

Cerebrale witte stofafwijkingen bij ouderen (deel II): klinische gevolgen

T R E F W O O R D E N

WITTE STOFAFWIJINGEN; COGNITIE; DEMENTIE; DEPRESSIE; LOOPSTOORNISSEN; BALANSSTOORNISSEN; MRI; VASCULAIR.

door J.C. de Groot en F-E. de Leeuw

Samenvatting

Cerebrale witte stofafwijkingen bij ouderen, zoals veelvuldig gevonden bij CT en MRI onderzoek, blijken minder onschuldig dan voorheen werd gedacht. Van witte stofafwijkingen, waarschijnlijk voortkomend uit vasculaire problemen, zijn relaties beschreven met loop- en balansstoornissen, cognitieve en stemmingsstoornissen. In dit overzichtsartikel worden deze relaties uitgewerkt met extra aandacht voor de data uit de Rotterdam Scan Studie. Hierbij zijn anatomisch-regionale verschillen aan te geven. Periventriculaire witte stofafwijkingen vormen een risicofactor voor cognitieve achteruitgang, terwijl subcorticale witte stofafwijkingen mogelijk aanleiding kunnen geven tot stemmingsstoornissen. Gezien de potentiële consequenties van de bovengenoemde bevindingen voor de praktijk zijn longitudinale studies die de causaliteit tussen de vasculaire factoren en witte stofafwijkingen met de genoemde klinische gevolgen bevestigen onontbeerlijk.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;5:344-349)

Inleiding

De snelheid van cognitieve achteruitgang en de kans op het ontwikkelen van dementie is niet voor iedereen gelijk. Uit populatie-onderzoek blijkt een duidelijke relatie te bestaan tussen klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals hartritmestoornissen, atherosclerose en hypertensie enerzijds en cognitieve achteruitgang en depressie anderzijds.¹⁻³ Uit neuro-radiologisch onderzoek is gebleken dat cerebrale hypodensiteiten (CT) of hyperintensiteiten (MRI) in de witte stof toenemen bij 'normale' veroudering, maar relatief vaker voorkomen en ernstiger zijn bij demente en oudere depressieve patiënten.

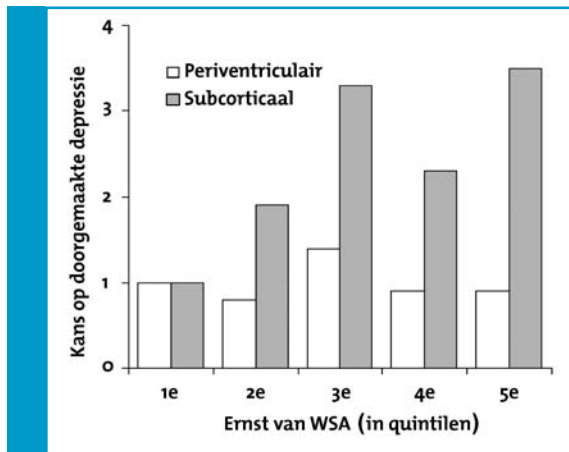
Sinds dit bekend is, wordt gedacht dat deze witte stofafwijkingen (WSA) intermediair kunnen zijn in de relatie tussen vasculaire factoren en neuropsychiatrische gevolgen.⁴⁻⁶

Tevens is er een relatie beschreven tussen WSA en het 'lower body Parkinsonisme' waarbij de klinische presentatie - in tegenstelling tot die van patiënten met de ziekte van Parkinson - voornamelijk gekenmerkt wordt door een loop- en balansstoornis die niet reageert op dopaminerge medicatie.^{7,8}

Behalve dat WSA aan bovengenoemde functionele uitkomsten gerelateerd zijn, leiden WSA bij mensen die een TIA of beroerte hebben doorgemaakt tot een hoger overlijdensrisico en een hoger risico op een recidief ischemische beroerte, een bloeding na antistollingstherapie en een hartinfarct.^{9,10,11} Deze vasculaire gevolgen van WSA vallen echter buiten het doel van dit artikel. Hier zal met name worden ingegaan op de relatie van WSA met functionele afwijkingen, zoals loop- en balansstoornissen, depressie en cognitieve achteruitgang. Op basis van zowel vascularisatie als functioneel-anatomische verschillen zullen WSA hierbij onderscheiden worden in een subcorticale en een periventriculaire regio.¹²

Witte stofafwijkingen en loop- en balansstoornissen

Bij patiënten met loop- en balansstoornissen die beschreven worden als lijdend aan een seniele loopstoornis of een 'lower body Parkinsonisme' komen WSA relatief vaak voor.^{8,13-15} Een 'lower body Parkinsonisme' kenmerkt zich door een verbreed gangspoor, startproblemen en gestoorde houdingsreflexen met soms apraxie. Meestal is er een min of meer frontaal patroon, waarbij op den duur evenwichtsproblemen optreden met uiteindelijk hesitatie en schuifelende, korte pasjes.¹³ 'Lower body Parkinsonisme' onderscheidt zich van de ziekte van Parkinson door het ontbreken van de typische rigiditeit, symptomen aan de bovenste lichaamshelft en een slechte reactie op dopaminerge medicatie.¹³ Aantasting van met name frontale-subcorticale circuits met een vertraging van de centrale somatosensore geleidingstijd, waarbij houdingsveranderingen te laat worden opgevangen, zou de relatie tussen WSA en frequent vallen kunnen verklaren.^{7,8} Ofschoon in prospectieve studies wel is gevonden dat mensen met ernstige WSA een



Figuur 1. De kans op het doorgemaakt hebben van een op oudere leeftijd (≥ 60 jaar) ontstane depressie gerelateerd aan de ernst van witte stofafwijkingen (WSA). (Odds ratio's gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, onderwijsniveau, MMSE-score, ernst van hersenatrofie, eventueel doorgemaakte beroerten ofwel periventriculaire dan wel subcorticale WSA).

hoger risico hebben om te vallen,¹⁵ is het niet bekend of progressie van WSA ook tot verslechtering van de balans of het looppatroon leidt.

Witte stofafwijkingen en depressie

Depressieve syndromen hebben meestal hun debuut tussen het dertigste en veertigste levensjaar, echter ook bij ouderen doet zich weer een piek in de incidentie voor.¹⁶ Depressieve syndromen komen voor bij 12 tot 15% van de ouderen, waarbij een depressie in engere zin ('major depression') zeker 1-2% van de ouderen treft.^{16,17} Waarschijnlijk spelen bij een op oudere leeftijd ontstane depressie, in tegenstelling tot de variant die op jongere leeftijd ontstaat, cerebrovasculaire risicofactoren een grotere rol dan genetische of psychologische factoren.^{3,18,19} Mogelijk zijn WSA hierbij als intermediaire factor betrokken. Uit patiëntenseries is namelijk gebleken dat WSA ernstiger zijn bij patiënten bij wie depressieve symptomen pas op late leeftijd ontstonden in vergelijking met patiënten bij wie deze symptomen al op jonge leeftijd debuteerden.^{20,21} Ook bleek dat depressieve patiënten vaker WSA hadden dan vergelijkbare patiënten zonder depressie en dat WSA voorspellend waren voor een slechte respons op antidepressieve therapie.^{6,21,22}

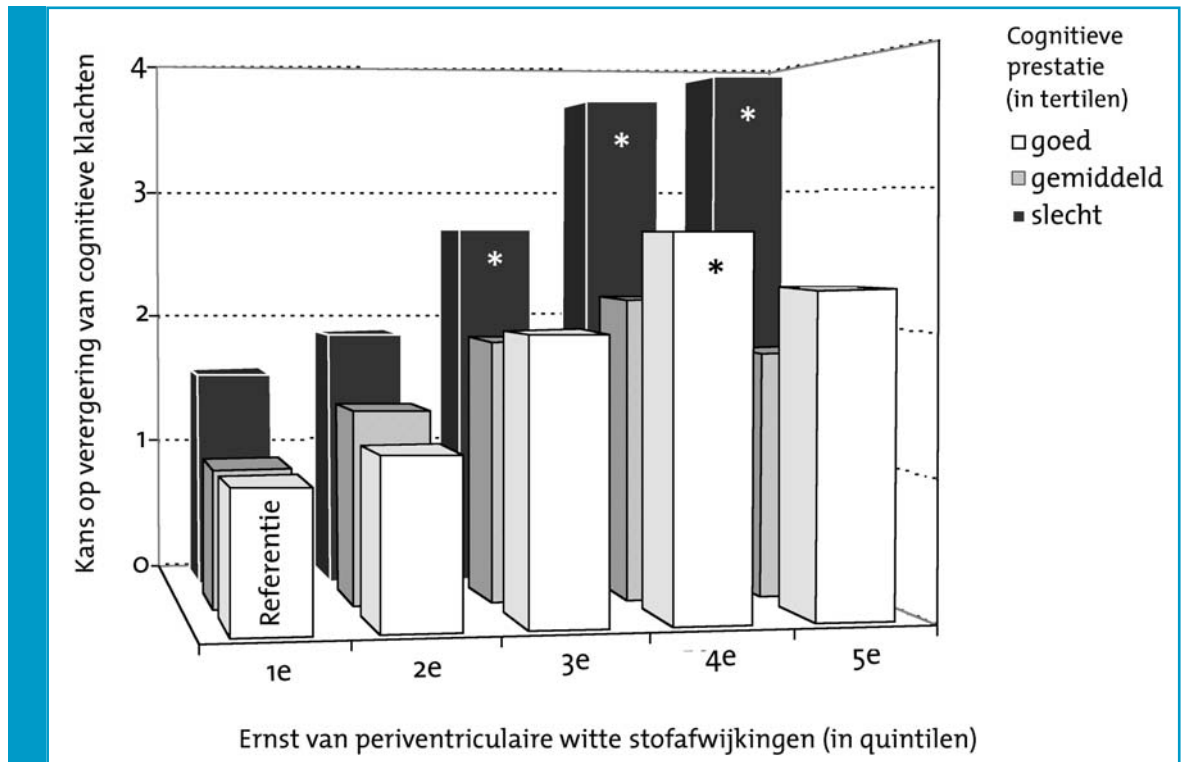
In de Rotterdam Scan Studie, een populatie-onderzoek onder ruim 1000 zestig plussers, is onder meer

een depressievragenlijst afgenomen. Mensen die boven de drempelwaarde (16) scoren op deze lijst (door de 'Center of Epidemiological Studies on Depression' (CESD) opgesteld), hebben een verhoogd risico om, bij nader psychiatrisch onderzoek, een depressie in engere zin te krijgen.^{23,24} In de Rotterdam Scan Studie werden depressieve symptomen aanwezig geacht als mensen boven deze drempelwaarde scoorden. Depressieve symptomen waren aanwezig bij acht procent van diegenen met WSA, terwijl deze symptomen niet voorkwamen bij mensen zonder WSA.²⁵ Mensen met de ernstigste subcorticale WSA hadden bijna vier keer zoveel kans op depressieve symptomen in vergelijking met mensen zonder of met slechts milde WSA (Figuur 1), terwijl deze relatie niet overtuigend was voor periventriculaire WSA. Ook als de debuutleeftijd van depressieve symptomen boven de 60 jaar lag, bleken WSA ernstiger. Van de mensen met WSA had 5% een depressieve periode doorgemaakt met een debuut na het zestigste levensjaar, terwijl bij mensen zonder WSA zo'n periode in het geheel niet was voorgekomen. Deze verbanden bleken onverminderd van kracht als rekening werd gehouden met het geslacht, de mogelijk hogere leeftijd, educatieverschillen, verminderde cognitieve vermogens, aanwezige cerebrale infarcten of cerebrale atrofie in deze groep. Mogelijk wordt deze regionale differentiatie in genoemde relatie verklaard door specifieke aantasting van de frontale cortico-corticale associatievezels door subcorticale WSA, welke belangrijk zijn voor een normale stemmingsregulering.^{26,27}

Witte stofafwijkingen en cognitieve disfunctie

Er is gebleken dat, naast objectieve cognitieve disfunctie, ook klachten over het cognitief functioneren voorspellend zijn voor het ontwikkelen van dementie, daarmee een continuüm van cognitieve achteruitgang vormend.²⁸ WSA worden in verband gebracht met cognitieve functiestoornissen en kunnen uiteindelijk tot dementie leiden.²⁹

Gegevens over de relatie tussen WSA en *subjectieve* cognitieve disfunctie zijn schaars. Eén populatie-onderzoek beschreef deze relatie summier.⁴ In de grotere Rotterdam Scan Studie werd deze relatie bevestigd waarbij bleek dat bij mensen met verergering van klachten (onafhankelijk van eventuele objectieve cognitieve functiestoornissen), ernstigere WSA werden gevonden dan bij mensen zonder klachten.³⁰ Figuur 2 (pagina 346) toont de gevonden relatie tussen de ernst van WSA en de kans op ver-



Figuur 2. Het verband tussen de kans op subjectieve verslechtering van het cognitief functioneren afgezet tegen de ernst van periventriculaire witte stofafwijkingen. Dit is opgedeeld naar tertilen van de daadwerkelijk objectief gemeten cognitieve prestaties van de mensen (odds ratio's gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). * verschil met de referentiegroep is significant

ergering van cognitieve klachten. De relatie tussen WSA en het *objectief* cognitief functioneren is daarentegen uitvoerig onderzocht.^{6,31,32} Ofschoon het merendeel van deze studies het bestaan van een dergelijke relatie suggereren, zijn er enkele studies die dit tegenspreken. Vaak echter worden WSA niet gedifferentieerd naar periventriculaire en subcorticale regio's of ontbreekt de differentiatie in cognitieve domeinen.³³ Deze tekortkoming kan de discrepantie in bevindingen verklaren. Binnen de Rotterdam Scan Studie werden WSA per regio gescoord en werd het objectief cognitief functioneren beoordeeld met behulp van diverse neuropsychologische testen, bestaande uit geheugentaken en taken die psychomotorische snelheid meten.³⁴ Er bleek een negatieve relatie te bestaan tussen met name periventriculaire WSA en voornamelijk tijdsgelimitteerde taken, zoals bijvoorbeeld een cijfersymbool substitutietaak.³⁵ Deze vertraging kan passen bij een verlies in aantal of kwaliteit van de vezels, bijvoorbeeld door beschadiging van de myelineschede door de WSA. Voor zover in studies rekening is gehouden met regionale verschillen in WSA, bleken

zowel subjectieve als objectieve cognitieve functiematen sterker gerelateerd aan periventriculaire, dan aan subcorticale WSA.^{30-33, 35}

Voor een meer sluitende bewijsvoering is longitudinaal onderzoek nodig. Deelnemers aan de Rotterdam Scan Studie hebben gedurende 10 jaar meerdere cognitieve metingen ondergaan met behulp van de Mini Mental State Examination (MMSE).³⁶ Vergeleken met mensen met slechts milde WSA, was de achteruitgang in MMSE-score bij mensen met ernstige periventriculaire WSA bijna 3 maal sneller.³⁷ Van de longitudinale studies die gepubliceerd zijn, heeft er slechts een enkele de benodigde seriële MRI gegevens ter beschikking.^{38,39} De relatie tussen WSA en cognitieve achteruitgang werd, wellicht door de sterke selectie van deelnemers en de (te) korte duur van de follow-up, in deze studies niet overtuigend aangetoond.⁴⁰

De rol van WSA in cognitieve achteruitgang is echter zeer suggestief aangezien ook bij patiënten met dementie WSA vaker voorkomen en ernstiger zijn dan bij gezonde leeftijdsgenoten.⁴¹ Gezien de vasculaire hypothese voor het ontstaan van WSA,

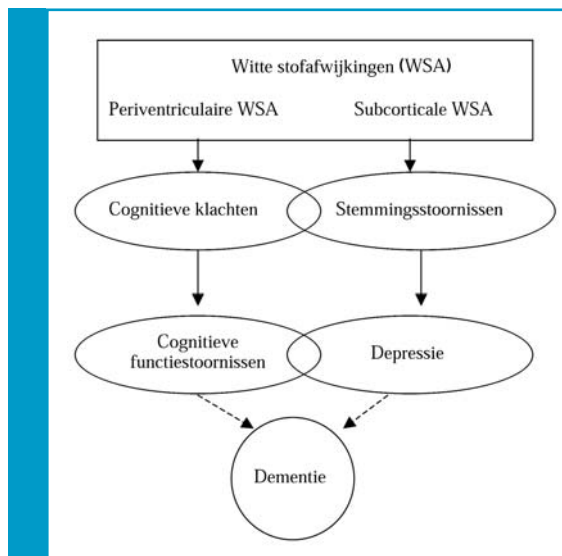
ging men er vanuit dat WSA gerelateerd zijn aan vasculaire dementie en daarom van belang zijn voor de differentiatie met Alzheimer dementie.⁴² Echter, WSA komen ook veel voor bij patiënten met een klinisch gedefinieerde Alzheimer dementie.⁴³

Discussie

In dit artikel zijn relaties beschreven tussen cerebrale witte stofafwijkingen en klinische gevolgen. Hierbij is slechts kort ingegaan op de mogelijke vasculaire gevolgen van WSA. Het is niet aangetoond dat er een causale en onafhankelijke relatie bestaat tussen WSA en het optreden van een beroerte of ander vasculaire gebeurtenis, of dat deze relatie het gevolg is van gezamenlijke risicofactoren. Het verband tussen WSA en vasculaire gevolgen zou hiertoe moeten worden onderzocht in een prospectieve studie met deelnemers die bij aanvang vrij zijn van cerebrovasculaire ziekte, bij wie op verschillende momenten in de tijd beeldvorming van de hersenen wordt verricht en bedoelde vasculaire eindpunten worden geregistreerd. Ondanks de in dit artikel beschreven relaties tussen WSA en functionele uitkomstmaten zoals loop- en balansstoornissen, stemmingsstoornissen en cognitieve stoornissen is, om causaliteit aan te tonen, ook hier een longitudinale studie-opzet nodig. Mocht hiermee worden aangetoond dat progressie van WSA samengaat met een verslechterde balans en vaker vallen, dan zou een reductie van het cardiovasculair risicoprofiel een lagere incidentie aan bijvoorbeeld heupfracturen op kunnen leveren. Gezien de aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met heupfracturen is ons inziens dergelijk onderzoek gerechtvaardigd.

Bevestiging in longitudinaal onderzoek van het verband tussen cognitieve achteruitgang en WSA, zou het beleid kunnen veranderen ten aanzien van mensen die een huisarts of geheugenpolikliniek bezoeken. Immers, uit de huidige bevindingen blijkt dat klachten over de cognitieve vermogens, ook bij mensen bij wie geen objectieve cognitieve afwijkingen gevonden worden, gerelateerd kunnen zijn aan WSA. Vooruitlopend op bevestigende resultaten uit benodigde interventie-studies, zou behandeling van risicofactoren voor WSA bij deze mensen, kansen bieden om verergering van cognitieve problemen te voorkomen.

De gevonden relatie tussen WSA en dementie roept de nosologische vraag op of bij dementie van het Alzheimer type, WSA niet per definitie uitge-



Figuur 3. *Hypothetisch mechanisme voor de relatie tussen witte stofafwijkingen en dementie op grond van de gevonden relaties uit het Rotterdam Scan Onderzoek.*

sloten moeten worden.⁴³ Door deze restrictie zou het aandeel 'pure' ziekte van Alzheimer een veel kleiner deel van de groep van dementiële syndromen gaan uitmaken dan nu wordt aangenomen en zou het aandeel vasculaire dementie sterk toenemen. Ook pathofysiologisch gezien is het interessant om te weten of WSA causaal gerelateerd zijn aan de klinisch gestelde diagnose Alzheimer type dementie of dat WSA daarbij slechts een modulerende factor zijn. Om dergelijke discussies te beslechten is longitudinaal onderzoek nodig. Preventie van WSA zou in beide gevallen (WSA is modulerende dan wel causale factor voor cognitieve achteruitgang) een vermindering van cognitieve achteruitgang kunnen betekenen bij Alzheimer dementie.

Conclusie

In deel I over cerebrale witte stofafwijkingen bij ouderen, gepubliceerd in de vorige uitgave van dit tijdschrift, en in dit artikel (deel II) is respectievelijk ingegaan op de mogelijke factoren die ten grondslag kunnen liggen aan het ontstaan van WSA en op de mogelijke gevolgen van WSA. Een deel van de gesuggereerde relaties zijn samengevat in *Figuur 3*. Hierbij is het goed om in het achterhoofd te houden dat er gesproken is over *risicofactoren* en *niet* over *noodzakelijke* factoren. Ofschoon de relaties aangetoond tussen cardiovasculaire risicofactoren en WSA bevestiging nodig hebben door middel van

- 1 Bij mensen met klachten over het cognitief functioneren dient aanvullend neuropsychologisch onderzoek zowel op corticale als subcorticale disfunctie gericht te zijn.
- 2 Als bij gedegen neuropsychologisch onderzoek geen afwijkingen gevonden worden, dienen klachten over het cognitief functioneren bij ouderen niet als onschuldig te worden geïdentificeerd, met name niet bij hen die bovendien vertellen dat die klachten erger zijn geworden.
- 3 Als bij radiologisch onderzoek bij ouderen witte stofafwijkingen worden gevonden, dienen zij niet getypeerd te worden als een onschuldig verouderingsfenomeen, maar zou onderzoek naar cardiovasculaire risicofactoren overwogen dienen te worden.
- 4 Bij ouderen met loop- en balansstoornissen, depressieve symptomen of cognitieve achteruitgang dient rekening te worden gehouden met witte stofafwijkingen als verklarende of modulerende factor.

longitudinaal onderzoek, bestaat er weinig discussie meer omtrent hun oorzakelijk verband. Ook de vele studies die verbanden aantoonde tussen WSA en een verhoogd valrisico, cognitieve disfunctie en depressie bij ouderen behoeven bevestiging door longitudinale studies. Daarnaast moet uit interventie studies blijken of door reductie van cardiovasculaire risicofactoren de progressie van WSA valt in te perken en uiteindelijk de incidentie van heupfracturen en dementie terug te dringen is. Gezien de enorme invloed op de individuele gezondheid en de kosten voor de volksgezondheid van deze aandoeningen zouden dergelijke studies hoge prioriteit moeten krijgen.

Referenties

1. Breteler MMB, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *Br Med J* 1994;308:1604-8.
2. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000;247:81-7.
3. Krishnan KR, McDonald WM. Arteriosclerotic depression. *Med Hypoth* 1995;44:111-5.
4. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurol* 1994;44:1246-52.
5. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997;244:135-42.
6. O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996;168:477-85.
7. Shaw NA. Age-dependent changes in central somatosensory conduction time. *Clin Electroencephalogr* 1992;23:105-10.
8. Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. *Arch Neurol* 1995;52:970-4.
9. Leys D, Englund E, Del Ser T, et al. White matter changes in stroke patients. Relationship with stroke subtype and outcome. *Eur Neurol* 1999;42:67-75.
10. van Swieten JC, Kappelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. *Dutch TIA Trial Study Group. Ann Neurol* 1992;32:177-83.
11. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. *The Dutch TIA Trial Study Group. Stroke* 1993;24:527-31
12. Brodal P. *The Central Nervous System, Structure and Function* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
13. Fitzgerald PM, Jancovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249-60.
14. Hennerici MG, Oster M, Cohen S, Schwartz A, Motsch L, Daffertshofer M. Are gait disturbances and white matter degeneration early indicators of vascular dementia? *Dementia* 1994;5:197-202.
15. Ribley DP, Haroon S, Sergent SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurol* 2000;54:90-4.
16. Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987;27:281-7.
17. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry* 1999;174:307-11.
18. Mendlewicz J, Baron M. Morbidity risks in subtypes of unipolar depressive illness: differences between early and late onset forms. *Br J Psychiatry* 1981;139:463-6.
19. Krishnan KR. Organic bases of depression in the elderly. *Annual Rev Med* 1991;42:261-6.

20. Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging* 1991;12:245-7.
21. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154:497-501.
22. Salloway S, Malloy P, Kohn R, et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurol* 1996;46:1567-74.
23. Beekman AT, Deeg DJ, Van Limbeek J, Braam AW, De Vries MZ, Van Tilburg W. Criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in The Netherlands. *Psychol Med* 1997;27:231-5.
24. Radloff LS, Teri L. Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale with older adults. *Clin Gerontologist* 1986;5:119-136.
25. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1071-6.
26. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358-70.
27. Salloway S, Cummings J. Subcortical disease and neuropsychiatric illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:93-9.
28. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurol* 1996;46:121-125.
29. Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:803-12.
30. de Groot JC, de Leeuw F-E, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction. *The Rotterdam Scan Study. Neurology* 2001; 56:1539-45.
31. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993;50:818-24.
32. Fukui T, Sugita K, Sato Y, Takeuchi T, Tsukagoshi H. Cognitive functions in subjects with incidental cerebral hyperintensities. *Eur Neurol* 1994;34:272-6.
33. de Groot JC, de Leeuw FE, Breteler MMB. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:41-67.
34. Brand N, Jolles J. Information processing in depression and anxiety. *Psychol Med* 1987;17:145-53.
35. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-51.
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-98.
37. de Groot JC. Consequences of cerebral white matter lesions. A longitudinal population-based MRI study. (Thesis) 1999 Rotterdam: Erasmus Medical Centre.
38. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Roob G, Hartung H. A 3-year follow-up study on MRI white matter hyperintensities in normal persons: rate, predictors, and neuropsychological consequences of progression. *Neurol* 1998;50 (suppl 4):A439-40.
39. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HBW. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogearians: a longitudinal study. *Lancet* 2000;356:628-34.
40. van Gijn J. White matters: small vessels and slow thinking in old age. *Lancet* 2000;356:612-3.
41. George AE, de Leon MJ, Gentes CI, et al. Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging: 1. CT of brain lucencies. *Am J Neurorad* 1986;7:561-6.
42. Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponen J, Vuorialho M, Iivanainen M. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:37-42.
43. Aharon-Peretz J, Cummings JL, Hill MA. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. Cognition, ventricular size, and leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1988;45:719-21.
44. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med*. 1997;337:1667-74.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. J.C. de Groot, radioloog i.o.
Academisch Ziekenhuis Groningen
Afdeling Radiologie

Dr. F-E. de Leeuw,
arts-assistent neurologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Neurologie, Postbus 85500,
3508 GA Utrecht

Correspondentie gaarne richten aan:

Dr. J.C. de Groot, radioloog i.o.
Academisch Ziekenhuis Groningen
Afdeling Radiologie
Postbus 30.001
9700 BR Groningen
E-mail: J.C.de.Groot@rad.azg.nl