

# Depressie, geheugenklachten, opleiding en de ziekte van Alzheimer:

een epidemiologische studie naar risico's en vroege detectie

Promotie van M.I. Geerlings

## Samenvatting

Mw. Drs. M.I. Geerlings promoveerde op 14 januari 2000 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam bij Prof. Dr. W. van Tilburg, Prof. Dr. L.M. Bouter, Dr. C. Jonker en Dr. B. Schmand. Haar proefschrift heeft als titel: "Depression, memory complaints, education and Alzheimer's disease. An epidemiologic study on risk and early detection". Hieronder volgt een overzicht van het onderzoek en de voornaamste bevindingen. (*Ned Tijdschr Neurol 2000;3:212-213*)

## Inleiding

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar het risico op en de vroege detectie van de ziekte van Alzheimer en concentreert zich op de relatie tussen opleidingsniveau, geheugenklachten, depressie en de ziekte van Alzheimer. De voornaamste vraag van dit proefschrift is in hoeverre deze factoren geassocieerd zijn met de etiologie van de ziekte van Alzheimer en in hoeverre deze geassocieerd zijn met de vroege manifestatie van de ziekte. Het identificeren van etiologische risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer kan van belang zijn voor het voorkómen of het vertragen van het begin van de ziekte. Vroege detectie wordt steeds belangrijker, gezien de nieuwe ontwikkelingen in het onderzoek naar de farmacologische behandeling van de ziekte van Alzheimer en de recente introductie van medicijnen die als doel hebben de progressie van de ziekte te vertragen.

## AMSTEL

Voor het hier beschreven onderzoek werd gebruik gemaakt van gegevens van de Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). AMSTEL is een prospectief cohortonderzoek naar dementie, cognitieve achteruitgang en depressie onder thuiswonende ouderen in Amsterdam. In 1990-1991 werden 4.051 mensen, in leeftijd variërend van 65 tot 85 jaar, thuis geïnterviewd. Het interview bestond uit vragen over socio-demografische kenmerken, huidige gezondheid, medische voorgeschiedenis, functionele beperkingen en psychiatrisch en cognitief functioneren. Een sub-

groep van 538 ouderen werd jaarlijks, tot 1994, onderzocht. In die periode werd deze subgroep uitgebreid gediagnostiseerd. In 1994 werd de resterende groep van ongeveer 3.500 ouderen uitgenodigd voor een follow-up gesprek; de personen die dementie leken te hebben ontwikkeld werden uitgenodigd voor een diagnostisch onderzoek. In 1996 werden van alle deelnemers aan de AMSTEL studie bij de gemeente gegevens opgevraagd betreffende overlijden.

## Opleiding en cognitieve reserve

Verscheidene studies hebben gevonden dat ouderen met een relatief laag opleidingsniveau een hogere kans hebben om dementie te ontwikkelen. Hoewel dit verband ook in de AMSTEL studie werd gevonden (ouderen met niet meer dan voltooid lager onderwijs hadden een tweemaal hogere kans om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen), is het niet duidelijk of dit een echt verhoogd risico betreft of dat de score op cognitieve tests afhankelijk zijn van opleidingsniveau. Om het waargenomen beschermende effect van een hoger opleidingsniveau te verklaren is de hypothese opgesteld dat mensen met een hoger opleidingsniveau een grotere cognitieve reserve hebben. Deze reserve kan worden beschouwd als een reeks verworven vaardigheden, die mensen in staat stelt de klinische manifestatie van de ziekte uit te stellen. Dit betekent echter niet dat de onderliggende pathologie ook wordt uitgesteld. Uit eerdere (Amerikaanse) studies zijn er aanwijzingen dat de onderliggende pathologie inderdaad verder is voortgeschreden bij dementiepatiënten met een grotere cognitieve reservecapaciteit.

## Doel van het onderzoek

Het doel van onze studie was te onderzoeken of dementiepatiënten met grotere cognitieve reserve (aangeduid met een hoger opleidingsniveau en met hogere premorbide intelligentie) een hogere sterftekans hebben (als maat voor de ernst van de onderliggende pathologie). Met name werd de vraag onderzocht of deze associatie verschillend was voor verschillende strata van cognitieve, functionele beperkingen en depressie, omdat een verband tussen cognitieve reserve en sterfte bij dementiepatiënten wellicht alleen zichtbaar wordt als de klinische

symptomen relatief ernstig zijn. Voor deze studie werd dementie vastgesteld met de Geriatric Mental State Schedule (GMS). Er werden 261 patiënten geïdentificeerd. Na gemiddeld 55,5 maanden waren 146 dementiepatiënten (55,9%) overleden. Cox regressie-analyses lieten zien dat hoger opgeleide dementiepatiënten een hogere sterftkans hadden, maar alleen als zij lage MMSE scores (<20 punten) hadden, of als ze een comorbide depressie hadden. Premorbide intelligentie (gemeten met de Nederlandse Leestest voor volwassenen) was geassocieerd met een hogere sterftkans, onafhankelijk van cognitie, maar deze associatie was veel sterker onder dementiepatiënten met een depressie. Het positieve verband tussen opleidingsniveau of intelligentie en sterfte was niet afhankelijk van het hebben van functionele beperkingen. Dementiepatiënten met grotere cognitieve reserve kunnen dus een hogere sterftkans hebben, maar alleen als de ziekte zodanig is gevorderd dat de klinische symptomen relatief ernstig zijn. Tenslotte kan een depressie bij dementiepatiënten met grotere cognitieve reserve een subgroep van dementiepatiënten aanduiden met een slechte prognose.

## Geheugenklachten

Geheugenklachten komen veel voor bij ouderen, maar het is dikwijls gebleken dat deze klachten sterker samenhangen met depressie en andere psychologische factoren dan met objectieve geheugenstoornissen. Het is echter belangrijk om vast te stellen of ouderen met klachten over het geheugen een grotere kans hebben op dementie, aangezien zij zich bewust kunnen zijn van een achteruitgang in hun geheugen in een vroeg stadium van het ziekteproces, of zelfs in een stadium waarin cognitieve tests nog niet in staat zijn enige achteruitgang in het geheugen aan te tonen.

Wij stelden dus de hypothese op dat klachten over het geheugen bij ouderen bij wie geen aanwijzingen aanwezig zijn voor cognitieve achteruitgang, voorspellend zijn voor de ziekte van Alzheimer. Ouderen met normale cognitieve reserve (MMSE  $\geq$  26) die klaagden over hun geheugen, hadden een bijna driemaal hoger risico op de ziekte van Alzheimer. Geheugenklachten kunnen dus een relatief sterke voorspeller zijn voor de ziekte van Alzheimer bij ouderen zonder aantoonbare cognitieve achteruitgang. Eveneens kunnen ouderen achteruitgang in hun cognitieve reserve opmerken, in een stadium waarin cognitieve tests nog niet in staat zijn achteruitgang ten opzichte van het premorbide functioneren te bespeuren.

## Depressie

Hoewel depressie vaak voorkomt bij dementiepatiënten, is het nog steeds onduidelijk of depressie een oorzaak of een gevolg is van dementie. Om vast te stellen of depressie causaal gerelateerd is aan het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer is het van belang om een onderzoeksgroep te selecteren van ouderen met normale cognitieve reserve. We hebben onderzocht of depressieve ouderen met normale cognitieve reserve een hoger risico hadden om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen. Normale cognitieve reserve werd gedefinieerd als geen dementie diagnose en bovendien een MMSE score  $\geq$  26 en GMS dementie niveau 0. De GMS werd ook gebruikt om depressie vast te stellen. De resultaten lieten zien dat depressieve ouderen een ruim 5 maal hoger risico op de ziekte van Alzheimer hadden dan ouderen zonder depressie, maar dit verband werd alleen gevonden bij depressieve ouderen met een relatief hoog opleidingsniveau. Als verklaring voor deze resultaten stelden we de hypothese op dat depressie in een subgroep van hoger opgeleide ouderen een niet-cognitief symptoom van de ziekte van Alzheimer is, dat kan optreden in een vroeg stadium van de ziekte, nog voordat cognitieve symptomen zichtbaar worden.

## Conclusies

De conclusies van het onderzoek zijn dat opleidingsniveau de klinische expressie van de ziekte van Alzheimer modificeert. Geheugenklachten en depressie kunnen vroege uitingen zijn van het ziekteproces, en kunnen optreden bij ouderen met een grotere cognitieve reserve. Alle drie factoren beïnvloeden dus de vroege detectie van de ziekte van Alzheimer. Cognitieve tests, zoals de MMSE, zijn niet geschikt om subtiele cognitieve achteruitgang te detecteren bij ouderen met grotere cognitieve reservecapaciteit. Ouderen met grotere cognitieve reservecapaciteit zijn eerder beschermd tegen de diagnose, dan tegen het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Dit zal tot gevolg hebben dat de ziekte in een verder gevorderd stadium is als bij deze patiënten de diagnose wordt gesteld. Behandeling zal daardoor minder efficiënt zijn en het plannen van de zorg zal hierdoor bemoeilijkt worden.

### Correspondentie-adres promovenda:

**Mw. Dr. M.I. Geerlings, post-doc onderzoeker**

Erasmus Universiteit Rotterdam  
Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek  
Postbus 1738  
3000 DR Rotterdam