

Van Alzheimer tot Methusalem

**Wetenschappelijke inzichten van belang voor de zorg
voor ouderen**

Leo Ottes, arts

Achtergrondstudie uitgebracht door de Raad voor de Volksgezondheid
en Zorg ten behoeve van het advies Redzaam Ouder.

Den Haag, 2012

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	De toekomstige zorgvraag	4
2.1	Levensverwachting	4
2.2	Chronische aandoeningen	8
2.3	Toekomstige zorgvraag	10
3	Ouderdom komt met gebreken?	11
3.1	Inleiding	11
3.2	Artrose	12
3.3	Vallen bij ouderen	17
3.4	Ziekte van Alzheimer	22
3.5	Conclusie	34
4	Zo oud als Methusalem?	35
4.1	Inleiding	35
4.2	(On)sterfelijkheid	36
4.3	Genetische basis voor levensverwachting	39
4.4	Huidige mogelijkheden tot langer (gezond) leven	44
4.5	Conclusie	46
5	Het verstand komt met de jaren	47
5.1	Inleiding	47
5.2	De hersenen	47
5.3	Neurale netwerken	50
5.4	Functionele MRI en PET- en SPECT-scan	53
5.5	Veranderingen in het denken bij het ouder worden	55
5.6	Conclusie	61
6	Mogelijke beleidsconsequenties	62
6.1	Inleiding	62
6.2	Van ouderdomsziekten naar verouderings-ziekten	62
6.3	Voorkomen is beter dan genezen	64
6.4	Behandeling van ouderdomsziekten	68

Met dank aan prof. dr. M. Olde Rikkert voor zijn commentaar op een eerdere versie van de tekst.

1 Inleiding

In deze studie worden een aantal aspecten die van belang zijn voor de zorg voor ouderen vanuit een wetenschappelijke invalshoek gezien. Met nadruk wordt erop gewezen dat hierbij geen volledigheid is nagestreefd, maar getracht is een impressie te geven van ontwikkelingen op verschillende terreinen.

Een belangrijke beleidsvraag is de toekomstige ontwikkeling van de zorgvraag met betrekking tot ouderen. Hierbij kunnen trends uit het verleden worden doorgetrokken naar de toekomst. Het is evenwel niet ondenkbaar dat er trendbreuken op kunnen treden, bijvoorbeeld omdat er een behandeling wordt gevonden voor een aandoening die tot een hoge zorgvraag leidt, zoals de ziekte van Alzheimer. De vraag is hoe groot deze kans is. Nagegaan is, wat de ontwikkelingen zijn in medische kennis over oorzaken en behandeling van drie belangrijke veroorzakers van kwetsbaarheid bij ouderen: artrose, vallen en dementie.

We worden gemiddeld steeds ouder. De vraag is hoever dit door kan gaan. Kunnen we in de (verre) toekomst net zo oud worden als Methusalem? Gekeken is naar het verouderingsproces. Wat heeft de wetenschap op dit terrein te bieden?

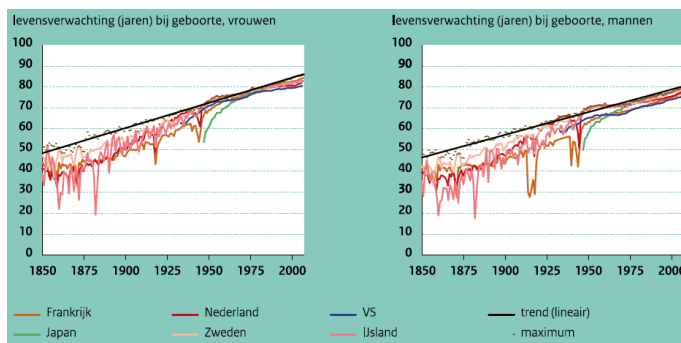
Oud worden lijkt synoniem met aftakeling. Geldt dit ook voor de geest, althans zolang er geen sprake is van dementie? Wat weten we van de cognitieve aspecten van 'normale' veroudering van het brein.

De vraag rijst vervolgens wat er met de wetenschappelijke kennis kan worden gedaan in het beleid. Hoe kan gezond oud worden, zowel lichamelijk als geestelijk bevorderd worden? Welke preventieve en therapeutische mogelijkheden zijn er? Mogelijke consequenties van nieuwe inzichten voor het ouderenbeleid worden beschreven.

2 De toekomstige zorgvraag

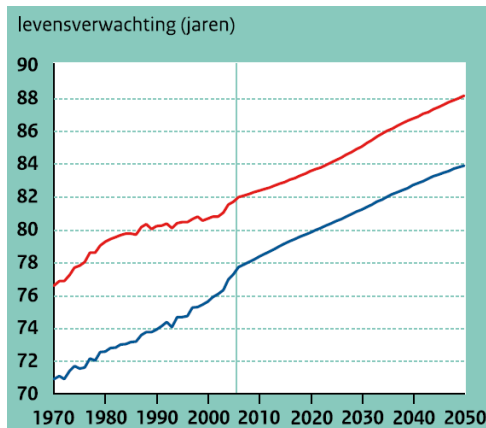
2.1 Levensverwachting

We worden steeds ouder. De levensverwachting neemt toe. Sinds 1850 stijgt de maximale levensverwachting jaarlijks vrijwel continu met 11 weken voor mannen en 13 weken voor vrouwen.¹ In Figuur 2-1 is dit aangegeven voor een aantal landen. Sinds 1980 hebben nederlandse vrouwen een aanzienlijke achterstand opgelopen (Dit is nader beschreven in het advies Sturen op gezondheidsdoelen²).



Figuur 2-1 Levensverwachting van Nederland en enkele andere landen en de maximale levensverwachting van alle landen in de wereld, per geslacht in de periode 1850 – 2008 (Bron:HDM, 2010)

Figuur 2-2 geeft de historische trend, alsmede de projectie tot 2050 van de levensverwachting bij geboorte weer.



Figuur 2-2 Levensverwachting in Nederland voor de periode 1970-2050 (vrouwen rood, mannen blauw) (Bron RIVM, 2010)

Belangrijk is hierbij op te merken dat de prognoses voor de levensverwachting steeds weer opnieuw naar boven bijgesteld worden. De levensverwachting wordt berekend op basis van de sterfterisico's per leeftijd op het moment van de berekening. Als deze dalen, dan moeten de prognoses periodiek naar boven worden bijgesteld.

De kans van een 65-jarige om 80 jaar te worden is de afgelopen tien jaar sterk gestegen. In 2000 was die kans voor mannen 52%, thans is die 71%. Bij vrouwen was de stijging iets minder, van 63% naar 76%.

Op basis van de huidige sterfterisico's zal een derde van de 65-jarige vrouwen 90 jaar of ouder worden, terwijl dit tien jaar geleden een kwart was. 20% van de mannen zal 90 jaar of ouder worden, tegen 11% in 2000. De kans om 100 jaar of ouder te worden is nog veel sterker toegenomen: bij vrouwen is die de laatste tien jaar verdubbeld en bij mannen verdriedvoudigd.³

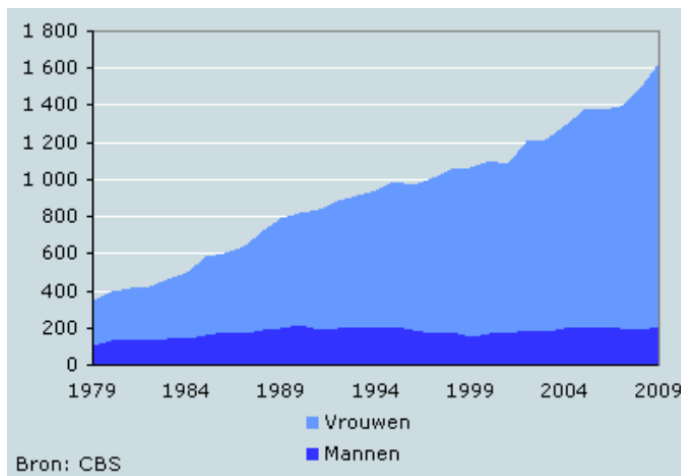
In dit kader is het van belang op te merken dat de maximale levensduur van de mens de afgelopen eeuwen lang niet zo sterk is gestegen. Zo werd Jacob Janse, die de gehele 18^{de} eeuw meemaakte, reeds 110 jaar oud (Figuur 2-3). Op zijn 80^{ste} huwde hij voor de derde keer en kreeg nog twee dochters en twee zonen uit dit huwelijk. In die tijd haalde slechts een

handvol mensen de honderdjarige leeftijd, terwijl nu zo'n 1600 personen die leeftijd behalen (Figuur 2-4).



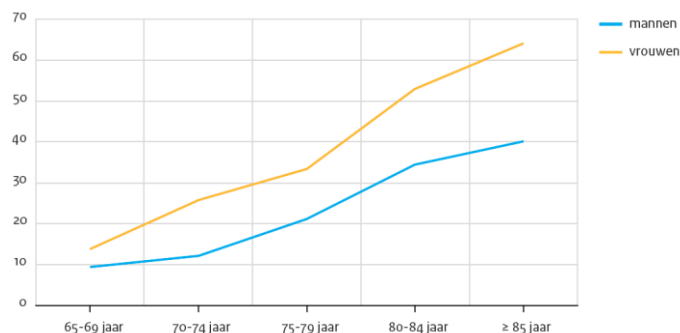
Figuur 2-3 Jacob Janse (1690 - 1808) (Bron Provincieatlas Noord-Holland)

Alhoewel in absolute percentages de kans om honderd jaar te worden klein blijft (ruim 2% voor vrouwen en 1 procent voor mannen), betekent het in absolute aantallen een zeer sterke toename van de 'alleroudsten'. Deze toename bestaat vrijwel uitsluitend uit vrouwen (Figuur 2-4).



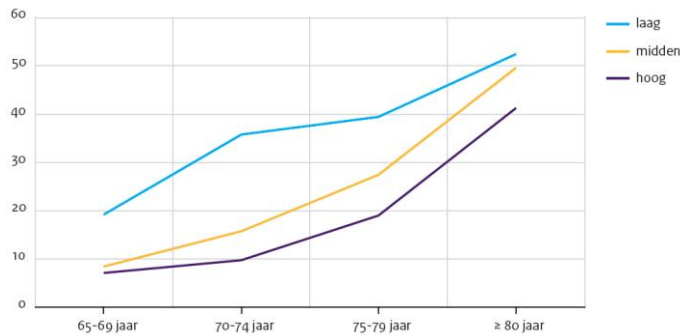
Figuur 2-4 Aantal 100-plussers naar geslacht

Met de leeftijd neemt ook de kans op kwetsbaarheid toe (Figuur 2-5). Deze stijgt bij vrouwen van ca. 15% op 65-jarige leeftijd naar 65% op 85-jarige leeftijd. Deze factoren bij elkaar zorgen voor een zeer sterke toename van het aantal kwetsbare ouderen. Aangezien kwetsbaarheid een belangrijke factor voor redzaamheid is, stijgt daarmee ook de vraag naar zorg zeer sterk.



Figuur 2-5 Aandeel kwetsbaren (in procenten) naar geslacht en leeftijdsgroep. Zelfstandig wonende bevolking van 65 jaar en ouder in 2007. (Bron SCP, AVO 2007)

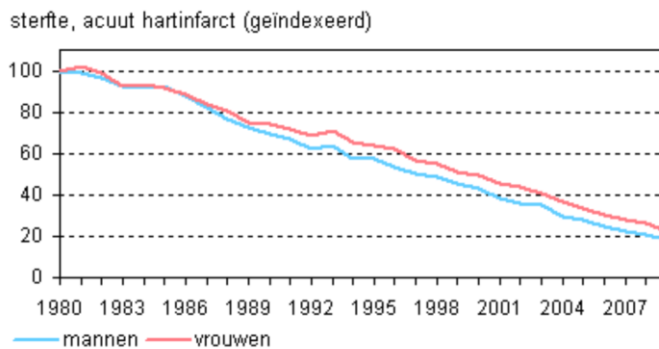
Interessant in dit kader is de uitsplitsing van kwetsbaarheid naar opleidingsniveau (Figuur 2-6). Vooral in de leeftijdscategorie 65-79 jaar is het percentage kwetsbaren van laagopgeleiden veel hoger dan dat van de midden- en hoogopgeleiden.



Figuur 2-6 Aandeel kwetsbaren (in procenten) uitgesplitst naar opleidingsniveau. Zelfstandig wonende bevolking van 65 jaar en ouder in 2007. (Bron SCP, AVO 2007)

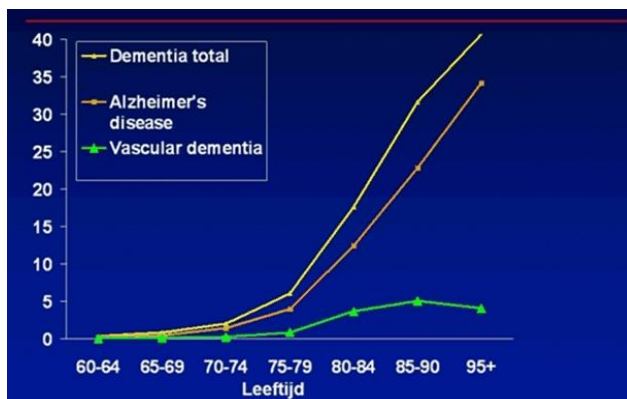
2.2 Chronische aandoeningen

De stijging van de levensverwachting is onder andere een gevolg van de vooruitgang van de medische wetenschap. Ziekten en aandoeningen kunnen steeds beter worden behandeld. De overlevingskansen worden steeds beter. Zo is de sterfte aan een acuut hartinfarct in de periode van 1980 - 2007 sterk verminderd (Figuur 2-7). Echter hoe meer personen met een coronaire hartziekte langer blijven leven, des te meer personen lopen risico op hartfalen.⁴ De keerzijde van de medaille is dan ook een toename aan chronische aandoeningen.



Figuur 2-7 Afname sterfte acuut hartinfarct (bron: RIVM - Nationaal Kompas Volksgezondheid)

Daarnaast treedt een aantal aandoeningen frequenter op naarmate men ouder wordt. Zo neemt de kans op dementie sterk toe na het 70^{ste} levensjaar (Figuur 2-8). Deze ‘ouderdomsziekten’ zijn de belangrijkste oorzaak van een steeds groter wordende zorgvraag.



Figuur 2-8: Kans op dementie (in %) in relatie tot de leeftijd (Bron: Hofman, EUR)

Terwijl de levensverwachting bij geboorte in de periode tussen 1991 en 2008 voor vrouwen met 2,2 jaar en voor mannen met 4,3 jaar toenam, is in diezelfde periode de levensverwachting zonder chronische aandoening met resp. 5,4 en 2,3 jaar afgenomen.⁵ Ondanks de toename aan chronische aandoeningen neemt het aantal jaren dat in goede gezondheid en zonder lichamelijke beperkingen wordt doorgebracht toe. De verklaring hiervoor is de vroegere opsporing en behandeling van aandoeningen en, mede daardoor, een betere overleving.⁶ Veel mensen voelen zich ondanks hun chronische aandoening gezond en niet lichamelijk beperkt.

Er zijn overigens verschillen tussen etnische groepen in levensverwachting in Nederland. Zo leven Turkse en Surinaamse mannen gemiddeld ca. 1,5 jaar korter dan autochtone mannen, terwijl Marokkaanse mannen juist ruim 3,5 jaar langer leven. Marokkaanse vrouwen leven bijna een jaar langer dan autochtone vrouwen, terwijl Surinaamse vrouwen zo'n 1,5 jaar korter leven.⁷

Chronische aandoeningen kunnen de zelfstandigheid van ouderen ondermijnen en betrokkenen kwetsbaar maken. Het SCP maakt een onderscheid tussen fysieke-, psychische- en sociale kwetsbaarheid.⁸ De eerstgenoemde kwetsbaarheid

wordt met name beïnvloed door aandoeningen van het bewegingsapparaat, waaronder artrose. Daarnaast komen veel ouderen door verschillende oorzaken ten val. Een heupfractuur is vaak een kenmerk van kwetsbaarheid en is dikwijls het startpunt van een cascade van functieverlies. Dementie ondermijnt zowel de psychische, sociale als uiteindelijk de lichamelijke zelfstandigheid.

2.3 Toekomstige zorgvraag

Het voorgaande roept een onheilspellend beeld op indien de trends uit het verleden naar de toekomst worden doorgetrokken: we worden steeds ouder, krijgen steeds meer chronische aandoeningen. Als de stijgende lijn van de levensverwachting uit Figuur 2-12 en de stijgende lijn van de kans op dementie uit figuur 2-8 worden gecombineerd, dan zou dit betekenen dat de komende vijftig jaar de levensverwachting van vrouwen toeneemt van 82 naar 88 jaar, waarbij de kans op dementie ruim verdubbelt, van 12% naar 30%. Alleen al deze aandoening zal een groot beslag leggen op het beschikbare budget voor de zorg indien de trends uit het verleden worden doorgetrokken naar de toekomst.

Resultaten uit het verleden bieden echter geen garantie voor de toekomst. Met name technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen kunnen trends veranderen. Kennis hiervan is uitermate belangrijk om te kunnen anticiperen op de vraag naar zorg in de toekomst.

3 Ouderdom komt met gebreken?

3.1 Inleiding

Het gezegde ‘ouderdom komt met gebreken’ impliceert dat ouderdomskwalen een *fact of life* zijn: een onvermijdbaar proces van aftakeling. Een aantal aandoeningen wordt in de medische literatuur beschreven als *degeneratief*. Alhoewel het begrip niet eenduidig is, wordt het vaak gebruikt voor aandoeningen waarbij er een geleidelijke achteruitgang is en die zich met name openbaren op oudere leeftijd. De onderliggende vooronderstelling is dat lichaamscellen gedurende het leven beschadigd raken. Voor een deel kan die schade gerepareerd worden, maar naarmate men ouder wordt, gaat dit steeds moeilijker. De ‘onderdelen van het lichaam’ gaan daardoor steeds sneller slijten en kuren vertonen. Zo wordt de ooglenz na het veertigste jaar steeds minder elastisch, zodat op een gegeven moment een leesbril noodzakelijk wordt, en vertoebelt deze vaak op hogere leeftijd (staar), waardoor hij vervangen moet worden. Geen enkel orgaan ontkomt aan degeneratie.

Ouderdomsziekten nemen toe met de leeftijd, zoals Figuur 2-1 in het vorige hoofdstuk laat zien voor dementie. Bij andere aandoeningen is dit niet het geval. Zo heeft migraine, een incidentiepiek tussen 15 en 35 jaar. De prevalentie neemt na het 65ste jaar af.⁹

Een andere bekende ouderdomsziekte is ‘versleten gewrichten’, artrose, die in het RIVM rapport ‘Gezond ouder worden in Nederland’ bij vrouwen op nummer 1 en bij mannen op nummer 5 staat van aandoeningen, die het grootste verlies van gezonde jaren bij ouderen veroorzaken (Figuur 3-1). Een ander veel voorkomende, zeer ernstige, degeneratieve aandoening is dementie, met name de ziekte van Alzheimer.

Rangorde	Mannen	Vrouwen	Totaal
1	coronaire hartziekten	artrose	coronaire hartziekten
2	beroerte	coronaire hartziekten	beroerte
3	diabetes mellitus	beroerte	artrose
4	COPD	diabetes mellitus	diabetes mellitus
5	artrose	gezichtsstoornissen	gezichtsstoornissen
6	gezichtsstoornissen	dementie	dementie
7	lawaai- en ouderdomslechthorendheid	angststoornissen	COPD
8	dementie	COPD	angststoornissen
9	angststoornissen	depressie	lawaai- en ouderdomslechthorendheid
10	prostaatkanker	reumatoïde artritis	reumatoïde artritis

Figuur 3-1 Top tien van ziekten die zorgen voor het grootste verlies van gezonde jaren (ziektejaarequivalenten) bij ouderen (Bron: RIVM)

In hoofdstuk 1 is aangegeven dat een val bij ouderen vaak ernstige gevolgen kan hebben en de zelfredzaamheid kan ondermijnen. Nu is ‘vallen’ op zich geen aandoening, maar het kan wel zijn oorzaak hebben in verschillende aandoeningen, zoals een beroerte, gezichtsstoornissen, maar ook in verschillende behandelingen, bijvoorbeeld medicijnen voor hoge bloeddruk die bij snel opstaan duizeligheid veroorzaken.

Zoals gezegd, geen enkel orgaan ontkomt aan veroudering. Dit betekent dat ouderen in de regel meerdere aandoeningen hebben: multimorbiditeit. Juist de gevolgen van minder goede onderlinge samenwerking tussen organen en het verminderd reservevermogen per orgaan zijn groot en specifiek voor de oudere. Koorts heeft bijvoorbeeld bij kwetsbare ouderen gevolgen voor het functioneren van het brein; stemming beïnvloedt de hartfunctie etc.

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de hiervoor reeds vermelde ‘veroorzakers’ van een grote zorgbehoefte: artrose, vallen en de ziekte van Alzheimer.

3.2 Artrose

Artrose is een chronische degeneratieve gewrichtsaandoening, waarbij met name het heup- en kniegewricht zijn aangedaan. Daarnaast kan het optreden in de vingergewrichten, met name de duim, en de wervelkolom. Het ontstaat door het geleidelijk verdwijnen van het kraakbeen in het gewricht. Het gladde kraakbeenoppervlak zorgt normaliter voor weinig wrijving bij het bewegen.

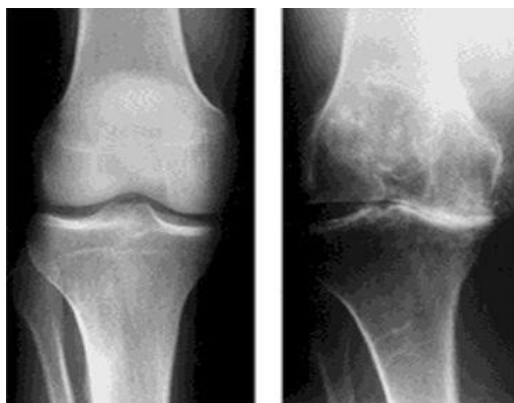
Naarmate men ouder wordt, neemt de dikte van de kraakbeenlaag af en uiteindelijk treedt pijn op bij beweging en wordt het gewricht stijf en dik. Artrosepatiënten hebben vaak moeite met opstaan 's ochtends door stramme en stijve spieren. Bewegen vermindert de stijfheid.

Op de meest belaste plekken kan het kraakbeen geheel verdwijnen. Als reactie maakt het lichaam aan de randen van de gewrichtsvlakken bot aan. Deze zichtbare en voelbare knobels, osteofyten genaamd, kunnen de beweeglijkheid van het gewricht beperken (Figuur 3-2). Daarnaast kunnen zenuwen erdoor bekneld raken, hetgeen pijn, gevoels- en krachtsverlies kan geven.



Figuur 3-2 Artrose van de vingergewrichten met knobels (zgn. Heberden's nodes.) (Bron: Singapore Orthopaedic Clinic)

Op een röntgenfoto is artrose van een gewricht te herkennen aan een versmalling van de gewrichtsspleet en de osteofyten. (Figuur 3-3). De botten lijken boven elkaar te zweven, omdat het tussenliggende kraakbeen niet zichtbaar is. Bij het aangedane gewicht raken de botdelen elkaar zelfs ten teken dat daar het kraakbeen geheel is verdwenen.



Figuur 3-3 Röntgenfoto's van een normaal (linkerfoto) en een artrotisch (rechterfoto) kniegewricht (Bron: Kiritsis, P.)

Leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor artrose. Afname van kraakbeen in het gewricht is bij een meerderheid van 65-jarigen zichtbaar op een röntgenfoto. 11% van hen heeft daadwerkelijk artroseklachten. Boven de 75 jaar is dit percentage röntgenafwijkingen zelfs 80%¹⁰.

Daarnaast is artrose deels erfelijk bepaald. Andere risicofactoren zijn overbelasting, ten gevolge van overgewicht, zwaar lichamelijk werk of zeer intensief sporten, mechanische beschadiging door bijvoorbeeld een ongeluk of operatie (meniscusverwijdering) of gewrichtsontstekingen.

Belangrijk is dat men tot op heden veel van de variatie in het voorkomen van artrose tussen verschillende groepen niet heeft kunnen verklaren. Dat maakt het waarschijnlijk dat er nog meer routes bestaan waarlangs schade in het kraakbeen ontstaat. Het is waarschijnlijk dat ook toevalsvariantie hierbij een rol speelt, zoals het ook deels toevallig is wie wel en wie niet een deuk in zijn auto oploopt bij gladheid. Mutatis mutandis gelden deze zaken ook voor de andere degeneratieve aandoeningen. Het is in dit licht niet zo vreemd dat het aandeel van erfelijkheid bij het verklaren van het tijdstip van start en de snelheid van progressie van bijvoorbeeld artrose tot op heden beperkt is gebleven.^{11,12}

De behandeling van artrose is op dit moment symptomatisch: bestrijding van de pijn met pijnstillers, paracetamol en NSAID's zoals ibuprofen. Oefentherapie vermindert de pijn en verbetert het functioneren van het gewricht.¹³ Als de pijn

en stijfheid te erg worden, kan het aangedane gewricht vervangen worden door een prothese. (Figuur 3-4).



Figuur 3-4: Kunstheup
(Bron: Latham Consultancy)

De resultaten van deze operaties zijn over het algemeen goed. De tien-jaarsoverleving van een totale-heupimplantaat is voor patiënten onder 50 jaar 85% en boven 75 jaar ruim 95%.¹⁴ In 2009 vond er in Nederland bij 4000 patiënten een primaire knie vervanging plaats en 500 revisies, dat wil zeggen vervanging van een eerder geplaatst kunstgewricht. De kosten hiervan bedroegen €24 miljoen.¹⁵ In datzelfde jaar werden 2500 primaire heupvervangingen verricht en 1000 revisies, waarvan de totale kosten €23 miljoen bedroegen.¹⁶

Preventie

Een aantal van de risicofactoren voor het ontwikkelen van artrose kunnen beïnvloed worden, namelijk de overbelasting van gewrichten. Hierbij kan gedacht worden aan het verminderen van overgewicht, het verbeteren van werkomstandigheden, zodat gewrichten minder belast worden, en het vermijden van zeer intensief sporten.

Nieuwe behandelingen

Zoals hiervoor aangegeven zijn de gangbare behandelingen slechts symptomatisch: het probleem van het verdwijnen van het kraakbeen wordt niet opgelost. Er zijn evenwel nieuwe behandelingen in ontwikkeling. Deze bevinden zich momenteel nog in de experimentele fase. Het zal nog een aantal jaren duren voordat deze in de reguliere zorg ingang kunnen vinden.

Gekweekte kraakbeencellen

Lichaamseigen kraakbeencellen kunnen in het laboratorium gekweekt worden. Deze cellen kunnen geïmplanteerd worden in een beschadigd gewricht. Deze methode wordt in Nederland reeds een aantal jaren toegepast voor het repareren van beschadigingen aan het kniegewricht bij relatief jonge patiën-

ten. De methode is evenwel (nog) niet geschikt voor oudere patiënten met artrose.

Stamcelimplantatie

Stamcellen hebben de potentie uit te groeien tot verschillende soorten cellen, bijvoorbeeld kraakbeencellen. Ze bevinden zich onder andere in het beenmerg.

Een eerste methode om stamcellen in een gewricht te krijgen is door gaatjes te boren in het bot onder het beschadigde kraakbeen. Deze vullen deze zich met bloed en beenmerg. De gedachte is dat enkele van de in het beenmerg aanwezige stamcellen uitgroeien tot kraakbeen. In de praktijk ontstaat er inderdaad een kraakbeenachtig littekenweefsel, maar dit heeft niet de kwaliteit van het oorspronkelijke kraakbeen.¹⁷ Een mogelijke oorzaak is het geringe aantal stamcellen dat ter plekke komt.

Om het aantal te verhogen wordt bij een andere methode beenmerg afgenomen en worden de cellen geconcentreerd door ze te centrifugeren. Dit concentraat wordt vervolgens in het gewricht gespoten. Een aantal klinieken in de VS past deze methode toe en meldt positieve resultaten.¹⁸ Een andere methode om meer stamcellen te verkrijgen is door ze na afname te kweken in het laboratorium en daarna te injecteren. Ook met deze methode worden hoopgevende resultaten bereikt^{19, 20}. Het zal nog een aantal jaren onderzoek vergen voordat deze methode op grotere schaal toegepast kan gaan worden. Er moet gekeken worden naar mogelijke bijwerkingen. Zo bestaat de vrees dat de stamcellen mogelijk 'op hol kunnen slaan' en zo kanker veroorzaken.

Nieuwe geneesmiddelen

Door de snelle ontwikkelingen in de biowetenschappen krijgt men steeds meer inzicht in de balans die bestaat tussen de opbouw en afbraak van gezond kraakbeen. Naarmate we ouder worden, raakt dit uit evenwicht en krijgt de afbraak de overhand.

Verschillende stoffen zijn inmiddels geïdentificeerd die een rol spelen bij de opbouw, zoals groeifactoren die kraakbeencellen stimuleren, en bij de afbraak, zoals enzymen die collageen in het kraakbeen afbreken, de MMP's (matrix metalloproteinasen). De stof die de uitscheiding van de MMP's door de cellen stimuleert, is geïdentificeerd, namelijk interleukine-1. Dit is een ontstekingsbevorderende stof. Alhoewel ontsteking niet

als onderdeel van artrose wordt gezien, lijkt het wel een rol te spelen.

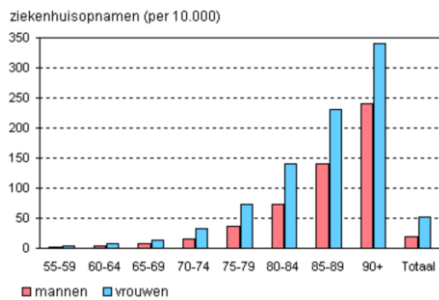
Op basis van deze kennis tracht men stoffen te ontwikkelen die de opbouw en afbraak van kraakbeen weer in balans kunnen brengen, zoals groeifactoren, MMP- en IL-1 remmers.²¹

3.3 Vallen bij ouderen

Een derde van de 65-plussers valt minstens één keer per jaar. In verpleeg- en verzorgingshuizen is de kans hierop zelfs 50%.²² Gemiddeld komen in Nederland per dag circa 200 ouderen (55 jaar en ouder) op de spoedeisende hulp voor letsel tengevolge van een val. Dit letsel kan variëren van blauwe plekken tot fracturen en hersenletsel. Het aantal valgerelateerde ziekenhuisopnames is de afgelopen jaren sterk toegenomen, van 14.000 in 1981 tot 34.000 in 2009. Naast het individuele leed, leidt het ook tot zorgkosten, circa 694 miljoen euro per jaar.²³

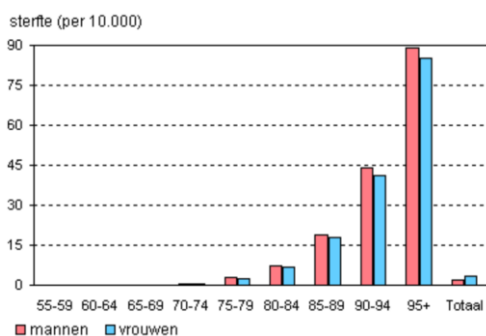
Heupfracturen

Ongeveer de helft van de ziekenhuisopnames, gemiddeld 17.000 in de periode 2000-2004²⁴ wordt veroorzaakt door heupfracturen. Het aantal stijgt sterk boven de leeftijd van 55 jaar zoals Figuur 3-5 laat zien.



Figuur 3-5 Ziekenhuisopnamen (gemiddeld over de periode 2000-2004) voor heupfracturen (Bron: RIVM)

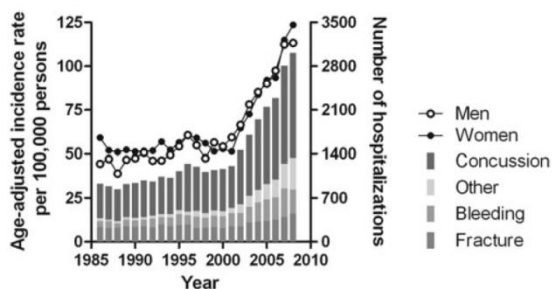
De gevolgen zijn ernstig: bijna een kwart overlijdt binnen een jaar en 25% is blijvend geïnvalideerd. Voor 95-plussers is de kans op overlijden ruim 80% (Figuur 3-6).



Figuur 3-6 Sterfte als gevolg van heupfracturen (gemiddeld periode 2000-2004) (Bron: RIVM)

Hoofdletsel

Bij een val kan ook het hoofd letsel oplopen. Naast een hersenschudding kan er een bloeding in de hersenen optreden of een fractuur van de schedel, bijvoorbeeld van de schedelbasis. Het aantal personen van 65-jaar met hoofdletsel ten gevolge van een val is, net als heupfracturen, de afgelopen jaren sterk toegenomen (Figuur 3-7).²⁵



Figuur 3-7 Hoofdletsel dat leidt tot ziekenhuisopnames bij personen van 65 jaar of ouder in Nederland in de periode 1986-2008 uitgesplitst naar oorzaak: hersenschudding (concussion), bloeding (bleeding), fractuur (fracture) of anders. (Bron, Harthold et al., 2011)

Oorzaken van vallen bij ouderen

Het voorgaande illustreert het belang van het trachten terug te dringen van het aantal ouderen dat valt, en als men toch onverhoopt ten val komt, de gevolgen zoveel mogelijk te beperken.

Voor een effectieve valpreventie is het van belang zicht te hebben op de factoren die van invloed zijn op het valrisico.

Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen interne, binnen het lichaam gelegen factoren en externe factoren.

Bij externe factoren kan gedacht worden aan allerlei zaken waar men over kan struikelen, bijvoorbeeld losliggende snoeren of kledjes, of uitglijden, bijvoorbeeld een gladde badkamervloer in huis. Ook een slechte verlichting, onveilige trap(leuning) en dergelijke kunnen het risico op vallen vergroten. Een aantal van deze factoren gelden ook buitenshuis, zoals ongelijk liggende stoeptegels en verlichting.

De interne factoren doen het valrisico toenemen naarmate men ouder wordt. Allereerst zijn er fysiologische veranderingen. Zo neemt de spiermassa af naarmate men ouder wordt, evenals het reactievermogen en de balans, waardoor het moeilijker wordt een 'misstap' te corrigeren. Daarnaast neemt de botmassa af, waardoor als men valt, er eerder een fractuur optreedt.

Daarnaast komen er op oudere leeftijd frequenter zaken voor die de kans op vallen vergroten, zoals duizeligheid, flauwvallen, slecht zien of verminderde alertheid. Hieraan kunnen verschillende aandoeningen ten grondslag liggen, zoals hart-ritmestoornissen, beroerte etc. Bijwerkingen van geneesmiddelen voor aandoeningen die op zichzelf het valrisico niet beïnvloeden, kunnen de kans op vallen vergroten. Berucht zijn psychofarmaca en bepaalde bloeddrukverlagende middelen, zoals nitraten, calciumantagonisten, ACE-remmers, of antidepressiva zijn verwijderd, dan kan de bloeddruk sterk dalen. Dit wordt 'orthostatische hypotensie' genoemd. Dit kan, bij tekortschieten van de zelfregulering van de bloeddorstrooming van de hersenen (de cerebrale autoregulatie), resulteren in een

Bij plotseling opstaan zakt veel bloed, circa een halve liter, in de aderen van benen en onderlichaam. Normaliter reageert het lichaam hier snel op, maar als de reactiesnelheid verminderd is, het bloedvolume is afgenomen, bijvoorbeeld door uitdroging, of de bloedvaten door bijvoorbeeld bloeddrukverlagende middelen, zoals nitraten, calciumantagonisten, ACE-remmers, of antidepressiva zijn verwijderd, dan kan de bloeddruk sterk dalen. Dit wordt 'orthostatische hypotensie' genoemd. Dit kan, bij tekortschieten van de zelfregulering van de bloeddorstrooming van de hersenen (de cerebrale autoregulatie), resulteren in een

verminderde bloedtoevoer naar de hersenen, wat leidt tot duizeligheid, verminderde alertheid of flauwvallen.

De genoemde factoren komen al dan niet in combinatie frequent voor bij ouderen en kunnen leiden tot een ongelukkige val. Daarnaast kunnen specifieke aandoeningen, bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, gepaard gaan met een verhoogde kans op vallen.

Valpreventie

Door een aantal preventieve maatregelen kan de kans op vallen fors verkleind worden. In 2004 is op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie de richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen opgesteld op basis van de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek. De risicofactoren voor vallen in de thuissituatie, in ziekenhuizen en verpleeg- en verzorgingshuizen, zijn in kaart gebracht alsmede preventieve maatregelen. Opmerkelijk is dat voor een aantal aannemelijke risicofactoren, zoals duizeligheid, cognitieve stoornissen, maar ook omgevingsfactoren zoals gladde vloeren, losse vloerkleden, steile trappen of slechte verlichting, niet aangetoond kon worden dat zij geassocieerd zijn met vallen. De opstellers merken ten aanzien van de externe factoren wel op: “Het is echter moeilijk uit te sluiten dat omgevingsfactoren geen associatie hebben met vallen, omdat ze moeilijk te definiëren en meten zijn.”²⁷

In de praktijk gaat men er van uit dat omgevingsfactoren wel degelijk een rol spelen. Immers, men kan niet struikelen over een kleedje of een scheef liggende stoeptegel als die er niet zijn. Verder zijn er voor kwetsbare ouderen altijd wel omgevingsfactoren die aanleiding kunnen geven tot vallen, ook in een veilige omgeving, bijvoorbeeld doordat men door het uitvoeren van zgn. dubbeltaken, zoals spreken en lopen tegelijkertijd, te weinig aandacht heeft voor het lopen en struikelen.

Er zijn verschillende informatiebrochures beschikbaar voor oudere patiënten, waarin systematisch wordt aangegeven wat ouderen kunnen doen om het risico op vallen te verminderen. Hierin worden praktische adviezen gegeven, zoals langzaam opstaan uit bed, losliggende snoeren wegwerken, tapijt aan de vloer bevestigen, goede verlichting op de trap, antislipmatten in de badkamer.²⁸

Voor de aanpak van interne factoren was in het verleden weinig aandacht. Inmiddels is hierin verandering gekomen. Meer bewegen vormt een belangrijk onderdeel van de valpreventie, omdat het de balans en coördinatie verbetert en de spieren versterkt. Er zijn verschillende initiatieven om lichaamsbeweging bij ouderen te bevorderen, zoals 'Mag ik deze dans van U' waarbij ouderen worden gestimuleerd te bewegen in de vorm van dansen.²⁹ De stichting Consument en Veiligheid en het Nederlands Instituut voor Sport & Beweging heeft een aantal goede praktijkvoorbeelden in een brochure gebundeld.³⁰

Een aantal van deze voorbeelden, zoals de cursussen 'In Balans' en 'Bewegen valt goed' concentreren zich op bewegen in de vorm van bewegingsoefeningen. Als veelbelovende vorm van oefentherapie wordt vaak de Chinese bewegingsleer Tai Chi Chuan aangegeven. De nadruk van de bewegingen ligt op balans en ontspanning. Gerandomiseerd onderzoek heeft evenwel geen vermindering van het valrisico kunnen aantonen.³¹

Veel initiatieven, zoals 'Halt! U valt' van de stichting Consument en Veiligheid gaan uit van een multifactoriële aanpak van zowel interne als externe factoren. Het project biedt ondersteuning aan organisaties om bij te dragen aan het voorkomen van valongevallen bij zelfstandig wonende ouderen.³² Dat een multifactoriële aanpak effectief kan zijn, toont het valpreventieproject 'Vallen? Liever niet!' in Arnhem aan (zie kadertekst).

Project ‘Vallen? Liever niet!': 56% minder valincidenten

In 2004 startten een vijftal organisaties, Stichting Thuiszorg Midden Gelderland, Sportbedrijf Arnhem, Hulpverlening Gelderland Midden, Stichting Welzijn Ouderen Arnhem en Ziekenhuis Rijnstate het project “Vallen? Liever niet!”. In de Arnhemse wijken Presikhaaf West en Oost en Vredenburg werd gestart met een pilot, die later naar de gehele stad is uitgebreid. Zelfstandig wonende ouderen van 65 jaar en ouder konden aan het project meedoen. De aanpak was multifactorieel, met aandacht voor zowel interne als externe risicofactoren. Er werden onder ander bewegingsactiviteiten en informatiemarkten en ludieke acties (‘valbingo’) georganiseerd. Verder werden huisbezoeken afgelegd en vond deskundigheidsbevordering van huishoudelijke hulpen en verzorgenden plaats. Evaluatie van de pilot gaf aan dat vergeleken met een voormeting in de periode oktober 2002 tot oktober 2002, waarin 86 mensen wegens een val in en om het huis in het ziekenhuis belandden, het aantal valincidenten met 56% was gedaald (38 valincidenten in de periode oktober 2004 – oktober 2005)³³

Het is belangrijk dat voorschrijvers van geneesmiddelen meer oog krijgen voor valrisico's die aan bepaalde medicijnen zijn verbonden. Interessant in dit kader is het Valpreventie project 2011-2013 van een aantal apothekers, ondersteund door zorgverzekeraar Achmea/AGIS, waarbij zij in samenwerking met patiënt en huisarts medicatiereviews uitvoeren bij patiënten van 65 jaar en ouder die een valrisicoverhogend geneesmiddel gebruiken.³⁴ Onderzoek heeft aangetoond dat het, waar mogelijk, verminderen van valrisicoverhogende geneesmiddelen, tot een aanzienlijke daling van de kans op vallen leidt³⁵ met een besparing op zorgkosten in Nederland van circa 60 miljoen euro per jaar.³⁶

3.4 Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm (70%) van dementie. Andere vormen zijn onder andere vasculaire en Lewy body dementie.³⁷

Bij dementie is sprake van een combinatie van symptomen - het dementiesyndroom - waarbij door aantasting van de hersenen het denken, oriëntatievermogen, begrip-, leer- en oordeel-

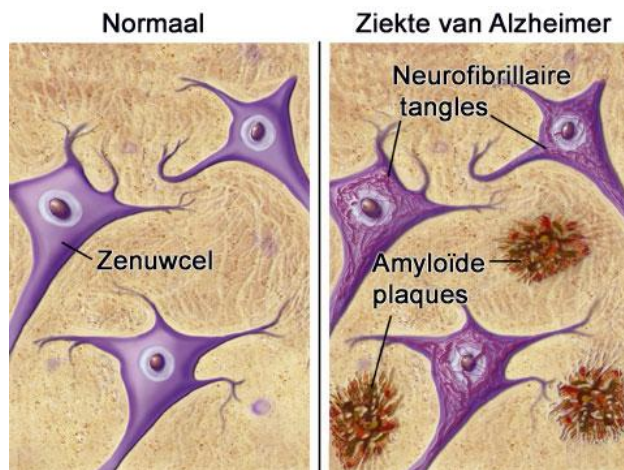
vermogen wordt aangetast, terwijl het bewustzijn helder blijft.

38

Bij vasculaire demencie sterven hersengebieden af door verstoringen van de bloedtoevoer in de hersenen, bijvoorbeeld door (meerdere kleine) beroertes. Bij Lewy body demencie worden in hersencellen abnormale eiwitvormsels, naar de ontdekker Lewy bodies genoemd, aangetroffen. Deze vormsels, die uit het eiwit alfasynucleïne bestaan, worden ook gevonden bij de ziekte van Parkinson.³⁹

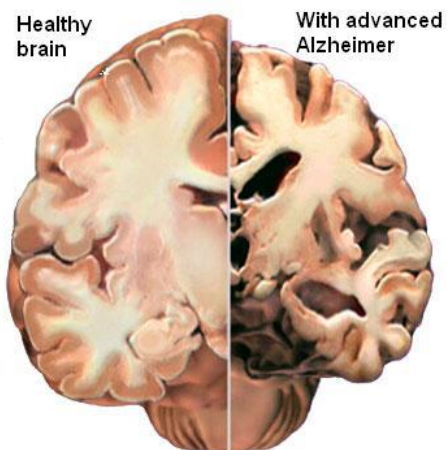
Aantasting van de hersenen

De ziekte van Alzheimer is genoemd naar Alois Alzheimer, een Duitse neuroloog die in 1907 de symptomen en neuropathologische kenmerken beschreef. Onder de microscoop zag hij in de hersenen van overleden patiënten zogenaamde plaques en tangles (Figuur 3-8).



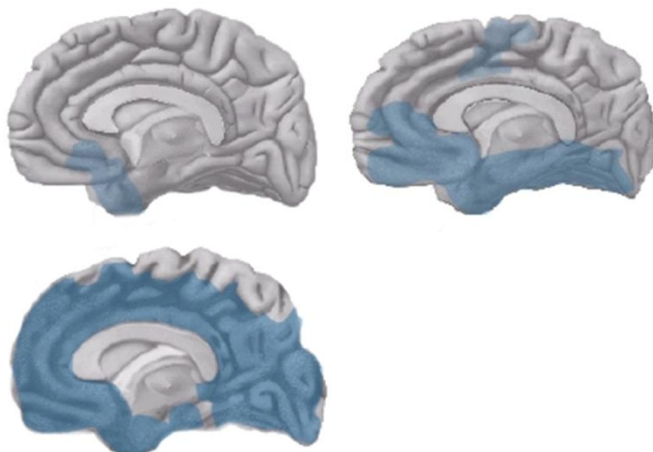
Figuur 3-8 Tekeningen van microscoopbeelden van normaal en aangedaan hersenweefsel (Bron: Hersenstichting)

De amyloïde plaques bestaan uit ophopingen van bèta-amyloïd eiwit tussen de hersencellen. Tangles zijn ophopingen van eiwitfragmenten, met name het tau-eiwit, in de zenuwcellen in de hersenen. In het beloop van de ziekte van Alzheimer sterven steeds meer zenuwcellen af. Op orgaanniveau is dit zichtbaar als een afname het hersenweefsel (Figuur 3-9).



Figuur 3-9: Doorsnede door normale (links) en door Alzheimer aangetaste hersenen (rechts) (Bron: National Institutes of Health)

Het afsterven van de hersencellen - atrofie - begint heel geleidelijk in die hersendelen die in de evolutie en ook in het individu het laatst tot ontwikkeling zijn gekomen, de zogenoemde neocortex (Figuur 3-10).



Figuur 3-10: Aangedane gedeelten van de hersenen (blauw) bij beginnende (linksboven), gevorderde (rechtsboven) en ernstige (linksonder) Alzheimer. (Bron: Alzheimer's Disease Education & Referral Center, USA)

Symptomen

Zoals hiervoor beschreven gaat het verlies aan hersenweefsel heel geleidelijk. Vergeetachtigheid is een van de eerste symptomen. Het lange termijngeheugen blijft nog lang in takt: terwijl de patiënt zich recente gebeurtenissen niet meer herinnert, zijn herinneringen uit de jeugd nog levend aanwezig. De cognitieve functies, het denken, oordelen en begrijpen gaan geleidelijk achteruit.

Patiënten merken dit eerste stadium vaak op, hetgeen leidt tot opkomende paniek en radeloosheid. Het besef langzaam aan het gevoel van realiteit te verliezen en te moeten aanvaarden is voor een deel van de patiënten ondraaglijk.

Als de ziekte verder voortschrijdt, verdwijnt het ziektebesef. Lezen, praten, schrijven, zelfstandig handelen etc. wordt steeds moeilijker. Circa 50% van de patiënten krijgt last van wanen. Hierbij is vaak sprake van achterdocht. Zo kan de patiënt denken dat hij bedrogen of bestolen is door partner of verzorger.⁴⁰ Ook kunnen hallucinaties optreden. Verder treden vaak stemmingsstoornissen op en raakt het dag-nachtritme verstoord. Bij een andere groep patiënten verloopt de dementie lange tijd zonder grote gedrags- of sociale problemen en blijft het normale sociale contact nog lange tijd in stand, waardoor bij buitenstaanders de indruk kan ontstaan dat er niets aan de hand is. De aanwezigheid van een goede structurerende omgeving, waarbij de partner veelal een belangrijke rol speelt, is daarbij van groot belang.

Een kleine minderheid (ongeveer 14%) van de dementiepatiënten geraakt ook in de eindfase van de aandoening waarin de patiënt in een vegetatief stadium verkeert: de patiënt is bedlegerig en verkeert in een slaapachtige toestand.⁴¹ In deze fase is de patiënt geheel hulpbehoevend. De meeste patiënten overlijden echter al eerder aan een combinatie van andere factoren, waarin de dementie wel een aandeel heeft. Komt men wel in de eindfase dan ontstaan vaak longontstekingen door bijvoorbeeld verslikken, hetgeen patiënten fataal kan worden. De gemiddelde patiënt overlijdt binnen tien à vijftien jaar na de eerste symptomen van de ziekte, er is echter een grote spreiding in de snelheid van progressie. Het verlies aan levensjaren is verreweg het grootst als de ziekte op jongere leeftijd aanvangt.⁴²

Het verloop van het ziektebeeld kan goed verklaard worden uit de progressie van de aandoening zoals in Figuur 3-10 is aange-

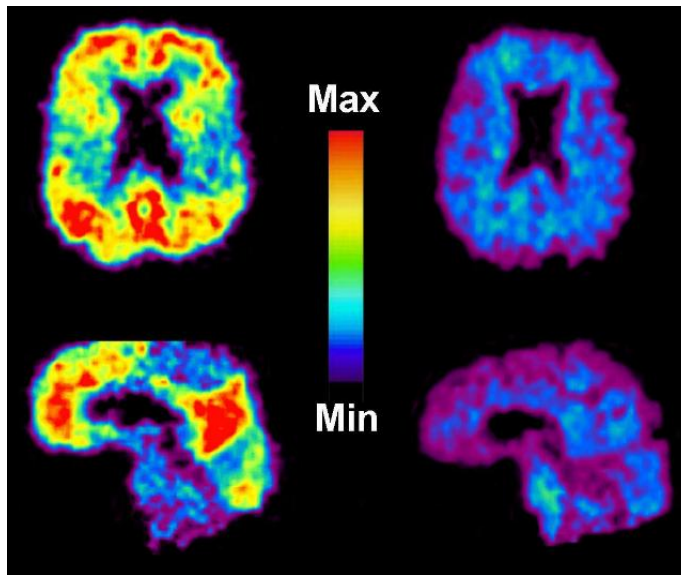
geven. In eerste instantie wordt de hippocampus aangedaan. Dit hersengebied is verantwoordelijk voor het opslaan van nieuwe informatie in de hersenen. Aantasting hiervan verklaart de eerste symptomen van de ziekte, namelijk het geheugenverlies voor recente informatie. Daarna worden de prefrontale hersengebieden, waar het denken, oordelen en begrijpen zetelt, aangedaan. Naarmate steeds grotere gedeelten van de hersenen zijn aangedaan, vallen steeds meer functies uit, zodat uiteindelijk alleen de basale functies in de hersenstam, zoals ademhaling, overblijven.

De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat er een verschil in aard van de ziekte van Alzheimer is bij patiënten bij wie de ziekte op relatief jonge leeftijd begint, en het merendeel van de patiënten met Alzheimer op hoge leeftijd. Bij de laatste groep treedt veel meer een combinatie van hersenschade op, waarin naast kenmerken van Alzheimer degeneratie ook kenmerken van vasculaire en Lewy body dementie duidelijk aanwezig zijn. De algehele atrofie van het brein is bij dementie op hoge leeftijd (>80 jr) het meest constante kenmerk.⁴³

Diagnose

De definitieve diagnose wordt nog steeds op dezelfde wijze als honderd jaar geleden gesteld, namelijk onderzoek van hersenweefsel na de dood. Tijdens het leven wordt de diagnose meestal gesteld aan de hand van de symptomen middels een aantal cognitieve tests. Met behulp van imaging technieken zoals CT of MRI kan de atrofie van de hersenen zichtbaar gemaakt worden.

Het is thans ook mogelijk om de aanwezigheid van bèta-amyloïd zelf in beeld te brengen met een PET-scan. Hierbij wordt de radioactieve stof Pittsburgh Compound-B (¹¹C-PiB) ingespoten. De stof bindt aan bèta-amyloïd en straalt positronen uit die vervallen tot fotonen, die kunnen worden gemeten (Figuur 3-11). De aangetaste hersendelen zijn duidelijk zichtbaar (geel en rood).



Figuur 3-11: ^{11}C -PiB PET scans van een patiënt met Alzheimer (links) en een gezonde persoon (rechts). (Bron: University of Pittsburg, PET Amyloid Imaging Group)

Bij een onderzoek van proefpersonen van gemiddeld 67 jaar oud die last hadden van geheugenproblemen, maar geen tekenen van dementie vertoonden, bleek dat degenen die op de PET-scan tekenen van amyloïdstapeling hadden, binnen drie jaar Alzheimer ontwikkelden. Bij degenen die geen amyloïdstapeling hadden, ontwikkelde slechts ca. 7% Alzheimer.⁴⁴ In een ander onderzoek werd gekeken naar amyloïdstapeling bij gezonde proefpersonen van in de zestig van wie een van de ouders aan Alzheimer was overleden. Dit werd vergeleken met proefpersonen bij wie de ziekte niet in de familie voorkomt. Het bleek dat bij de familiair belaste proefpersonen reeds amyloïdstapeling in de hersenen aanwezig was.⁴⁵ Dit betekent dat er een genetische component is en dat de hersenafwijkingen al beginnen voordat er symptomen optreden. Anderzijds is er ook bij een derde van de ouderen zonder geheugenklachten al amyloïdstapeling aantoonbaar: op hogere leeftijd verliest de scan, net zoals veel andere diagnostische onderzoeken, belangrijk aan specificiteit.⁴⁶

Genen en de ziekte van Alzheimer

Zoals in de voorgaande alinea is aangegeven, is er sprake van een genetische aanleg. Tweelingstudies wijzen uit dat de kans op het krijgen van de ziekte van Alzheimer voor 60 tot 80%

erfelijk bepaald is, evenals de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart.⁴⁷ Er zijn verschillende genen gevonden die geassocieerd zijn met Alzheimer. Belangrijk is een gen dat codeert voor het eiwit apolipoproteïne E (ApoE). Dit eiwit speelt een rol in de productie en afbraak van amyloïde. Er zijn vier varianten van het gen bekend: ApoE1, E2, E3 en E4. ApoE4 is sterk met Alzheimer geassocieerd. Het komt bij 15% van de blanke westerse bevolking voor. Individuen die één kopie hebben (heterozygoot) hebben drie tot vier maal meer kans op Alzheimer. Homozygoot zijn voor ApoE4 verhoogt de kans met 10 tot 15 keer ten opzichte van de meest gebruikelijke variant ApoE3, die bij 75% van de populatie voorkomt. De variant ApoE2 geeft overigens 40% minder kans op Alzheimer.⁴⁸ De ‘gunstige varianten’ van het Apo-gen voorkomen het optreden van amyloïdstapeling niet, maar wel het begintijdstip.⁴⁹

Geestelijke achteruitgang op hoge leeftijd lijkt onvermijdelijk. Een uitzondering die de regel bevestigt, vormt de oudste Nederlander aller tijden, Hendrikje van Andel-Schipper. Zij overleed in 2004 op 115 jarige leeftijd. Bij neurologische tests op 112-jarige leeftijd scoorde zij beter dan proefpersonen gemiddeld op 60-jarige leeftijd. Zij heeft haar lichaam ter beschikking van de wetenschap gesteld en recentelijk zijn de eerste resultaten van postmortem onderzoek bekend gemaakt. Er was nagenoeg geen spoor van Alzheimer of atherosclerose. Zij had kennelijk bijzondere genen. Haar genoom is gesequenced en er wordt gezocht naar de genen die verantwoordelijk zijn voor de goede gezondheid op zo'n hoge leeftijd.⁵⁰

Een opmerkelijk gegeven is dat bij kinderen van rond de elf jaar die de ApoE4-variant (hetero- of homozygoot) hebben, de hersenschors in het gebied rondom de hippocampus dunner is dan gemiddeld, terwijl die met de ApoE2 juist een dikkere schors hadden.

Omgevingsfactoren

Uit een Amerikaanse cohortstudie in de periode 1992-2006 van bijna 2000 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar, bleek dat fysieke activiteit en een gezond eetpatroon de kans op Alzheimer verkleinde met 60%.⁵¹ In een grote Finse cohortstudie werden 22 jaar (1972-1994) lang ca. 30.000 personen, die bij aanvang gemiddeld 50 jaar waren, gevolgd. De resultaten waren vergelijkbaar met de Amerikaanse studie. Bovendien bleek, dat het risico op Alzheimer bij dragers van het ApoE4-gen, die lichamelijk actief waren, zelfs met 75%

verminderde. Hun risico lag zelfs lager dan die van de inactieve groep zonder verhoogd risico (ApoE3).⁵² In de studie werd ook gevonden dat het hebben van een partner de kans op Alzheimer verkleint. Degenen die rond hun vijftigste alleenstaand waren en bleven, hadden acht keer meer kans op Alzheimer dan degenen die de rest van hun leven samenwoonden. Ook hier waren de dragers van het ApoE4-gen extra kwetsbaar. Bij hen verhoogde alleenstaand zijn de kans met 25 keer.

Tweetaligheid en in het algemeen een hoge opleiding lijkt te beschermen tegen Alzheimer. Een Canadese studie vond dat de gemiddelde leeftijd waarop dementiesymptomen optraden bij eenaligen 71,4 jaar bedroeg tegen 75,5 jaar bij tweetaligen. De onderzoekers vermoeden dat de hersenen door de tweede taal extra gestimuleerd worden, waardoor zenuwverbindingen langer intact blijven.⁵³

Het probleem bij dit soort retrospectieve studies is, dat er alleen verbanden gevonden kunnen worden. De vraag of dit verband oorzakelijk is, kan er niet mee worden beantwoord. Met prospectieve studies kan dit beter, al kan men nog niet experimenteren met het wel of niet toedienen of verminderen van mogelijke schadeprikkels. Medische experimenten over een lange termijn lopend zijn bij mensen al helemaal moeilijk uitvoerbaar en men moet hiervoor zijn toevlucht nemen tot diermodellen. Hiervoor worden verschillende muizenstammen gebruikt waarin amyloïd- (of tau-)stapeling in de hersenen optreedt. Een groep muizen werd in twee groepen verdeeld. De ene groep kreeg een kooi met daarin onder andere speelgoed, tunnels en een tredmolen, een zogenoemde verrijkte omgeving. De andere groep kreeg een standaard 'saaie' kooi. De ene groep werd daardoor blootgesteld aan allerlei stimuli en mogelijkheden voor fysieke activiteit, terwijl de andere groep die ontbeerde. Na zes maanden bleken de muizen in de verrijkte kooi die veel hadden bewogen veel minder amyloïd-stapeling in de hersenen te hebben dan de muizen in de saaie kooi en dan de muizen in de verrijkte kooi die niet veel hadden bewogen (van nature luie muizen).⁵⁴ Andere studies hebben aangetoond dat niet alleen lichamelijke beweging, maar ook een verrijkte omgeving gunstig werkt.⁵⁵

Oorzaak van de ziekte van Alzheimer

100 jaar na de beschrijving van de ziekte is de oorzaak nog steeds niet bekend. De gangbare opvatting is dat het een multifactoriële aandoening is, waarbij genetische en omgevingsfac-

toren, waarvan er hiervoor een aantal zijn beschreven, een rol spelen. Volgens deze steeds meer gedocumenteerde hypothese is dementie van het Alzheimer type, zeker wanneer deze op hoge leeftijd ontstaat, een complexe aandoening.⁵⁶ Dat heeft grote betekenis voor de kans op genezing. Bij andere varianten, bijvoorbeeld Alzheimer bij Down, is het ontstaan veel simpeler te begrijpen, namelijk door een trisomie van chromosoom 21, waardoor meer amyloïd (voorloper eiwit) wordt gemaakt. Dit alles heeft geleid tot een aantal ontstaanshypothesen.

Amyloïd cascade hypothese

Een invloedrijke hypothese van de oorzaak van de ziekte van Alzheimer is de amyloïd cascade hypothese, die in 1992 werd opgesteld. Hierbij wordt het bèta amyloïd als boosdoener gezien. Indien door genetische en/of omgevingsfactoren de productie van dit eiwit toeneemt, leidt dit tot een toename van het tau-eiwit en de vorming van tangles in de zenuwcel. Deze sterft daardoor af, hetgeen leidt tot dementie.⁵⁷

Trisomie-21 hypothese

Een interessante hypothese ten aanzien van de genetische basis voor de overproductie van bèta amyloïd is enige jaren geleden door Potter opgesteld. De hypothese gaat uit van een chromosoomdefect in een aantal cellen: de trisomie 21 hypothese. Potter bracht Alzheimer in verband met het syndroom van Down.⁵⁸ Mensen met het syndroom van Down hebben een extra chromosoom 21. Normaliter zijn er twee chromosomen 21 in een cel, maar zij hebben er drie (vandaar de term trisomie 21). Op dit chromosoom is het gen voor het bèta-amyloïd eiwit gelegen. Een extra chromosoom kan betekenen dat er te veel amyloïd wordt geproduceerd. Dit past bij het feit dat nagenoeg alle patiënten met Downsyndroom Alzheimer ontwikkelen rond het veertigste levensjaar. Verder blijken jonge moeders van kinderen met Downsyndroom vijf keer meer kans te hebben op Alzheimer op latere leeftijd en blijken zij meer cellen met trisomie 21 bij zich te dragen. Het opmerkelijke is dat bij patiënten met Alzheimer zonder Down syndroom in lichaamscellen ook vaker dan normaal trisomie 21 werd gevonden. Aangezien er ook meer trisomie 18 werd gevonden, lijkt het erop dat er in die cellen iets misgegaan is bij het uit elkaar gaan van de chromosomen bij de celdeling. Bij dit uit elkaar gaan van chromosomen zijn ‘moleculaire touwtjes’ – microtubuli – betrokken die de chromosomen naar de polen trekken. Het tau-eiwit dat de neurofibrillaire tangles bij Alzheimer vormt, stabiliseert normaliter deze microtubuli.

Kennelijk kan er in dit essentiële celdelingsproces iets systematisch fout gaan.

Vaccin tegen bèta-amyloïd

Als stapeling van amyloïd eiwit de oorzaak zou zijn, dan zou dit betekenen dat het proces gestopt kan worden door het verminderen van de productie van het eiwit of het wegvangen ervan. Verschillende farmaceutische bedrijven hebben klinische onderzoeken uitgevoerd met vaccins tegen het eiwit. In 2001 moest een onderzoek afgebroken worden omdat een aantal patiënten een hersenvliessontsteking ontwikkelden.⁵⁹ Immunisatie blijkt inderdaad effectief in verwijdering van de amyloïd plaques in patiënten, echter de progressie van de ziekte wordt niet verminderd.⁶⁰

Alternatieve hypothesen

De vaccinresultaten vallen moeilijk te rijmen met de amyloid cascade hypothese en deze verliest dan ook steeds meer aanhangers. Een aantal onderzoekers stelt dat de bèta-amyloïdstapelings niet een oorzaak, maar juist een gevolg cq. een reactie is van het lichaam op degeneratie van zenuwcellen.⁶¹ Dit doet de vraag rijzen wat deze degeneratie veroorzaakt. Als een mogelijke omgevingsfactor worden chronische en/of latente infecties gezien.

Herpes simplex virus type 1 hypothese

In dit kader is een gevonden link met het herpes simplex virus type 1 (HSV-1) interessant. Vrijwel iedereen wordt als kind met dit virus besmet. Een infectie kan zonder symptomen verlopen, maar het virus blijft sluimerend aanwezig in zenuwknoppunten en kan van tijd tot tijd de kop opsteken, bijvoorbeeld in de vorm van een koortslip. Het virus kan in sporadische gevallen tot een acute hersenontsteking leiden. Opvallend daarbij is dat hierbij dezelfde hersengebieden worden aangedaan als bij de ziekte van Alzheimer.⁶² Wozniak et al. hebben aangetoond dat het amyloïd-eiwit zich opstapelt in met HSV-1 geïnfecteerde celculturen en muizenhersenen die het ApoE4-gen bevatten. Daarnaast hebben zij aangetoond dat het virus zich specifiek in de plaques bij Alzheimer patiënten bevindt en veel minder in, weinig frequent voorkomende, plaques bij normaal hersenweefsel.⁶³ Daarnaast is gevonden dat het amyloïd-eiwit een antimicrobiële werking heeft en (deels) virussen zoals HSV-1 onschadelijk kan maken. Een hypothese is dat het lichaam extra amyloïd-eiwit aanmaakt als verdediging tegen een infectie.⁶⁴

Het voorgaande illustreert dat er reeds een aantal puzzelstukjes rond het ontstaan van Alzheimer bekend zijn. Door de ontwikkeling op het terrein van de moleculaire biologie is het te verwachten dat het aantal snel zal toenemen en er een completer beeld ontstaat met aangrijpingspunten voor effectieve preventie en/of behandeling.

Zoals eerder aangegeven is de meest waarschijnlijke ontstaanswijze van de ziekte van Alzheimer op hoge leeftijd die waarin niet een enkele oorzaak, maar meerdere factoren samen leiden tot accumulatie van schade, ondermeer resulterend in amyloïd- en tau-ophoping. In andere, meer zeldzame gevallen, bijvoorbeeld bij familiale overerving van Alzheimer, of bij voorkomen in het kader van het Down syndroom, zijn minder oorzakelijke factoren al voldoende. In feite is het beter de ziekte van Alzheimer als verzameling aandoeningen met verschillende ontstaanswijzen te beschouwen, zoals we ook diabetes mellitus type 1 en 2 onderscheiden.

Behandeling en preventie

Behandeling

Er is momenteel geen effectieve behandeling voor de ziekte van Alzheimer beschikbaar. Er zijn wel geneesmiddelen zoals memantine, donepezil, rivastigmine en galantamine die de signaalstoffen tussen de zenuwuiteinden - neurotransmitters - beïnvloeden. Deze middelen kunnen het denken, het geheugen en de spraak enigszins verbeteren en gedragsproblemen verminderen.⁶⁵ Ook bloeddrukverlagende middelen, met name de zgn. ACE-remmers lijken de progressie van Alzheimer te vertragen.⁶⁶ Al deze middelen hebben gemeen dat zij geen invloed op het onderliggende ziekteproces hebben.

Enkele jaren geleden publiceerden Tobinick en Gross spectaculaire verbetering van het cognitief functioneren, binnen enkele minuten, na directe inspuiting van etanercept, een middel dat gebruikt wordt voor de behandeling van immuunziekten zoals reumatoïde artritis, in de holte rond het ruggenmerg.⁶⁷ Het betrof hier evenwel een casestudie. Het wachten is op resultaten van grondig onderzoek alvorens deze behandeling op waarde kan worden geschat.

Voor dementerende ouderen die psychische klachten hebben, zoals angst en onrust, blijkt psychotherapie effectief te zijn. Onderzoek toont aan dat de problemen met 30% kunnen afnemen vergeleken met reguliere zorg. Daarnaast kan de belasting van mantelzorgers er door gehalveerd worden.⁶⁸

Naast geneesmiddelen die een positief effect (lijken) te hebben, zijn er ook middelen die Alzheimer verergeren, namelijk antipsychotica en kalmeringsmiddelen.⁶⁹

Er komt steeds meer kennis over de oorzaken van gedragsproblemen, zoals slaperigheid, agitatie, rusteloosheid, angst en depressie vanuit de kennis van de uitval van bepaalde hersengebieden. Van belang is de resterende hersencapaciteit zo optimaal mogelijk te benutten. Zo is het ontregeld raken van het dag-nachtritme een bekend symptoom dat bestreden kan worden door patiënten aan voldoende daglicht bloot te stellen. Verder blijkt dat er meer agitatie optreedt bij patiënten met dementie naarmate zij minder fysiek actief zijn.⁷⁰ Deze patiënten laten bewegen vermindert angst en agitatie juist. Opname in een instelling blijkt de cognitieve achteruitgang te versnellen, waarschijnlijk door de prikkelarme omgeving en weinig stimulansen voor fysiek bewegen en sociale activiteiten.⁷¹ Uit onderzoek is gebleken dat fysieke training van ouderen in verpleeg- en verzorgingsinstellingen de fysieke fitheid, het functioneren in het dagelijks leven en de kwaliteit van leven verbetert.⁷²

Preventie

Vooralsnog is preventie de meest aangewezen manier om het ontstaan van Alzheimer te voorkomen, cq. het optreden van symptomen uit te stellen. Belangrijk hierbij is, zoals eerder beschreven, meer bewegen.

Daarnaast wordt veel onderzoek gedaan naar dieet. Met name antioxidanten en ontstekingsremmende stoffen lijken een positief effect te hebben. Zo is aangetoond dat curcumine (geelwortel) de vorming van amyloïd plaques in knaagdieren tegengaat. Docosahexaënoïenzuur, een omega-vetzuur, bleek bij muizen plaques te reduceren. Ander onderzoek heeft aangetoond dat oudere honden beter presteren bij leerproeven bij een antioxidantrijk dieet en een verrijkte omgeving.⁷³ Het is evenwel de vraag of deze effecten ook voor mensen opgaan.

Zoals eerder beschreven is het ontbreken van een partner een risicofactor. Aangetoond is dat eenzaamheid de kans op Alzheimer vergroot⁷⁴ en het hebben van sociale netwerken en grotere sociale betrokkenheid gepaard gaat met een betere cognitieve functie.⁷⁵ Hoe beter de cognitieve functie des te beter zijn de hersenen bestand tegen Alzheimer. Net als het lichaam actief houden, geeft ook het actief houden van de

hersenen bescherming tegen Alzheimer. Aangezien, zoals hiervoor beschreven is, hersenveranderingen al op jonge leeftijd aantoonbaar zijn, is het van groot belang hier zo vroeg mogelijk mee te beginnen.

Het rechtstreekse gevolg van de hypothese dat de ziekte van Alzheimer een complexe aandoening is met meerdere factoren die samen de schadeaccumulatie en atrofie van de hersenen in de hand werken, is dat het vinden van een enkele behandeling zeer onwaarschijnlijk is. Neem je een factor weg, dan blijven de andere schadebronnen nog over: er is concurrentie van schadefactoren onderling. Preventie door vermindering van het ontstaan van deze schade is het meest kansrijk, omdat hier op populatieschaal zeker nog veel winst te behalen is.

3.5 Conclusie

In dit hoofdstuk is gekeken naar een drietal belangrijke veroorzakers van kwetsbaarheid bij ouderen: artrose, vallen en de ziekte van Alzheimer. Deze leiden tot een grote zorgvraag. Voor artrose en Alzheimer bestaat nog geen echte genezing. De behandeling is vooralsnog symptomatisch. Preventie blijkt zeer belangrijk.

Dit geldt eveneens voor vallen, waarbij een geïntegreerde aanpak van risicofactoren door bijvoorbeeld meer bewegen, de veiligheid in en om het huis te vergroten en het verminderen van medicatie die het risico op vallen verhoogt, effectief is gebleken.

Voor artrose betekent preventie het tegen gaan van overbelasting van gewrichten: verminderen van overgewicht door gezond te eten, verbeteren van werkomstandigheden en vermijden van zeer intensief sporten.

Bij de preventie van Alzheimer zijn bewegen, geestelijk actief zijn en het onderhouden van sociale netwerken belangrijk. Bovendien geldt dat 'wat goed is voor het hart, ook goed voor het brein is'. Het is van belang hier al op jonge leeftijd mee te beginnen.

4 Zo oud als Methusalem?

4.1 Inleiding

Volgens de (Hebreeuwse) Bijbel zou Methusalem (Figuur 4-1) 969 jaar oud zijn geworden en daarmee de oudste mens aller tijden zijn. Hij werd als zevende generatie na Adam geboren. Adam was toen 687 jaar (Genesis 5:22-27). Op zijn 187^{ste} zou hij nog een zoon Lamech gekregen hebben die 777 jaar oud zou zijn geworden. God zegt in Genesis 2:17 dat de mens zal sterven op de dag dat hij van de boom van de kennis van goed en kwaad eet, waarbij een dag voor God 1000 jaar is (volgens het boek der Jubileeën). Dit betekent dat de mens niet ouder kan cq. mag worden dan 1000 jaar. Methusalem zit daar net onder.



Figuur 4-1: Methusalem (Rembrandt, 1654, St. Petersburg, Hermitage)

De grens van 1000 jaar wordt op dit moment bij lange na niet gehaald. De oudste mens ter wereld, de Française Jeanne-Louise Calment, leefde 122 jaar en 164 dagen (1875-1997) (Figuur 4-2). Een saillant detail in relatie tot een gezonde levensstijl is, dat zij op 117-jarige leeftijd besloot om te stoppen met roken.



Figuur 4-2: Jeanne-Louise Calment (Bron: BBC News)

Volgens D.A Gray, wetenschapper en chief scientific executive officer van de mede door hem opgerichte non-profit organisatie SENS (Strategies for Engineered Negligible Senescence) Foundation komt hier binnenkort verandering in. Hij gelooft dat de eerste persoon die 1000 jaar oud zal worden in de komende twee decennia zal worden geboren. Gray ziet veroudering als een levenslange stapeling van verschillende moleculaire en cellulaire schade in het lichaam die kan worden voorkomen.

Gray's beweringen werden door wetenschappers bestempeld als 'pseudowetenschap' en het MIT Technology Review journal loofde in 2005 \$ 20.000 uit voor de wetenschapper die kon aantonen dat zijn SENS-theory niet deugde en daarmee het wetenschappelijk debat niet waardig was. De prijs is tot op heden nog niet uitgekeerd.

De claims van Gray zijn onrealistisch als we de beperkte snelheid van toename van de maximale levensduur van Jacob Janse tot Jeanne Calment, de complexiteit van ouderdomsziekten en de beperkte winst in behandeling ervan de laatste 100 jaar in ogenschouw nemen. Maar wat weten we eigenlijk over het verouderingsproces? Waardoor wordt het veroorzaakt? Is het een onvermijdelijk proces, een fact-of-life, of is het te beïnvloeden?

In dit hoofdstuk komen deze vragen aan de orde, waarbij allereerst ingegaan wordt op de vraag wat (on)sterfelijkheid eigenlijk is.

4.2 (On)sterfelijkheid

In de natuur komt onsterfelijkheid veelvuldig voor. Bacteriën verouderen niet. Zij vermeerderen zich door deling en de beide nieuwe bacteriën leven gewoon voort en delen zich op-

nieuw. In beginsel zijn ze onsterfelijk, alhoewel het overgrote deel uiteindelijk toch sterft, bijvoorbeeld door gebrek aan voedsel, droogte of hitte. Ook onze lichaamscellen zijn in zekere zin onsterfelijk. Zij stammen immers af van een bevruchte eicel die het leven in zich draagt vanaf het begin van het ontstaan van het leven zo'n drie tot vier miljard jaar geleden.

Kankercellen kunnen ook onsterfelijk zijn. Een bekend voorbeeld zijn menselijke HeLa cellen, die in laboratoria over de gehele wereld worden gebruikt. De cellen delen zich onophoudelijk en tonen geen enkel teken van veroudering. Ze veranderen overigens wel door genmutaties. De cellen zijn afkomstig van een jonge Amerikaanse vrouw, Henrietta Lacks die in 1951 overleed aan baarmoederhalskanker in het John Hopkins Hospital in Baltimore. Onderzoeker Georges Gey kweekte de tumorcellen in zijn laboratorium.⁷⁶ Hij deelde ze uit aan andere onderzoekers en vond later een manier om ze per post te versturen. Uiteindelijk ontstond er een bedrijf die de cellen verkocht. Tot aan 2009 zijn meer dan 60.000 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd gebaseerd op onderzoek met HeLa-cellen.⁷⁷

De (on)sterfelijke geest

In vele religies wordt de geest als onsterfelijk gezien. Hierbij wordt er een onderscheid gemaakt tussen het sterfelijke lichaam en de onsterfelijke ziel. Na de dood verlaat de ziel het lichaam en gaat naar 'gene zijde' of 'vestigt zich' in een ander levend wezen in de vorm van reïncarnatie.

In de renaissance ontstond het beeld van de mens als machines. René Descartes (1596-1650) stelde dat dieren en ook het menselijk lichaam machines waren. Voor de geest of ziel, waarover alleen de mens zou beschikken, maakte hij een uitzondering. Dit paste in het oude dualistische denken, waarbij er een scherpe scheidslijn was tussen het sterfelijke lichaam en de onsterfelijke ziel.

Julien Offray de La Mettrie (1709-1751), een Franse arts en materialistisch verlichtingsfilosoof, (Figuur 4-3) was van mening dat het onderscheid tussen lichaam en ziel onzin was. In zijn, oorspronkelijk anonieme, boek *L'Homme machine* uit 1748, stelde hij dat ook de geest van de mens werkte volgens de natuurwetten en niet kon bestaan zonder het stoffelijke lichaam. Hiermee verviel ook het onderscheid tussen mens en dier. In zijn tijd waren deze ideeën zeer omstreden.



Figuur 4-3 Julien Offray de La Mettrie (bron: wikipedia)

Inmiddels lijkt met moderne technieken, zoals EEG, fMRI en PET het gelijk van de La Mettrie aangetoond. Middels deze technieken wordt letterlijk zichtbaar gemaakt dat de ziel, het denken, het product is van de neuronale circuits in de hersenen. Zelfs religieuze ervaringen kunnen als product van neuronale netwerken verklaard worden.⁷⁸

Wij zijn ons brein

‘Wij zijn ons brein’ is de treffende titel van een boek van de bekende hersenonderzoeker Dick Swaab.⁷⁹ Het impliceert ook het omgekeerde: als ons brein er niet meer is, zijn wij er ook niet meer. Zolang de hersenen goed functioneren, als de hogere hersenfuncties - het denken - aanwezig zijn, leven wij. Is dat niet meer het geval, dan kan het lichaam, cq. een aantal lichaamscellen, nog wel functioneren, maar zijn wij hersendood.

Niet iedereen kan zich overigens vinden in de visie ‘wij zijn ons brein’. Zo stelt de Franse filosofe Catherine Malabou daar tegenover: “wij hebben een brein en bepalen zelf wat we ermee doen”. Een belangrijk discussiepunt hierbij is in hoeverre de mens over een vrije wil beschikt.⁸⁰

In de optiek waarbij leven gelijk wordt gesteld aan informatieverwerking eindigt het leven als de informatieverwerkingsmachine, het brein, stopt. Als het aan futuristen zoals Raymond Kurzweil⁸¹ ligt, zal in de toekomst de gehele informatie-inhoud van de hersenen als een computerprogramma gekopieerd kunnen worden en op een andere ‘computer’ gedraaid kunnen worden: *Second Life* als een moderne vorm van reïncarnatie.

Dit gaat wel heel ver. In de navolgende paragrafen houden we het dan ook dicht bij huis en wordt gekeken naar het verou-

deringsproces in het lichaam. Veranderingen in het denken als we ouder worden, komt in het volgende hoofdstuk aan de orde.

4.3 Genetische basis voor levensverwachting

Verschillende diersoorten hebben een verschillende levensduur: een muis wordt niet ouder dan 2 tot 3 jaar, terwijl een Afrikaanse olifant gemiddeld zo'n 60 jaar kan worden. De oudst bekende olifant, Alice uit Australië, is 157 jaar geworden.

Vanuit het idee dat de stofwisseling leidt tot afvalproducten, die zich in de cellen ophopen, stelde Pearl in 1928 the Rate of Living Hypothese op. Kleine dieren met een hoge hartslag en hoge stofwisseling zouden 'sneller slijten' en daardoor korter leven dan grote dieren met een lager stofwisselingsniveau. Deze hypothese verklaart echter niet waarom een muis maar 2 tot 3 jaar oud wordt, maar de even grote kleine bruine vleermuis 30 jaar. Ook vogels passen niet in de hypothese. De albatros kan 80 tot 85 jaar worden en de kaketoer 70 tot 100 jaar. De gier zou 130 jaar kunnen worden, maar hier zijn geen geijkte cijfers over.⁸² Deze leeftijden vallen overigens in het niet bij de levensduur die bomen kunnen halen. De oudst bekende boom ter wereld, de *Oude Tjikko*, een Noorse spar in Zweden, is 9550 jaar (Figuur 4-4).⁸³



Figuur 4-4: De oude Tjikko. Het wortelstelsel is 9550 jaar oud (Bron: HNL.BE)

De hypothese van Pearl klopt dan ook niet; de snelheid van stofwisseling blijkt niet samen te hangen met gemiddelde levensduur van, in elk geval, zoogdieren en vogels.⁸⁴ Wel leeft het idee van stapeling van afvalproducten nog steeds voort in onder andere de zuurstofradicalenhypothese: bij de verbranding van voedingsstoffen in de energiecentrales van de cel, de mitochondria, worden, als bijproduct, zuurstofradicalen gevormd die schade in de cel aanrichten. De cel beschikt over zgn. antioxidanten die deze zuurstofradicalen opruimen, maar naarmate we ouder worden, zou dit steeds minder goed lukken. Dit veroorzaakt veroudering van de cel. Cellen van de ene diersoort slagen hier kennelijk beter in dan die van de andere en onsterfelijke kankercellen, zoals de eerder genoemde HeLa-cellen, kunnen de schade volledig repareren en stapeling van afvalproducten voorkomen.

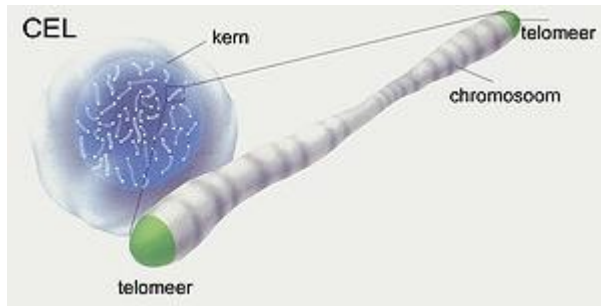
Een betere verklaring voor de levensverwachting van een soort is natuurlijke selectie, waarbij de kans dat een organisme een hoge leeftijd bereikt, afhankelijk is van de kans om te sterven door een infectieziekte, ongeluk of natuurlijke vijanden. Voor een muis, die een grotere kans heeft om opgegeten te worden door een roofdier dan een olifant, is een frequentere voortplanting op jonge leeftijd letterlijk van levensbelang. Genmutaties die effect zouden hebben later in het leven spelen bij de muis geen belangrijke rol, omdat deze dan al opgegeten is. De kleine bruine vleermuis daarentegen heeft veel minder natuurlijke vijanden en kan langer in leven blijven. Genmutaties die het leven verkorten, zijn dan nadelig. Vogels hebben ook minder natuurlijke vijanden dan kleine op de grond levende dieren.

Genetische invloed bij mensen

Onderzoek heeft aangetoond dat het bereiken van zeer hoge leeftijd geclusterd is in families.⁸⁵ Als voorbeeld kan de eerder vermelde oudste Nederlander, Hendrikje van Andel-Schippers, genoemd worden. Haar moeder werd 100 jaar. Tweelingstudies geven echter aan dat de totale variatie in levensduur slechts voor 20-30% afhangt van genetische factoren.⁸⁶ Het blijkt echter dat de genetische invloed groter wordt naarmate men ouder wordt.⁸⁷ Er is een wetenschappelijke zoektocht gaande naar zogenoemde 'longevity genes', genen die een hoge leeftijd bevorderen. Zoals eerder vermeld is het genoom van Van Andel inmiddels gesequenced en zijn inderdaad bijzondere genen gevonden. Verder onderzoek is nodig om de functie van die genen te achterhalen.

Telomeren

Eind jaren zeventig van de vorige eeuw ontdekte Blackburn dat de DNA-sequentie CCCCAA een aantal malen was herhaald aan het eind van een chromosoom. Dit uiteinde wordt telomeer genoemd. Samen met Szostak kwam hij achter de functie ervan: zolang het niet te kort is, kan een cel zich delen. Vervolgens ontdekte Greider in 1984 het enzym telomerase dat een telomeer kan verlengen. In 2009 kregen deze drie wetenschappers de nobelprijs voor geneeskunde.



Figuur 4-5: Schematische weergave van telomeren (bron: Kennislink)

Telomeren blijken een soort telraam te zijn. Bij elke deling van een cel verkorten de telomeren en na 40-60 delingen zijn ze zo kort geworden dat de cel zich niet verder meer kan delen. Stamcellen, die zorgen voor celvernieuwing in weefsels, en ook kankercellen bezitten het enzym telomerase, waarmee ze de telomeren weer 'op lengte kunnen brengen'. Zij kunnen zich dus vaker delen, en zoals we bij HeLa-cellen hebben gezien, kan dit bij kankercellen zelfs onbeperkt, omdat de teller steeds weer terug wordt gezet.

Telomerase in stamcellen zou het verouderingsproces moeten voorkomen, maar het lijkt dat ze de verkorting van de telomeren gedurende het ouder worden niet geheel tegen kunnen gaan. Vernieuwing van weefsel wordt moeilijker. Cellen sterven, maar worden niet meer vervangen: er treedt veroudering op.

Versnelde veroudering

Veroudering treedt in extreme vorm op bij de zeldzame erfelijke aandoening progeria (Grieks voor 'sneller oud worden'). Bij deze aandoening is er een gendefect waardoor een onwerkzaam eiwit, progerin genaamd, in de cel wordt gevormd die zich opstapelt en de levensduur van de cel sterk bekort. Dit

leidt tot een versnelde veroudering (Figuur 4-6). Patiënten kunnen op jonge leeftijd hartinfarcten en beroertes krijgen. De gemiddelde levensverwachting is 12,6 jaar.⁸⁸



Figuur 4-6: 15-jarige patiënt lijdend aan progeria (bron: Hindustan Times, 19 okt 2009)

Recentelijk was er het bericht in de media dat de huid van een jonge vrouw in een paar dagen er 60 jaar ouder uit was gaan zien na een allergische reactie en behandeling met traditionele Chinese medicijnen (Figuur 4-7). De betrouwbaarheid van de bron is nog onduidelijk en de oorzaak is nog niet opgehelderd, maar het lijkt dat de levensduur van de huidcellen en/of onderliggend bindweefsel sterk is verkort.



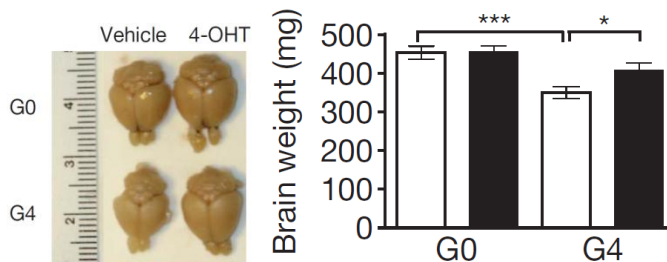
Figuur 4-7: Extreem snelle veroudering van de huid in enkele dagen (Bron: Indiareport.com)

De Fontein van de Eeuwige Jeugd

Een interessante vraag is, of het verouderingsproces reversibel is. Is een Fontein der Eeuwige Jeugd, zoals door Herodotus beschreven, in beginsel mogelijk?

Een experiment met muizen lijkt deze vraag positief te beantwoorden. Onderzoekers van Harvard Medical School hebben een muizenstam gemaakt waarbij ze het gen voor het enzym telomerase op een willekeurig tijdstip kunnen aanzetten door het toedienen van de stof 4-hydroxytamoxifen (4-OHT). Zonder deze stof groeien de muizen op zonder telomerase. Ze verouderen daardoor snel, met name in snel delende weefsels zoals testis, milt en darm. De levensduur van de muizen is de helft korter dan van dezelfde muizenstam met wel functionerend telomerase (43 versus 86 weken).

Bij de vroeg-oude muizen die onder andere onvruchtbaar waren geworden en niet meer goed konden ruiken, werd het telomerase-gen 4 weken lang aangezet door toediening van 4-OHT. Onderzoek toonde aan dat er een opmerkelijke verjonging van de weefsels optrad. De atrofie van de testis en milt waren verdwenen en de vruchtbaarheid keerde terug. Ook in de hersenen traden verbeteringen op. Er waren nieuwe hersencellen gevormd en het reukvermogen was weer teruggekomen. In Figuur 4-8 zijn op de foto hersenen van deze muizen zichtbaar. G0 zijn controle muizen, die over een gewoon functionerend gen en dus over telomerase beschikken en G4 de muizen met het inschakelbare telomerase. Het hersenvolume van de G4-muizen die geen 4-OHT kregen (linksonder) is geringer dan die van de groep die wel 4-OHT (rechtsonder) kregen. In de grafiek rechts is dit kwantitatief weergegeven.



Figuur 4-8: Toename van het hersengewicht na activering van telomerase (bron: Jaskelioff et al.)

Het belang van dit onderzoek is niet zozeer gelegen in het aantonen van de werking van telomerase, maar het feit dat er regeneratie van weefsel, inclusief hersenweefsel, mogelijk blijkt te zijn.

4.4 Huidige mogelijkheden tot langer (gezond) leven

Het voorgaande biedt interessante perspectieven, maar deze liggen in de (verre) toekomst. De vraag is wat de wetenschap op dit moment aan concrete mogelijkheden biedt om langer (gezond) te leven. Voor wat langer gezond leven betreft zijn in het vorige hoofdstuk reeds een aantal zaken genoemd, zoals gezonde voeding, lichaamsbeweging en geestelijke activiteit, sociale netwerken etc.

Voedingssupplementen

Er worden veel producten op de markt aangeboden met anti-verouderingsclaims. De markt in de Verenigde Staten voor voedingssupplementen, vitamines, hormoontherapieën en dergelijke wordt geschat op 50 miljard dollar.⁸⁹ Medische deskundigen merken op dat niet aangetoond is dat deze producten effectief zijn, maar dat mogelijk wel schadelijke effecten aanwezig zijn. In een studie onder 38.000 vrouwen naar het effect van voedingssupplementen (vitamines en mineralen) leek alleen extra calcium het leven te verlengen. Vitamine B6, foliumzuur, magnesium, zink, koper en vooral ijzer hadden zelfs een negatief effect.⁹⁰

Anderzijds worden er vrijwel wekelijks onderzoeksresultaten, voornamelijk met proefdieren, gepubliceerd die een gunstig effect zouden hebben. Bekende persoonlijkheden promoten het gebruik van voedingssupplementen. De bekendste was wel nobelprijswinnaar Linus Pauling, die in zijn boek *How to live longer and feel better* (1968) pleitte voor de inname van een hoge dosis vitamine C. Hij stond ook aan de wieg van de orthomoleculaire geneeskunde, die door de reguliere geneeskunde als pseudo-wetenschap wordt gezien. Een ander voorbeeld is de eerder genoemde futuroloog Raymond Kurzweil, auteur van het boek *Fantastic Voyage: Live Long Enough to Live Forever*, die naar eigen zeggen dagelijks ca. 250 verschillende voedingssupplementen inneemt.⁹¹

Antioxidanten

De antioxidant nemen een belangrijke plaats in bij de voedingssupplementen. De hiervoor vermelde stofwisselingshypothese heeft hierbij veel invloed gehad: bij de productie van energie in de mitochondrieën vindt oxidatie plaats en ontstaan er zuurstofradicalen (ook wel vrije radicalen of reaktieve oxygen species (ROS) genoemd), die schade in de cel aanrichten. Antioxidanten zoals vitamine A, vitamine C, vitamine E, Q10,

lipoïnezuur, carnosine en N-acetylcysteïne, zouden dit tegengaan. Klinische studies hebben echter tot op heden geen duidelijke positieve effecten aangetoond. De combinatie van vitamine A en hoge doses vitamine E lijkt juist de kans om vroegtijdig te overlijden te verhogen.⁹²

Bij het ouder worden veranderen ook hormoonspiegels in het bloed. Een bekend voorbeeld is de menopauze bij de vrouw. Het wekt dan ook geen verbazing dat allerlei hormoonpreparaten als anti-aging middel worden aangeprezen, zoals insuline, humaan chorionic gonadotrophin (hCG), groeihormoon, erythropoëetine en oxytocine.

Bij voedingssupplementen is er vaak sprake van een hype. Er wordt een artikel gepubliceerd waarin het gunstige effect van een stof bij proefdieren wordt beschreven, waarna de voedingssupplementenindustrie zich erop stort. Resultaten van langdurige studies bij mensen laten vervolgens veelal teleurstellende resultaten zien.

Calorische restrictie

Een 'behandeling' die bij verschillende soorten proefdieren de levensduur wel duidelijk verlengt, is calorische restrictie. Hierbij wordt de calorie-inname van proefdieren beperkt tot 40% van het normale inname. Dit ligt tegen ondervoeding aan, maar de belangrijke voedingsstoffen, zoals vitamines en mineralen worden wel op peil gehouden. Knaagdieren leven hierdoor 30 tot 50% langer. Dit effect, dat reeds in 1930 is ontdekt door McCay, is bij vele organismen aangetoond. Cruciaal is het gegeven dat niet alleen de levensduur wordt verlengd, maar dat nagenoeg alle tekenen van ouderdom vertraagd worden, inclusief het tijdstip van optreden van 'ouderdomsziekten'.

Inmiddels wordt calorische restrictie uitgetest bij mensen en de voorlopige resultaten wijzen op een soortgelijk effect. Het verkleint het risico op atherosclerose en diabetes type 2.⁹³

In de huidige tijd van overvloed aan voedingsmiddelen en obesitas, lijkt levenslange calorische restrictie weinig kans van slagen te hebben. Men is daarom op zoek gegaan naar de moleculaire veranderingen die optreden bij calorische restrictie. Hierbij zijn enzymen gevonden, sirtuïnen genaamd. De stof resveratrol, die onder andere in de schil van blauwe druiven aanwezig is, blijkt deze sirtuïnen te activeren. Resveratrol blijkt de levensduur van gistcellen, fruitvliegen en wormen inderdaad te verlengen.⁹⁴ Toediening aan obese ratten gaf ook levensver-

lenging⁹⁵, maar niet bij ratten met een normaal gewicht. Wel bleken een aantal ouderdomsverschijnselen later op te treden.⁹⁶ Ook hier is het de vraag of dit middel bij de mens effectief is.

Een andere stof die net als calorische restrictie de levensduur van vliegen, wormen en muizen verlengt, is rapamycine. De bacterie *Streptomyces hygroscopicus*, die op schrale grond op Paaseiland leeft, scheidt deze giftige stof uit om concurrerende schimmels uit te schakelen. De stof werd dan ook initieel als anti-schimmelmiddel op de markt gebracht, maar al snel bleek dat het het menselijk afweersysteem onderdrukt. Het wordt dan ook gebruikt om de afstoting van getransplanteerde donororganen tegen te gaan. Daarnaast bleek het de levensduur van muizen te verlengen met 20 tot 30%. De stof werkt via remming van wat cryptisch TOR (target of rapamycin) wordt genoemd, dat naast levensverlenging ook de kans op kanker, autoimmuunziekten, zoals reumatoïde artritis en metabole ziekten, zou verminderen.⁹⁷ Men is evenwel huiverig het middel op mensen uit te proberen vanwege de onderdrukking van het immuunsysteem. Er wordt dan ook naarstig gezocht naar een stof die de positieve antiverouderingseffecten van rapamycine heeft maar het immuunsysteem ongemoeid laat.

4.5 Conclusie

In de inleiding van dit hoofdstuk werd de vraag gesteld of veroudering een onvermijdelijk proces is, een fact-of-life, of dat het te beïnvloeden is. Het feit dat bijvoorbeeld calorische restrictie niet enkel de levensduur van organismen verlengt, maar het optreden van nagenoeg alle ouderdomsverschijnselen vertraagt, toont aan dat veroudering niet de optelsom is van allerlei losstaande processen, maar een complex samenspel met vele interacterende deelprocessen. *Het* verouderingsproces bestaat en is in beginsel beïnvloedbaar. Het lijkt er zelfs op dat het proces, althans bij proefdieren, deels reversibel is. Op dit moment kan het verouderingsproces alleen door calorische restrictie vertraagd worden, maar verwacht mag worden dat er geneesmiddelen ontwikkeld worden, die hetzelfde effect hebben. Aangezien deze voor in beginsel gezonde mensen zijn bedoeld, worden aan deze middelen hoge veiligheidseisen gesteld. Dit betekent dat het minimaal een aantal decennia zal duren voordat deze middelen op grote schaal gebruikt kunnen gaan worden. In de tussentijd is preventie in de vorm van voldoende bewegen, geestelijk actief zijn en gezond eten de enige mogelijkheid.

5 Het verstand komt met de jaren

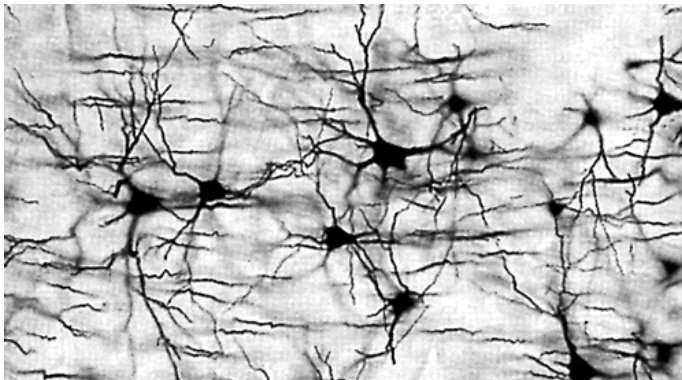
5.1 Inleiding

In hoofdstuk 2 is de ziekte van Alzheimer besproken, waarbij de geestelijke vermogens aangetast worden. De vraag is hoe de geest zich ontwikkelt in afwezigheid van ziekte. Wat is de normale ontwikkeling van de cognitie tijdens het leven? Is ook hier sprake van achteruitgang naarmate we ouder worden?

In het vorige hoofdstuk is aangegeven dat de geest, het denken niet kan bestaan zonder de hersenen. De cognitieve ontwikkeling is dan ook onlosmakelijk verbonden met de ontwikkeling cq. veroudering van de hersenen. In dit hoofdstuk wordt hier nader op ingegaan.

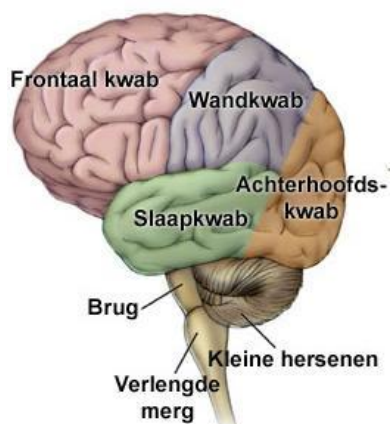
5.2 De hersenen

De hersenen van de mens bevatten zo'n 10 biljoen zenuwcellen (neuronen) die sterk met elkaar verbonden zijn en een complex neuronaal netwerk vormen (Figuur 5-1). Elke zenuwcel heeft gemiddeld verbinding met ca. 10.000 andere zenuwcellen via synapsen. Dit aantal kan sterk variëren al naargelang de plaats in de hersenen. In de synapsen worden via signaalstoffen, neurotransmitters zoals dopamine, serotonine, acetylcholine, signalen van de ene zenuwcel doorgegeven aan de andere.



Figuur 5-1: Neuraal netwerk (bron Alan Turing.net)

Macroscopisch kunnen een aantal gebieden, de zogenoemde kwabben (achterhoofds-, slaap- wand- en frontaalkwab), in de hersenen onderscheiden worden (Figuur 5-2). Bij de frontaalkwab is vooral het voorste gedeelte, de prefrontaalkwab van belang.



Figuur 5-2: Onderdelen van de hersenen (Bron: Wikispaces)

Tot voor enkele decennia geleden ging men er van uit dat er tijdens het leven geen nieuwe zenuwcellen aangemaakt worden, terwijl er wel cellen verloren gaan. Na de geboorte zou het aantal alleen maar afnemen, waardoor de hersenen, naarmate men ouder wordt, slechter gaan presteren. Inmiddels is gebleken dat er ook tijdens het leven nieuwe cellen worden aangemaakt. De hersenen blijken veel plastischer te zijn dan werd verondersteld.

Om de werking van (onderdelen) van de hersenen te doorgronden was tot voor kort de belangrijkste methode die op basis van de uitval van delen van hersengedeelten ten gevolge van beschadigingen door trauma, hersenbloedingen en herseninfarcten. Zo hebben mannen, met een herseninfarct in de linkerhersen helft vaak problemen met taal. Bij vrouwen is dit veel minder het geval. Op basis daarvan concludeerde men dat het taalcentrum bij mannen uitsluitend gelegen is in de linkerhersen helft, maar dat vrouwen mede de rechterhersen helft voor taal gebruiken. Op basis van vele studies is zo een kaart gemaakt van waar welke functionaliteit in de hersenen is gelegen. Zo zou het ruimtelijk inzicht in de rechterhersen helft gelegen zijn en het geheugen in de hippocampus.

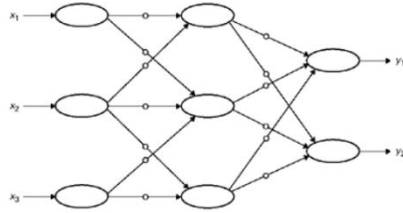
Deze methode is echter statisch en gaat voorbij aan de dynamiek van de processen in de hersenen, waarbij verschillende gebieden tijdens denkprocessen betrokken zijn. Een ander probleem met de methode was dat bij beschadigingen niet alleen zenuwcellen in een bepaald gebied zijn uitgeschakeld maar ter plaatse ook verbindingen tussen soms ver uit elkaar liggende gebieden zijn onderbroken. Veel veronderstellingen blijken dan ook niet te kloppen. Zo is de hippocampus weliswaar uitermate belangrijk voor het geheugen, maar de geheugenopslag zelf is er niet gelokaliseerd. Deze blijkt over de gehele hersenschors verdeeld te zijn.

Deze nieuwe inzichten zijn vooral te danken aan een tweetal nieuwe onderzoekstechnieken, waarmee het functioneren van de hersenen - het denken - realtime en zonder schade aan de patiënt in kaart kan worden gebracht: de functionele MRI- en PET-scan. Zij hebben voor een revolutie in de neurowetenschappen gezorgd.

Door middel van deze onderzoeken heeft men kunnen aantonen dat het brein een dynamisch orgaan is dat in de loop van het leven een ontwikkeling doormaakt, dat niet gekenmerkt wordt door louter aftakeling, maar juist een groei van het denken mogelijk maakt. Niet voor niets luidt het spreekwoord: "Het verstand komt met de jaren". Voor enkelen mondt dit zelfs uit in wijsheid.

In de volgende paragrafen wordt in vogelvlucht het basiswerkingsprincipe van de neuronale netwerken in de hersenen, alsmede de twee moderne onderzoekstechnieken Functionele MRI- en PET-scan, waarvan in eerder hoofdstukken al foto's van zijn getoond, besproken. Vervolgens wordt gekeken naar de neurobiologische basis die ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van het hersenen tijdens het ouder worden. Tot slot wordt kort ingegaan op het fenomeen wijsheid.

5.3 Neurale netwerken



Figuur 5-3: Schematische weergave van een neuraal netwerk (Bron: Open Universiteit)

Zoals hiervoor vermeld zijn de zenuwcellen in de hersenen sterk met elkaar verbonden en vormen zij een neuraal netwerk. In zo'n netwerk kunnen patronen vastgelegd worden, bijvoorbeeld het beeld van een stoel of een tafel. Dit vastleggen gebeurt door een aantal verbindingen binnen een neuraal netwerk te versterken en andere te verzwakken.

Een dergelijk netwerk kan op de computer gesimuleerd worden, waarbij de sterke van de verschillende verbindingen tussen de verschillende 'computerneuronen' met een getalswaarde worden aangegeven (Figuur 5-3).

Het belangrijkste kenmerk van een neuraal netwerk is dat als er patronen zijn vastgelegd, het netwerk nieuwe patronen die lijken op de vastgelegde patronen kan herkennen. Het nieuwe patroon hoeft niet exact gelijk te zijn aan het vastgelegde patroon. Als het patroon 'stoel' en 'tafel' is vastgelegd, dan kan het netwerk stoelen en tafels van elkaar onderscheiden, al zijn ze niet geheel identiek aan de vastgelegde stoel of tafel. We kunnen dan ook feilloos een bepaalde voorwerp herkennen als zijnde een tafel of stoel of als iets anders, terwijl we die nog nooit eerder hebben gezien. Het concept tafel en stoel zijn vastgelegd in de hersenen in de vorm van een patronen in neuronaal netwerken.



Figuur 5-4: De hersenen trachten overal een patroon in te zien (Foto: Doretha Kock)

De hersenen zijn in de basis een uitermate krachtige patroonherkenningsmachine en trachten overal patronen in te zien (Figuur 5-4).

Leren

Om patronen te kunnen herkennen, moeten ze eerst in de hersenen opgeslagen worden. Een aantal patronen, die voor de overleving in de natuur van groot belang waren en waar heel snel op gereageerd moet worden, bijvoorbeeld het beeld van een slang, zijn reeds bij de geboorte vastgelegd in 'lagere hersendelen', met name de thalamus. Andere patronen moeten aangeleerd worden.

Dit leerproces begint na de geboorte. Allereerst ontwikkelt zich de motoriek, letterlijk met vallen en opstaan. Ook het leren van de (moeder)taal vindt in de eerste jaren van het leven plaats.

Spiegelneuronen

In 1996 ontdekten Rizzolatti, Fogassi en Gallese dat bij makaken de hersengebieden die actief worden bij het uitvoeren van handelingen, ook actief worden als zij zien dat een ander eenzelfde handeling uitvoert.⁹⁸ De hierbij betrokken *spiegelneuronen* weerspiegelen als het ware het gedrag van een ander dier. Deze spiegelneuronen zijn niet alleen bij apen, maar ook bij vogels en de mens gevonden. Zij bevinden zich in de pre-motorcortex in de frontale kwabben en in de wandkwabben van de hersenen.⁹⁹

Spiegelneuronen spelen een belangrijke rol bij het leren van vaardigheden door imitatie.¹⁰⁰ Niet alleen positief, maar ook negatief gedrag is besmettelijk. Een voorbeeld hiervan is zelfmoord. Gemiddeld plegen 58 mensen meer dan normaal zelfmoord na een artikel hierover op de voorpagina van een krant.¹⁰¹

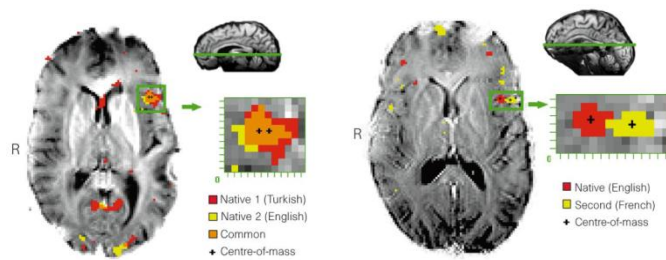
Daarnaast spelen ze mogelijk een rol bij het zich kunnen verplaatsen in anderen, empathie¹⁰², en bij de taalverwerving.¹⁰³ Gebleken is dat bij bijvoorbeeld autisten de spiegelneuronen niet vuren als een ander een actie uitvoert, maar alleen als de persoon dit zelf doet.¹⁰⁴ Dit zou het gebrek aan empathie bij autisme kunnen verklaren.¹⁰⁵

Gevoelige perioden in de hersenontwikkeling

Bij het leren is de wisselwerking tussen de hersenen en de omgeving cruciaal. De leercapaciteit is mede genetisch bepaald, maar het blijkt van groot belang te zijn dat deze genetisch bepaalde capaciteit ook daadwerkelijk wordt aangesproken om tot ontwikkeling te kunnen komen. Het kan hierbij zowel om positieve als negatieve capaciteiten gaan. Kahn geeft in zijn boek 'De appel en de boom' een aantal treffende voorbeelden.¹⁰⁶

Zo beschrijft hij het fenomeen absoluut gehoor. Een aantal mensen beschikt over de genetisch bepaalde capaciteit om de absolute frequentie van een toon te kunnen horen. De meeste mensen kunnen slechts horen of een toon hoger of later is dan een andere toon (relatief gehoor). Echter zij die de aanleg voor een absoluut gehoor hebben moeten dit ook wel daadwerkelijk leren en wel voor het zesde levensjaar. Daarna is het niet meer mogelijk.¹⁰⁷

Ook voor het leren van de (moeder)taal geldt een 'window of opportunity'. Een (tweede) taal die men na zijn twaalfde leert, kan men nooit zo goed spreken als de op jongere leeftijd geleerde moedertaal. Het blijkt dat deze later geleerde taal op andere plaatsen in de hersenen wordt vastgelegd dan de moedertaal (Figuur 5-5). Het is alsof de hersenen een bepaalde periode 'ruimte reserveren' voor een (genetisch bepaalde) eigenschap en als deze niet wordt ingevuld, dan is het voorbij.



Figuur 5-5: Taallokalisatie bij tweetalige proefpersonen. Links een proefpersoon die op zeer jonge leeftijd beide talen (Turks en Engels) geleerd heeft. Rechts een proefpersoon die op latere leeftijd een tweede taal (Frans) leergeleerd heeft (Bron: Nature)

Intelligentie is in hoge mate genetisch bepaald. Om het tot ontwikkeling te laten komen is het evenwel belangrijk om de hersenen te stimuleren om tot expressie te komen. Goed onderwijs is hierbij uitermate belangrijk. In een weinig stimulerende omgeving kan het niet tot bloei komen.

'Windows of opportunity' gelden niet alleen voor 'positieve' genetische aanleg, maar ook voor genetische kwetsbaarheden als agressie en verslaving ('Windows for disaster'). Bekend is het voorbeeld van kinderen met een bepaalde genetische variant van de neurotransmitterreceptor MAO-A. Als deze kinderen in hun jeugd verwaarloosd en mishandeld worden, is de kans op agressief en crimineel gedrag op volwassen leeftijd groot. De kans dat dit gebeurt bij verwaarloosde en mishandelde kinderen zonder dit genotype is veel kleiner.

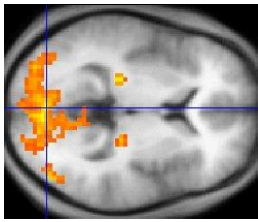
Eenzelfde verhaal geldt voor het risico voor verslaving. Hier ligt de gevoelige periode tijdens de adolescentie. Dit is de periode waarin de prefrontale cortex een sterke ontwikkeling doormaakt en de hersenen gevoelig zijn voor verslavende middelen, zoals alcohol, nicotine en drugs.¹⁰⁸ Zo kan cannabis bij daartoe gevoelige personen schizofrenie doen ontstaan.¹⁰⁹ Nadat de prefrontale cortex is 'volgroeid', zo rond het 25ste levensjaar, ontstaan zelden nieuwe verslavingen.

5.4 Functionele MRI en PET- en SPECT-scan

Functionele MRI (fMRI) is een vorm van MRI, magnetic resonance imaging, waarbij onder andere de doorbloeding, cq. het zuurstofgebruik in het lichaam, waaronder de hersenen, in kaart kan worden gebracht. Het hemoglobine in het bloed

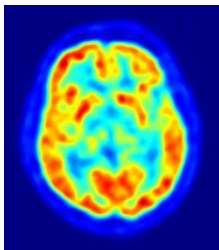
zorgt voor het transport van zuurstof naar de weefsels. Als het hemoglobine een zuurstofmolecuul afgeeft in het weefsel verandert de magnetische eigenschap ervan, wat met MRI gemeten kan worden.

Het leren en het herkennen van patronen in neurale netwerken vereist energie. Op plaatsen in de hersenen die actiever zijn, is meer glucose en zuurstof nodig. Met fMRI kan gemeten worden waar in de hersenen verhoogde metabolische activiteit optreedt bij een bepaalde hersenactiviteit (Figuur 5-6).



Figuur 5-6: fMRI van de hersenen (oranje: gebied met verhoogde activiteit) (Bron: Wikipedia)

Een verhoogd metabolisme is ook te meten met radioactief gelabeld glucose, bijvoorbeeld ^{18}F fluorodeoxyglucose. Bij een positronemissietomografiescan (PET-scan) wordt gebruik gemaakt van radioactieve stoffen die positronen uitzenden, zoals ^{18}F fluor. Deze vallen snel uiteen in twee fotonen die in tegengestelde richting vertrekken en die gedetecteerd kunnen worden (Figuur 5-7).



Figuur 5-7: PET-scan (Bron: Wikipedia)

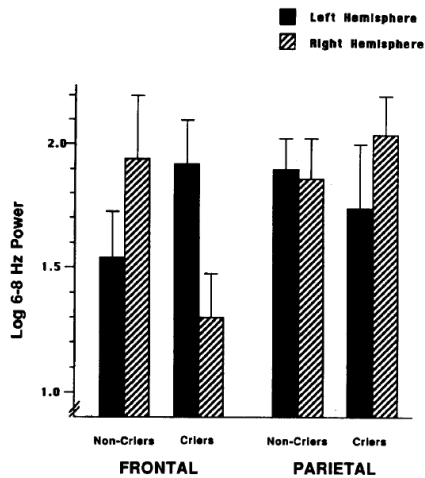
Een andere, goedkopere techniek is single-photon emission computed tomography (SPECT). Hierbij wordt eveneens gebruik gemaakt van een radioactieve stof. Anders dan bij PET gaat het hier om een radioactieve stof die gammastralen (fotonen) uitzend. Deze fotonen kunnen net als bij PET gedetecteerd worden. Ook met deze techniek kan het metabolisme van de hersenen gemeten worden. Het voordeel van SPECT

boven PET is dat er 'langer-levende' en daardoor gemakkelijker beschikbare radioactieve stoffen gebruikt kunnen worden. Bij PET moeten de radioactieve stoffen, omdat ze snel vervallen, dicht bij de scanner gemaakt worden met een dure cyclotron. Het voordeel van PET is dat de resolutie, de scherpheid van het beeld, beter is (enkele millimeters versus ca 1 cm bij SPECT).

5.5 Veranderingen in het denken bij het ouder worden

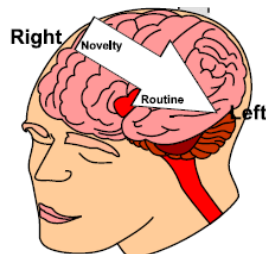
Uit onderzoeken met fMRI, SPECT en PET komt het beeld naar voren dat de linker- en rechterhersenhelft verschillend functioneren. De rechterhelft blijkt zich vooral bezig te houden met 'het onbekende' en de linkerhersenhelft meer met 'het bekende'. De linkerhelft bevat daartoe specifieke patronen. Bij het begrijpen van de moedertaal wordt een beroep gedaan op bekende patronen die met in de jeugd heeft geleerd. Deze zijn vooral in de linker hersenhelft opgeslagen. Vandaar ook dat het taalcentrum in de linker hersenhelft werd gelokaliseerd. De taalverwerving vindt echter voornamelijk in de rechter hersenhelft plaats. Dit past bij het beeld dat de rechter hersenhelft zich vooral bezighoudt met onbekende zaken en deze op basis van algemene principes tracht te bevatten. Vanuit een leerproces worden hieruit gedestilleerde specifieke patronen vastgelegd in de linker hersenhelft.¹¹⁰

De rechterhelft wordt ook geassocieerd met negatieve gevoelens, zoals ontevredenheid, onrust, zoeken naar oplossingen en de linker hersenhelft met positieve gevoelens, zoals tevredenheid. In 1989 vond Davidson en Fox met EEG onderzoek dat de rechter en linker frontaalkwabben in huilbaby's minder, respectievelijk meer actief zijn dan bij niet-huilbaby's. (Figuur 5-8)¹¹¹ Onderzoek heeft ook aangetoond dat de dikte van de grijze stof van de rechter hersenhelft 28% minder is bij personen met een familiegeschiedenis van depressie¹¹².



Figuur 5-8 Verschil in activiteit linker en rechter hersenhelft bij huilbaby's en niet-huilbaby's (Bron: Davidson en Fox).

Voor jonge mensen is de wereld nog een onontgonnen terrein. Veel dingen zijn nieuw. Naarmate men ouder wordt heeft men meer dingen meegemaakt, meer dingen geleerd en die opgeslagen in specifieke patronen in de linker hersenhelft. Het is dan ook niet verwonderlijk dat naarmate men ouder wordt het accent van de hersenactiviteit verschuift van rechts naar links (Figuur 5-9). Naarmate men ouder is, kan men meer putten uit eerder ervaringen. Het is ook gemakkelijker om situaties in te schatten, omdat er een grotere kans is dat de situatie past in een reeds vastgelegd patroon.



Figuur 5-9: Verschuiving van rechts naar links naarmate onbekende taken, *novelty*, routine worden (Bron: Sousa, D.A.)

Hoe ouder hoe gelukkiger

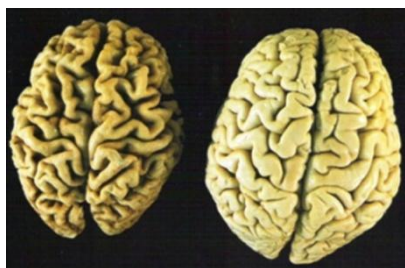
Onderzoek¹¹³ heeft aangetoond dat er een U-vormig verband is tussen het geluksgevoel en leeftijd. De meeste mensen zijn het gelukkigst in hun jeugd en na hun 70ste jaar. Het minst

gelukkig zijn mannen en vrouwen van middelbare leeftijd. Ondanks toenemende lichamelijke en geestelijke gebreken neemt de waardering van het leven toe naarmate men ouder is.

Een verklaring voor dit opmerkelijke feit is wellicht de eerder genoemde verschuiving richting de linker hersenhelft die geassocieerd wordt met positieve gevoelens. Andere, mogelijk samengaande, verklaringen zijn de toename van de emotionele en cognitieve stabiliteit naarmate men meer levenservaring heeft. Daarnaast is er een sociale component, die verschilt in de verschillende fasen van het leven, bijvoorbeeld de fase met opgroeiende kinderen, het al dan niet beschikken over een sociaal netwerk etc. In een andere achtergrondstudie wordt nader op de sociale component van het ouder worden ingegaan.¹¹⁴

Veroudering van de hersenen

Als we ouder worden treden er veranderingen in de hersenen op. De hoeveelheid grijze en witte stof neemt af, evenals de verbindingen tussen de zenuwcellen en de bloeddoorstroming¹¹⁵.



Figuur 5-10: Hersenen van een oud (links) en jong persoon (rechts) (Bron: University of Pittsburg)

Het volume van de hersenen van een 80-jarige is zo'n 15% minder dan dat van een 30-jarige (Figuur 5-10). Een aantal cognitieve capaciteiten, zoals waarneming, alertheid en geheugen, nemen bij veel ouderen af.¹¹⁶ Anderzijds vindt er, zoals in de vorige alinea is beschreven, een groei plaats van kennis en ervaring. Hoe kan dit samengaan? Een belangrijke reden is dat het vastleggen van patronen, het leren, het aanpassen van neuronale netwerken betreft. Het aanbrengen van deze veranderingen kost veel energie. Dit is ook wat gemeten wordt met fMRI en PET-scans. Het herkennen van opgeslagen patronen vereist evenwel veel minder energie. Op scans is dan ook te

zien dat het leren van een taak initieel veel energie kost, maar naarmate het meer routineus wordt, de hersenen 'minder oplichten'. Alhoewel bij oudere hersenen het celmetabolisme vermindert en de capaciteit om nieuwe patronen te genereren en vast te leggen *in het algemeen* minder wordt, blijft de patroonherkenningscapaciteit -kennis en -ervaring tot op hoge leeftijd behouden. Wel maakt een verminderde capaciteit om nieuwe patronen te genereren en vast te leggen dat het voor het oudere brein moeilijker is om op veranderen in te spelen. Het gezegde luidt dan ook niet voor niets: "Oude bomen moet je niet verplanten".

Plasticiteit van de hersenen

Toch gaat dit niet voor alle ouderen op. In de vorige alinea is dan ook 'in het algemeen' cursief aangegeven, ten teken dat er uitzonderingen zijn. Aan sommigen gaat de achteruitgang van cognitieve taken voorbij; zij presteren net zo goed of zelfs beter dan jong volwassenen¹⁷. Hoe dit mogelijk is heeft Cabeza et al. aangetoond met PET-onderzoek. Hierbij werd de hersenactiviteit van jonge proefpersonen (20-35 jaar) vergeleken met een groep oudere 'high performing' en een groep oudere 'low performing' proefpersonen (63-78 jaar). De proefpersonen moesten onder andere een lijst van ongerelateerde woordcombinaties uit het hoofd leren, bijvoorbeeld advocaat - raam. Tijdens de PET-scan werd het ene woord getoond en moesten zij zich het andere woord trachten te herinneren.

De hersenactiviteit is in Figuur 5-11 weergegeven. Het blijkt dat de jongeren en de laagpresterende ouderen uitsluitend de prefrontale cortex in de rechter hersenhelft gebruiken. De activiteit in die gebieden ligt bij de ouderen weliswaar hoger dan bij de jongeren, maar toch scoren zij slechter dan de jongeren. Kennelijk kunnen zij de achteruitgang in het functioneren niet compenseren door die gebieden harder te laten werken. De hoogpresterende ouderen blijken echter ook de linker prefrontale cortex gebruiken. Zij zijn in staat 'hulptroepen' vanuit de andere hersenhelft te mobiliseren en kunnen daarmee de achteruitgang in de hersenmachinerie compenseren.



Figuur 5-11: Hersenactiviteit bij jongeren, en cognitief laag- en hoog presterende ouderen (Bron: Cabezo et al in Neuroimage 2002:17,1394-1402)

Plasticiteit van de hersenen is reeds lang bekend. Zo worden delen van de hersenen die bestemd zijn voor het zien, bij personen met aangeboren blindheid voor andere functies ingezet, zoals tastzin. Het onderzoek van Cabezo et al. toont aan dat deze plasticiteit tot op hoge leeftijd blijft bestaan. Door het inzetten van andere hersengedeelten kan ondanks het verouderen van de hersenen het denken op peil blijven en de ervaring en het verstand zich verder ontwikkelen. Het kan zelfs uitmonden in wijsheid.

Wijsheid

Wijsheid is een hooggewaardeerde menselijke eigenschap die reeds sinds de oudheid onderkend wordt. Tot voor kort hielden voornamelijk de religie en filosofie zich hiermee bezig. Binnen de meeste religies wordt wijsheid als een deugd gezien. De opvattingen over wat wijsheid precies is, verschilt binnen culturen. Zo leggen de klassieke Grieken de nadruk op rationaliteit, terwijl de oude Indiase en Chinese denkers de nadruk leggen op emotionele balans.¹¹⁸

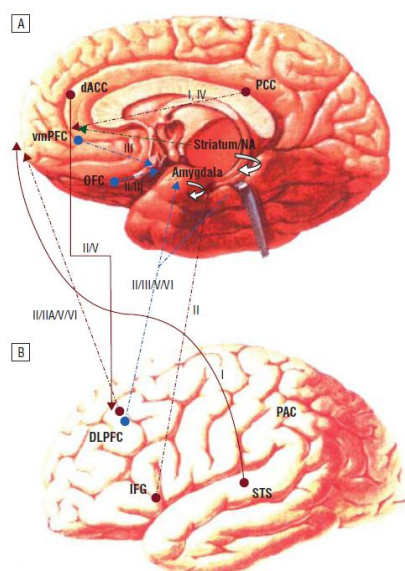
Met de paradigmashift binnen de gezondheidszorg van ziekte naar gezondheid en van behandeling naar preventie is er binnen de psychiatrie en neurowetenschappen meer belangstelling gekomen voor elementen van wijsheid als beschermende factor tegen psychische aandoeningen.¹¹⁹

Wijsheid wordt gezien als een complexe eigenschap met een aantal onderdelen. Meeks¹²⁰ komt op basis van literatuuronderzoek tot een zestal componenten/kwaliteiten:

- I. Pro-sociale attitude en gedrag. Door verschillende auteurs wordt dit bijvoorbeeld omschreven als: empathie, altruïsme, warmte, positieve emotie en gedrag ten opzichte van anderen.
- II. Pragmatische kennis van het leven; in staat tot sociale besluitvorming; kennis van de 'menselijke natuur'.

- III. Emotionele stabiliteit; zich niet snel uit het veld laten slaan.
- IV. Reflectie, zelfkennis; zich bewust zijn van de eigen grenzen.
- V. Relativisme, tolerantie; capaciteit en bereidheid om zaken vanuit verschillend perspectief te bezien.
- VI. Kunnen omgaan met onzekerheid en ambiguïteit; kunnen handelen op basis van en zich bewust zijn van de 'onzekerheden des levens'.

Meeks heeft vanuit de neuronwetenschappelijke literatuur een model opgesteld voor de lokalisatie van de verschillende neurale netwerken die verantwoordelijk zijn voor de verschillende eigenschappen (Figuur 5-12: de Romeinse cijfers corresponderen met de genoemde eigenschappen.)



Figuur 5-12: Neurobiologisch substraat van wijsheid

De wijsheidscomponenten blijken zich te ontwikkelen met het verstrijken van de jaren. Uit een onderzoek waarbij drie leeftijdsgroepen, waarbij de oudste leeftijdsgroep 60 jaar en ouder was, een fictief geopolitiek conflict voorgeschoteld kregen, bleek de groep ouderen het beste te scoren op de zes componenten, met name het zoeken naar compromissen, het zich bewust zijn van onzekerheid en het zoeken naar flexibiliteit.¹²¹

5.6 Conclusie

In de inleiding werd de vraag gesteld of de cognitie, net als de lichamelijke capaciteiten, achteruit gaat naarmate men ouder wordt. In het voorgaande is aangegeven dat de hersenen, als zetel van de geest, weliswaar verouderen, maar dat het denken zich juist ontwikkelt. Het blijkt dat sommige ouderen in staat zijn even goed of zelfs beter dan de gemiddelde jong volwassene cognitief te presteren door 'hulptroepen' van de andere hersenhelft in te zetten en daarmee de achteruitgang van de hersenmachinerie kunnen compenseren. De hersenen blijven tot op zeer hoge leeftijd plastisch en het is dan ook belangrijk de hersenen te blijven trainen.

Wijsheid is een hooggewaardeerde menselijke eigenschap en het blijkt dat de onderdelen waaruit wijsheid is opgebouwd zich ontwikkelen met het verstrijken van de jaren. Dit zou betekenen dat een vergrijzende populatie ook een wijzere populatie is.

6 Mogelijke beleidsconsequenties

6.1 Inleiding

In de voorgaande hoofdstukken zijn in vogelvlucht een aantal wetenschappelijke ontwikkelingen beschreven in relatie tot het ouder worden. Nieuwe inzichten kunnen consequenties hebben voor beleid op het terrein van de ouderenzorg. In dit hoofdstuk worden een aantal oplossingsrichtingen verkend.

6.2 Van ouderdomsziekten naar verouderingsziekten

In de geneeskunde wordt van oudsher gedacht in termen van afzonderlijke ziekten, zoals kanker, diabetes en hoge bloeddruk. Ze worden los van elkaar behandeld. De tumor wordt chirurgisch verwijderd, de diabetes wordt met insuline behandeld en de hoge bloeddruk met bloeddrukverlagers.

Dat een oudere patiënt vaak meer dan één van deze aandoeningen heeft, wordt verklaard uit het gegeven dat deze ouderdomsziekten nu eenmaal frequenter voorkomen naarmate de patiënt ouder is. Daarom heten ze ook ouderdomsziekten. Logischerwijs wordt de kans dat een patiënt meer dan één aandoening heeft - multimorbiditeit - groter naarmate de patiënt ouder is.

Anton et al.¹²² vergelijken dit met de situatie 200 jaar geleden ten aanzien van infectieziekten. In de tijd dat men nog niet wist dat een micro-organisme de veroorzaker van tetanus was, werd aangedaan weefsel verwijderd met een gloeiend hete staaf of kokende olie of vond amputatie (zonder verdoving) plaats van een ledemaat. Wat we thans zien als infectieziekten, zoals tetanus, longontsteking of malaria, waarbij de verwekker bestreden moet, werden deze toen gezien als geheel aparte ziekten die op een unieke, zij het ineffectieve, wijze behandeld werden.

Heden ten dage wordt er op eenzelfde wijze gedacht over ouderdomsziekten. Men krijgt deze aandoeningen als men ouder wordt, maar men ziet niet de onderlinge overeenkomsten in termen van oorzaken voortvloeiend uit het onderliggend verouderingsproces.

Gezonde voeding en, lichamelijke en geestelijke beweging vertragen het optreden van ouderdomsziekten.

Deze preventie is te vergelijken met de initiële aanpak van infectieziekten, namelijk hygiëne. De grote levenswinst van de afgelopen eeuw is niet zozeer te danken aan een verbeterde gezondheidszorg, inclusief antibiotica, maar aan de aanleg van riolering en waterleiding en betere voeding.

Daarnaast ligt het, zoals in hoofdstuk 3 is beschreven, in de lijn der verwachting dat, nu men steeds meer kennis krijgt over de onderliggende oorzaak van ouderdomsziekten, het verouderingsproces, er analoog aan de geschiedenis van de infectieziekten, geneesmiddelen zullen worden ontwikkeld, die ingrijpen op het verouderingsproces. Ouderdomsziekten worden tot verouderingsziekten. Maar, net zoals bij de infectieziekten, zal preventie, die overigens complexer zal zijn dan bij infectieziekten, waarschijnlijk het meest effectief blijken.

De snelheid van het verouderingsproces is afhankelijk van genetische en omgevingsfactoren. Door genetische kwetsbaarheden zal preventie in veel gevallen niet afdoende zijn en is geneeskundig ingrijpen wenselijk. Zoals hiervoor vermeld gebeurt dit nu pas als er symptomen zijn in de vorm van hoge bloeddruk, diabetes etc. en worden deze separaat en door verschillende medisch specialisten behandeld met verschillende, vaak tegen elkaar inwerkende, geneesmiddelen: polyfarmacie.

Paradigmashift nodig

De problematiek van multimorbiditeit en polyfarmacie wordt weliswaar ingezien en multidisciplinaire behandeling vindt steeds vaker plaats. De generalist in eerste of tweede lijn (bijvoorbeeld specialist ouderengeneeskunde of geriater) wordt hierbij veelal als de verbindende schakel gezien.

Hierbij is echter de dominante visie dat de verschillende aandoeningen nog steeds losstaand van elkaar gezien worden. Wat nodig is, is een paradigmashift, waarbij getracht wordt de therapeutische interventie 'hoger' te laten grijpen in de oorzaak-gevolg keten.

Als voorbeeld kan de behandeling van hoge bloeddruk dienen. Deze is er thans louter op gericht de bloeddruk te verlagen, omdat een hoge bloeddruk de kans op bijvoorbeeld een beroerte vergroot. Nadat eerst een aantal specifieke oorzaken,

zoals een vernauwing van de nierslagader, is uitgesloten, en de diagnose 'essentiële hypertensie' is gesteld, wordt in eerste instantie gestart met een plastablet, eventueel aangevuld met een bètablokker. Het eerstgenoemde geneesmiddel vermindert het bloedvolume en de tweede vertraagt de hartslag en slagkracht van het hart, waardoor de bloeddruk daalt. Als de bloeddruk tot aanvaardbare waarden is gedaald, bijvoorbeeld 130/90 mm Hg is 'de behandeling geslaagd'.

In dit voorbeeld wordt op een laag niveau ingegrepen op de regelmechanismen die het lichaam heeft voor de bloeddruk, c.q. deze worden kunstmatig ontregeld om de bloeddruk te verlagen, hetgeen allerlei bijwerkingen geeft.

Verouderingsgeneeskunde in plaats van ouderengeneeskunde

Een alternatieve aanpak is om vanuit de kennis van het verouderingsproces, individuele genetische kwetsbaarheden en omgevingsinvloeden, een optimale behandeling in te stellen. Op dit moment is de kennis van het verouderingsproces nog te beperkt om dit in de dagelijkse praktijk toe te passen, maar de kennis neemt, zoals in de vorige hoofdstukken is beschreven, in rap tempo toe. Het is dan ook belangrijk om hier nu al op te anticiperen. De gehele geneeskunde, maar met name de ouderengeneeskunde, zal zich in de toekomst moeten ontwikkelen richting preventie en vroegtijdige behandeling, dus meer het accent leggen op *verouderingsgeneeskunde* als antwoord op de huidige problematiek van multimorbiditeit en polyfarmacie.

6.3 Voorkomen is beter dan genezen

Het belang van preventie is in het voorgaande, en ook in eerdere RVZ-adviezen, reeds meermalen aangegeven. Zoals in het RVZ-advies Zorg 20/20 is aangegeven moet het accent van de zorg verschuiven van ziekte en zorg, zz, naar gezondheid en gedrag, gg. De wetenschappelijke kennis omtrent het verouderingsproces ondersteunt dit.

Gezond ouder worden begint voor de geboorte

Gezond ouder worden begint reeds voor de geboorte, vanaf het moment dat eicel en zaadcellen zich ontwikkelen (circa 26 weken voor de bevruchting). Een gezonde levensstijl van de moeder gedurende deze periode is van belang voor de gezondheid van het kind gedurende zijn of haar gehele leven.¹²³ Kinderen van moeders die roken tijdens de zwangerschap hebben

gemiddeld een lager geboortegewicht en kleinere hersenen. Nog steeds rookt één op de tien zwangeren in Nederland.¹²⁴ Deze kinderen beginnen hun leven reeds met een achterstand, die voorkomen kan worden. Terugdringen van roken en alcohol- en drugsgebruik tijdens de zwangerschap zou dan ook een speerpunt van beleid moeten zijn.

Na de geboorte is het van belang dat het opgroeiende kind gestimuleerd wordt, zodat het lichaam en de hersenen zich optimaal kunnen ontwikkelen. Gedurende het gehele leven moet er aandacht zijn voor lichaamsbeweging.

Het is belangrijk rekening te houden met de 'gevoelige perioden' in de hersenontwikkeling zoals die in hoofdstuk 4 zijn beschreven. Kansen bijvoorbeeld met betrekking tot de taal- en muzikale ontwikkeling op jonge leeftijd, moeten worden benut, terwijl de bedreigingen, zoals de verslavingsgevoeligheid voor bijvoorbeeld alcohol- en cannabis tijdens de pubertijd, zoveel mogelijk tegengegaan moeten worden. Ook op volwassen leeftijd moeten de hersenen continu uitgedaagd worden.

Een goede geestelijke ontwikkeling bevordert een gezond ouder worden en beschermt tegen degeneratieve hersenaandoeningen zoals dementie. Het is dan ook uitermate belangrijk opgroeiende kinderen een omgeving te bieden die een optimale ontwikkeling bevordert. Deze *verrijkte omgeving* moet kinderen stimuleren om zowel lichamelijk als geestelijk actief bezig te zijn.

In Figuur 2-6 in hoofdstuk 2 is geïllustreerd dat een laag opleidingsniveau een belangrijke risicofactor is voor kwetsbaarheid op oudere leeftijd. Goed onderwijs voor alle lagen van de bevolking is van het allergrootste belang.

Het is uiteraard niet aan de overheid om een lifestyle op te leggen die de meeste kans op gezond ouder worden oplevert. In de voorlichting over en scholing in de oorzaken en gevolgen van verouderingsprocessen valt echter nog een wereld te winnen. Het is een taak van de overheid dit actief ter hand te nemen.

Preventie op oudere leeftijd

Zoals in het voorgaande reeds meerdere malen is opgemerkt, is het ook op oudere leeftijd van belang in beweging te blijven, gezond te eten, de hersenen te stimuleren, sociale contacten te onderhouden etc. en het beleid moet dit ondersteunen.

In de praktijk zien we voorbeelden van beleid dat positieve prikkels geeft voor preventie. Zo is er recentelijk de landelijke campagne 'Mag ik deze dans van u?' gestart. Ouderen worden gestimuleerd om deel te nemen aan dansfeesten. Tot aan november 2011 zijn er 39 georganiseerd.¹²⁵ Het primaire doel is om ouderen in beweging te krijgen als vorm van valpreventie. Daarnaast kan het ook de sociale contacten bevorderen. Sport voor ouderen is een ander voorbeeld (Figuur 6-1).

Het is ook belangrijk dat er bij zorgverleners meer aandacht komt voor valpreventie. Hierbij kan met name gedacht worden aan het terugdringen van medicatie die de kans op vallen verhoogt.



Figuur 6-1: Sportende ouderen (Bron: Gemeente Overpelt, België)

Men kan de vraag stellen of het op ruime schaal verstrekken van scootmobielen aan ouderen die slecht ter been zijn wel zo'n goed idee is (Figuur 6-2). Het stimuleert niet tot actief bewegen.



Figuur 6-2 De scootmobiel (Bron: jokephotos.org)

Alternatieve vervoermiddelen, zoals aangepaste fietsen, waarbij de restcapaciteit die nog aanwezig is, wordt benut, kunnen daarentegen een positieve prikkel voor bewegen geven (Figuur 6-3). Voorwaarde is uiteraard wel dat er veilige fietspaden aanwezig zijn. Om het lopen door ouderen te bevorderen zijn veilige voetpaden zonder scheefliggende stoeptegels belangrijk.



Figuur 6-3 Gezond bewegen op de fiets (Bron: Fiets Feetz)

Sociale contacten

Sociale contacten zijn eveneens belangrijk voor het gezond ouder worden. Deze kunnen negatief beïnvloed worden door bijvoorbeeld het gevoel van onveiligheid op straat. Stedenbouwkundige maatregelen, zoals aanpak van donkere steegjes, maar ook zichtbare ordehandhavers in de openbare ruimte kunnen het gevoel van veiligheid vergroten.

Voorgaande voorbeelden geven aan dat beleid consequenties, zowel in positieve als negatieve zin, kan hebben voor het gezond ouder worden. Vaak realiseert men zich dit onvoldoende. Er zijn reeds veel instrumenten aanwezig om gezond ouder worden te bevorderen. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht wor-

den aan bestemmingsplannen van gemeenten of inrichting van het onderwijs. Het creëren van een verrijkte omgeving die uitlokt tot lichamelijke en geestelijke activiteit moet hierbij de centrale doelstelling zijn. De participatie van ouderen moet worden bevorderd. Dit kan op vele manieren en hier ligt een belangrijke taak voor gemeenten. Hiervoor is reeds het initiatief 'Mag ik deze dans van u?' genoemd, maar er zijn nog veel meer mogelijkheden, bijvoorbeeld in de vorm van het aanbieden van mogelijkheden voor vrijwilligerswerk. Dit behoeft overigens niet altijd vanuit de overheid georganiseerd te worden. Een voorbeeld van een privaat initiatief is het Nederlandse modebedrijf Granny's Finest, waarbij ouderen mutsen, sjaals etc. breien. De patronen worden door trendsettende ontwerpers gemaakt. De ouderen breien vervolgens de producten, die in een winkel worden verkocht.¹²⁶

6.4 Behandeling van ouderdomsziekten

Niet alleen voor gezond ouder worden zijn recente wetenschappelijke inzichten van belang, maar ook als de gezondheid reeds is aangetast. Als voorbeeld kan de zorg voor Alzheimerpatiënten genoemd worden. In hoofdstuk 2 is de ziekte besproken. Daar is onder andere aangegeven dat door het afsterven van zenuwcellen het dagnachtritme van patiënten ontregeld raakt (Figuur 6-4). Dit kan bestreden worden door de patiënt aan veel daglicht bloot te stellen. Ook is aangegeven dat er meer agitatie optreedt bij patiënten met dementie naarmate zij minder actief zijn.

De dagelijkse realiteit stemt niet optimistisch. Bewoners van verpleeghuizen komen gemiddeld 2 minuten per dag buiten.¹²⁷ Het grootste deel van de dag zitten zij passief in een stoel in een huiskamer met te weinig licht om de biologische klok gelijk te kunnen zetten, waardoor ze 's nachts vaak klaar wakker zijn. Er is weinig tijd beschikbaar om de patiënten actief te begeleiden en te stimuleren, bijvoorbeeld door overdag buiten met ze te gaan wandelen.



Figuur 6-4 Veel verpleeghuisbewoners bewegen weinig en zien weinig daglicht.

De geringe lichamelijke activiteit bevordert angst en agitatie. Er is vaak geen tijd beschikbaar om aandacht aan deze patiënten te geven en zij worden vaak in een stoel gezet, waardoor de onrust nog verder toeneemt. Er kan dan een vicieuze cirkel ontstaan. In een aantal gevallen neemt men dan zijn toevlucht tot medicatie, zoals kalmeringsmiddelen. Echter deze werken juist negatief bij de ziekte van Alzheimer.

De negatieve spiraal kan doorbroken worden door ouderen in verzorgings- en verpleeghuizen te stimuleren om te bewegen en geestelijk actief te zijn. Bewegen is niet alleen belangrijk om verouderingsziekten tegen te gaan, maar ook een belangrijke remedie tegen bijvoorbeeld depressies. Hierbij kunnen nieuwe technologische middelen ingezet worden, zoals 'serious gaming': computerspellen om ouderen te stimuleren om te bewegen (figuur 6-5). De computer kan ook ingezet worden om de hersenen te stimuleren.



Figuur 6-5: Ouderen worden tot beweging aangezet door computerspellen (Bron: Fresh Cool Pics)

Zoals eerder is aangegeven kan psychotherapie ingezet worden bij dementerende ouderen met psychische klachten. De belasting van zorgverleners neemt daardoor af. Bij mantelzorgers kan deze zelfs gehalveerd worden.¹²⁸

Samenvattende conclusie

Recente inzichten bieden veel mogelijkheden tot een gezonder oud worden. Preventie is hierbij het sleutelwoord. Deze preventie moet vroeg in het leven beginnen. Het is belangrijk dat men zich realiseert dat hiervoor beleid nodig is dat voornamelijk buiten de gezondheidszorg ligt, bijvoorbeeld op het terrein van stedenbouwkundige planning en het onderwijs. Sleutelwoord is het creëren van een *verrijkte omgeving*. Binnen het huidige beleidsinstrumentarium op landelijk en gemeentelijk niveau zijn er veel mogelijkheden om mensen meer te laten participeren in de maatschappij en te stimuleren om meer te bewegen, gezonder te eten en sociale contacten te onderhouden.

Gezonder oud worden betekent dat het moment van kwetsbaar worden vooruitgeschoven wordt. Daarnaast wordt het moment waarop iemand zorg nodig heeft - de oudere kwetsbaar is geworden - voor een belangrijk deel bepaald door omgevingsfactoren. Ook hier ligt een belangrijke taak voor de overheid, c.q. gemeenten, met name in de vorm van het scheppen van een prettige en veilige leefomgeving.

Noten

- ¹ Tijd en Toekomst, Deelrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010 Van Gezond naar Beter, pag. 11. RIVM, 2010.
- ² De stagnatie in levensverwachting van met name Nederlandse vrouwen in de periode 1980 - 2002 is nader besproken in de achtergrondstudie levensverwachting bij het RVZ-advies Sturen op gezondheidsdoelen
- ³ Centraal Bureau voor de Statistiek <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/publicaties/artikelen/archief/2011/2011-3511-wm.htm>
- ⁴ <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/hartfalen/trend/>
- ⁵ <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/sterfte-levensverwachting-en-daly-s/gezonde-levensverwachting/trend/>
- ⁶ Lucht, F. van der, Polder, J.J. Van gezond naar beter. Kernrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010, RIVM rapport 270061005
- ⁷ Van Oers, 2002
- ⁸ Campen, C. van (red.) Kwetsbare ouderen. Sociaal en cultureel Planbureau, Den Haag, februari 2011
- ⁹ Donker G et al. Epidemiologie en handelen van patiënt en huisarts bij migraine en andere vormen van hoofdpijn. Utrecht: NIVEL, 1992
- ¹⁰ Centeno et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. Pain Physician, 2008 May-Jun; 11 (3): 343-53.
- ¹¹ Loeser, R.F. Aging and Osteoarthritis: The Role of Chondrocyte Senescence and Aging Changes in the Cartilage Matrix. Osteoarthritis Cartilage, 2009; 17 (8): 871-979.
- ¹² Goldring, M.B., Goldring, S.R. Osteoarthritis J.Cell.Physiol. 2007; 213: 626-634.
- ¹³ Zhang, W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarth. Cartil. 2008; 16: 137-162.
- ¹⁴ The Swedish National Hip Arthroplasty Register. Annual report 2004.
- ¹⁵ Knievervanging. Wegingsdocument. Benchmark Ziekenhuisqualiteit 2010, Agis/Achmea, 19 oktober 2010.

- 16 Heupvervang. Wegingsdocument. Benchmark Zieken-
huiskwaliteit 2010, Agis/Achmea, 19 oktober 2010.
- 17 Progress on Stem Cells for Osteoarthritis.
<http://nathanwei.articlesbase.com/medicine-articles/stem-cell-therapy-for-osteoarthritis-what-is-the-data-803790.html>.
- 18 Centeno et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*, 2008 May-Jun; 11 (3): 343-53.
- 19 Davatchi F et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis*. 2011 May; 14 (2): 211-5. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x. Epub 2011 Mar 4.
- 20 Varma HS, Dadarya B, Vidyarthi A.J The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee stem cells. *Indian Med Assoc*. 2010 Sep; 108 (9): 583-5.
<http://www.arthritis-treatment-and-relief.com/mmp-inhibition-and-osteoarthritis.html>.
- 22 Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2004.
- 23 Hartholt, K.A. Falls and Drugs in the Older Population: medical and societal consequences, Proefschrift Erasmus MC Rotterdam, 21 sept 2011.
- 24 Nationaal Kompas Volksgezondheid, RIVM.
<http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/heupfractuur/omvang/>.
- 25 Hartholt, K.A. et al. Rapid Increase in Hospitalisations Resulting from Fall-Related Traumatic Head Injury in Older Adults in the Netherlands 19862008. *J. Neurotrauma* 28: 1-6 (May 2011).
- 26 Sterke, C.S. A study of balnace, gati and psychotropic drug use in relation to fall risk in nursing homes residents with dementia. Proefschrift, Erasmus MC Rotterdam. 25 nov. 2011.
- 27 Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, 2004.
- 28 Valpreventie bij ouderen, patiëntenbrochure Tergooiziekenhuizen. www.tergooziekenhuizen.nl.
- 29 <http://www.magikdezedansvanu.nl/>.
- 30 http://www.magikdezedansvanu.nl/campagnemateriaal/brochure-goede-praktijkvoorbeelden-valpreventie_def.pdf.

- 31 Logghe, I et al. Tai Chi Chuan vermindert het valrisico van ouderen niet. *Huisarts & Wetenschap*, 52(11) oktober 2009, p. 536-541.
- 32 <http://www.veiligheid.nl/ouderen/halt-u-valt-zelfstandig-wonende-ouderen>.
- 33 Steen, A. Rexwinkel, H. Baal, S. van. Eindrapportage valpreventieproject Arnhem 2004-2006 Vallen? Liever niet!, 2006.
- 34 http://www.stevenshof.nl/Projectbeschrijving%20apothekers_Valpreventie%20Project_DEFINITIEF%202011.pdf.
- 35 Velde, N. van der, et al. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *British J. Clinical Pharmacology* 2007;63(2):232-7.
- 36 Velde, N. van der, et al. Cost Effectiveness of withdrawal of fall-risk-increasing drug in geriatric outpatients. *Drugs Aging* 2008; 25: 521-9.
- 37 www.alzheimer-nederland.nl.
- 38 <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/dementie.html>.
- 39 http://www.alzheimer-nederland.nl/media/1872/Lewy_body_dementie.pdf.
- 40 www.hersenstichting.nl.
- 41 Koopmans, Ekkerink, van Weel, C. Survival to late dementia in Dutch nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51 (2): 184-7.
- 42 Koopmans, R.T., Strerren, van der K.J., Steen, van der J.T. The 'natural' endpoint of dementis: death from cachexia or dehydration following palliative care? *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22 (4): 350-5.
- 43 Haroutunian, V. Role of the Neuropathology of Alzheimer Disease in Dementia in the Oldest-Old. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (9): 1211-1217.
- 44 Okello, A. et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3-years: an 11CPIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-760.
- 45 Mosconi, L. et al. Increased fibrillar amyloid burden in normal individuals with a family history of late onset Alzheimer's. *Proc. Nat Acad Sci* 2010; 107: 5949-54.
- 46 Haroutunian, V. Role of the Neuropathology of Alzheimer Disease in Dementia in the Oldest-Old. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (9): 1211-1217.

- 47 Gatz, M. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 168-174.
- 48 Bertram, L. Tanzi R.E. Genome-wide association studies in Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* 2009; 18: 137-145.
- 49 Kok, E. et al. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer's disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol* 2009; 65: 650-657.
50 <http://www.medicalnewstoday.com/articles/236073.php>
- 51 Scarmeas, N. et al. Physical Activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 627-37.
- 52 Rovia, S. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2005; 4: 705-711.
- 53 Bialystok E, Craik FI, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia* 2007; 45: 459-464.
- 54 Lazarov, O. et al. Environmental enrichment reduces amyloid beta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005; 120: 701-713.
- 55 Volkers, K.M., Scherder E.J. Impoverished environment, cognition, aging and dementia. *Rev. Neurosci* 2011; 22 (3): 259-266.
- 56 Whitehouse, P.J., George, D.R. Uncertain Progress on the Fuzzy Boundaries of Alzheimer's Disease: Reading Between the Guidelines. *J Alz Disease* 2011; 26: 1-5.
- 57 Hardy, J.A., Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, vol. 256, no. 5054, 184-185, 1992.
- 58 Potter, H. Down's Syndrome and Alzheimer's Disease: Two Sides of the same Coin. *Future Neurology* 2008; 3 (1): 29-37.
- 59 Orgogozo, J.M. et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 2003; 61: 46-54.
- 60 Holms, C et al. Long-term effect of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223.
- 61 Armstrong, R.A. The pathogenesis of Alzheimer's disease: A reevaluation of the 'Amyloid cascade hypothesis' *Int. J. of Alzheimer's Disease*, 2011, article ID 630865, 6 pagina's.

- ⁶² Ball, M.J. Limbic predilection in Alzheimer dementia: Is reactivated herpesvirus involved? *Can.J. Neur. Sci.* 1982; 9 (3) 303-306.
- ⁶³ Wozniak, M.A., Mee, A.P., Itzhaki R.F. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques.
- ⁶⁴ Kammerman, E.M. et al. Senile plaques in Alzheimer's diseased brains: possible association of beta-amyloid with herpes simplex virus type 1 (HSV-1) L-particles. *Med. Hypotheses.* 2006; 66 (20): 294-299.
- ⁶⁵ Green et al. Modelling the cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the management of mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1271-1282.
- ⁶⁶ Hajjar, I.M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cognitive and functional decline in patients with Alzheimer's disease: an observational study. *Am. J. Alzheimer's disease and other dementias* 2008; 23: 77-83.
- ⁶⁷ Tobinick, E.L., Gross, H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 2.
- ⁶⁸ Bakker, T. Integrative reactivation and rehabilitation to reduce multiple psychiatric symptoms of psychogeriatric patients and caregiver burden, Proefschrift. Vrije Universiteit Amsterdam, 10 dec. 2010.
- ⁶⁹ Ellul, J. et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 233-239.
- ⁷⁰ Scherder et al. The more physical inactivity, the more agitation in dementia. *Int Psychogeriat* 2010; 22 (8): 1203-1208.
- ⁷¹ Volkens, K.M., Scherder E.J. Impoverished environment, cognition, aging and dementia. *Rev. Neurosci* 2011; 22 (3): 259-266.
- ⁷² Weening-Dijksterhuis, E. et al. Frail institutionalized older persons: A comprehensive review on physical exercise, physical fitness, activities of daily living, and quality-of-life. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (2): 156-168.
- ⁷³ Can Alzheimer's Disease Be Prevented? National Institute on Aging, NIH Publication No. 09-5503, April 2009.
- ⁷⁴ Wilson, R.S. et al. Loneliness and Risk of Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 234-240.
- ⁷⁵ Ibid.

- 76 Overigens zonder toestemming van de patiënte of naasten. Hierover zijn rechtzaken gevoerd tot aan de Supreme Court of California.
- 77 Skloot, R. *The Immortal Life of Henrietta Lacks*. New York: Crown/Random House. ISBN 9781400052173, 2010.
- 78 Biello, D. Searching for God in the Brain. *Scientific American*, 3 oktober 2007.
- 79 Swaab, D. *Wij zijn ons brein - Van baarmoeder tot Alzheimer*. Uitgeverij Contact, ISBN 9789025435226.
- 80 Malabou, C. *Wat te doen met ons brein*. Boom, 2011.
- 81 Kurzweil, R. *Fantastic Voyage: Live Long Enough to Live Forever*.
82 <http://dier-en-natuur.infonu.nl/biologie/373-dieren-en-hun-leeftijd.html>.
- 83 Wikipedia. List of oldest trees.
- 84 de Magalhães JP, Costa J, Church GM. An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts. *The J of Ger Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2007; 62 (2): 149–60.
- 85 Kerber, R. O'Brien, E. Smith, K. Cawthon, R. Familial excess longevity in Utah genealogies. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): B130-B139.
- 86 Skytthe, A et al. Longevity studies in GenomEUtwin *Twin Res* 2003; 6 (5): 448-455.
- 87 Hjelmborg et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum genet* 2006; 119: 312-321.
- 88 Hennekam, R.C. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am. J. Med Genet A* 2006; 140 (23): 2603-2624.
- 89 Japsen, B. AMA report questions science behind using hormones as anti-aging treatment. *The Chicago Tribune*, 15 juni 2009.
- 90 Mursu, J et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: The Iowa Woman's Health Study. *Arch. Intern Med.* 2011; 171 (18): 1625-1633.
91 http://en.wikipedia.org/wiki/Ray_Kurzweil.
- 92 Bjelakovic et al. Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention, a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-857.
- 93 Holloszy, J.O., Fontana, L. Caloric restriction in humans. *Exp. Gerontol.* 2007; 42: 709-712.

- ⁹⁴ Baur, J.A. Resveratrol, sirtuins and the promise of a DR mimetic. *Mech Aging Dev* 2010; 131: 261-269.
- ⁹⁵ Baur, J.A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-342.
- ⁹⁶ Pearson, K.J. et al. Resveratrol delays age related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8: 157-168.
- ⁹⁷ Sharp, D., Strong, R. The role of mTOR signalling in controlling mammalian life span: What fungicide teaches us about longevity. *The J. of Geront Seris A, Biol Sci and Med Sci* 210; 65 (6): 580-589.
- ⁹⁸ Rizzolatti et al. Premotor cortex and the recognition of motor actions, *Cognitive Brain Research* 1996; 3: 131-141.
- ⁹⁹ Rizzolatti, G, Craighero, L. The mirrorneuron system. *Annual Review of Neuroscience* 2004; 27: 169-192.
- ¹⁰⁰ Rachmachandran, V.S. Mirror neurons and imitation learning as the driving force behind "the great leap forward" in human evolution. Edge Foundation.
- ¹⁰¹ <http://www.eqbrands.com/divers/spiegelneuronen-zijn-belangrijke-hersencellen-voor-reclamemakers/>.
- ¹⁰² Carr, L. et al. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc. of the Nat. Acad. Sci.* 2003: 100:9.
- ¹⁰³ Théoret, H. Pascual-Leone, A. Language Acquisition: Do as you hear. *Current Biology.* 2002; 15 (3): 84-85.
- ¹⁰⁴ Oberman, L.M. et al. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectral disorders. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2005; 24 (2): 190-198.
- ¹⁰⁵ Dapretto, M.. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 2006; 9 (1): 28-30.
- ¹⁰⁶ Kahn, R.S. *De appel en de boom: Waarom ben je wie je bent? Is dat aanleg of opvoeding?* Balans, Amsterdam 2011.
- ¹⁰⁷ Zatove, R.J. Absolute pitch: a model for understanding the influence of genes and development on neural and cognitive function. *Nature Neuroscience* 2003; 6: 692-695.
- ¹⁰⁸ Brenhouse, H.C., Sonntag, K.C., Andersen S.L.: Transient dopamine receptor expression on prefrontal cortex projecting neurons: relationship to enhanced motivation-

- al salience of drug cues in adolescence. *J. Neurosci.* 2008; 28: 2375-2382.
- ¹⁰⁹ Bossong, M.C. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 759-766.
- ¹¹⁰ Goldberg, E., Podell, K., Lovell, M. Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *J. Neuropsychiatry* 1994; 6: 371-378.
- ¹¹¹ Davidson, R.J., Fox, N.A. Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. *J. Abnormal Psy* 1989; 98 (2): 127-131.
- ¹¹² Peterson B.S., Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J, Durkin K, Adams PB, Wickramaratne P, Weissman MM. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (15): 6273-8.
- ¹¹³ Yang, Y. Long and happy living. Trends and patterns of happy life expectancy in the US 1970-200. *Soc. Sci. Res.* 2008; 37: 1235-1252.
- ¹¹⁴ Doorten, I. De sociale dimensie van ouder worden. Achtergrondstudie Raad voor de Volksgezondheid en Zorg, 2012.
- ¹¹⁵ Raz, N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In: *Handbook of Aging and cognition II*, (Eds. Craik, F.I.M., Salthouse, T.A.) Erlbaum, Mahwah, N.J. 2000.
- ¹¹⁶ Craik, F.I.M., Salthouse, T.A. *Handbook of Aging and cognition II*, (Eds. Craik, F.I.M., Salthouse, T.A.) Erlbaum, Mahwah, N.J. 2000.
- ¹¹⁷ Christensen, H. et al. An analysis of diversity in cognitive performance of elderly community dwellers: Individual differences in change scores as a function of age. *Psychol. aging.* 1999; 14: 365-379.
- ¹¹⁸ Takahashi, M., Overton, W.F. Cultural foundations of wisdom: an integrated developmental approach. In *A Handbook of Wisdom: Psychological Perspective* (Eds. Sternberg, R.J., Jordan, J. Cambridge University Press, New York, 2005: 3-31.
- ¹¹⁹ Charney, D.S. Psychological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161 (2): 195-216.

- ¹²⁰ Meeks, T.W., Jeste, D.V. Neurobiology of wisdom. A literature overview. *Arch Gen. Psychiatry* 2009; 66 (4): 355-365.
- ¹²¹ University of Michigan.
- ¹²² Anton, B. et al. Can we delay again? The biology and science of aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1057: 525-535.
- ¹²³ Steegers-Theunissen, R.P.M. Voedingszorg in het begin, bepalend voor later. Symposium 14 april 2011. http://www.vnfkd.nl/content/images/stories/Symposium/presentatie_steegers.pdf.
- ¹²⁴ Onderzoek NPCF en Stichting kind en ziekenhuis, 2011.
- ¹²⁵ www.magikdezedansvanu.nl.
- ¹²⁶ Heel, L. van. Hip merk dolgelukkig met gratis brei-oma's. *Algemeen Dagblad* 12 nov. 2012, p. 4.
- ¹²⁷ Scherder, E. In: *VU Magazine* 2010#1, p. 30-31.
- ¹²⁸ Bakker, T. Integrative reactivation and rehabilitation to reduce multiple psychiatric symptoms of psychogeriatric patients and caregiver burden, Proefschrift. Vrije Universiteit Amsterdam, 10 dec. 2010.