
Chapter 10

Samenvatting

Zijn atherosclerose en ontsteking oorzaken van cognitieve achteruitgang bij oudste ouderen?

Inleiding

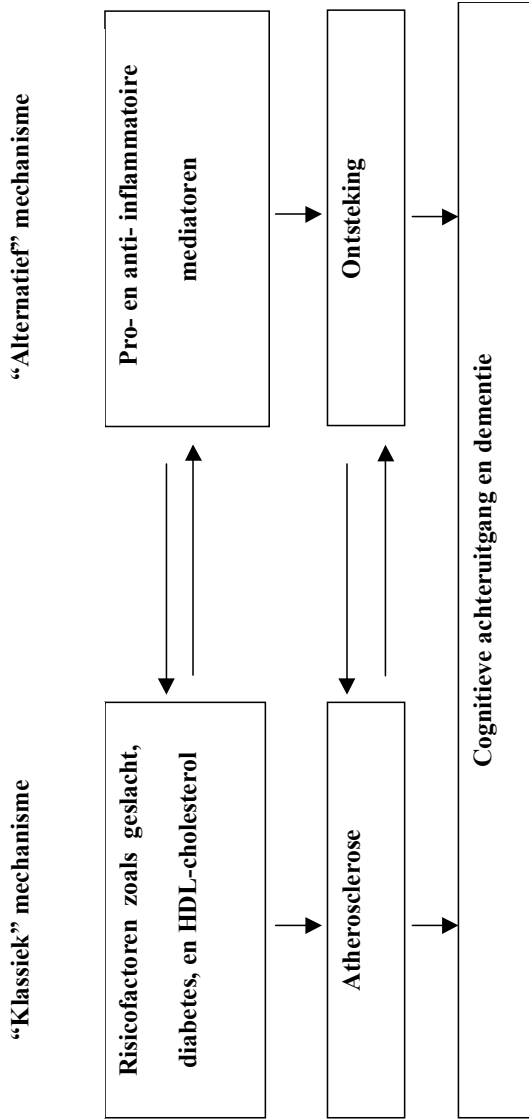
Een achteruitgang van verstandelijke vermogens, oftewel cognitieve achteruitgang, komt veelvuldig voor op hoge leeftijd. Een ernstige cognitieve achteruitgang wordt veelal veroorzaakt door dementie. Hoewel dementie vanaf middelbare leeftijd voorkomt, is het overgrote deel van de patiënten 70 jaar of ouder. Vanaf die leeftijd neemt de kans op dementie proportioneel toe om pas op de hoogste leeftijd weer af te vlakken. De klinische diagnose dementie wordt gesteld indien er een aantoonbare stoornis is van het korte- en lange termijn geheugen met daarnaast ten minste één stoornis in het abstract denken, in het oordeelsvermogen, specifieke andere hersenfuncties, of, het optreden van persoonlijkheidsveranderingen. Daarnaast is het voor het stellen van de diagnose essentieel dat de cognitieve achteruitgang een belangrijke negatieve invloed heeft op het dagelijks functioneren, sociale activiteiten en/of relaties van de patiënt.

Het doel van de studies in dit proefschrift is om de oorzaken van de achteruitgang in cognitief functioneren bij de oudste ouderen te bestuderen. Hiertoe werden twee vraagstellingen geformuleerd:

1. Zijn atherosclerose en ontsteking geassocieerd met stoornissen in het cognitief functioneren bij de oudste ouderen?
2. Wat is de directe relatie tussen atherosclerose en ontsteking bij de oudste ouderen?

Deze klinische vraagstellingen zijn tot stand gekomen op geleide van recent dier-experimenteel onderzoek. Deze experimenten tonen aan dat dieren met een erfelijke aanleg voor heftige ontstekingsreacties méér atherosclerose hebben dan dieren die deze aanleg niet hebben. Bovendien laten deze studies zien dat, wanneer de bloedtoevoer naar de hersenen wordt belemmerd, de dieren met heftige ontstekingsreacties grotere herseninfarcten hebben dan de dieren die deze aanleg niet hebben.

De uitwerking van de twee vraagstellingen in de Leiden 85-plus Studie wordt weergegeven in de figuur. Deze figuur beschrijft twee mechanismes die het ontstaan van cognitieve achteruitgang en dementie op hoge leeftijd kunnen verklaren. De algemeen aanvaarde pathofysiologie van atherosclerose en cognitieve achteruitgang wordt aangeduid als het “klassieke mechanisme”. Deze laat zien dat atherosclerose zelf, zowel als risicofactoren voor atherosclerose, zoals diabetes en hoog cholesterol geassocieerd zijn met cognitieve achteruitgang. Deze zijn aanleiding tot doorbloedingsstoornissen van de hersenen, hetgeen kan leiden tot hersenschade en uiteindelijk in stoornissen van het cognitief functioneren. In het “alternatieve mechanisme” wordt gepostuleerd dat ontsteking belangrijk bijdraagt aan het ontstaan van cognitieve achteruitgang. Ontstekingsreacties kunnen direct of indirect via het ontstaan van atherosclerose bijdragen aan cognitieve stoornissen op hoge leeftijd. Daarnaast zijn de pro- en anti-inflammatoire mediators die de ontstekingsreactie in het lichaam sturen ook van invloed op risicofactoren van atherosclerose zoals diabetes.



Leiden 85-plus Studie

Allereerst wordt in het proefschrift de opzet van de studie beschreven waarin alle deelonderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift werden uitgevoerd (hoofdstuk 2).

De Leiden 85-plus Studie is een bevolkingsonderzoek, waarvoor alle ouderen uit Leiden die 85 jaar werden tussen 1 september 1997 en 1 september 1999, werden uitgenodigd.

Omstandig wordt ingegaan op de benadering van de 85-jarigen. De ouderen die aanvankelijk aarzelden deel te nemen aan de studie, werden door een verpleegkundige aan huis bezocht. Door deze intensieve benadering werd de respons verhoogd van 74% tot 87%. Dat wil zeggen, van de 691 ouderen die gevraagd werden deel te nemen, hebben in de eerste ronde 511 (74%) ouderen hun medewerking toegezegd en dit aantal kon worden verhoogd tot 599 (87%) in de tweede ronde. Het kon aannemelijk worden gemaakt dat deze 599 deelnemers representatief zijn voor de 691 ouderen van 85 jaar, aangezien er geen verschillen waren in demografische en klinische kenmerken tussen de twee groepen. Mede als gevolg van deze ongewoon hoge respons is de onderzoekspopulatie een goede afspiegeling van alle 85-jarigen in Leiden. Omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat de Leidse 85-jarigen biologisch anders zijn dan 85-jarigen elders, zijn de resultaten van de studies in dit proefschrift extrapolatiebaar naar de oudste ouderen in het algemeen.

Op 85-jarige leeftijd hebben vrouwen een betere cognitie dan mannen

Allereerst werd het idee getoetst dat op hoge leeftijd het verschil in cognitief functioneren tussen vrouwen en mannen verklaard kan worden door een verschillend opleidingsniveau (hoofdstuk 3).

Eerder uitgevoerde studies laten zien dat de prevalentie en incidentie van dementie hoger zijn bij vrouwen dan bij mannen. Omdat vrouwen in het algemeen, en vrouwen uit dit geboorte cohort in het bijzonder, een lager opleidingsniveau hebben dan mannen zou dit de bevinding kunnen verklaren. Het cognitief functioneren werd gemeten met vier neuropsychologische tests, die onder meer aandacht, verwerkingssnelheid, en geheugen meten. De neuropsychologische tests laten zien dat vrouwen in vergelijking tot mannen zowel een hogere cognitieve snelheid hebben alsook een beter geheugen. Deze bevindingen suggereren dat verschillen in cognitief functioneren tussen vrouwen en mannen eerder verklaard kunnen worden door biologische verschillen dan door verschillen in opleidingsniveau. Een mogelijke verklaring voor het gevonden betere cognitief functioneren van vrouwen ten opzichte van mannen is dat op deze leeftijd de atherosclerose minder uitgesproken is bij vrouwen dan bij mannen. Immers, hart- en vaatziekten treden gemiddeld 10 jaar later op bij vrouwen dan bij mannen. Dit verschil wordt echter kleiner op de hoogste leeftijd.

Hart- en vaatziekten en cognitief functioneren

Aansluitend werd onderzocht of het verminderd voorkomen van hart- en vaatziekten de verschillen in cognitief functioneren tussen vrouwen en mannen kan verklaren (hoofdstuk 4). Voor dit onderzoek werd ook gebruik gemaakt van de Mini-Mental State Examination (MMSE), een veelgebruikte screeningstest om het cognitief functioneren in kaart te brengen. Zoals verwacht hadden vrouwen minder hart- en vaatziekten dan mannen. De score op de MMSE bij vrouwen en mannen zónder hart- en vaatziekten was gelijk; beide hadden een score van 26 punten. Zowel bij vrouwen als bij mannen

daalde de MMSE score naar 25 punten in de groep deelnemers met twee of meer hart- en vaatziekten. Een verslechtering in het cognitief functioneren bij een toenemend aantal hart- en vaatziekten werd ook gevonden voor cognitieve snelheid. Gebaseerd op deze gegevens concluderen wij dat aanwezigheid van hart- en vaatziekten, als maat voor gegeneraliseerde atherosclerose, geassocieerd is met een verminderd cognitief functioneren en dat het verminderd voorkomen daarvan bij vrouwen het betere cognitief functioneren op oude leeftijd kan verklaren.

Risicofactoren voor atherosclerose en cognitief functioneren

Een hoog plasmacholesterol is een bekende risicofactor voor het ontstaan van atherosclerose. Daarnaast is atherosclerose geassocieerd met een verminderd cognitief functioneren op hoge leeftijd. Wij onderzochten daarom of een hoog cholesterol gehalte vaker voorkwam bij mensen met een verminderd cognitief functioneren (hoofdstuk 5). Omdat uit experimenteel onderzoek in cellen en proefdieren blijkt dat het cholesterol metabolisme direct van invloed is op het neerslaan van beta-amyloïd, het eiwit dat aanleiding geeft tot de ziekte van Alzheimer, onderzochten we of dit verband uitsluitend kan worden verklaard door de aanwezigheid van atherosclerose. Mogelijk is er ook een direct verband tussen de hoogte van het cholesterolgehalte en het cognitief functioneren. Deelnemers met een laag gehalte van high-density lipoproteïn-cholesterol (HDL-cholesterol), het ‘goede’ cholesterol, hadden een slechtere cognitie dan deelnemers met een hoog HDL-cholesterol gehalte. Er waren geen verschillen in cognitief functioneren wanneer deelnemers met lage en hoge concentraties van de andere cholesterolfracties, en triglyceriden in het bloed, werden vergeleken. Het verband tussen laag HDL-cholesterol en verminderd cognitief functioneren was het sterkst bij de deelnemers die nooit een beroerte of andere hart- en vaatziekten hadden doorgemaakt. Deze gegevens suggereren dat een verlaagd gehalte van HDL-cholesterol op hoge leeftijd sterk bijdraagt aan een verminderd cognitief functioneren via atherosclerose én via een atherosclerose onafhankelijk mechanisme.

Atherosclerose, ontsteking en cognitief functioneren

De hypothese is dat ouderen met atherosclerose én een aanleg tot heftige ontstekingsreacties een grotere kans hebben op cognitieve functiestoornissen dan ouderen met minder heftige ontstekingsreacties. De gedachte hierachter is dat een doorbloedingsstoornis door atherosclerose meer hersenschade geeft bij personen met een heftige ontstekingsreactie. In lijn met deze gedachtevorming konden wij aantonen dat deelnemers met een aanleg tot heftige ontstekingsreacties een twee- tot driemaal grotere kans hebben op een verminderde cognitieve snelheid, een slecht geheugen, én dementie (hoofdstuk 6). Wanneer dit verband werd geanalyseerd enkel bij deelnemers zonder tekenen van hart- en vaatziekten, bleek de relatie tussen ontsteking en cognitief functioneren afwezig. Conform onze hypothese, hadden deelnemers mét tekenen van hart- en vaatziekten én een heftige ontstekingsreactie een vijf tot tienmaal verhoogde kans op cognitieve functiestoornissen in vergelijking tot deelnemers met géén van deze eigenschappen.

Ontsteking en diabetes

Ook wordt in dit proefschrift de relatie beschreven tussen interleukine-10 en risicofactoren voor hart en vaatziekten, zoals diabetes mellitus type 2 en het metabole syndroom (hoofdstuk 7). Interleukine-10 is een ontstekingsmediator die ontstekingsreacties in het lichaam remt. Het metabole syndroom is een clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten waaronder insuline resistentie die op termijn diabetes type-2 kan veroorzaken. De ziekte diabetes type-2 zelf is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van atherosclerose. De plasmaconcentraties van totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, glucose en HbA1c, allen uitingen van het metabole syndroom, daalden wanneer de aanleg van deelnemers om interleukine-10 te produceren toenam. De plasmaconcentratie van het ‘goede’ HDL-cholesterol nam toe bij een toename van de productie van interleukine-10. Onder de deelnemers met een lage interleukine-10 productie was het risico op diabetes type-2 aanzienlijk verhoogd. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat een aanleg tot een lage productie van interleukine-10 geassocieerd is met risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Ontsteking en beroerte

Ten slotte is de relatie onderzocht tussen ontsteking en het optreden van een beroerte (hoofdstuk 8). In onze studie hadden deelnemers met een lage interleukine-10 productie, dus neiging tot een heftige ontstekingsreactie, een vergroot risico op een beroerte dan deelnemers met een hoge interleukine-10 productie. De kans om te overlijden aan een beroerte was drie keer groter in deelnemers met een lage interleukine-10 productie in vergelijking tot deelnemers met een hoge interleukine-10 productie. Deze bevindingen zijn identiek aan de waarnemingen zoals deze in dierexperimenteel onderzoek zijn verkregen en ondersteunen het idee dat ontstekingsreacties belangrijk bijdragen aan het ontstaan van atherosclerose en hart- en vaatziekten.

Implicaties

De belangrijkste implicatie van de bevindingen uit dit proefschrift is dat preventie van risicofactoren voor atherosclerose en preventie van hart- en vaatziekten gepaard zal gaan met een reductie van het aantal ouderen met cognitieve stoornissen en dementie. Eén van de nieuwe mogelijkheden is het gebruik van HDL-cholesterol verhogende geneesmiddelen ter preventie van cognitieve achteruitgang. Dit is anders dan het gebruik van cholesterol verlagende geneesmiddelen, zoals statines, die wél het LDL-cholesterol verlagen maar relatief minder invloed hebben op het HDL-cholesterol. Een tweede implicatie van dit onderzoek is dat de zoektocht naar geneesmiddelen met een ontstekingsremmende werking moet worden voortgezet. Dit ondanks de uitkomsten van klinische trials met NSAID's, prednison en andere ontstekingsremmende middelen die op heden niet succesvol zijn geweest in het voorkomen van dementie op oude leeftijd. Onze gegevens duiden echter onmiskenbaar op een sterke relatie tussen ontstekingsreacties en hersenschade.

Nawoord

Wetenschap betekent samenwerking.

De Leiden 85-plus Studie is een schoolvoorbeeld van een gezamenlijke onderneming. Dit proefschrift kon niet tot stand komen zonder de hulp van alle leden van deze onderzoeksgroep en zonder de bijdragen van alle Leidse 85-jarigen, de deelnemende (verpleeg)huisartsen, de deelnemende apothekers, en de gemeente Leiden.

Mijn dank gaat uit naar hen allen.

Curriculum vitae

Curriculum vitae van de auteur.

- 1970 Geboren te Amsterdam, op 27 mei
- 1988 Eindexamen VWO, Scholengemeenschap Snellius, Amstelveen
- 1989 1^e kandidatuur geneeskunde VU, Brussel
- 1993 Doctoraalexamen geneeskunde VUMC, Amsterdam
- 1993 Wetenschappelijke stage afdeling Neurologie LUMC, Leiden
- 1996 Artsexamen VUMC, Amsterdam
- 1996-1997 AGNIO psychiatrie RIAGG Westhage en Psychiatrisch Centrum Langeveld
- 1997-2000 Wetenschappelijk onderzoek, Geestelijke GezondheidsZorg BuitenAmstel, GGZBA, locatie Valeriusplein, Amsterdam
- 1997-2001 Promotie onderzoek, sectie Geriatrie en Gerontologie, afdeling Algemene Interne Geneeskunde, LUMC, Leiden
- 2002 Start opleiding tot psychiater, GGZBA, locatie Valeriusplein, Amsterdam

