer geachte toehoorders,

Wanneer we in ons dagelijks leven een telefoonnummer moeten onthouden, net zolang tot de verbinding tot stand gebracht is, doen we dit meestal door het in ons hoofd te herhalen. In de korte tijd die zit tussen het opzoeken van het nummer en het intoetsen hiervan op de telefoon, zijn we bezig met het vasthouden van informatie. Hoe langer het telefoonnummer is, hoe moeilijker het wordt deze informatie vast te houden. Een doorsnee Nederlands abonneenummer van zeven cijfers is ongeveer de grens van wat we op deze manier kunnen vasthouden in ons kortetermijngeheugen (Miller, 1956), tegenwoordig meestal het werkgeheugen genoemd (Baddeley, 2007). Wanneer een bepaald telefoonnummer echter zo belangrijk is dat we het vaker nodig hebben, volstaat het niet meer om dit in ons hoofd te herhalen. Ook raken we, wanneer iemand ons stoort tijdens het kortdurend vasthouden, het nummer kwijt en moeten we het opnieuw opzoeken. Sommige informatie moet dus permanent worden opgeslagen in ons langetermijngeheugen.

Al sinds het begin van het moderne geheugenonderzoek, ongeveer sinds het midden van de twintigste eeuw, zijn geheugenwetenschappers bezig met de vraag hoe de interactie tussen het kortdurende werkgeheugen en het meer permanente langetermijngeheugen in zijn werk gaat. Oorspronkelijk was het idee dat informatie eerst kort wordt opgeslagen in het werkgeheugen en vervolgens ofwel werd gebruikt voor een reactie (het intoetsen van het telefoonnummer), ofwel via een lineair proces werd getransformeerd naar het langetermijngeheugen (Atkinson & Shiffrin, 1968). Deze lineariteit is niet houdbaar gebleken. Uit neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met hersenbeschadigingen, bleek bijvoorbeeld dat sommige patiënten een stoornis hadden in het langetermijngeheugen, maar normaal presteerden op werkgeheugentaken (Scoville & Milner, 1957). Omgekeerd waren er patiënten die juist slecht presteerden op werkgeheugentaken, maar op een normale manier nieuwe informatie in het langetermijngeheugen konden opslaan (Shallice & Warrington, 1970). Met andere woorden, er bleek sprake te zijn van een onafhankelijkheid tussen deze twee systemen, aangetoond door middel van een dubbele dissociatie: een stoornis in de ene mentale functie bleek niet noodzakelijkerwijs tot een stoornis in de andere functie te leiden, en vice versa.

De dubbele dissociatie is binnen de neurowetenschappen in het algemeen, en binnen de neuropsychologie in het bijzonder, een van de krachtigste bewijsvoeringen gebleken om het bestaan van meerdere, onafhankelijke cognitieve systemen aan te tonen. Binnen het geheugenonderzoek heeft dit geleid tot het huidige, meest gebruikte geheugenmodel (Figuur 1), dat de opbouw van de verschillende geheugensystemen weergeeft. Allereerst wordt er een onderscheid gemaakt tussen het werkgeheugen en het langetermijngeheugen. Dat laatste wordt vervolgens onderverdeeld in een geheugensysteem voor expliciete, bewust toegankelijke kennis en een geheugensysteem dat zich bezighoudt met meer automatische, onbewuste vormen van leren en geheugen.



Figuur 1. Een cognitief model van het menselijk geheugen (uit: Eling & Kessels, 2008).

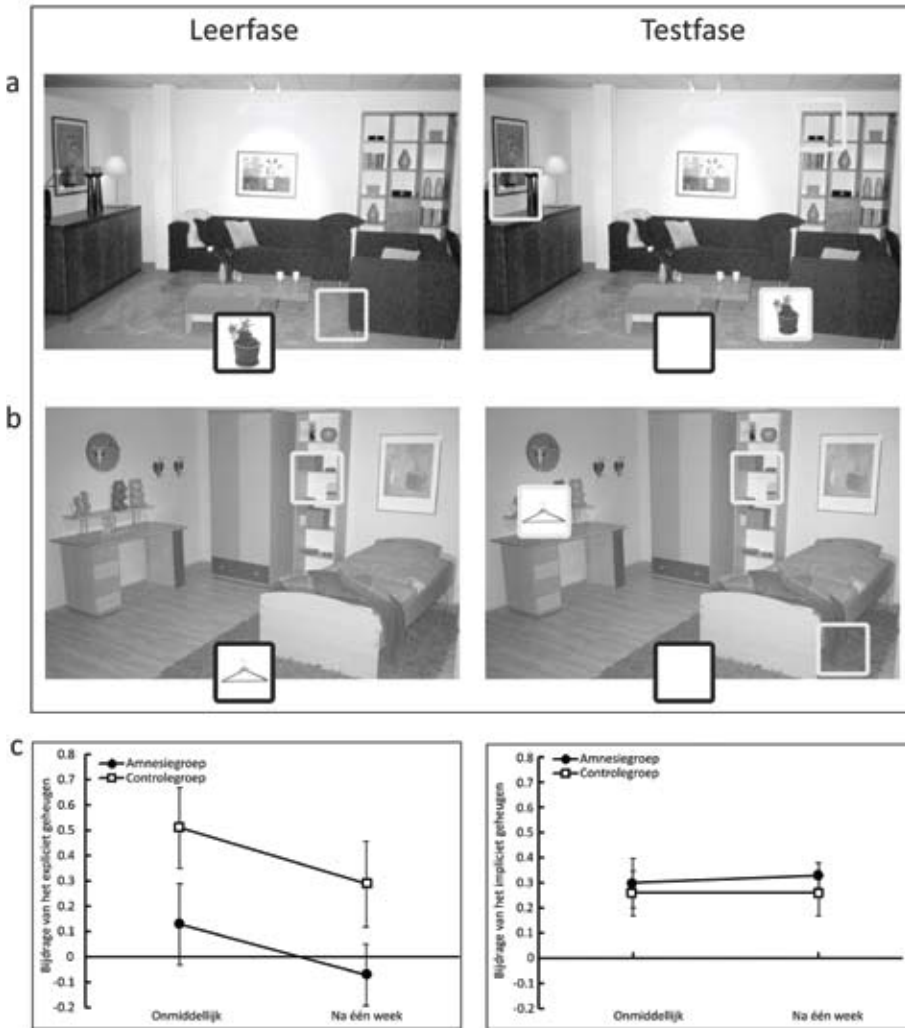
Ik zal mij in deze rede beperken tot het onderscheid tussen werkgeheugen en langetermijngeheugen, en tussen impliciet en expliciet geheugen. Wat ik onder meer duidelijk wil maken is dat een dergelijk cognitief model (met boxjes en pijltjes) niet enkel iets is dat door wetenschappers binnen de ivoren toren van de universiteit ontwikkeld is, maar dat ook verklaringen geeft voor fenomenen uit de

klinische praktijk van het werken met patiënten met verworven hersenletsel of een hersenziekte. Tevens wil ik duidelijk maken dat wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd bij patiënten met cognitieve stoornissen op zijn beurt weer gebruikt kan worden om bestaande theorieën te toetsen en mogelijk te weerleggen.

DISSOCIATIE VAN HET IMPLICIETE EN EXPLICIETE GEHEUGEN

Het bestaan van onbewuste, impliciete geheugenprocessen werd al aangetoond door Claparède in 1907. In zijn artikel beschrijft hij een aantal observaties bij een patiënte met het syndroom van Korsakov. Het syndroom van Korsakov wordt gekenmerkt door een anterograde en retrograde amnesie: een onvermogen om nieuwe informatie op te slaan en een stoornis in het opdiepen van reeds opgeslagen informatie. Zo ook de patiënte van Claparède: zij was niet in staat hem te herkennen, wist niet uit te leggen waar haar kamer in de instelling was en toonde geen herinneringen aan alles wat haar verteld werd. Toen zij een aantal jaren in de instelling verbleef, besloot Claparède eens een scherp pinnetje in zijn hand te verbergen en te kijken of zij zou onthouden als hij haar met dit pinnetje zou prikken bij het geven van een hand. Nadat hij haar geprikt had, kwam hij haar nog eens tegen en wilde hij haar een hand geven, waarop zij als in een reflex haar hand terugtrok. Ze kon niet uitleggen waarom, maar blijkbaar was er toch informatie van de eerdere ontmoeting blijven hangen. Deze beroemd geworden anekdote werd vervolgens de basis voor de dissociatie tussen het expliciete geheugen en het impliciete geheugen.

Binnen mijn eigen onderzoek heb ik mij gericht op de vraag of, en zo ja: in welke omstandigheden, patiënten met een amnesie op een onbewuste manier informatie kunnen opslaan. Impliciete geheugenprocessen lijken echter sterk afhankelijk te zijn



Figuur 2. De Rooms Task, een paradigma om de bijdrage van impliciete en expliciete processen aan het ruimtelijk geheugen te bepalen, waarbij proefpersonen voorwerpen tijdens de testfase op dezelfde (a) of een andere (b) locatie moesten terugplaatsen dan bij de leerfase (uit: Postma et al., 2008). De bijdrage van het expliciete geheugen aan de geheugenprestatie bleek bij amnesiepatiënten veel minder groot te zijn dan bij controles. De bijdrage van het impliciete geheugen aan de prestatie bleek bij amnesiepatiënten echter vergelijkbaar met gezonde controles (c).

van het soort geheugentaak dat onderzocht wordt. Ik heb mij gericht op het ruimtelijke geheugen. Er zijn aanwijzingen dat ruimtelijke informatie in sterke mate impliciet wordt geleerd. Zo kunnen we bijvoorbeeld wanneer we een bepaald boek gelezen hebben, van veel passages herinneren op welk deel van de pagina deze zich bevonden, zonder dat we hier bewust moeite voor hebben gedaan (Postma, Kessels, & van Asselen, 2008).

In samenwerking met de GGZ Noord- en Midden-Limburg en de Universiteit Utrecht hebben we een studie uitgevoerd waarbij amnesiepatiënten, in dit geval net als bij Claparède korsakovpatiënten, de locatie van voorwerpen moesten leren onthouden. We maakten hier gebruik van een computertaak (Figuur 2-a), waarbij we verschillende instructies gaven. In de eerste conditie was de opdracht de getoonde voorwerpen op de juiste, eerder getoonde locatie te plaatsen. In de tweede conditie veranderden we echter de instructies: nu was de opdracht om het voorwerp op een nieuwe, andere locatie te zetten dan waar het eerder was getoond (Figuur 2-b). In het eerste geval kan een terugplaatsing op een oude locatie zowel het gevolg zijn van expliciete kennis (bewust herinneren) als impliciete kennis (automatisch terugplaatsen). In het tweede geval is een terugplaatsing op een oude locatie – dus tegen de instructie in – het gevolg van impliciete, automatische kennis. Bij een intacte bewuste herinnering zou immers voor een andere locatie gekozen zijn, passend bij de instructie. Met behulp van een bepaalde wiskundige formule konden we zo de bijdrage van het impliciete en expliciete geheugen schatten.

Uit de resultaten bleek dat de amnesiepatiënten inderdaad een impliciete herinnering hadden aan de objectlocaties, maar zich deze op een bewust niveau niet konden herinneren (Figuur 2-c). Zelfs bij een nieuwe test een week later bleken deze patiënten zich niet meer te herinneren dat ze eerder überhaupt hadden meegedaan aan het onderzoek, maar was er desalniettemin significante impliciete kennis aanwezig van de eerdere objectlocaties (Postma, Antonides, Wester & Kessels, 2008). Ook bij een eerder onderzoek met deze taak bij alzheimerpatiënten die eveneens forse geheugenstoornissen hadden, bleek dat er impliciete kennis aanwezig was van de eerder getoonde objectlocaties (Kessels, Feijen & Postma, 2005).

Dit onderzoek illustreert dat het geheugen onderverdeeld kan worden in meerdere systemen. Het leidt ook tot een beter theoretisch inzicht in de werking van het geheugen, aangezien in de literatuur discussie gevoerd wordt of het expliciete en het impliciete geheugen nu daadwerkelijk twee onafhankelijke systemen zijn. Daarnaast geeft dit onderzoek ook aanknopingspunten voor de klinische praktijk voor de behandeling van patiënten met geheugenstoornissen. We weten inmiddels namelijk dat het simpelweg trainen van het geheugen, door middel van de computer of spelletjes, geen verbetering geeft van de geheugenfunctie in het dagelijks leven. In de klinische praktijk wordt er daarom vooral geprobeerd patiënten te leren gebruik te maken van compensatiestrategieën: gebruikmaken van intacte vaardigheden om stoornissen te omzeilen.

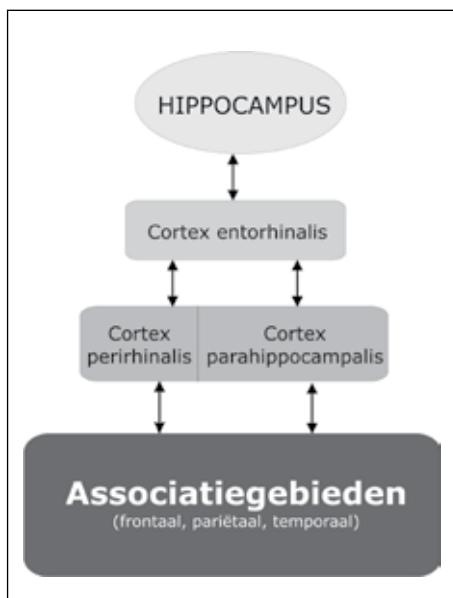
De impliciete geheugenfunctie is zo'n intacte functie en een methode die gebruikmaakt van het impliciete leervermogen is het zogenaamde foutloos leren (Baddeley &

Wilson, 1994; Kessels, te Boekhorst & Postma, 2005). Hierbij wordt voorkómen dat er fouten die kunnen optreden tijdens het leren, zoals bij het dagelijkse trial-en-errorleren, op een impliciete, automatische manier worden opgeslagen. Normaliter worden deze fouten door het expliciete geheugen gecorrigeerd, maar bij amnesiepatiënten is juist deze functie gestoord. De foutloos-leermethode is vervolgens toegepast om amnesiepatiënten allerlei praktische vaardigheden aan te leren, zoals het leren van een route (Kessels, van Loon, & Wester, 2007), van gezicht-naamassociaties (Ruis & Kessels, 2005) of van praktische handelingen (Kessels & Olde Hensken, 2009), zonder dat er een beroep gedaan wordt op het expliciete, bewuste geheugen dat nodig is om deze fouten te corrigeren. Hoewel er steeds meer bekend is over de onderliggende mechanismen van foutloos leren, staat de toepassing in de klinische praktijk op dit moment nog in de kinderschoenen. In samenwerking met de afdeling geriatrie van het UMC St Radboud zijn we nu echter druk doende om op basis van de cognitieve theorieën over impliciet leren richtlijnen op te stellen voor gebruik in de klinische praktijk (Kessels & Joosten-Weyn Banningh, 2008).

DE EPISODISCHE BUFFER ALS SCHAKEL TUSSEN KORTDURENDE EN PERMANENTE OPSLAG

Een andere geheugenfunctie die bij korsakov- en dementiepatiënten met stoornissen in het langetermijngeheugen intact lijkt, is het kortetermijn- of werkgeheugen. Scoville en Milner (1957) toonden al aan dat stoornissen in het langetermijngeheugen optraden na beschadigingen van de mediale temporaalkwab. De hippocampus, een structuur die deel uitmaakt van de mediale temporaalkwab, is een cruciaal hersengebied voor het vormen van nieuwe herinneringen. Met name het vormen van episodes, feiten waarbij de context zoals tijd of plaats belangrijk is, wordt door de hippocampus bewerkstelligd. De hippocampus heeft namelijk verbindingen met diverse hersengebieden waarin informatie verwerkt wordt, wat deze structuur uitermate geschikt maakt voor het samenbinden van feiten en context (Eichenbaum, 2004), wat essentieel is voor het vormen van episodische herinneringen. Figuur 3 laat de betrokkenheid zien van de verschillende onderdelen van de mediale temporaalkwab bij deze episodevorming. De cortex perirhinalis en de gyrus parahippocampalis krijgen invoer vanuit de corticale associatiegebieden. Deze informatie wordt vervolgens geïntegreerd in de cortex entorhinalis en uiteindelijk opgeslagen door de hippocampus zelf.

Het episodisch geheugen is een onderdeel van het expliciete geheugen en komt het meest overeen met wat in het dagelijks spraakgebruik met geheugen wordt bedoeld: het vinden van de weg van het centrum naar deze aula, het herinneren wat je gisteren hebt gedaan, maar ook waar je in je leven allemaal op vakantie bent geweest, en het onthouden van lijsten met woorden of het inprenten van plaatjes, wat in een neuropsychologisch onderzoek vaak gebruikt wordt om dit type geheugen te onderzoeken. Het werkgeheugen zou minder afhankelijk zijn van de hippocampus: immers, informatie



Figuur 3. Een anatomisch model van het episodisch geheugen; de te onthouden informatie komende uit de corticale associatiegebieden wordt verwerkt cortex perirhinalis (objectinformatie) en de parahippocampus (ruimtelijke informatie) en vervolgens geïntegreerd in de cortex entorhinalis. De uiteindelijke opslag vindt plaats door de hippocampus (Eichenbaum, 2004).

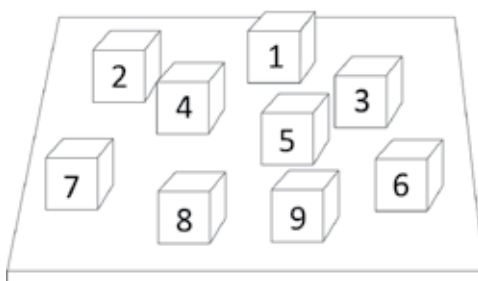
hoeft niet permanent te worden opgeslagen of geïntegreerd met contextuele informatie, maar slechts kortdurend te worden vastgehouden. De prefrontale hersenschors lijkt hier het meest bij betrokken. Voor het kortdurend vasthouden en manipuleren van informatie, zoals het vasthouden van de telefoonnummers waar ik mijn lezing mee begon, is immers executieve controle nodig, en de frontale hersenschors is belangrijk voor executieve functies. Oudere studies die het lineaire model van Atkinson & Shiffrin (1968) in twijfel trokken, lieten inderdaad zien dat patiënten met beschadigingen van de prefrontale cortex een gestoord kortetermijngeheugen hadden, naast een intact langetermijngeheugen (Shallice & Warrington, 1970). Binnen het geheugenmodel van Squire (2004) is dit ook de meest plausibele optie: de hippocampus is niet betrokken bij het werkgeheugen, maar alleen bij het langetermijngeheugen. Dit heeft er onder meer toe geleid dat het werkgeheugen als een aparte entiteit werd gezien en onderzocht, los en onafhankelijk van het langetermijngeheugen.

Het belangrijkste werkgeheugenmodel werd ontwikkeld door Alan Baddeley (2007). Hij verdeelde het werkgeheugen op zijn beurt onder in twee slaafsystemen, één voor talige informatie (de fonologische lus) en één voor visueel-ruimtelijke informatie (het visueel-ruimtelijke kladblok). Deze twee slaafsystemen werden door een centraal executief systeem gecontroleerd. Gebaseerd op de studies van Miller (1956) werd het herhalen van cijferreeksen van een toenemende lengte gezien als de goudstandaard voor het onderzoeken van het werkgeheugen. Met name wanneer deze achterwaarts moesten worden gereproduceerd, werd naast het slaafstelsel (in het geval van cijferreeksen de fonologische lus) ook de executieve controle aangesproken. Later werd door Corsi (1972) een visueel-ruimtelijke variant van deze reeksen ontwikkeld, waarbij proefpersonen bloksequenties die ook in lengte toenamen, moesten reproduceren, hier ook weer voorwaarts en achterwaarts (Figuur 4).

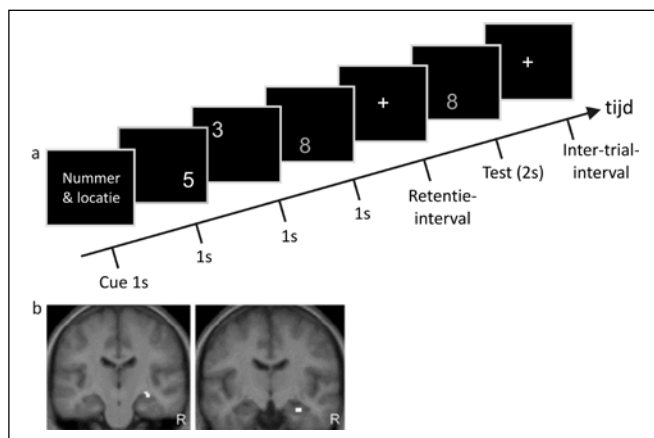
De dubbele dissociatie tussen werk- en langetermijngeheugen is niet alleen op gedragsniveau terug te vinden, maar heeft deze ook zijn weerslag in de organisatie van het brein: de verschillende geheugenprocessen of -functies worden door gespecialiseerde netwerken ondersteund. Dit tweesystemen-model van het menselijk geheugen is algemeen geaccepteerd binnen de cognitieve neurowetenschappen. Beide systemen zijn dan ook voornamelijk apart van elkaar onderzocht, en de bestaande literatuur en theorieën vertonen weinig overlap met elkaar. Toch wordt de interactie tussen het werkgeheugen en het langetermijngeheugen nog altijd niet goed begrepen. Baddeley (2007) heeft in zijn geheugenmodel een nieuwe component toegevoegd, de episodische buffer, die betrokken is bij de integratie van informatie uit meerdere domeinen en het uiteindelijk vormen van de permanente episode in het langetermijngeheugen. De episodische buffer zou daarmee de schakel zijn tussen werkgeheugen en langetermijngeheugen.

Er is echter veel discussie over de aard van deze buffer en het is voornamelijk is nog een theoretisch construct. Zo bestaat er nog weinig empirisch bewijs hiervoor (Heil, Rösler & Rolke, 2003) en anders dan bij de onderzoeken naar de slaafsystemen en de *central executive*, is het niet eenvoudig een taak te ontwikkelen waarmee specifiek de episodische buffer onderzocht kan worden. Verder wordt het model van Baddeley, dat al uit meerdere deelsystemen bestaat, daarmee nog complexer en zou de episodische buffer als schakel tussen werkgeheugen en langetermijngeheugen ook op neurale niveau een relatie moeten hebben met het hippocampale langetermijngeheugensysteem. Vanuit de computationele neurowetenschappen is er al langer het idee dat de hippocampus een schakel zou kunnen zijn tussen het werkgeheugen en het langetermijngeheugen (Treves & Rolls, 1994), wat overeenkomt met Baddeley's episodische buffer, maar studies ontbreken vooralsnog of laten zien dat de episodische buffer niet alle onderzoeksbevindingen kan verklaren.

Niet alleen is er onduidelijkheid over de schakel tussen het werkgeheugen en het langetermijngeheugen, er zijn ook steeds meer onderzoeken die laten zien dat de strikte verdeling van het geheugen in deze twee systemen niet zonder meer opgaat. De sterkste bewijslast komt hier van studies die gebruik hebben gemaakt van functionele magnetische resonantie imaging of fMRI, een techniek waarmee hersenactiviteit zichtbaar gemaakt kan worden terwijl iemand een cognitieve taak uitvoert.



Figuur 4. De Corsiblokkentest als maat voor het visueel-ruimtelijke werkgeheugen; de proefleider tikt een aantal, steeds langer wordende reeksen die de proefpersoon in dezelfde volgorde moet herhalen (uit: Kessels, van den Berg, Ruis & Brands, 2008).

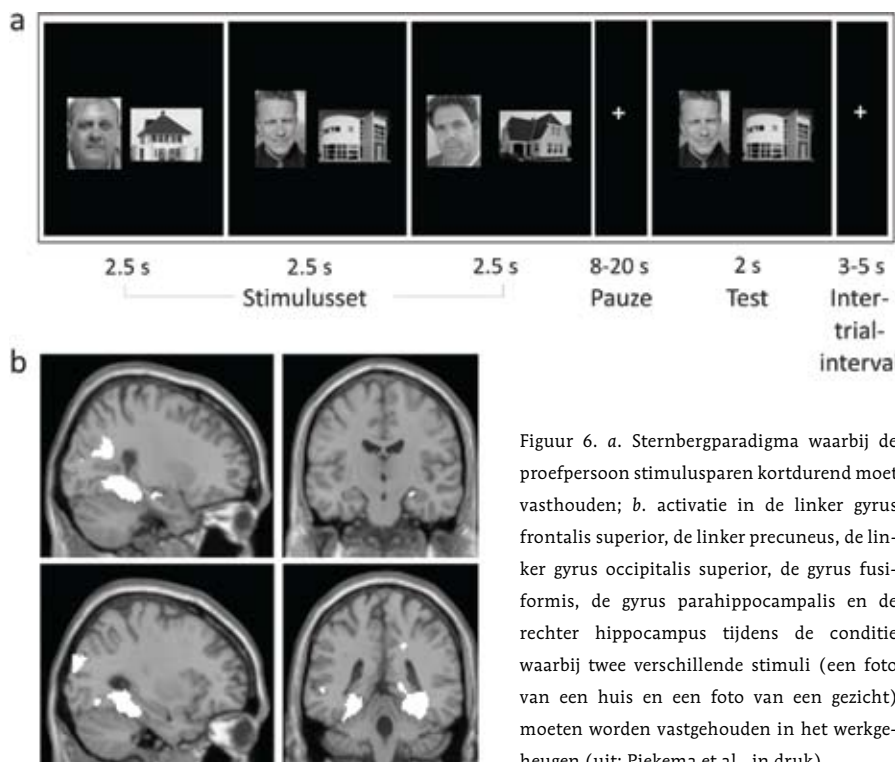


Figuur 5. *a.* Sternbergparadigma waarbij objectinformatie (cijfers) of een combinatie van object- en ruimtelijke informatie (cijfers op bepaalde locaties) moet worden vastgehouden gedurende korte tijd; *b.* activatie in de rechter hippocampus wanneer een combinatie van object- en ruimtelijke informatie moet worden vastgehouden in het werkgeheugen (uit: Piekema et al., 2006).

In één van mijn eigen onderzoeken, uitgevoerd met dr. Carinne Piekema in samenwerking met prof. Guillén Fernández, hebben wij ons ook gericht op de hippocampus tijdens een werkgeheugentaak. Vanuit het idee dat de hippocampus cruciaal is voor het samenvoegen van verschillende informatiestromen tot één episode in het geheugen, hebben wij een werkgeheugentaak ontwikkeld waarbij verschillende soorten informatie tot één

geheel geïntegreerd moeten worden. Proefpersonen moesten een zogenaamde Sternbergtaak uitvoeren in de scanner, waarbij ze ofwel alleen cijfers te zien kregen die ze moesten vasthouden, ofwel zowel de cijfers als de locatie waar deze getoond werden moesten vasthouden (zie Figuur 5-a). De resultaten toonden aan dat tijdens deze laatste taak de rechter hippocampus geactiveerd werd (zie Figuur 5-b). Dit laat zien dat de hippocampus niet alleen geactiveerd wordt bij langetermijnopslag van informatie, maar al tijdens een werkgeheugentaak actief is wanneer er ruimtelijke informatie aan objectinformatie gekoppeld moet worden (Piekema, Kessels, Mars, Petersson, & Fernández, 2006). De vraag is echter of deze hippocampale activiteit alleen het gevolg is van de ruimtelijke component in de taak; we weten immers al lang dat de hippocampus gespecialiseerd is in het verwerken van ruimtelijke informatie.

Daarom hebben we een vervolgonderzoek uitgevoerd (Piekema, Kessels, Rijpkema, & Fernández, in druk), waarbij proefpersonen eveneens twee verschillende items aan elkaar moesten koppelen, maar nu zonder ruimtelijke component, eveneens in een werkgeheugentaak. Proefpersonen kregen steeds twee foto's te zien van gezichten of huizen, die in combinatie onthouden moesten worden (zie Figuur 6-a). Tijdens de conditie waarbij een gezicht en een huis in combinatie moest worden vastgehouden, zagen we wederom activiteit in de hippocampus (Figuur 6-b).



Figuur 6. a. Sternbergparadigma waarbij de proefpersoon stimulusparen kortdurend moet vasthouden; b. activatie in de linker gyrus frontalis superior, de linker precuneus, de linker gyrus occipitalis superior, de gyrus fusiformis, de gyrus parahippocampalis en de rechter hippocampus tijdens de conditie waarbij twee verschillende stimuli (een foto van een huis en een foto van een gezicht) moeten worden vastgehouden in het werkgeheugen (uit: Piekema et al., in druk).

WERKGEHEUGEN EN LANGETERMIJNGEHEUGEN: TWEE APARTE SYSTEMEN?

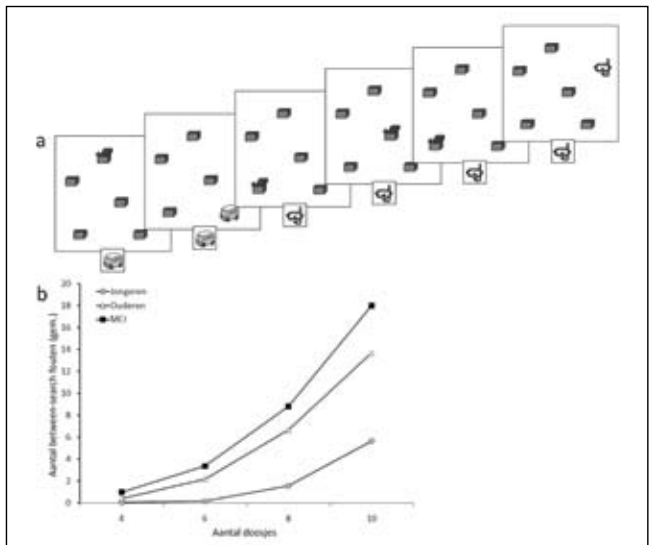
Bovengenoemde resultaten geven aan dat de mediale temporale hersenschors zelfs bij werkgeheugentaken zonder ruimtelijke component actief is. Wij zijn ook niet de enigen die dergelijke resultaten vinden. Zo hebben Mitchell, Johnson, Raye en D'Esposito (2000) aangetoond dat de hippocampale activiteit tijdens werkgeheugentaken samenhangt met cognitieve veroudering. Daarnaast is er steeds meer bewijs dat patiënten met langetermijngeheugenstoornissen ook stoornissen hebben in 'episodische' aspecten van het werkgeheugen. De onderzoeksgroep van Olson en collega's (Olson, Sledge Moore, Stark & Chatterjee, 2006; Olson, Page, Sledge Moore, Chatterjee & Verfaellie, 2006) liet bijvoorbeeld zien dat het werkgeheugen voor complexe visuele patronen en voor samengevoegde informatie – conjuncties – gestoord was bij patiënten met een episodische geheugenstoornis als gevolg van beschadigingen in de mediaal-temporale hersenschors.

Een specifieke groep patiënten is hierbij zeer interessant, namelijk mensen bij wie een zogenaamde lichte amnestische stoornis is vastgesteld, in het Engels *amnesic type of mild cognitive impairment* of *amnesic MCI* genoemd (Petersen, Doody, Kurz,

Mohs, Morris, Rabins, Ritchie, Rossor, Thal & Winblad, 2001). Dit zijn patiënten die waarschijnlijk een beginnende ziekte van Alzheimer hebben, die al lichte episodische geheugenstoornissen tot gevolg heeft, maar nog relatief weinig last geeft in het dagelijks functioneren. Met andere woorden: er is nog geen sprake van een dementie. Neuro-beeldvormend onderzoek laat bij deze patiënten echter al wel veranderingen in de hippocampus zien, atrofie, waarbij zenuwcellen in de hippocampus afgestorven zijn. Deze atrofie wordt erger naarmate de ziekte van Alzheimer voortschrijdt.

De vraag is nu of amnestische MCI-patiënten naast de episodische geheugenstoornissen ook problemen hebben met werkgeheugentaken. Dit blijkt inderdaad zo te zijn; zo lieten Belleville, Chertkow en Gauthier (2007) zien dat MCI-patiënten visuele informatie moeilijker konden vasthouden in het werkgeheugen, gedurende 0 tot 30 seconden. Ook op zogenaamde *n*-backtaken presteren MCI-patiënten slechter: hierbij moet de proefpersoon reageren op informatie die een, twee of drie trials eerder gepresenteerd was. Interessant hierbij is dat de hippocampale activiteit tijdens deze *n*-backtaak bij de MCI-patiënten toe bleek te nemen in vergelijking met gezonde ouderen. Er leek dus sprake van een compensatiemechanisme: om te proberen tot een zelfde prestatie te komen, is er bij patiënten met MCI meer hersenactiviteit nodig (Borkowska, Drozd, Jurkowski & Rybakowski, in druk).

In een eigen onderzoek hebben wij ook gekeken naar het werkgeheugen bij patiënten met een amnestische MCI. We gebruikten hiervoor een ruimtelijke werkgeheugentaak, de Box Taak, ontwikkeld in samenwerking met prof. Albert Postma en dr. Marieke van Asselen aan de Universiteit Utrecht. Deze taak is een zoektaak, waarbij de proefpersoon een verborgen voorwerp moet zoeken in een aantal doosjes die op het computerscherm worden gepresenteerd



Figuur 7. a. De Box Task, een ruimtelijke zoektaak die een beroep doet op zowel het visueel-ruimtelijk kladblok als de episodische buffer; b. Between-searchfouten in de groep jongvolwassenen, gezonde ouderen en amnestische MCI-patiënten als functie van het aantal te doorzoeken doosjes (uit: Kessels et al., 2009).

(zie Figuur 7-a). De taak begint eenvoudig, maar het aantal te doorzoeken doosjes neemt toe (van 4 tot 10). We hebben drie groepen onderzocht: een groep gezonde jongvolwassenen, een groep gezonde ouderen en een groep amnestische MCI-patiënten, afkomstig van de geheugenpolikliniek van de afdeling geriatrie van het UMC St Radboud. We gebruikten twee foutmaten. Allereerst de zogenaamde *within-searchfout*, die optreedt wanneer een proefpersoon een doosje opnieuw opent, waarbij hij moest weten dat er niets in zat. Deze foutmaat meet het werkgeheugen op het niveau van Baddeley's slaafsysteem, in dit geval het visueel-ruimtelijke kladblok. Een tweede type fout is de *between-searchfout*; deze treedt op wanneer de proefpersoon een doosje opent, waar in een eerdere trial al een voorwerp in verborgen was. De proefpersoon was uiteraard van tevoren uitgelegd dat er dan nooit meer een tweede voorwerp in verborgen kon zitten. Een dergelijke fout is het gevolg van het onvermogen om de locatie van dit voorwerp gedurende deze werkgeheugentaak vast te houden; aangezien hier de locatie en het voorwerp geïntegreerd moeten worden, is de episodische buffer hier waarschijnlijk bij betrokken.

De resultaten waren duidelijk; er waren slechts kleine verschillen tussen de groepen wat betreft de *within-searchfouten*. Bij de *between-searchfouten* was er echter een duidelijk verschil (Figuur 7-b). Voor alle groepen nam het aantal fouten toe naarmate het aantal doosjes groter werd – dit was niet verrassend. Er bleek echter ook sprake van een interactie: de MCI-patiënten presteerden niet alleen slechter dan de gezonde ouderen, dit bleek met name wanneer het aantal doosjes groot was (8 of 10 stuks). Verder bleken de groepen niet te verschillen op een gewone cijferreeksentaak (Kessels, Meulenbroek, Fernández & Olde Rikkert, 2009). Ook bij een groep korsakovpatiënten hebben we een verminderde prestatie op visuele werkgeheugentaken aangetoond waarbij objecten en locaties geïntegreerd moesten worden, terwijl deze patiënten ongestoord presteerden op gewone cijferreeksen en ruimtelijke spantests (Piekema, Fernández, Postma, Hendriks, Wester & Kessels, 2007).

Wat laten deze uitkomsten nu zien? Allereerst dat de hippocampus, een structuur die tot nu toe vooral in verband werd gebracht met langetermijnopslag, ook geactiveerd wordt tijdens werkgeheugentaken, met name wanneer meerdere informatiestromen tegelijk actief gehouden moeten worden. Ten tweede dat patiënten met langetermijngeheugenstoornissen, waarbij altijd werd aangenomen dat de werkgeheugenfunctie intact was, wel degelijk stoornissen op werkgeheugentaken kunnen laten zien, ook hier weer met name wanneer conjuncties vastgehouden moeten worden. Het lijkt er dus op dat het werk- en het langetermijngeheugen niet zonder meer twee onafhankelijke systemen zijn (zie ook Ranganath & Blumenfeld, 2005).

Deze bevindingen roepen echter ook nog een aantal nieuwe vragen op. Een belangrijke vraag is bijvoorbeeld of deze werkgeheugengerelateerde activiteit in de hippocampus niet enkel een vorm van langetermijn codering is. Ook is het nog niet duidelijk of deze werkgeheugengerelateerde activiteit uiteindelijk ook samenhangt met de herinnering op langere termijn. Daarnaast is het nog de vraag of de stoornissen in het werkgeheugen ook een voorspellende waarde hebben als het gaat om de progressie van MCI-patiënten

naar een dementie. Deze vragen hoop ik de komende jaren te gaan beantwoorden, met behulp van de Vidi-vernieuwingsimpulssubsidie die nwo aan mij heeft toegekend. Toch geven deze uitkomsten wel al handvatten voor de toepassing in de klinische praktijk. Zo is het gebruik van spantaken als de cijferreeksen en de Corsiblokken om het werkgeheugen te meten, zoals nu in de klinische praktijk gebeurt, onvoldoende om alle werkgeheugenfuncties, waaronder ook de episodische buffer, in kaart te brengen.

TOT BESLUIT

Nu ik aan het eind van deze openbare les gekomen ben, hoop ik dat ik u duidelijk heb kunnen maken dat mijn onderzoek zich niet alleen richt op de verschillende geheugen-systemen en hun samenhang, maar dat het ook kritisch kijkt naar het bestaansrecht van deze systemen. Door gebruik te maken van het neuropsychologische laesiemodel én functionele neurobeeldvorming hoop ik op deze manier een bijdrage te leveren aan de modelvorming van het menselijk geheugen. Hierbij wil ik echter benadrukken dat ik de toepassing van deze fundamentele kennis ook als een belangrijk onderdeel zie van mijn leeropdracht. Hoewel in deze (Plasterk)tijd de nadruk soms wel erg sterk op fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek ligt, ben ik van mening dat de academie ook een belangrijke rol heeft bij het toepassen van deze fundamentele kennis in de praktijk.

Binnen mijn vakgebied betreft het dan de toepassing van cognitief-wetenschappelijke kennis in de klinisch-neuropsychologische praktijk van diagnostiek en behandeling. Anderzijds dient het klinisch-neuropsychologische veld zich mijns inziens niet alleen te beperken tot de *toepassing* van kennis, maar ook kritisch te blijven reflecteren op het eigen handelen en dit te bij te sturen en te vernieuwen op basis van de meest recente wetenschappelijke theorieën en bevindingen. De wettelijke erkenning en instelling door de minister van vws afgelopen januari van de klinisch neuropsycholoog als specialist in de gezondheidszorg, geeft hiertoe een goede voorzet: de neuropsychologie is niet alleen een wetenschappelijk vakgebied, maar ook een stevig in de gezondheidszorg verankerde discipline.

Ook in het universitaire en postacademische onderwijs heeft de neuropsychologie zijn plaats veroverd. Zo is er binnen de bacheloropleiding psychologie veel aandacht voor de neuropsychologie, in het bijzonder de natuurlijke interactie tussen theorie en praktijk. Binnen het nieuw op te zetten meerjarige klinische masterprogramma en de opleiding tot gezondheidszorgpsycholoog leveren wij als sectie Neuro- en revalidatiepsychologie eveneens een belangrijke bijdrage aan het onderwijs gericht op de biologische basis van het gedrag en de toepassing hiervan. Tevens participeren wij in de nieuwe landelijke vierjarige post-GZ-opleiding tot klinisch neuropsycholoog. De profileringsleerstoel Neuropsychologie geeft mij de komende jaren volop de ruimte om het vakgebied zowel in onderzoek, onderwijs als in klinische toepassing verder uit bouwen en niet alleen zichtbaar te laten blijven binnen de Radboud Universiteit Nijmegen, het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour en het umc St Radboud, maar ook binnen Nederland en internationaal op de kaart te zetten.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren. Deze inaugurele rede wil ik besluiten met enige woorden van dank.

Op de eerste plaats wil ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit bedanken voor de instelling van de profileringsleerstoel Neuropsychologie en mijn benoeming. Ook de decaan van de faculteit Sociale Wetenschappen, prof. dr. Hetty Dekkers, wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen, evenals haar voorganger, prof. dr. Charles de Weert, die mijn benoeming in gang heeft gezet. Binnen het Donders Centre for Cognition wil ik de directeur prof. dr. Harold Bekkering bedanken voor zijn niet aflatende steun, evenals zijn voorganger prof. dr. Herbert Schriefers van – toen nog – het NICI. Mijn dank geldt evenzeer voor de directeur van het onderwijsinstituut Psychologie en Kunstmatige Intelligentie, prof. dr. Jacques Janssen. Ook de sectie Neuro- & revalidatiepsychologie – prof. dr. Luciano Fasotti, dr. Paul Eling en dr. Marc Hendriks, recent versterkt met dr. Joukje Oosterman en dr. Ellen de Bruijn – en mijn collega prof. dr. Herman Kolk wil ik bijzonder bedanken: zonder jullie inzet was deze leerstoel er niet gekomen.

Ook wil ik mij in dit dankwoord richten tot het hoofd van de afdeling Medische Psychologie in het uMC St Radboud, dr. Judith Prins, en haar voorganger, prof. dr. Floris Kraaimaat. Zij hebben het mogelijk gemaakt dat ik naast mijn leerstoel neuropsychologie aan de faculteit Sociale Wetenschappen ook verbonden kan blijven met de praktijk van de klinische en medische neuropsychologie, zowel wat betreft diagnostiek en behandeling, alsook wetenschappelijk onderzoek. De decaan van de medische faculteit, prof. dr. Frans Corstens, de directeur van het Donder Centre for Neuroscience, prof. dr. Stan Gielen, en het hoofd van de afdeling Geriatrie, prof. dr. Marcel Olde Rikkert, hebben mijn dubbel-aanstelling mogelijk gemaakt, waarvoor dank. Mijn collega's bij de afdeling Geriatrie, in het bijzonder drs. Liesbeth Joosten en drs. Nelleke van Schuylenborgh, wil ik hierbij niet vergeten; door hen kan de geheugenpolikliniek gewoon door blijven draaien, ook wanneer ik afwezig ben.

Wat mijn wetenschappelijke vorming betreft is er nog een aantal mensen waaraan ik veel te danken hebben. Allereerst mijn promotores, prof. dr. Albert Postma, verbonden aan de Universiteit Utrecht, prof. dr. Edward de Haan, nu als decaan werkzaam op de Universiteit van Amsterdam, en prof. dr. Jaap Kappelle, verbonden aan de afdeling Neurologie van het uMC Utrecht. Jullie driemanschap heeft de basis gelegd voor mijn brede onderzoeksinteresse. Een speciaal woord van dank wil ik richten tot mijn toenmalige scriptiebegeleider en huidige collega dr. Gilles van Luijtelaar, verbonden aan de sectie Biologische psychologie, die mij als jonge doctoraalstudent enthousiast heeft gemaakt voor het doen van wetenschappelijk onderzoek in de cognitieve neurowetenschappen en de neuropsychologie en met wie ik ook mijn allereerste, multidisciplinaire artikel heb gepubliceerd (Kessels, Keyser, Verhagen & van Luijtelaar, 1998).

In de wetenschap werk je nooit alleen. In de eerste plaats zijn er de Utrechtse promovendi die ik heb begeleid en die ieder een fraai proefschrift hebben afgeleverd: dr. Marieke van Asselen, dr. Barbara Montagne, dr. Mascha van 't Wout, dr. Ineke Brands en dr. Carinne Piekema; jullie inzet en inzicht maakte dat ik jullie met veel plezier heb begeleid, en het is goed om te zien dat jullie allemaal je plek in het vakgebied gevonden hebben. Ook de promovendi die ik op dit moment (mede)begeleid wil ik bedanken: drs. Esther van den Berg en drs. Yael Reijmer aan de Universiteit Utrecht, en drs. Liesbeth Joosten, drs. Olga Meulenbroek, drs. Miriam Reelick en drs. Anke Persoon binnen de Radboud Universiteit. In dit verband wil ik ook alvast Heiko Bergmann en Bonnie van Geldorp noemen, die binnenkort met hun promotie-onderzoek van start gaan. Ook de vele doctoraal- en masterstudenten die in de afgelopen tien jaar bij mij hun afstudeeronderzoek of scriptie hebben geschreven, zijn van grote waarde geweest; zonder hen had ik de vele studies met patiënten of gezonde proefpersonen niet kunnen uitvoeren. Voorts zijn er de vele lopende en nieuwe samenwerkingsverbanden die de komende jaren hun vruchten zeker nog zullen afwerpen: met de afdeling Neurologie van het umc Utrecht en de Universiteit Utrecht, in het bijzonder dr. Geert Jan Biessels, de korsakovkliniek van de GGZ Noord- en Midden-Limburg, in het bijzonder drs. Arie Wester, en het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, in het bijzonder prof. dr. Guillén Fernández. Vanuit mijn aanstelling bij de afdeling Medische Psychologie heb ik eveneens samenwerkingen met verschillende afdelingen binnen het umc St Radboud, op de eerste plaats met de afdeling Geriatrie waar ik gedetacheerd ben, maar ook met de afdelingen Neurologie, Interne Geneeskunde en Psychiatrie.

Tot slot wil ik mijn dierbaren bedanken. Op de eerste en belangrijkste plaats Erik, zonder jouw steun zou ik deze functie niet op me hebben kunnen nemen. Ook mijn familie, in het bijzonder mijn zus en haar gezin, en mijn vrienden wil ik bedanken voor hun steun en vriendschap gedurende vele jaren; er is immers ook nog een leven buiten de wetenschap. Ik wil deze rede niet afsluiten zonder mijn ouders te bedanken; zij hebben mij gemaakt tot degene die ik ben en mij steeds gestimuleerd; zonder hen had ik hier nu niet gestaan. Hoewel zij deze dag niet meer hebben mogen meemaken, weet ik zeker dat ze bijzonder trots zouden zijn.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 8). London: Academic Press.
- Baddeley, A., & Wilson, B.A. (1994). When implicit memory fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32, 53-68.
- Baddeley, A. (2007). *Working memory, thought, and action*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21, 458-469.
- Borkowska, A., Drozd, W., Jurkowski, P., & Rybakowski, J.K. (in druk). The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *World Journal of Biological Psychiatry*.
- Claparède, E. (1907). Expériences sur la mémoire dans un cas de psychose de Korsakoff. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 27, 301-303.
- Corsi, P.M. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. Unpublished PhD thesis. Montreal, Canada: McGill University.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, 44, 109-120.
- Eling, P., & Kessels, R. (2008). Geheugen: Wat de hersenen ons leren over hoe ze leren. In F. Wijnen & F. Verstraten (red.), *Het brein te kijk: Verkenning van de cognitieve neurowetenschap* (4e, herziene druk) (pp. 135-154). Amsterdam: Harcourt.
- Heil, M., Rösler, F., & Rolke, B. (2003). Another artificial division – and the data don't support it. *Behavioral and Brain Sciences*, 26, 739-740.
- Kessels, R.P.C., & Joosten-Weyn Banningh, L. (2008). Het impliciet geheugen en de effectiviteit van foutloos leren bij dementie. *Gedragstherapie*, 41, 91-103.
- Kessels, R.P.C., & Olde Hensken, L.M.G. (2009). Effects of errorless skill learning in people with mild-to-moderate or severe Alzheimer's dementia: A randomized controlled pilot study. *Manuscript ter publicatie aangeboden*.
- Kessels, R.P.C., Feijen, J., & Postma, A. (2005). Implicit and explicit memory for spatial information in Alzheimer's dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20, 184-191.
- Kessels, R.P.C., Keyser, A., Verhagen, W.I.M., & van Luijtelaar, E.L.J.M. (1998). The whiplash syndrome: A psychophysiological and neuropsychological study towards attention. *Acta Neurologica Scandinavica*, 97, 188-193.
- Kessels, R.P.C., Meulenbroek, O., Fernández, G., & Olde Rikkert, M.G.M. (2009). Spatial working memory in normal ageing and mild cognitive impairment: Effects of task load and contextual cueing. *Manuscript ter publicatie aangeboden*.
- Kessels, R.P.C., te Boekhorst, S., & Postma, A. (2005). The contribution of implicit and explicit memory to the effects of errorless learning: A comparison between young and older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 144-151.
- Kessels, R.P.C., van Loon, E., & Wester, A.J. (2007). Route learning in amnesia: A comparison of trial-and-error and errorless learning in patients with the Korsakoff syndrome. *Clinical Rehabilitation*, 21, 905-911.
- Kessels, R.P.C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A.M.A. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15, 426-434.

- Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Mitchell, K.J., Johnson, M.K., Raye, C.L., & D'Esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive Brain Research*, 10, 197-206.
- Olson, I., Page, K., Sledge Moore, K., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience*, 26, 4596-4601.
- Olson, I., Sledge Moore, K., Stark, M., & Chatterjee, A. (2006). Visual working memory is impaired when the medial temporal lobe is damaged. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1087-1097.
- 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, 1985-1992.
- Piekema, C., Fernández, G., Postma, A., Hendriks, M.P.H., Wester, A.J., & Kessels, R.P.C. (2007). Spatial and non-spatial contextual working memory in patients with diencephalic or hippocampal dysfunction. *Brain Research*, 1172, 103-109.
- Piekema, C., Kessels, R.P.C., Mars, R.B., Petersson, K.M., & Fernández, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, 33, 374-382.
- Piekema, C., Kessels, R.P.C., Rijpkema, M., & Fernández, G. (in druk). The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learning & Memory*.
- Postma, A., Antonides, R., Wester, A.J., & Kessels, R.P.C. (2008). Spared unconscious influences of spatial memory in diencephalic amnesia. *Experimental Brain Research*, 190, 125-133.
- Postma, A., Kessels, R.P.C., & van Asselen, M. (2008). How the brain remembers and forgets where things are: The neurocognition of object location memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1339-1345.
- Ranganath, C., & Blumenfeld, R.S. (2005). Doubts about dissociations between short- and long-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 374-380.
- Ruis, C., & Kessels, R.P.C. (2005). Effects of errorless and errorful face-name associative learning in moderate to severe dementia. *Aging: Clinical and Experimental Research*, 17, 514-517.
- Scoville, W.B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20, 11-20.
- Shallice, T., & Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-273.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Treves, A., & Rolls, E.T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, 4, 374-391.