

Age-related cognitive decline and cognition enhancers

Citation for published version (APA):

Hogervorst, E. (1998). *Age-related cognitive decline and cognition enhancers*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.19980402eh>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19980402eh](https://doi.org/10.26481/dis.19980402eh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

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

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

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Het centrale thema van dit proefschrift betreft leeftijds-gerelateerde cognitieve dysfuncties en de evaluatie van relevante methoden om de werking van cognitieve-verbeterende stoffen te kunnen testen. Het proefschrift bestaat uit in 3 delen. Deel 1 beschrijft experimentele studies van modellen van cognitieve deficiëntie. Deel 2 betreft het effect van cafeïne als ijkstof in modellen van cognitieve dysfunctie. Deel 3 behandelt de effecten van hormonale substitutie therapie op leeftijdsgerelateerde cognitieve dysfunctie als een voorbeeld van klinisch onderzoek waarbij cognitieve verbeterende stoffen bij niet demente subjecten worden getest.

Deel 1

In deel 1 bespreken we wat leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang inhoudt en hoe we het kunnen meten en modelleren. In hoofdstuk 2 wordt dit onderwerp in zijn geheel besproken, terwijl in hoofdstukken 3 en 4 de resultaten van empirische onderzoek naar specifieke en sensitieve indicatoren voor leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang worden gepresenteerd. Hoofdstuk 3 is gebaseerd op een epidemiologische studie, terwijl hoofdstuk 4 gebaseerd is op een experimenteel design. Hoofdstukken 5 en 6 betreffen evaluaties van experimenteel geïnduceerde cognitieve dysfuncties.

Hoofdstuk 2 begint met een overzicht van de fysiologische en psychometrische veranderingen die bij veroudering plaatshebben. Ouderen worden verondersteld om met name moeite te hebben met de uitvoer van complexe cognitieve testen ten gevolge van een vermindering van de mentale reserve capaciteit. Deze kunnen we fysiologisch waarnemen in structurele (afname neuronale verbindingen) en functionele veranderingen (verminderde cerebrale doorbloeding en neurotransmitter synthese) die plaatshebben bij veroudering.

Modellen van verouderings-gerelateerde cognitieve deficiëntie richten zich met name op het simuleren van de functionele verouderingsgerelateerde veranderingen bij gezonde vrijwilligers. Cognitieve-verbeterende stoffen zouden, volgens hun definitie, deze deficiënties moeten kunnen opheffen. In *hoofdstuk 2* wordt een overzicht gepresenteerd waarin verschillende modellen van leeftijds-gerelateerde cognitieve achteruitgang worden geëvalueerd; zoals het hypoxie en hyperventilatie model van de cognitieve effecten ten gevolge van een verminderde doorbloeding en verminderde zuurstoftoevoer; de neurotransmitter modellen van geheugendysfuncties, zoals het cholinerge blokkade (scopolamine) model, het benzodiazepine model en het serotonine depletie model; en de functionele gedragsmodellen zoals het model van slaapdeprivatie en het model van fysieke uitputting. Tevens is een deel gewijd aan potentiële nieuwe modellen, zoals het model van experimenteel geïnduceerde hypoglycemie; de catecholamine depletie modellen en het model van partiële slaap-deprivatie. Bij elk model wordt een theoretische achtergrond gegeven, welke wordt gevolgd door een beschrijving van de cognitieve effecten van het model. Er worden tevens studies gepresenteerd om aan te geven in hoeverre het model effectief is gebleken om potentiële cognitieve verbeterende stoffen te onderzoeken.

Er werd geconcludeerd dat een aantal van deze modellen wel adequaat zijn om leeftijds-gerelateerde cognitieve achteruitgang te simuleren, maar niet dementie. Een probleem bij sommige modellen is dat jonge mensen de cognitieve dysfuncties kunnen opheffen door zich meer in te spannen. Misschien zouden beter mensen van middelbare leeftijd kunnen worden geïncorporeerd als proefpersoon. We verwachten dat deze groep meer moeite heeft om de geïnduceerde cognitieve dysfuncties op te heffen, omdat we al een cognitieve achteruitgang

kunnen waarnemen in het vierde en vijfde decenium van het leven. Daarnaast blijkt dat de meeste modellen weinig specifieke effecten hebben, omdat de verschillende neurotransmittersystemen interacteren. Door verschillende modellen te gebruiken kan worden onderzocht via welke weg een middel effecten uitoefent op cognitieve functies. Echter, andere potentiële neurotransmittermodellen (bijv. het serotonerge depletie model) of combinatie modellen zijn onvoldoende getest en moeten nog worden geëvalueerd met betrekking tot de mogelijke bruikbaarheid.

In *hoofdstukken 3 en 4* werd onderzocht welke cognitieve testen met name gevoelig zijn voor veroudering. In *hoofdstuk 3* werd een onderzoek gepresenteerd van een groep aselect getrokken proefpersonen ($n=111$) van de leeftijd 25 tot 77 jaar afkomstig uit de MAAstricht Aging Study (MAAS). Vier leeftijdsgroepen (24-36, 37-49, 50-62, en 65-77 jaar) gematched voor sexe en beroepen/opleidingsniveau werden onderzocht. De prestatie (leervermogen en snelheid van vergeten) op een complexe geheugentaak met distractoren bleek extra verlaagd als gevolg van leeftijd. Dit effect zagen we niet bij de reguliere geheugentaak. De complexe taak werd dus verondersteld extra gevoelig te zijn voor leeftijds-gerelateerde achteruitgang. De cognitieve vertraging en de subjectief ervaren gezondheid (maar niet de objectieve gezondheidsstatus) kon in dit onderzoek de leeftijds-gerelateerde variantie verklaren, zoals werd onderzocht met regressie analytische technieken. In een ander onderzoek (*hoofdstuk 4*) werd de prestatie op de complexe taak verder onderzocht bij gezonde proefpersonen (zowel objectief als subjectief ervaren gezondheid). Zestig proefpersonen, die zich hadden aangemeld via een advertentie, werden verdeeld over 3 leeftijdsgroepen (26-34, 46-54 en 65-75 jaar) en gematched voor sexe en beroepen/opleidingsniveau. Opnieuw vonden we de leeftijds-gerelateerde verminderde retentie van informatie bij de complexe geheugentaak met distractoren. Daarnaast vonden we een vertraging van de reactietijden op taken ten gevolge van veroudering. Verder bleek uit het onderzoek dat de variantie in de prestatie op de uitgestelde herinneringstaak werd verklaard door de opslagcapaciteit en de zoeksnelheid van het werkgeheugen. Echter, gezonde (objectief en subjectief ervaren) proefpersonen laten geen extra leeftijds-gerelateerde achteruitgang zien op een complexe geheugentaak. In de daarop volgende experimenten is een verouderingsgevoelige testbatterij gebruikt welke bestond uit de complexe geheugentaak met distractoren en verschillende reactietijd-taken om de snelheid van informatieverwerking te kunnen meten.

In de *hoofdstukken 5 en 6* worden twee nieuwe modellen van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang geëvalueerd. Experimenteel geïnduceerde milde hypoxie (zuurstoftekort) is een model dat momenteel wordt gebruikt om de effecten van potentiële cognitieve-verbeterende stoffen te testen. Er is gesteld dat hypocapnische hyperventilatie een mogelijk nieuw model zou zijn om de leeftijd-gerelateerde relatieve zuurstofdeficiëntie en de hieruit voortvloeiende cognitieve dysfunctie te simuleren. In *hoofdstuk 5* werden de effecten van het hypoxie en hyperventilatie model onderzocht bij gezonde, jonge (23-30 jaar), mannelijke vrijwilligers door middel van een voor volgorde gebalanceerd, enkel-blind, gecontroleerd cross-over design. Hierbij onderzochten we het effect van hypocapnische hyperventilatie (CO_2 in uitgeademde lucht < 2.5 kPa), van milde hypoxie (13.6% O_2 in ingeademde lucht), en van de controle condities, het effect van het dragen van een masker (normoxie 21% O_2 in ingeademde lucht) en het effect van overademenen sec (normocapnische hyperventilatie), waarbij extra CO_2 werd toegevoegd aan de ingeademde lucht (tot ± 5 kPa in uitgeademde lucht). Hoewel wij geen geheugen-dysfuncties vonden ten gevolge van milde hypoxie, zagen we wel een vertraging ten gevolge van hypoxie op complexe taken welke visuele detectie en respons-inhibitie vereisten, als vergeleken met de controle conditie, normoxie. Verder bleek hypocapnische hyperventilatie niet een beter model te

zijn dan het hypoxie model. De vertraging op taken die wel optrad tijdens hyperventilatie kon worden toegeschreven aan het effect van overademen (normocapnische hyperventilatie) en aan het dragen van een masker. Dat betekent dat de resultaten van dergelijke studies die geen controle conditie hebben ingebouwd voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

In *hoofdstuk 6* worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar de cognitieve effecten van fysieke uitputting als een mogelijk model van asthenie. Vijftien duurgetrainde, mannelijke atleten (18-42 jaar) werden geïncludeerd. De inspanning bestond uit een tijdrit op de fiets ergometer, waarbij ongeveer 60 minuten op 75% van het maximaal vermogen moest worden gefietst. Proefpersonen hadden een snellere prestatie op een aantal taken (Stroop, Simpele en Complexe RT) na de uitputtende inspanning. Mogelijk was de verhoogde fysiologische activatie verantwoordelijk voor dit effect. Aangezien de prestatie van de meest complexe taak (de interferentie subtest van de Stroop) ook was verbeterd na inspanning, kunnen motivationele factoren en de verwachtingen omtrent de experimentele conditie de onderzoeksresultaten hebben beïnvloed.

Deel 2

In het tweede deel van dit proefschrift wordt het effect van cafeïne als ijkstof bij modellen van cognitieve deficiëntie besproken. Eerder is namelijk gesteld dat het effect van een cognitieve-verbeterende stof minstens sterker zou moeten zijn dan het effect van cafeïne. In *hoofdstuk 7* wordt een studie gepresenteerd naar de effecten van cafeïne op leeftijds-gerelateerde cognitieve achteruitgang. In *hoofdstuk 8* en *9* wordt het effect van cafeïne onderzocht in modellen van leeftijdsgerelateerde cognitieve dysfuncties door middel van een placebo-gecontroleerd, dubbel blind, experimenteel design

In *hoofdstuk 7* worden de resultaten beschreven van het effect van 225 mg (± 3 kopjes) cafeïne bij gezonde jonge, middelbare en oude proefpersonen ($n=60$) gematched voor opleiding en sexe. Het effect is onderzocht door middel van een placebo gecontroleerd, parallele groepen design. Cafeïne verbeterde werkgeheugenfuncties bij proefpersonen van middelbare leeftijd, maar niet bij jongeren of ouderen. Cafeïne had negatieve effecten op de werkgeheugenfuncties bij jongeren. Geen effect werd gevonden op de sensori-motorische snelheid. Uit het huidige en eerder onderzoek is gebleken dat mensen van middelbare leeftijd gemiddeld meer cafeïne consumeren dan mensen van andere leeftijdsgroepen. Hoewel statistische analyse met cafeïne consumptie als covariaat geen verandering in de resultaten liet zien, zou het mogelijk kunnen zijn dat een onttrekkings-effect verantwoordelijk was voor de verminderde prestatie ten gevolge van consumptie van een placebo (decaf) bij proefpersonen van middelbare leeftijd. Mogelijk is het verhoogde cafeïne gebruik bij mensen van middelbare leeftijd een compensatie voor leeftijdsgerelateerde cognitieve dysfuncties.

Er is verder gesuggereerd dat cafeïne dosis-afhankelijke effecten heeft. In *hoofdstuk 8* bleek dat een vergelijkbare dosering van 230 mg cafeïne opnieuw negatieve effecten had op het functioneren van het werkgeheugen bij jongeren. Uit *hoofdstuk 9* bleek bovendien dat 90 mg (± 1 kopje) cafeïne voor inspanning bij jonge proefpersonen (atleten) positieve effecten had op de geheugenfuncties. Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met resultaten van eerdere onderzoeken.

In *hoofdstuk 8* werd het effect van cafeïne in het hypoxie en hyperventilatie model onderzocht. Twintig gezonde, mannelijke studenten (23 tot 30 jaar) werden onderzocht door middel van een gemengd dubbel-blind, placebo gecontroleerd, cross-over design. Hoewel eerder 250 mg cafeïne de geheugendysfuncties ten gevolge van scopolamine (een model voor verouderingsgerelateerde

cognitieve stoornissen) kon opheffen, had 230 mg cafeïne negatieve effecten op de lange termijn geheugenfuncties na het dragen van een masker, na hypoxie en na hyperventilatie. Er werd bovendien geen effect van cafeïne gezien op de door hypoxie verminderde visuele sensitiviteit. Mogelijk voelden proefpersonen zich niet prettig tijdens de inductie van hypoxie, bij het dragen van een masker en tijdens het hyperventileren en interpreteerden zij hun toestand als bedreigend (pijn, gevoel te stikken, claustrofobie). Er is dan sprake van een negatieve activatie of distress (angst). De additionele verhoging van arousal door cafeïne kan dan tot een slechte taakprestatie leiden op de lange termijn geheugentaak. Dit komt overeen met bevindingen van andere onderzoekers dat stress negatieve effecten kan hebben op het terughalen van informatie uit het lange termijn geheugen. Cafeïne kan dus niet de door hypoxie geïnduceerde cognitieve dysfuncties omkeren. Door verschillende modellen van cognitieve dysfunctie te gebruiken kan het testprofiel en het werkingsmechanisme van mogelijk nieuwe cognitie-verbeterende stoffen worden onderzocht.

In het model van fysieke uitputting (*hoofdstuk 9*) bleken lage en gemiddelde doseringen cafeïne in een koolhydraten-bevattende drank een cognitie-verbeterend effect te hebben boven op het positieve effect dat fysieke inspanning had. Kennelijk heeft cafeïne positieve effecten als proefpersonen (atleten) een positieve verwachting hebben ten aanzien van de inductie. In de algemene discussie (*hoofdstuk 13*) wordt een alternatieve hypothese besproken welke er van uit gaat dat er bepaalde neurotransmitter-deficiënties optreden na inspannende uitputting, welke cafeïne zou kunnen hebben opgeheven.

Deel 3

Een aantal onderzoekers heeft gesteld dat modellen van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang niet kunnen dienen als test van cognitie-verbeterende stoffen omdat deze stoffen zich zouden moeten richten op de bescherming en instandhouding van fysiologische systemen.

In deel 3 wordt het effect besproken van hormonale substitutie therapie (HST) bij verouderingsgerelateerde cognitieve dysfunctie. In hoofdstuk 10 worden de effecten van HST bij oudere gezonde en demente vrouwen kritisch besproken in een overzichtsartikel. In hoofdstukken 11 en 12 worden de resultaten van empirisch onderzoek besproken. Hoofdstuk 11 is gebaseerd op een epidemiologisch onderzoek, terwijl hoofdstuk 12 is gebaseerd op een experimenteel design.

In *hoofdstuk 10* wordt een literatuur overzicht van de cognitieve effecten van HST gepresenteerd. Hoewel epidemiologische onderzoeken laten zien dat het risico op Alzheimer's dementie verlaagd is bij het gebruik van HST betekent dit niet per se dat er sprake is van een causale relatie. Op de experimenten met demente vrouwen en HST is vaak op methodologisch gebied veel aan te merken (kleine groepen, korte duur). Daarnaast bleek uit een longitudinale studie dat HST geen rol speelt bij het tegengaan van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang. Een reden voor het verschil in resultaten zou kunnen liggen in de diversiteit van de gebruikte hormonale preparaten (diverse soorten oestrogenen met en zonder progestagenen). Van progestagenen is bijvoorbeeld bekend dat ze een aantal effecten van oestrogenen kunnen omkeren. Met name de lange termijn effecten van gecombineerde HST (progestagenen en oestrogenen) zijn onvoldoende onderzocht.

In *hoofdstuk 12* werd een onderzoek beschreven naar de lange termijn effecten van gecombineerde HST bij gezonde post-menopausale vrouwen van middelbare leeftijd door middel van een parallele groepen design. Uit deze studie bleek dat de gecombineerde HST (oestrogenen en progesteron) positieve effecten heeft op een gevoel van welzijn op de lange termijn. Echter,

zowel controle proefpersonen (n=11) als HST gebruikers (n=11) waren bij de baseline meting niet in klinische mate gestoord op verschillende aspecten van welzijn (slaapkwaliteit, lichamelijke en psychische klachten etc.). Positieve effecten van HST op geheugenfuncties konden alleen worden aangetoond als gebruikers werden vergeleken met hun eigen baselinefunctioneren. Uit deze studie bleek dat progestagenen niet de positieve effecten van oestrogenen op welzijn of geheugenfuncties tegenwerken. De resultaten gaven ook aan dat het design bepalend kan zijn voor het vinden van effecten. Namelijk, bij experimenten waarbij een cross-over design werd gebruikt waarin proefpersonen worden vergeleken met zichzelf, zonder en met HST, worden vaak wel effecten gevonden op geheugenfuncties. Onderzoeken die een parallele groepen design gebruikten, waarbij de prestaties van twee groepen (HST gebruikers versus niet gebruikers) worden vergeleken, vonden vaker geen effecten van HST op geheugenfuncties. Er moet echter in aanmerking worden genomen dat er niet dubbel-blind getest kan worden bij HST (onttrekings-bloeding en/of vermindering opvliegers) en dat verwachtingseffecten ten aanzien van gebruik de resultaten kunnen beïnvloeden.

Hiermee in overeenstemming zijn de bevindingen van een case-controle studie beschreven in *hoofdstuk 11*. In dit onderzoek waren proefpersonen (vrouwen van middelbare leeftijd, afkomstig uit het Maastricht Aging bestand) zich niet bewust van het doel van het onderzoek. In dit onderzoek werden van HST geen positieve effecten gevonden op de mate van het ervaren welbevinden of de geheugenklachten. Hieruit kunnen we afleiden dat de bevindingen van hoofdstuk 12 ten aanzien van subjectief welbevinden mogelijk inderdaad door verwachtingen ten aanzien van HST gebruik kunnen zijn beïnvloed.

Uit de case-controle studie beschreven in *hoofdstuk 11* bleek dat HST gebruikers (n=23) wel gemiddeld sneller waren op basale informatieverwerkings-taken als vergeleken met controles (n=319). De bevinding dat de vrouwen in hoofdstuk 11 minder subjectief welbevinden rapporteerden, maar wel een snellere informatieverwerking lieten zien vergeleken met controle proefpersonen, geeft verder aan dat basale sensori-motorische snelheid onafhankelijk van subjectief ervaren welbevinden kan zijn verbeterend. Dat er in deze studie geen effecten van HST werden gevonden op geheugenfuncties kan mogelijk worden toegeschreven aan het gebruik van verschillende designs (zie hst 10). Anderzijds kan het liggen aan de verschillen tussen de geheugentaken die zijn gebruikt. Mogelijk was onze taak te moeilijk om de algemeen activerende effecten van HST aan het licht te laten komen.

Conclusies

Concluderend kunnen we stellen dat leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang blijkt uit een vertraging van cognitieve functies, wat met name duidelijk wordt bij complexe taken. Verder wordt een deel van de leeftijdsgerelateerde variantie verklaard door cognitieve traagheid en subjectief ervaren gezondheid. Met betrekking tot de modellen voor leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang, hebben scopolamine en milde hypoxie hun predictieve waarde bewezen. Hyperventilatie was geen beter model dan hypoxie, maar fysieke uitputting kan wel worden gebruikt als model om cognitieve-verbeterende stoffen te testen. Andere modellen, of combinatie modellen, moeten eerst verder worden onderzocht met betrekking tot hun bruikbaarheid. Cafeïne liet positieve effecten zien op geheugenfuncties bij mensen van middelbare leeftijd terwijl dezelfde dosering negatieve effecten had bij jongeren. Cafeïne had negatieve effecten in het hypoxie model en positieve effecten na fysieke inspanning. Dit leidde tot de hypothese dat de subjectieve interpretatie van verhoogde arousal door cafeïne consumptie belangrijk kan zijn voor

het effect dat cafeïne heeft op de cognitieve functies. Een alternatieve hypothese is dat cafeïne cognitieve functies kan beïnvloeden via verschillende neurotransmitter systemen, een effect dat het meest duidelijk is als er sprake is van een functionele, maar geen structurele, deficiëntie. Experimenten naar het effect van cafeïne hebben laten zien dat het gebruik van verschillende modellen nodig kan zijn om een mogelijke cognitie-verbeterende stof te testen. Het gebruik van verschillende modellen zal toekomstige onderzoekers mogelijk maken om de effectieve dosis, de mogelijke wijze waarop een middel aangrijpt en de testen die moeten worden gebruikt vast te stellen, om zo het effect van een middel te kunnen evalueren bij de doelgroep.

Bovendien laten de resultaten van het HST onderzoek zien dat een benadering die gericht is op instandhouding en bescherming van fysiologische systemen vruchtbaar kan zijn in de zoektocht naar cognitie-verbeterende stoffen voor leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang. Dit proefschrift heeft aangetoond dat er verschillende methoden zijn om cognitie-verbeterende stoffen te testen. Modellen van leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang (scopolamine, milde hypoxie, fysieke uitputting) kunnen worden gebruikt om cognitie-verbeterende stoffen te testen. Verder kan het effect van een middel in een aantal gevallen via cross-sectioneel onderzoek worden onderzocht.