

Risicofactoren voor cognitieve achteruitgang bij ouderen

Promotie van M.G. Dik

Samenvatting

Op 6 november 2002 promoveerde Mw. Drs. M.G. Dik aan de Vrije Universiteit Amsterdam op haar promotieonderzoek getiteld 'Cognitive decline in older persons. Contribution of genetics, health, and lifestyle' onder begeleiding van de promotoren Prof. Dr. C. Jonker en Mw. Prof. Dr. D.J.H. Deeg. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek. (*Tijdschr Neurol Neurochir 2003;104(2):128-129*)

Inleiding

Cognitieve achteruitgang komt veel voor bij ouderen, en heeft vaak grote invloed op het welbevinden van ouderen en hun omgeving. Wanneer de achteruitgang ernstige vormen aanneemt, kan die leiden tot dementie. Dementie zal in een gevorderd stadium onvermijdelijk leiden tot verlies van onafhankelijkheid en autonomie. Veel ouderen rapporteren dat hun geheugen achteruitgaat en zijn bezorgd dat de geheugenachteruitgang een voorloper is van een zich ontwikkelende dementie. Hoewel de meeste cognitieve functies achteruitgaan bij ouderen, bestaan er aanzienlijke verschillen tussen personen in de mate van cognitieve achteruitgang en de leeftijd waarop achteruitgang intreedt. Deze individuele verschillen nemen toe met de leeftijd en het is aannemelijk dat de verschillen veroorzaakt worden door verschillen in erfelijkheid, gezondheid en leefstijl. Dit promotieonderzoek richt zich op de identificatie van risicofactoren voor cognitieve achteruitgang bij ouderen. Verschillende risicofactoren zijn onderzocht, te weten het apolipoproteïne E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) gen, beroerte en geheugenklachten, alleen en in combinatie. Verder is onderzocht in hoeverre twee nog weinig onderzochte en mogelijk modificeerbare risicofactoren, namelijk lichamelijke activiteit vroeg in het leven en de groeifactor 'insulin-like growth factor I' (IGF-I), bijdragen aan cognitieve achteruitgang. Naast algemene cognitie is ook de achteruitgang op specifieke cognitieve functies gemeten,

namelijk geheugen, informatieverwerkingsnelheid en non-verbaal redeneren (fluïde intelligentie).

Longitudinaal bevolkingsonderzoek bij ouderen

Het onderzoek is uitgevoerd in de 'Longitudinal Aging Study Amsterdam' (LASA), een grootschalig bevolkingsonderzoek naar veranderingen in lichamelijk, cognitief, emotioneel en sociaal functioneren bij ouderen. LASA is gestart in 1992/1993 met 3.107 respondenten in de leeftijd van 55-85 jaar, uit de regio's Amsterdam, Zwolle en Oss. Sindsdien worden de respondenten elke drie jaar thuis geïnterviewd, waarbij zowel vragenlijsten als cognitieve, lichamelijke en medische tests worden afgenomen en bloed wordt geprikt. Inmiddels is ook de vierde meting (9-jaar vervolg) afgerond. Het proefschrift beschrijft cognitieve achteruitgang bij 62- tot 85-jarigen gedurende zes jaar (drie meetmomenten). Cognitie is gemeten met verschillende objectieve tests, te weten de 'Mini-Mental State Examination' (MMSE), de 15-woordentest (15-WT), de Substitutie Codeertaak en 'Raven's Coloured Progressive Matrices' (CPM). De MMSE is een korte screeningstest voor cognitieve beperkingen en dementie, de 15-WT meet geheugenfunctie (direct en uitgesteld geheugen), de Substitutie Codeertaak meet snelheid van informatieverwerking en de CPM meet non-verbaal redeneren.

Resultaten

Uit het onderzoek blijkt dat dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen, dat bij circa 25% van de bevolking voorkomt, een risicofactor is voor achteruitgang van cognitie, met name voor de MMSE en informatieverwerkingsnelheid. Dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen voorspelt achteruitgang van geheugen pas in een later stadium, wanneer ouderen reeds cognitieve beperkingen hebben. Het verband tussen dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen en geheugenachteruitgang was het hoogst bij cognitief beperkte ouderen ouder dan 75 jaar, vergeleken met 62- tot 74-jarigen. Dit suggereert dat de impact van dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen op cognitieve achteruitgang in de algemene bevolking niet afneemt bij toenemende

leeftijd, in tegenstelling tot bevindingen uit studies bij Alzheimerpatiënten. Ook een beroerte vormt een risico op cognitieve achteruitgang. Dit risico is onafhankelijk van dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen, wat suggereert dat ApoE $\epsilon 4$ en beroerte de cognitie beïnvloeden via afzonderlijke biologische mechanismen in de hersenen. Subjectieve geheugenklachten bij ouderen bij wie cognitieve beperkingen nog niet gemeten kunnen worden, zijn voorspellend voor cognitieve achteruitgang in de daaropvolgende jaren.

Tevens zijn twee mogelijk modificeerbare factoren onderzocht, te weten lichamelijke activiteit op jonge leeftijd en bloedwaarden van de groeifactor IGF-I. IGF-I is een anabole factor betrokken bij weefselgroei en -herstel. Beide factoren waren geassocieerd met informatieverwerkingsnelheid. Regelmatige matig-intensieve lichamelijke inspanning op jonge leeftijd was geassocieerd met hogere informatieverwerkingsnelheid op latere leeftijd. Deze bevinding ondersteunt de 'cognitieve reserve' hypothese, en suggereert dat vroege lichamelijke activiteit licht beschermt tegen cognitieve achteruitgang op latere leeftijd. IGF-I-deficiëntie bij ouderen was geassocieerd met grotere achteruitgang van snelheid van informatieverwerking. Dit suggereert dat verhogen van IGF-I bij ouderen met deficiëntie, cognitieve achteruitgang deels zou kunnen voorkomen. Omdat IGF-I direct gerelateerd is aan voedingsstatus, is het raadzaam de voedingsstatus van ouderen goed in de gaten te houden en te verbeteren wanneer dat nodig is.

Informatieverwerkingsnelheid

Uit het onderzoek bleek verder dat, van de gebruikte cognitieve maten, informatieverwerkingsnelheid het meest gevoelig was voor achteruitgang bij veroudering. De resultaten impliceren dat achteruitgang van informatieverwerkingsnelheid vooraf gaat aan achteruitgang van het geheugen, wat suggereert dat het een belangrijke maat is om te implementeren in de vroegdiagnostiek van dementie. In de verwerkingsnelheidstheorie van Salthouse wordt achteruitgang in informatieverwerkingsnelheid ook beschouwd als de basiscomponent van alle andere cognitieve functies, inclusief geheugen en non-verbaal redeneren. Informatieverwerking is een specifieke cognitieve functie, die waarschijnlijk hoofdzakelijk wordt uitgevoerd in de witte stof van de hersenen. Achteruitgang in verwerkingsnelheid zou kunnen duiden op wittestofpathologie, wat veel voorkomt bij ouderen.

Conclusie

Dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen, geheugenklachten, beroerte, de groeifactor IGF-I en lichamelijke activiteit op jonge leeftijd bleken risicofactoren voor cognitieve achteruitgang bij ouderen. IGF-I, vaatfactoren en lichamelijke activiteit op jonge leeftijd zijn modificeerbare factoren. Maatregelen gericht op deze factoren zouden preventie van cognitieve achteruitgang kunnen bevorderen. Factoren zoals geheugenklachten en dragerschap van het ApoE $\epsilon 4$ -gen kunnen tezamen gebruikt worden voor vroege opsporing van ouderen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang, op wie preventieve maatregelen en toekomstige therapieën gericht kunnen worden zodra deze beschikbaar komen. Aangezien een aanzienlijk percentage van de ouderen met cognitieve achteruitgang binnen een aantal jaren mogelijk de ziekte van Alzheimer zal ontwikkelen, zijn de resultaten van dit onderzoek belangrijk voor: 1. identificatie van een hoog-risico groep voor cognitieve achteruitgang en de ziekte van Alzheimer; en 2. vroege interventie via verhoging van de IGF-I-status en stimulering van lichamelijke activiteit op jonge leeftijd om cognitieve achteruitgang te beperken.

Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. M.G. Dik, epidemioloog

VU medisch centrum
EMGO/LASA
Van der Boechorststraat 7
1081 BT Amsterdam
Tel: 020-4449327/6770
E-mail: mg.dik.emgo@med.vu.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.