

Het krimpende brein: normale veroudering of een gevolg van selectiebias in het onderzoek?

S. Burgmans^a, M.P.J. van Boxtel^b

The shrinking brain: result of normal aging or of selection bias in research?

The volume of our brain decreases as we age. This has been demonstrated by several large studies on normal aging. A recent study indicates, however, that the extent of this decline in normal aging probably has been overestimated because these studies have included subjects with preclinical disorders. In this article, an example from science is used to describe what effect selection bias may have on our model of the aging brain.

Keywords: aging, brain, selection bias, brain changes
Tijdschr Gerontol Geriatr 2012; 43: 19-25

Samenvatting

Het volume van ons brein neemt af naarmate we ouder worden. Dat is door verschillende grootschalige studies naar normale veroudering aangetoond. Een recent onderzoek wijst er echter op dat de mate van deze krimp bij normale veroudering waarschijnlijk overschat wordt doordat deze studies proefpersonen

met een preklinisch ziektebeeld hebben geïncludeerd. In dit artikel wordt vanuit een voorbeeld uit de wetenschap beschreven welk effect selectiebias kan hebben op ons model van het verouderende brein.

Trefwoorden: veroudering; hersenen; atrofie; selectiebias

Inleiding

Veroudering wordt geassocieerd met een afname van het volume van de hersenen, met name van de corticale grijze stof. Verschillende studies naar normale veroudering rapporteren een forse grijzestofatrofie in frontale, pariëtale en mediaal temporale gebieden.¹⁻⁴ Er wordt daardoor algemeen aangenomen dat krimp van de cortex past bij het normale verouderingsproces. Resultaten

^a Postdoc onderzoeker, Alzheimer Centrum Limburg, Afd. Psychiatrie & Neuropsychologie, Universiteit Maastricht

^b Universitair hoofddocent, Alzheimer Centrum Limburg, Afd. Psychiatrie & Neuropsychologie, Universiteit Maastricht

Correspondentie: S. Burgmans, Afd. Psychiatrie & Neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht. E: s.burgmans@maastrichtuniversity.nl. T: 043-3881942

uit een recente studie – die wij onlangs publiceerden in het tijdschrift *Neuropsychology* – wijzen er echter op dat dit model van het krimpende brein misschien niet helemaal juist is.⁵ Deze studie laat zien dat de prevalentie van grijzestofatrofie bij gezonde veroudering wellicht wordt overschat. Deze conclusie heeft alles te maken met de manier waarop proefpersonen aan hersenverouderingsstudies doorgaans worden geïncludeerd.

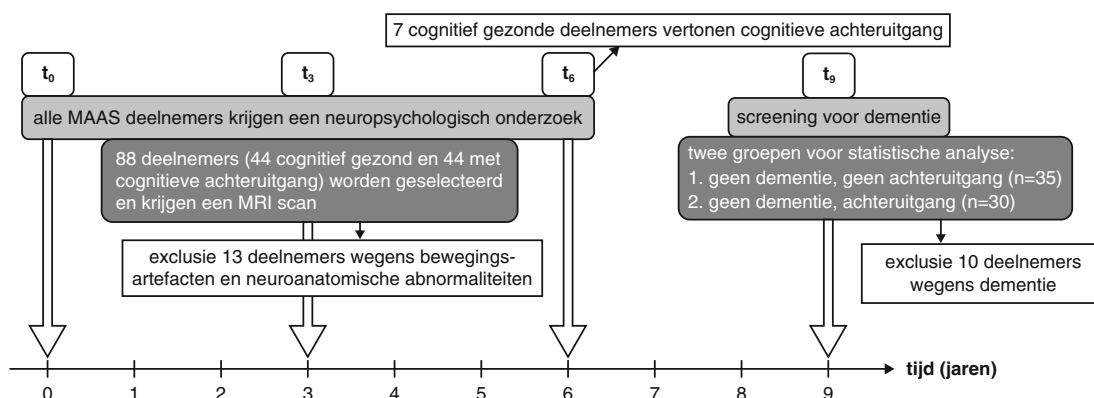
In dergelijke studies is het gebruikelijk om ‘ongezonde’ proefpersonen bij aanvang van de studie uit te sluiten van deelname. Dit gebeurt meestal op basis van een korte medische of cognitieve screening. Exclusie vindt zelden plaats op basis van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, en al helemaal niet op basis van longitudinaal neuropsychologisch onderzoek waarbij wordt nagegaan of er in de loop van de tijd zich niet toch een cognitieve stoornis heeft ontwikkeld. Immers, herhaalde neuropsychologische metingen zijn nodig om zeker te weten of proefpersonen cognitief gezond zijn en ook blijven. Een eenmalige meting van de cognitieve status is vaak onvoldoende om in een preklinische fase neurodegeneratieve ziekte te detecteren. Het is daarom waarschijnlijk dat studies naar gezonde veroudering die slechts eenmalig de cognitieve status vaststellen ook mensen zullen includeren met een preklinische vorm van dementie.^{2,6} Vooral bij hoog opgeleide proefpersonen is de kans vrij groot op een fout-negatieve uitslag bij de screening. Er zijn aanwijzingen dat preklinische patiënten met dementie op grote schaal geïncludeerd worden in hersenverouderingsstudies. Zo schat Sliwinski et al. dat 20 procent van de deelnemers in studies naar gezonde veroudering preklinisch dement zijn.⁷ De vraag is daarom of de op groepsniveau gemeten corticale grijzestofatrofie daadwerkelijk een afspiegeling is van het normale verouderingsproces.

In dit artikel wordt door middel van een voorbeeld beschreven welk effect selectiebias kan hebben op ons model van het verouderende brein. Allereerst wordt een korte samenvatting gegeven van onze studie uit 2009.⁵ Vervolgens wordt de wetenschappelijke discussie beschreven die volgde op de publicatie van deze studie. Tot slot wordt in meer algemene zin ingegaan op de gevolgen van een selectiebias bij verouderingsonderzoek.

Publicatie Burgmans et al. (2009): “The prevalence of cortical gray matter atrophy may be overestimated in the healthy aging brain”

De belangrijkste vraag van onze studie was: Wordt de prevalentie van grijzestofatrofie bij gezonde ouderen overschat door een selectiebias? Om een antwoord te krijgen op deze vraag selecteerden wij 88 deelnemers aan de Maastricht Aging Studie (MAAS), een grote longitudinale studie naar determinanten van cognitieve veroudering.⁸ Van alle proefpersonen werd een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek afgenomen bij aanvang (t₀), en opnieuw na drie jaar (t₃) en na 6 jaar (t₆). Na 9 jaar (t₉) werd een medische vragenlijst afgenomen en werd gescreend op de diagnose dementie. Op t₃ kregen alle proefpersonen een MRI scan om het volume van de grijze stof te bepalen.

Figuur 1 geeft een overzicht van de inclusie van proefpersonen en de metingen die verricht zijn. Deelnemers die de diagnose dementie kregen binnen 6 jaar na het scannen werden weggelaten in de analyse. Bovendien werd een aantal proefpersonen geëxcludeerd wegens bewegingsartefacten op de scan of neuroanatomische abnormaliteiten. Uiteindelijk werden twee groepen proefpersonen met elkaar vergeleken. Groep 1 bestond uit 35 proefpersonen (gemiddelde leef-



Figuur 1

Overzicht van de inclusie van proefpersonen en meetmomenten. Alle deelnemers kregen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek op t₀, t₃ en t₆. Op t₃ werden 2 groepen deelnemers geselecteerd (cognitief gezond en cognitieve achteruitgang) en werd een MRI scan uitgevoerd. Op t₆ bleken 7 deelnemers uit de cognitief gezonde groep te voldoen aan de criteria van cognitieve achteruitgang. Op t₉ werden deelnemers gescreend op dementie, 10 deelnemers met dementie werden geëxcludeerd. Vervolgens werden er twee groepen gevormd voor de statistische analyse: groep 1 met deelnemers die géén dementie ontwikkelden binnen 6 jaar ná het scannen en géén cognitieve achteruitgang, Groep 2 die géén dementie ontwikkelden binnen 6 jaar ná het scannen, maar wel cognitieve achteruitgang hadden. Bron: *Neuropsychology* 2009;23:541-550

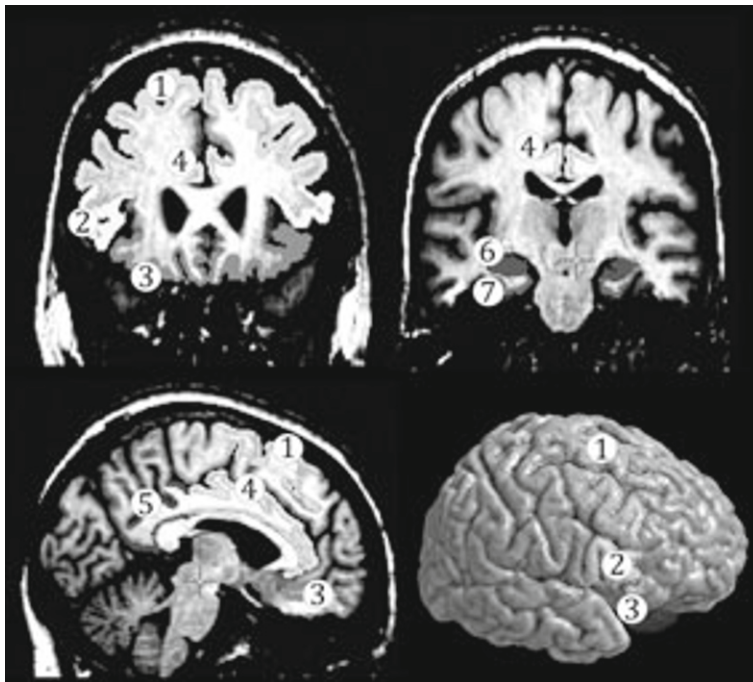
tijd op to = 69,1 jaar; SD = 7,7; bereik = 49,3 – 79,3) die cognitief gezond waren en géén achteruitgang vertoonden op het neuropsychologisch onderzoek tussen to en t3. Deze groep had géén dementie op t9. Van deze groep waren 28 personen (gemiddelde leeftijd op to = 71,4 jaar; SD = 7,9; bereik = 52,3 – 82,0) op t6 nog steeds cognitief gezond, 7 personen voldeden op t6 wel aan onze criteria van cognitieve achteruitgang.

Groep 2 bestond uit 30 proefpersonen (gemiddelde leeftijd op to = 69,2 jaar; SD = 8,1; bereik = 50,0 – 81,0) die wél substantieel cognitief achteruit gingen tussen to en t3; d.w.z. ze scoorden minstens 3 punten minder op de MMSE, òf bereikten op t3 een MMSE van 24 of lager, òf scoorden 30% lager op minstens twee van de zes belangrijkste taken uit het neuropsychologisch onderzoek. Deelnemers in groep 2 vertoonden dus een vrij forse cognitieve achteruitgang die als atypisch beschouwd kan worden voor gezonde veroudering en waarvan het cognitieve profiel verdacht is voor preklinische cognitieve pathologie.

Groep 1 en groep 2 verschilden alleen op het gebied van cognitieve prestaties, er was geen verschil in leeftijd, geslacht, opleiding, intracranieel volume en cardiovasculair risicoprofiel. Van alle deelnemers werd het volume van de grijze stof gemeten in verschillende hersengebieden (zie Figuur 2). Tabel 1 toont de resultaten van de statistische analyse. De cognitief gezonde deelnemers (groep 1) lieten op geen van de gemeten hersengebieden een leeftijdseffect zien, behalve in de hippocampus. Echter, als de 7 mensen uit

de analyse werden weggelaten die op t6 voldeden aan onze criteria van cognitieve achteruitgang, dan verdween het leeftijdseffect in de hippocampus. Dit wil zeggen dat bij deelnemers die zowel 3 jaar vóór het scannen als 3 jaar ná het scannen cognitief gezond waren geen enkel significant leeftijdseffect gemeten werd. In tegenstelling tot groep 1, liet groep 2 (de deelnemers met cognitieve achteruitgang) wél een significant leeftijdseffect zien, en wel op alle gemeten volumina van hersengebieden.

Samengevat vonden wij bij cognitief gezonde ouderen géén leeftijdseffect in de gemeten hersengebieden, en bij ouderen met substantiële cognitieve achteruitgang wél een leeftijdseffect in alle gebieden. Deze resultaten suggereren dat grijzestofatrofie in de hersenen niet zozeer geassocieerd is met het ouder worden, maar met substantiële cognitieve achteruitgang. Met andere woorden, zolang mensen cognitief gezond blijven, is er mogelijk geen tot weinig grijzestofatrofie in de gemeten hersengebieden. Dus niet het normale verouderingsproces, maar pathologische processen die forse cognitieve achteruitgang veroorzaken zijn mogelijk verantwoordelijk voor corticale atrofie. Het leeftijdseffect dat gemeten werd in eerdere studies naar gezonde veroudering zou dus mogelijk overschat kunnen zijn, omdat in deze studies geen mensen werden geëxcludeerd met substantiële atypische cognitieve achteruitgang of een preklinische vorm van dementie.



Figuur 2

Hersengebieden waarvan het grijzestofvolume is bepaald: inferieure prefrontale cortex [2], orbitale prefrontale cortex [3], dorsolaterale prefrontale cortex [1], anterieure cingulate gyrus [4], posterieure cingulate gyrus [5], hippocampus [6] en parahippocampale gyrus [7]. Bron: Neuropsychology 2009;23:541-550--

Tabel 1 | **Het effect van leeftijd op grijzestofvolume in cognitief gezonde ouderen (groep 1) en ouderen met cognitieve achteruitgang (groep 2).**

		<i>Groep 1. Cognitief gezond (n=35)</i>				
Corticaal gebied			Leeftijdseffect			
	Volume in ml (SD)	Volume in % vh ICV (SD)	F	r	df	p
Hippocampus	7,40 (1,12)	0,51 (0,06)	6,33	0,40	1	0,017*
Parahippocampale gyrus	3,46 (0,83)	0,24 (0,05)	0,46	0,12	1	0,502
Inferieure prefrontale cortex	10,38 (2,86)	0,71 (0,17)	0,18	0,08	1	0,671
Orbitale prefrontale cortex	8,57 (2,28)	0,59 (0,14)	1,46	0,20	1	0,236
Dorsolaterale prefrontale cortex	28,15 (6,61)	1,92 (0,38)	0,67	0,14	1	0,419
Anterieure cingulate gyrus	7,48 (1,92)	0,51 (0,12)	0,77	0,15	1	0,386
Posterieure cingulate gyrus	3,04 (0,98)	0,21 (0,06)	1,25	0,19	1	0,271

		<i>Groep 2. Cognitieve achteruitgang (n=30)</i>				
Corticaal gebied			Leeftijdseffect			
	Volume in ml (SD)	Volume in % vh ICV (SD)	F	r	df	p
Hippocampus	6,84 (1,26)	0,46 (0,08)	16,97	0,61	1	<0,001**
Parahippocampale gyrus	3,21 (0,76)	0,22 (0,05)	10,53	0,52	1	0,003**
Inferieure prefrontale cortex	10,67 (2,54)	0,72 (0,19)	20,01	0,65	1	<0,001**
Orbitale prefrontale cortex	8,32 (2,44)	0,56 (0,16)	20,60	0,65	1	<0,001**
Dorsolaterale prefrontale cortex	27,18 (7,25)	1,84 (0,51)	7,49	0,47	1	0,011*
Anterieure cingulate gyrus	7,68 (2,18)	0,52 (0,15)	6,38	0,43	1	0,018*
Posterieure cingulate gyrus	3,08 (1,15)	0,21 (0,08)	9,17	0,50	1	0,005**

<i>Groep 1 minus 7 deelnemers die cognitieve achteruitgang vertoonden binnen 3 jaar na het scannen (n=28)</i>						
<i>Corticaal gebied</i>			<i>Leeftijdseffect</i>			
	<i>Volume in ml (SD)</i>	<i>Volume in % vh ICV (SD)</i>	<i>F</i>	<i>r</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Hippocampus	7,47 (1,05)	0,51 (0,05)	2,43	0,29	1	0,131
Parahippocampale gyrus	3,46 (0,88)	0,24 (0,05)	0,72	0,16	1	0,403
Inferieure prefrontale cortex	10,48 (2,93)	0,71 (0,18)	0,11	0,06	1	0,744
Orbitale prefrontale cortex	8,79 (2,34)	0,60 (0,14)	0,32	0,11	1	0,575
Dorsolaterale prefrontale cortex	28,52 (7,01)	1,94 (0,39)	0,25	0,10	1	0,620
Anterieure cingulate gyrus	7,36 (1,93)	0,50 (0,11)	0,57	0,15	1	0,456
Posterieure cingulate gyrus	3,01 (1,07)	0,20 (0,06)	0,83	0,18	1	0,370

Het leeftijdseffect in groep 1 werd twee keer berekend: met (n = 35) en zonder (n = 28) de 7 deelnemers die op t6 voldeden aan de criteria voor cognitieve achteruitgang.

ICV = intracranieel volume; r = Pearsons correlatiecoëfficiënt (effect size); df = vrijheidsgraden; F = F waarde. *p<0,05; **p<0,01

Bron: Neuropsychology 2009;23:541-550

De discussie die volgde

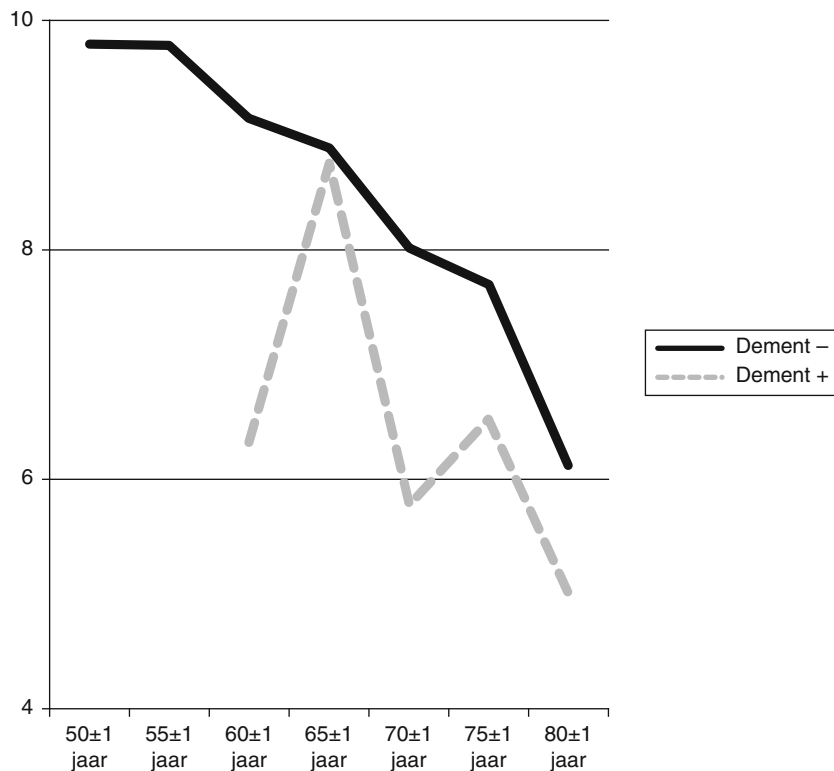
De publicatie van de resultaten van deze studie leverde veel reacties op. In 2010 verschenen twee artikelen in hetzelfde tijdschrift Neuropsychology waarin commentaar werd gegeven door Raz en Lindenberger en door Fjell en anderen.^{9,10} Daarnaast verschenen er enkele commentaren op het Alzheimer Research Forum van Fox, Ridge-way en Scheltens. Bovendien ging er een persbericht uit van het tijdschrift waardoor de bevindingen werden gerapporteerd in enkele kranten, websites en radio. We zullen de belangrijkste commentaren hier bespreken.

Eén van de belangrijkste kritiekpunten die werden aangedragen is het feit dat in onze studie de neuropsychologische data weliswaar longitudinaal zijn, maar de MRI scans slechts op één moment in de tijd gemaakt werden. We konden daarom geen daadwerkelijke achteruitgang van het volume meten. Een studie met longitudinale MRI data is dus nodig om met zekerheid te kunnen zeggen wat de relatie is tussen leeftijd en corticale krimp. Zowel Fjell et al. (2010) als Raz & Lindenberger (2010) beschikten over een dergelijk longitudinaal databestand. Naar aanleiding van onze studie selecteerden zij een groep proefpersonen uit hun longitudinaal databestand die over de tijd heen cognitief stabiel bleven. Beide onderzoeksgroepen vonden een afname van grijzestofvolume in hun 'gezonde' groep. Zij concludeerden daarom dat er wel degelijk atrofie is van de grijze stof bij gezonde ouderen en dat

preklinische pathologische processen niet verantwoordelijk zijn voor hersenkrimp. Hoewel dit aannemelijk klinkt, zijn er toch enkele kanttekeningen te plaatsen bij de cognitieve screening van beide studies.

Raz & Lindenberger (2010) hebben géén uitgebreide neuropsychologische screening gedaan om hun 'cognitief gezonde' proefpersonen te selecteren. Zij selecteerden 10 'cognitief gezonde' proefpersonen op basis van de Cattell IQ, een IQ-test die gevoelig is voor het effect van veroudering. Deze test is echter niet ontworpen om een preklinisch neuropathologisch ziektebeeld te detecteren. Fjell et al. (2010) selecteerden 21 'gezonde' proefpersonen uit het databestand van de Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (<http://www.adni-info.org>). Hierbij is wél uitgebreid neuropsychologisch onderzoek gedaan waarvan de uitkomsten zijn meegenomen in de selectie van de proefpersonen. Echter, de follow-up-periode van de cognitieve metingen bedroeg slechts 2 jaar, wat een vrij korte periode is gezien de vaak langzame progressie bij neurodegeneratieve aandoeningen. Dus ook in de studies van Fjell et al. (2010) en Raz & Lindenberger (2010) bestaat er een aanzienlijke kans dat er deelnemers met een preklinische cognitieve aandoening geïnccludeerd zijn.

Ook bij de longitudinale MRI-papers die Scheltens noemt op het Alzheimerforum^{11,12} zijn niet de strenge inclusiecriteria gebruikt die wij voor onze gezonde proefpersonen konden toepassen. Het is echter van belang om hier stil te staan bij



Figuur 3

Hersengebieden waarvan het grijzestofvolume is bepaald: inferieure prefrontale cortex [2], orbitale prefrontale cortex [3], dorsolaterale prefrontale cortex [1], anterieure cingulate gyrus [4], posterieure cingulate gyrus [5], hippocampus [6] en parahippocampale gyrus [7]. Bron: *Neuropsychology* 2009;23:541-550

wat de definitie is van “normale veroudering”. De vraag die door zowel Scheltens, Fox als Raz & Lindeberger werd gesteld was: representeert de ‘gezonde’ groep uit onze studie eigenlijk wel normale veroudering? Hoort cognitieve achteruitgang dan niet bij normale veroudering? Dit blijft een discussiepunt, want er bestaat geen strikte grens tussen normale veroudering en pathologische veroudering. In onze studie is er voor gekozen om proefpersonen te excluderen waarvan wij het cognitieve profiel verdacht vonden voor preklinische cognitieve pathologie. Gezonde proefpersonen mochten dus hooguit minimaal achteruitgegaan zijn op cognitieve tests, maar zeker niet substantieel (zie boven). Hiermee hebben wij een groep gecreëerd die waarschijnlijk vrij is van een onderliggend neurodegeneratief proces. Maar we hebben hier wellicht ook een groep gecreëerd met “extreem gezonde ouderen” die niet representatief zijn voor de gemiddelde oudere populatie.

Hoewel de bovenstaande discussiepunten zeker van belang zijn, veranderen zij de conclusies van onze studie niet. Immers, hoe ‘normale veroudering’ ook gedefinieerd wordt, het blijft zeer waarschijnlijk dat personen met een preklinische neurodegeneratieve aandoening geïnccludeerd zullen worden als er geen strenge inclusiecriteria worden gehanteerd. Dit kan leiden tot een overschatting van de mate van grijzestofatrofie bij normale veroudering.

Selectiebias bij onderzoek naar veroudering

Ons onderzoek demonstreert dat de wijze van selectie en inclusie van proefpersonen zeer bepalend is voor de uiteindelijke resultaten van verouderingsonderzoek. Deze vaststelling is natuurlijk al veel langer een centraal thema binnen dit veld.¹³ Zo is algemeen bekend dat in cross-sectioneel verouderingsonderzoek geobserveerde leeftijdseffecten beïnvloed kunnen worden door een a priori selectie van deelnemers: meer capabele, hoger opgeleide en gezondere deelnemers zullen immers eerder voor dergelijk onderzoek beschikbaar zijn. Dit heeft tot gevolg dat er een onderschatting van de verondersteld ‘ware’ leeftijdseffecten kan optreden. Longitudinaal onderzoek naar veranderingen in leeftijdgerelateerde variabelen (zoals cognitie) wordt eveneens beperkt, weliswaar weer door andere bronnen van verstoring, zoals selectieve uitval. Hierdoor kan eveneens de validiteit van uitspraken over de aard van leeftijdgerelateerde veranderingen aangetast worden. Het blijft daarom altijd zinvol om kritisch de effecten van selectie binnen deelnemers aan verouderings- (of beter: ontwikkelings-)onderzoek te benoemen en te bespreken.

Zo zal een strenge gezondheidselectie in een normeringsonderzoek naar de voorspellende waarde van een cognitief screeningsinstrument voor een cognitieve stoornis algemeen genomen niet erg nuttig zijn wanneer de doelgroep van de

screening juist personen bevat die gekenmerkt worden door een gezondheidsbeperking. Anderzijds, wanneer een onderzoeksvraag op dezelfde data gaat over de leeftijdstrend in cognitieve prestaties bij mensen die cognitief gezond zijn, dan kan het gebruik van prospectief verzamelde cognitieve screeningsinformatie een zuiverder schatting van het ware verloop opleveren. In figuur 3 werd de gemiddelde prestatie op een geheugentest (uitgestelde herinnering van geleerde woorden op de standaard woordenleertaak)¹⁴ onderzocht in de volledige groep van MAAS-deelnemers ouder dan 48 jaar op baseline (N=1.029), gecorrigeerd voor het bestaan van een cognitieve stoornis na 9 jaar follow-up. De groep die later een diagnose dementie zal krijgen blijkt duidelijk (en significant) onder de prestatie van de rest van de groep te blijven en geeft daarmee een negatieve bijdrage aan de gemiddelde cognitieve prestatie van de totale groep.

Tot slot

In de praktijk zal screening op (voortekenen van) pathologische cognitieve veranderingen zeer lastig en vaak niet haalbaar zijn. Een uitputtende cognitieve follow-up met adequate diagnostiek van pathologie is niet alleen tijdrovend maar ook erg kostbaar, waardoor in studies waarin dit eigenlijk nodig zou zijn een dergelijke screening toch achterwege blijft. In geval van een eenmalige screening of korte herhaalde screeningsperiode zal er gebruik gemaakt moeten worden van surrogaatmarkers, zoals lage cognitieve prestatie, aanwezigheid van cerebrovasculaire ziekte, bepaalde genetische kenmerken (Apo-E4) en dergelijke. Selectiebias is daardoor nagenoeg onvermijdelijk en de richting van een effect ervan zal middels een zorgvuldige wetenschappelijke beschouwing slechts benaderd kunnen worden.

Literatuur

- 1 Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 2005;15:1676-1689
- 2 Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *J Neurosci* 2003;23:3295-3301
- 3 Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003;6:309-315
- 4 Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, Van Boxtel MPJ, Evans AC, Jolles J, Uylings HBM. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: An mri study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002;17:657-669
- 5 Burgmans S, van Boxtel MP, Vuurman EF, Smeets F, Gronenschild EH, Uylings HB, Jolles J. The prevalence of cortical gray matter atrophy may be overestimated in the healthy aging brain. *Neuropsychology* 2009;23:541-550
- 6 Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 2004;25:377-396
- 7 Sliwinski M, Lipton RB, Buschke H, Stewart W. The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996;51:P217-225
- 8 Jolles J, Houx PJ, Van Boxtel MPJ, Ponds RWHM. Maastricht aging study: Determinants of cognitive aging. Maastricht: Neuropsych Publishers; 1995.
- 9 Fjell AM, Westlye LT, Espeseth T, Reinvang I, Dale AM, Waldhovd KB. Cortical gray matter atrophy in healthy aging can not be explained by undetected incipient cognitive disorders. *Neuropsychology* 2010;24:258-63
- 10 Raz N, Lindenberger U. The news of cognitive cure for age-related brain shrinkage is premature. A comment on Burgmans et al. *Neuropsychology* 2010:255-57
- 11 Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Thompson PM, Jack CR, Jr., Weiner MW. Mri of hippocampal volume loss in early alzheimer's disease in relation to apoe genotype and biomarkers. *Brain* 2009;132:1067-1077
- 12 Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, van Schijndel R, Barnes J, Boyes RG, Cover KS, Olanbarriaga SD, Fox NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F. Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2009;19:2826-2833
- 13 Hayslip B, Panek PE. Adult development and aging. New York: Harper & Row; 1989.
- 14 Van der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJ, Jolles J. Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24-81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:290-302