

Samenvatting

De toenemende levensverwachting en wereldwijde veroudering van de bevolking gaat gepaard met een epidemie van leeftijdsgerelateerde cognitieve stoornissen en dementie. Bij het uitblijven van een passende medicamenteuze behandeling om cognitieve achteruitgang en dementie te voorkomen of te genezen, is de focus in het onderzoek verplaatst naar veelvoorkomende risicofactoren en leefstijlinterventies gericht op het verminderen van deze risicofactoren. Het bestrijden van fysieke inactiviteit wordt beschouwd als een veel belovende interventie om de ontwikkeling van cognitieve achteruitgang en dementie te vertragen of te voorkomen.

In dit proefschrift is onderzocht in hoeverre er sprake is van een oorzakelijk verband tussen de mate van fysieke activiteit en (het behoud van) cognitieve vitaliteit in het proces van veroudering.

In **hoofdstuk 2** wordt verdere uitleg gegeven over de opzet van de twee studies waarop het werk in dit proefschrift is gebaseerd; de Rotterdam Studie en de interventiestudie 'Bewegen, niet vergeten!'. De Rotterdam Studie is een prospectieve cohortstudie, die in 1990 van start ging in Rotterdam. De studie is gericht op het achterhalen van oorzaken en risicofactoren van veelvoorkomende ziekten, teneinde gerichte preventieve interventies te ontwikkelen. Tot op heden bestaat de Rotterdam Studie uit vier cohorten van mensen van 40 jaar en ouder, woonachtig in de wijk Ommoord in Rotterdam. Uitkomstmaten en achtergrond informatie van alle deelnemers worden verzameld bij het eerste meetmoment en de daaropvolgende metingen, die elke 3 tot 6 jaar plaatsvinden. Voor het werk in dit proefschrift dient de tweede follow-up meting van het eerste cohort als startpunt.

De interventiestudie 'Bewegen, niet vergeten!' is een gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudie, naar de effecten van beweegstimulering op fysieke fitheid en cognitie bij gezonde ouderen mét en zonder genetische kwetsbaarheid voor de ziekte van Alzheimer, gebaseerd op hun *APOE* genotype. De effecten van de experimentele conditie, bestaande uit 9 maanden individuele bewegcoaching, door middel van de COACH methode, worden vergeleken met de effecten van een actieve controle conditie waarin de deelnemers gedurende 9 maanden persoonlijke begeleiding krijgen bij het rekken en strekken van de spieren. De belangrijkste uitkomstmaten zoals het niveau van fysieke activiteit, fysieke fitheid en het cognitief functioneren worden gemeten voorafgaand aan de interventie, tussendoor na 6 maanden en na afloop van de interventie na 9 maanden.

In **hoofdstuk 3** staat beschreven dat het proces van veroudering gepaard gaat met een afname van de lichaams- en hersenfunctie en met een afname van de beschikbare insuline-achtige groeifactor I (IGF-I). De geobserveerde samenhang tussen veranderingen in IGF-I signaaloverdracht, neurocognitieve stoornissen en de ziekte van Alzheimer wijst er op dat IGF-

It mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van de ziekte. Recent dieronderzoek wijst bovendien op een verband tussen IGF-I en genetische aanleg voor de ziekte van Alzheimer, in de vorm van het Apolipoproteïne E ϵ 4 allel. Mogelijk kunnen aanpassingen in de IGF-I signaaloverdracht in de hersenen het aangeboren risico op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer temperen. Leefstijlinterventies, zoals het verhogen van het niveau van fysieke activiteit en het volgen van een eiwitrijk dieet, kunnen door het IGF-I niveau te verhogen, mogelijk een positieve uitwerking hebben op de fysieke en cognitieve fitheid van ouderen.

De voorspellende waarde van de neurotrofines IGF-I en BDNF in relatie tot cognitief functioneren en het risico op dementie wordt verder onderzocht in de **hoofdstukken 4 en 5**.

In **hoofdstuk 4** zien we geen relatie tussen IGF-I receptor stimulerende activiteit en het risico op dementie gedurende een follow-up periode van 16 jaar. We vinden echter wel bewijs voor een interactie tussen ApoE- ϵ 4 en tertielen van IGF-I receptor stimulerende activiteit. IGF-I receptor stimulerende activiteit in het middelste en hoogste tertiel is gerelateerd aan verhoogde incidentie van dementie bij hetero- en homozygoten van het ApoE- ϵ 4 allel, maar hangt niet samen met het risico op dementie bij mensen zonder het ApoE- ϵ 4 allel. Mogelijk betekent dit dat de invloed van IGF-I receptor stimulerende activiteit bij ApoE- ϵ 4 dragers pas optreedt boven een bepaalde drempelwaarde. Deze resultaten werpen nieuw licht op de associatie tussen IGF-I signaaloverdracht en neurodegeneratie bij dementie en vragen om replicatie in andere cohorten.

In **hoofdstuk 5** vinden we dat plasma BDNF niveaus niet samenhangen met dementierisico in de Rotterdam Studie, gedurende een follow-up periode tot 16 jaar. Er is sprake van een positieve samenhang tussen plasma BDNF, leeftijd, roken en het vrouwelijk geslacht. Plasma BDNF is niet gerelateerd aan fysieke activiteit of dementierisico.

In **hoofdstuk 6** zien we dat hogere niveaus van fysieke activiteit bij de basismeting (\pm 72 jaar) geassocieerd zijn met een hoger niveau van executief functioneren bij 3553 deelnemers van de Rotterdam Studie, gedurende een follow-up periode tot 16 jaar. De mate van fysieke activiteit bij de basismeting was niet voorspellend voor de snelheid van achteruitgang in executief functioneren over tijd, in de hele groep. Afzonderlijke analyses per genotype laten echter zien dat de versnelde achteruitgang die wordt waargenomen bij mensen met het ApoE- ϵ 4 allel mogelijk kan worden geremd door een hoger niveau van fysieke activiteit in de late volwassenheid.

De vergelijking van de het niveau van fysieke activiteit, fysieke fitheid en cognitief functioneren, beschreven in **hoofdstuk 7**, laat zien dat lichamelijke activiteit positief samenhangt met lichamelijke fitheid en HDL-cholesterol, maar niet met cognitief functioneren. De ApoE- ϵ 4 variant is geassocieerd met een lagere loopsnelheid en een lagere

aerobe capaciteit. De verminderde mobiliteit bij ApoE-ε4 dragers zou het risico op cognitieve achteruitgang en dementie van een reeds kwetsbare groep verder kunnen vergroten.

In **hoofdstuk 8** laten de intention-to-treat analyses van de interventiestudie zien dat de toepassing van beweegstimulering in vergelijking met de controleconditie, leidt tot een verhoging van de fysieke activiteit, maar geen effect heeft op lichamelijke fitheid en cognitie. Echter, diegenen die er in slagen hun fysieke activiteit met 35% of meer te verhogen laten significante verbeteringen zien in uithoudingsvermogen, loopsnelheid, verbaal geheugen, executief functioneren en algemene cognitie in vergelijking met degenen die er niet in zijn geslaagd een toename van 35% te behalen.

In **hoofdstuk 9** reflecteer ik op de bevindingen in dit proefschrift en bespreek ik de sterke en zwakke punten en de implicaties voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk. Ik richt me op hoe we het interventiepotentieel en de reproduceerbaarheid van interventies gericht op het behoud van cognitieve vitaliteit kunnen verbeteren. In de klinische praktijk pleit ik voor een gepersonaliseerde aanpak, gericht op gezondheid en betrokkenheid in de brede zin.

Conclusie

In de deelnemers aan de Rotterdam studie vinden we een positieve associatie tussen het niveau van fysieke activiteit op late volwassen leeftijd en executieve vaardigheden. Tevens blijkt dat perifeer gemeten IGF-I receptor stimulerende activiteit en plasma BDNF in de late volwassenheid niet gerelateerd zijn aan het risico op dementie.

In de cross-sectionele vergelijking van gezonde ouderen in het onderzoek 'Bewegen, niet vergeten!' vinden we een positief verband tussen het niveau van fysieke activiteit en fysieke fitheid. De ApoE-ε4 variant is geassocieerd met een tragere looppas en lagere uithoudingsvermogen. De verminderde mobiliteit geobserveerd bij ApoE-ε4 dragers zou het risico op cognitieve achteruitgang en dementie in een reeds kwetsbare groep verder kunnen verhogen.

Responderanalyse van de deelnemers aan de interventiestudie 'Bewegen, niet vergeten!' wijst op een verbetering van cognitieve vaardigheden na een toename van de fysieke activiteit met 35% of meer. De verbeteringen in het domein executief functioneren zouden sterker kunnen zijn voor degenen met één of meer exemplaren van het ApoE-ε4 allel. Een fysiek actieve levensstijl wordt sterk aanbevolen om cognitieve achteruitgang en dementie te voorkomen.