



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Determinants of cognitive function in old age

Vliet, P. van

Citation

Vliet, P. van. (2010, November 10). *Determinants of cognitive function in old age*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16134>

Version: Corrected Publisher's Version

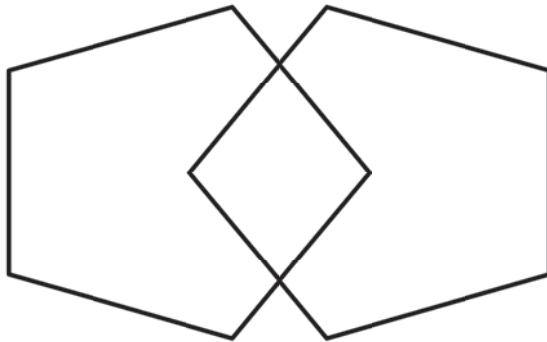
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16134>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 11

Samenvatting (Dutch)



Samenvatting

Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op het verlies van cognitieve vermogens en uiteindelijk het ontwikkelen van dementie sterk toe. Ondanks jaren van onderzoek ontbreekt een allesomvattend pathofysiologisch mechanisme en therapieën die ontwikkeld zijn voor de behandeling van dementie hebben tot op heden geen overtuigende resultaten geboekt. Van klassieke risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte en mortaliteit, zoals obesitas, hypercholesterolemie en hypertensie, is bekend dat zij het risico op dementie verhogen. Echter, op hoge leeftijd associëren deze risicofactoren niet meer met een verhoogd risico op dementie. Daarnaast hebben patiënten met dementie gemiddeld een lager gewicht, lagere cholesterol niveaus en lagere bloeddrukken. De sterkste genetische risicofactor voor dementie is het apolipoproteïne E (*APOE*) gen. Draggers van het $\epsilon 4$ -allel hebben een verhoogd risico op dementia, maar het exacte mechanisme achter deze associatie is nog niet duidelijk. De hoofddoelstelling van dit proefschrift was het ophelderen van de geobserveerde omkering van effect van klassieke risicofactoren voor dementie en mortaliteit met het stijgen van de leeftijd en het verkrijgen van beter inzicht in het biologisch mechanisme achter de relatie tussen fenotypische en genetische variatie in apoE en cognitieve functie.

In **hoofdstuk 2** geven we een overzicht van de huidige literatuur over de invloed van leeftijd op de associatie tussen cholesterol niveaus en cognitieve functie. Hoewel hoge cholesterol niveaus op middelbare leeftijd associëren met een slechtere cognitieve functie en dementie op hoge leeftijd, wordt met het stijgen van de leeftijd een afzwakking of zelfs een omkering van deze associaties gevonden. Daarnaast heeft onderzoek naar cholesterol verlagende behandeling met statines op hoge leeftijd geen heilzame effecten op cognitieve functie laten zien.

Hoofdstuk 3 beschrijft het onderzoek naar het effect van structurele hersenschade op de associatie tussen bloeddruk en cognitieve functie. In een groep patiënten met geheugenklachten die een geheugenpolikliniek bezochten vonden we dat een hoge bloeddruk associeerde met betere cognitieve functie, alleen in patiënten met structurele hersenschade. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat hoge bloeddruk wellicht nodig is voor het onderhouden van een adequate hersenperfusie en hersenfunctie in patiënten met structurele hersenschade.

Om de temporele relaties tussen veranderingen in klassieke risicofactoren en veranderingen in cognitieve functie te bestuderen, hebben we in **hoofdstuk 4** de longitudinale data van de Leiden 85-Plus Studie geanalyseerd. Dalingen in globale cognitieve functie gingen vooraf aan dalingen in totaal cholesterol niveaus, HDL cholesterol niveaus en bloeddruk en niet *vice versa*. Dit suggereert dat dalingen in

klassieke risicofactoren voor dementia, in ieder geval voor een deel, het resultaat van een onderliggend dementieproces zijn.

In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of op hoge leeftijd veranderingen in klassieke risicofactoren geassocieerd zijn met mortaliteit. Mortaliteit was geassocieerd met grotere dalingen in Quetelet index (body mass index), totaal cholesterol niveaus, HDL cholesterol niveaus en bloeddruk. Veranderingen in klassieke risicofactoren clusterden met elkaar, samen met veranderingen in uitleesparameters van onderliggende ziekte, in een profiel dat een onderliggend algemeen atrofieproces lijkt te vertegenwoordigen.

Hoofdstuk 6 laat de resultaten zien van ons onderzoek naar de effecten van plasma apoE niveaus op cognitieve functie op hoge leeftijd. In de Leiden 85-Plus Studie associeerden hoge plasma apoE niveaus met slechtere cognitieve functie in $\epsilon 3\epsilon 3$ en $\epsilon 3\epsilon 4$ dragers, maar niet in $\epsilon 2\epsilon 3$ dragers.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we het effect van plasma apoE niveaus, gemeten op middelbare leeftijd, op het risico op de ziekte van Alzheimer op hoge leeftijd. In een familiestudie lieten we zien dat, onafhankelijk van het *APOE* genotype, kinderen van Alzheimer patiënten lagere plasma apoE niveaus hadden dan kinderen van cognitief intacte controles. Deze bevindingen suggereren dat lage plasma apoE niveaus op middelbare leeftijd een risicofactor voor de ziekte van Alzheimer op hoge leeftijd zouden kunnen zijn, terwijl hoge plasma apoE niveaus op hoge leeftijd een reflectie zouden kunnen zijn van een slechte gezondheid en daardoor associëren met een slechtere cognitieve functie.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van onze studie naar de effecten van het *APOE* genotype op de associatie tussen serum calcium niveaus en cognitieve functie gepresenteerd. Hoge serum calcium niveaus associeerden sterk met slechtere cognitieve functie in $\epsilon 3\epsilon 4$ dragers, in mindere mate in $\epsilon 3\epsilon 3$ dragers, maar niet in $\epsilon 2\epsilon 3$ dragers.

In **hoofdstuk 9** worden enkele methodologische onderwerpen die betrekking hebben op de gebruikte studieontwerpen en manieren van analyseren bediscussieerd. Daarnaast worden mogelijke klinische implicaties van onze bevindingen geëvalueerd en er worden enkele suggesties voor toekomstig onderzoek gedaan.

