

VU Research Portal

Cognitive decline in late-life: biological markers and early identification of persons at risk for dementia

van den Kommer, T.N.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van den Kommer, T. N. (2011). *Cognitive decline in late-life: biological markers and early identification of persons at risk for dementia*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

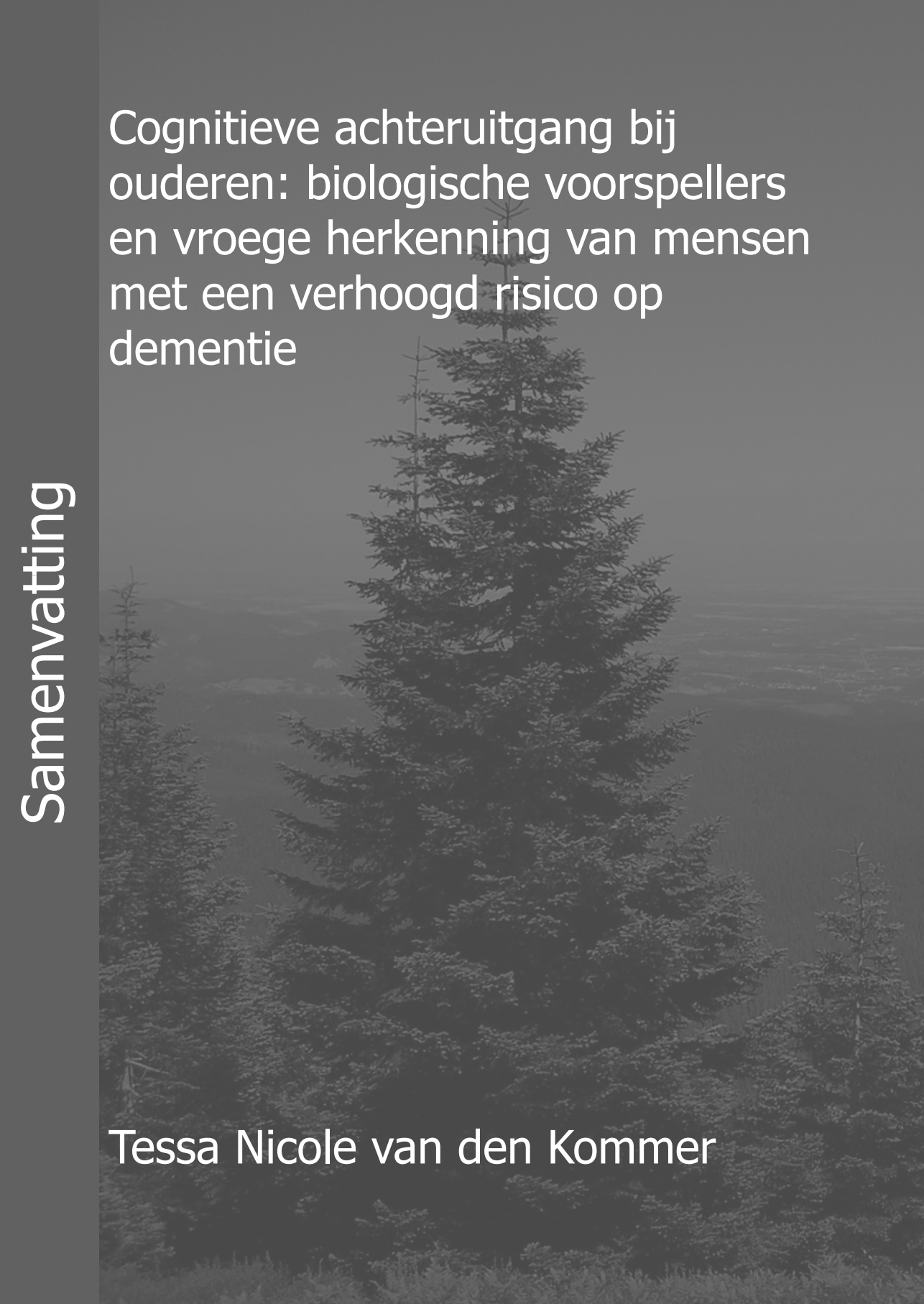
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Cognitieve achteruitgang bij
ouderen: biologische voorspellers
en vroege herkenning van mensen
met een verhoogd risico op
dementie

Samenvatting

Tessa Nicole van den Kommer

Onze levensverwachting is de afgelopen jaren gestegen en zal naar alle waarschijnlijkheid blijven stijgen. Met de vergrijzing van de bevolking neemt het aantal mensen toe dat te maken krijgt met een achteruitgang in cognitief functioneren en dementie. Naast de verstrekkende gevolgen van dementie voor het individu en diens omgeving, heeft het groeiende aantal mensen dat lijdt aan dementie grote gevolgen voor de volksgezondheid en de kosten van de gezondheidszorg.

De klinische diagnose dementie wordt vaak voorafgegaan door een lange periode van cognitieve achteruitgang. Onderzoek heeft laten zien dat er grote individuele verschillen zijn in beloop en snelheid van cognitieve achteruitgang. Het is van belang dat onderzoek zich richt op het identificeren van risicofactoren en voorspellers van cognitieve achteruitgang en het tijdig opsporen van mensen die een verhoogd risico lopen op dementie. Tot op heden bestaan er geen methoden om dementie te genezen. Wel is het mogelijk om behandelbare (vasculaire) risicofactoren vroegtijdig aan te pakken en in een vroege fase te starten met medicatie om zo mogelijk het ziekteproces te vertragen. Daarbij is een vroege herkenning en diagnose eveneens van belang om tijdig psychosociale interventies in te kunnen zetten, onder meer gericht op het anticiperen van en omgaan met de negatieve gevolgen van dementie. De huisarts is het eerste aanspreekpunt voor mensen die zich zorgen maken over hun geheugen en hun bezorgde familieleden. Eerder onderzoek heeft echter aangetoond dat het tijdig herkennen van dementie en van diegenen die een verhoogd risico lopen op dementie voor de huisarts geen gemakkelijke taak is en vele uitdagingen inhoudt.

Het huidige proefschrift bestaat globaal uit twee delen. Na een algemene inleiding (**Hoofdstuk 1**) waarin achtergrond, doelstellingen en opzet uitgebreid worden beschreven, richt het eerste deel (**Hoofdstukken 2 en 3**) van dit promotieonderzoek zich op de ontwikkeling en verdere evaluatie van beslismodellen voor gebruik in de huisartsenpraktijk ter vroege opsporing van mensen met een verhoogd risico op dementie. In het tweede deel (**Hoofdstukken 4-7**) worden diverse biologische voorspellers van cognitieve achteruitgang bestudeerd. Dit proefschrift wordt afgesloten met een algemene discussie waarin de belangrijkste resultaten en conclusies worden bediscussieerd (**Hoofdstuk 8**).

Beslismodellen

Ontwikkeling beslismodellen

Bij het ontwikkelen van de beslismodellen hebben we gebruik gemaakt van gegevens van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). LASA is een lopend longitudinaal onderzoek naar lichamelijk, sociaal, emotioneel en cognitief functioneren in een representatieve steekproef van de ouder wordende Nederlandse bevolking bestaande uit aanvankelijk 3.107 mannen en vrouwen in de leeftijd van 55 tot 85 jaar. Sinds de start van het onderzoek in 1992/1993 worden de respondenten elke drie jaar geïnterviewd, waarbij verschillende vragenlijsten en diverse tests, waaronder cognitieve, lichamelijke en medische tests (o.a. bloedonderzoek) worden

afgenomen. Omdat in LASA geen klinische dementie diagnose beschikbaar is, hebben wij op basis van het beloop van het cognitief functioneren mensen met ‘persistent cognitive decline’ geïdentificeerd. Hierbij is ‘persistent cognitive decline’ gedefinieerd als een meer dan gemiddeld snelle en blijvende cognitieve achteruitgang over de jaren heen.

Voor het ontwikkelen van het basismodel werd een set voorspellers (basisset) gebruikt die is samengesteld uit variabelen die reeds bekend zijn bij de huisarts dan wel gemakkelijk te verkrijgen zijn in een gesprek. Het uitgebreide model werd ontwikkeld door gebruik te maken van deze basisset en een uitgebreidere set voorspellers samengesteld uit variabelen waarbij verdere metingen nodig zijn zoals bloedonderzoek. Tenslotte werd bij beide modellen bekeken of de score op een test voor algemeen cognitief functioneren, de Mini-Mental State Examination (MMSE), van toegevoegde voorspellende waarde was.

Resultaten

Hoofdstuk 2 beschrijft de ontwikkeling van twee beslismodellen (basis en uitgebreid) ter vroege opsporing van mensen met een verhoogd risico op ‘persistent cognitive decline’. In het basismodel liepen mensen boven de 75 jaar, met geheugenklachten, een lage opleiding en een MMSE score van 24 of lager het hoogste risico op het ontwikkelen van ‘persistent cognitive decline’. Deze combinatie van variabelen zorgde voor een toename in positief voorspellende waarde van 4,0% (het percentage mensen met ‘persistent cognitive decline’ in de totale steekproef) naar 43,5% opgespoorde ‘cases’ met ‘persistent cognitive decline’ na drie jaar follow-up. In het uitgebreide beslismodel liepen mensen ouder dan 75 jaar, met een laag cholesterol (onder de 5,0 mmol/L) en een MMSE score van 24 of lager het hoogste risico op het ontwikkelen van ‘persistent cognitive decline’, hetgeen resulteerde in een toename van positief voorspellende waarde van 4,0% naar 30,0%. De twee modellen spoorden grotendeels een andere subgroep op.

Evaluatie beslismodellen

Voordat de beslismodellen in de huisartsenpraktijk geïmplementeerd kunnen worden, is het nodig de modellen te reconstrueren in een tweede, onafhankelijke longitudinale bevolkingsstudie (**Hoofdstuk 3**). Dit om te bekijken of congruente modellen worden gevonden. Hiervoor hebben wij gegevens gebruikt van de Zweedse Origins of Variance of the Old-Old: Octogenarian Twins (OCTO-Twin) Study. De OCTO-Twin Study is een longitudinaal bevolkingsonderzoek naar gezondheid, persoonlijkheid, welzijn, sociaal en cognitief functioneren van tweelingen in de leeftijd van 80 jaar en ouder. In deze bevolkingsstudie met acht jaar follow-up zijn diagnostische gegevens omtrent dementie beschikbaar.

Resultaten

Het onderzoek zoals beschreven in Hoofdstuk 3 laat zien dat in het basismodel het initiële percentage van 6,9% nieuwe dementie gevallen per twee jaar steeg naar 28,8% (positief

voorspellende waarde), terwijl de cumulatief positief voorspellende waarde voor dementie over de gehele studieperiode steeg van 17,9% naar 52,6% bij personen met geheugenklachten en een MMSE score van 25 of lager. In het uitgebreide model liepen mensen met een laag cholesterol en een MMSE van 24 of lager het hoogste risico op het ontwikkelen van dementie in de toekomst. De cumulatief positief voorspellende waarde over de gehele studieperiode steeg van 15,0% naar 45,8% nieuw opgespoorde gevallen. Ook hier lieten het basismodel en het uitgebreide model weinig overlap zien, en spoorden zij grotendeels andere mensen op met een verhoogd risico op dementie.

Gekeken naar de resultaten beschreven in **Hoofdstukken 2 en 3** kan geconcludeerd worden dat de beslismodellen die werden ontwikkeld in twee onafhankelijke longitudinale bevolkingsstudies in hoge mate congruent zijn en gebruikt kunnen worden in de eerste lijn voor vroege opsporing van mensen met een verhoogd risico op dementie.

Biologische voorspellers van cognitief functioneren en achteruitgang

Het tweede deel van dit promotieonderzoek richt zich specifiek op verschillende biologische voorspellers van cognitieve achteruitgang. Bekend is dat een cardiovasculaire aandoening (bijvoorbeeld een hartaanval of beroerte) een belangrijke risicofactor is voor cognitieve achteruitgang en dementie. Cardiovasculaire ziektes, verwante vasculaire ziektebeelden als diabetes en atherosclerose (aderverkalking) en vasculaire risicofactoren zoals een verstoord metabolisme (stofwisseling) van vetten, inflammatie (ontsteking) en hyperhomocysteinemie (verhoogde concentraties van het aminozuur homocysteïne), vergroten niet alleen het risico op vasculaire dementie maar ook op de ziekte van Alzheimer. Deze verbanden zijn echter bijzonder complex en de oorzakelijke relatie en onderliggende mechanismen moeten nog verder worden verduidelijkt en onderzocht.

In de verschillende **Hoofdstukken (4-7)** die hierna worden beschreven, is gekeken naar de associatie tussen diverse markers van cholesterol homeostase, lipoproteïnen HDL en LDL cholesterol, triglyceriden, homocysteïne en het beloop van cognitief functioneren. Hierbij is tevens onderzocht of de invloed van de verschillende markers van cholesterol homeostase op cognitieve anders is bij dragers van het Apolipoproteïne e4 gen (ApoE e4), een bekende genetische risicofactor voor dementie, dan bij mensen die dit gen niet dragen. Ook is het effect van verschillende ontstekingsfactoren (C-reactief proteïne (CRP), Interleukine-6 (IL-6), α 1-antichymotrypsine (ACT)) onderzocht op de relatie tussen lipoproteïnen, triglyceriden, homocysteïne en cognitieve achteruitgang. Hierbij is gebruik gemaakt van de gegevens van drie meetmomenten over zes jaar follow-up van het hierboven genoemde LASA onderzoek. Het cognitief functioneren is gemeten met behulp van verschillende cognitieve tests, te weten de MMSE (algemeen cognitief functioneren), de 15-Woordentest (geheugen), een Codeertaak (informatieverwerkingssnelheid) en de Raven's Coloured Progressive Matrices (non-verbale intelligentie).

In **Hoofdstuk 4** wordt het verband onderzocht tussen totaal cholesterol en de oxysterolen 27-hydroxy (27-OH) en 24S-hydroxy (24S-OH) cholesterol (afbraakproducten van cholesterol), en niveau van cognitief functioneren en snelheid van achteruitgang. De resultaten laten zien dat een lager gehalte totaal cholesterol bij 65+-ers een onafhankelijke voorspeller was van een lager niveau van algemeen cognitief functioneren en informatieverwerkingssnelheid over zes jaar follow-up. Bij dragers van het ApoE e4 allel was een lager gehalte totaal cholesterol tevens een voorspeller van een snellere achteruitgang in informatieverwerkingssnelheid. Tenslotte was alleen bij ApoE e4 dragers een hogere ratio 27-OH cholesterol ten opzichte van cholesterol, hetgeen indicatief is voor de afbraak van cholesterol, een onafhankelijke voorspeller van een slechter geheugen en algemeen cognitief functioneren. De ratio van 24S-OH cholesterol ten opzichte van cholesterol, indicatief voor metabolisme van cholesterol in het brein, was niet significant geassocieerd met het traject van cognitief functioneren bij mensen van 65 jaar en ouder.

Hoofdstuk 5 beschrijft het effect van cholesterol precursors (tussenstof) lanosterol en lanosterol, en plantsterolen campesterol en sitosterol op het traject van cognitief functioneren van ouderen. De bovengenoemde stoffen zijn extracerebrale, dat wil zeggen buiten de hersenen, markers van cholesterol homeostase. De resultaten laten een significante non-lineaire (niet rechte) associatie zien tussen een hogere ratio van lanosterol tot cholesterol, indicatief voor een hogere mate van synthese van cholesterol, en een slechter algemeen cognitief functioneren in de totale steekproef, na correctie voor relevante variabelen (confounders). Nadere analyse laat zien dat dit verband in de totale groep significant was tot een ratio van 205 ng/mg, waarboven de samenhang met cognitief functioneren niet langer significant was. Daarbij werd een modifierend effect van ApoE e4 gevonden. De gevonden associatie was significant in de groep die geen drager was van het ApoE e4 gen (tot een ratio van 189,96 ng/mg), maar niet in de groep dragers van ApoE e4. Tevens laten de resultaten zien dat een lagere ratio van de plantsterolen tot cholesterol, indicatief voor een lagere mate van absorptie van cholesterol, significant geassocieerd was met een lagere informatieverwerkingssnelheid, alleen bij niet-dragers van ApoE e4. Daarbij was een hogere aanmaak van cholesterol in verhouding tot de absorptie van cholesterol significant voorspellend voor een lagere informatieverwerkingssnelheid, alleen bij niet-dragers van ApoE e4. Tenslotte werd gevonden dat de aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte(n) de gevonden associaties niet kon verklaren.

Het onderzoek beschreven in Hoofdstuk 6 laat zien dat een lager gehalte HDL cholesterol significant geassocieerd was met een slechter geheugen bij mensen van 65 jaar en ouder. Daarnaast bleek dat ook een lager gehalte LDL cholesterol, van oudsher beschreven als 'slecht cholesterol', een onafhankelijke voorspeller was van een lager niveau van algemeen cognitief functioneren en informatieverwerkingssnelheid en ook een snellere achteruitgang in informatieverwerkingssnelheid. Dit verband was non-lineair, en significant tot respectievelijk 4,2 mmol/L

en 3,8 mmol/L LDL cholesterol. Boven deze concentraties waren de gevonden verbanden niet langer significant, wat duidt op een drempel effect bij de genoemde waarden. Daarbij bleek dat mensen met zowel een lage concentratie LDL cholesterol als een hoge concentratie ontstekingsfactoren (CRP of ACT) het laagste niveau van algemeen cognitief functioneren en geheugenfunctie hadden. Tevens werd gevonden dat een hoog gehalte triglyceriden geassocieerd was met een slechter geheugen bij mensen met een hoge concentratie ontstekingsfactoren (CRP of ACT). Tenslotte werd met behulp van sensitiviteitsanalyses gevonden dat de aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte(n) de hierboven beschreven verbanden niet kon verklaren.

De resultaten van het onderzoek zoals beschreven in **Hoofdstuk 7** laten zien dat een hogere concentratie homocysteïne, indicatief voor een lagere concentratie vitamine B in het bloed, een significante voorspeller was van een slechter algemeen cognitief functioneren en geheugen, en een snellere achteruitgang in informatieverwerkingsnelheid en non-verbale intelligentie. Tevens werd een modificerend effect gevonden van de mate van ontsteking, echter niet consistent. In sommige gevallen versterkte een hogere concentratie ontstekingsfactoren het negatieve effect van hogere concentraties homocysteïne op het cognitief functioneren over zes jaar follow-up.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 8** in een algemene discussie de belangrijkste resultaten en conclusies van dit promotieonderzoek bediscussieerd. Hierbij wordt ingegaan op de sterke punten en beperkingen van de gebruikte methodologie. Tevens wordt in deze discussie aandacht besteed aan de relevantie en implicatie van de huidige bevindingen en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan. De beschreven beslismodellen voor vroegtijdige herkenning van mensen met een verhoogd risico op toekomstige dementie werden ontwikkeld voor gebruik in de eerste lijn om de huisarts op een proactieve manier bij te staan bij 'case-finding' van risicogroepen. De haalbaarheid en gebruiksvriendelijkheid van deze modellen is getest in een zogeheten 'pilot'. Bevindingen laten zien dat de dagelijkse routine van de huisarts afwijkt van de te doorlopen stappen in het beslismodel. Het veranderen van deze dagelijkse routine zou mogelijk vroege identificatie van mensen met een verhoogd risico op dementie kunnen verbeteren. Het wordt aangeraden te onderzoeken of implementatie van de beslismodellen in de huisartsenpraktijk van toegevoegde waarde is.

De huidige bevindingen gebaseerd op twee grote longitudinale bevolkingsstudies benadrukken de noodzaak tot onderzoek gericht op het identificeren van subgroepen die baat zouden kunnen hebben bij behandeling om cognitieve achteruitgang en dementie te voorkomen, waarbij rekening gehouden moet worden met het genetisch profiel en de interactie tussen verschillende biologische markers.

