

Physical health, vascular risk factors, and age-related cognitive decline : studies into physical determinants of normal cognitive aging

Citation for published version (APA):

van Boxtel, M. P. J. (1997). *Physical health, vascular risk factors, and age-related cognitive decline : studies into physical determinants of normal cognitive aging*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.19970516mb>

Document status and date:

Published: 01/01/1997

DOI:

[10.26481/dis.19970516mb](https://doi.org/10.26481/dis.19970516mb)

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.

Summary

A decline in cognitive abilities, such as memory or speed of information processing, is usually considered to be an inevitable aspect of the aging process. Recent research has shown that risk factors or protective factors can be identified in so-called pathological cognitive decline – e.g. dementia – that could mediate the onset of cognitive symptomatology. However, little is known about the normal or *usual* decline of cognitive function with age: which functions deteriorate, is the rate of decline the same for different functions, and which differences exist between individuals that could explain differential aging patterns?

This thesis deals with individual differences in cognitive ability that are either directly or indirectly related to the health status. It is investigated if these differences can explain the variance in cognitive functioning that can be observed in the general population and that tends to increase with age. Particular emphasis is put on factors which are generally related to the condition of the vascular system.

Chapter 1 – This introductory chapter provides the rationale of the research described in this thesis and outlines the contents of the different subjects at stake.

Chapter 2 – The concepts of *age*, *health*, and *cognition* are defined and the relation between these concepts is reviewed on the basis of previous research. Different, as yet hypothetical, forms of cognitive aging are described: *primary* or *successful* aging, characterized primarily by age-intrinsic factors laid down in the genome; *usual* aging, in which pathological deficiencies exist in addition to intrinsic factors; *secondary* or *pathological* aging, where aging effects are enhanced by physical disease; and finally *tertiary* aging, which is characterized by superimposed functional loss as the result of terminal illness. The borderline between usual and pathological aging is explored: from a medical perspective a sharp distinction is often made between an age-congruent decline of cognitive functions and pathological states, such as in dementia. The theoretical model of *brain reserve capacity* (BRC) rather assumes a maximal cognitive processing capacity that is determined primarily by genetic and environmental factors. According to this model, cognitive aging can be understood as a gradual transition of normal cognitive function, in which functional compensation of structural damage to the substrate (the brain) is still possible, towards pathological function when the point is reached that compensatory mechanisms fail.

The second part of chapter 2 reviews the available literature on the potential role of vascular risk factors in cognitive aging. Elevated blood pressure, or hypertension, and physical fitness, or aerobic activity / capacity, have in particular been tested with varying success for a relationship with cognitive variables in normal aging populations. However, the methodological differences and deficiencies in these studies do not permit a clear judgement of the detrimental or protective effects of these factors for brain function.

Chapter 3 – The Maastricht Aging Study (MAAS) provides the scientific framework for all studies described in this thesis. Rationale and methodology of MAAS are presented in chapter 3. The core program of MAAS is made up by a cross-sequential study in nearly 2,000

individuals aged between 24 and 81 years. These subjects were recruited from a patient register of collaborating general practitioners in the Maastricht region (Registration Network Family Practices, or RNH, in Dutch). The study population was stratified for age (12 discontinuous age classes between 23 and 82 years at baseline), sex, and level of occupational achievement as an index of premorbid functioning. MAAS intends to followup all participants for 12 years, at 3 or 6 year intervals depending on age. The most important goal of this research program is to find an explanation for differences between the individual trajectories of cognitive aging. More specifically, it addresses the relationship between health-related factors, psychosocial factors, and cognitive outcome measures. On finalization of this thesis, the data collection and analysis of three-quarters of the first, cross-sectional measurement had been completed.

Chapter 4 – In previous studies a relationship was observed between the degree of habitual physical activity and the performance on primarily speeded cognitive tasks. The supposed mechanism behind this relationship is an increase in cerebral oxygen supply, or a direct stimulation of brain areas related to sensorimotor function, as the direct result of physical training. Chapter 4 describes the results of a study in 80 healthy individuals aged 55 years and older dealing with the relationship between habitual physical activity and cognitive functioning. For this purpose, an activity questionnaire was used that was designed for use in older populations and which reflects the habitual activity level (including sports) in terms of daily caloric expenditure. In addition, a questionnaire was used to probe the experienced health of all participants. Aging effects were found on measures of cognitive speed, but not on verbal memory. Women performed worse on an index of simple sensorimotor speed than men, but were better on memory. No direct relation was found between physical activity and cognitive test performance. However, activity did interact with age on both measures indexing cognitive speed, and the level of experienced health was positively related to the same speed measures. The latter observation confirms the relevance of general health for cognitive function. The absence of a uniform relationship between activity and cognition may be the result of a relatively small variance of activity level and the above-average mean level of activity in this sample. Other possible causes for not finding a relationship are discussed.

Chapter 5 – A more direct measurement of physical fitness is the determination of the maximum aerobic capacity (VO_{2-max}). In the first MAAS panel study, VO_{2-max} was determined in 132 participants in the age between 24 and 76 years. Participation in this additional protocol was on a voluntary basis, but to limit the health hazard, individuals with significant cardiovascular or musculoskeletal complaints or disorders were not admitted. Participants were engaged more hours per week in sporting activities and judged their general health better than non-participants. After correction for age, sex, and the level of general intelligence, a small increase in explained variance in performance was observed when VO_{2-max} – corrected for fat-free mass – was introduced in the regression models. This was observed for both speed measures that, when combined, constitute the cognitive flexibility score (letter / digit version of the Concept Shifting Test, and color / word interference of the Stroop test). No relationship was found between memory performance and VO_{2-max} . The relation between measures of information processing speed and aerobic capacity may implicate a protective

effect of physical fitness on cognitive function, even though the observed associations were modest.

Chapter 6 – High blood pressure is an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. Determination of the habitual blood pressure level is often hampered by several methodological pitfalls. The outcome of casual (sphygmomanometric) blood pressure measurement varies considerably within individuals and between observers. The cardiovascular orienting response that is observed on blood pressure measurement does not seem to habituate in some individuals, a phenomenon sometimes referred to as *white coat effect* because the presence of an observer generally is the causative factor. As a preparatory step in advance to the studies described in chapters 7 and 8 in which the relevance of blood pressure status for cognitive function is the key issue, this chapter describes which demographical variables may affect habituation of repeatedly measured blood pressure under standard laboratory conditions and what should be regarded as the optimal estimate of the habitual blood pressure level. For this purpose, blood pressure was measured 5 times within 20 minutes in all 469 participants of the first panel study, in the absence of an observer. Habituation of both systolic and diastolic blood pressure within the 20 minute period was clearly more outspoken in the older age groups. On a group level no further decrease of blood pressure was observed after 15 minutes. From these findings it can be concluded that the importance of an adequate rest period (and possibly also habituation to the measurement itself) preceding the blood pressure measurement in older individuals should not be underestimated. In addition, the outcome of automatic blood pressure measurement was compared with average day-time and night-time blood pressure levels in a subgroup of 135 participants. The relatively low concordance between these parameters (weighed *Kappa* 0,42–0,51) indicates that, in spite of standardization of measurement, the outcome of laboratory measurement gives only a limited indication of the average blood pressure level in daily life.

Chapter 7 – In the first two panel studies ($N = 936$), the habitual blood pressure and other vascular risk factors (smoking habits, alcohol consumption, body mass index, and waist-to-hip ratio) were related to cognitive outcome measures. Blood pressure and other risk factors did not explain additional variance in cognitive performance, after control for age, sex, and educational level, both in the total group and in the group without cardiovascular diseases or antihypertensive medication usage ($n = 720$). Stratified analyses within four age classes (25–35, 40–50, 55–65, and 70–80 years) did not reveal an association between blood pressure and cognitive function. It is concluded that in this population in which in general the treatment of hypertension is pursued with great vigor, the relation between blood pressure status and cognitive function is of no true clinical relevance.

Chapter 8 – In this chapter the focus is on cognitive outcome as a function of ambulant blood pressure level (mean day-time and night-time pressure, and the day/night pressure difference) in participants of the 24-hour blood pressure measurement protocol. The absence of the physiological nocturnal decrease in blood pressure was considered to be an additional risk factor in this respect. It has been demonstrated repeatedly in patients with hypertension that

non-dippers show more frequent and more extensive end organ damage – including the brain. Day-time and night-time mean blood pressure levels were unrelated to cognitive parameters, in line with earlier findings with respect to laboratory blood pressure (chapter 7). However, the difference between day-time and night-time blood pressure was highly predictive for verbal memory function (8–9% of unique variance explained in memory performance): *non-dippers* performed clearly worse than *dippers*, even after control of vascular morbidity and medication usage. This finding may implicate that an attenuated or absent nocturnal blood pressure decrease is related to a quite specific cognitive deficit. However, the mechanism underlying this relationship remains as yet uncertain and replication of this finding in an independent sample is necessary.

Chapter 9 – Prevalent diseases as recorded by the general practitioner are related with the cognitive outcome measures. Of all participants in the first three panel studies ($N = 1,360$), the information on existing health problems, which were identified in the patient record according to a strict classification system, were anonymously linked to the test data. Morbidity that was present in at least 1% of the population as active or inactive health problem, was tested in separate regression analyses for an association with cognitive function, after correction for demographical background characteristics. Both insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus was strongly predictive for lower performance within all investigated cognitive domains: the strength of the association was in some models comparable to adding 20 years to the chronological age. Furthermore, chronic bronchitis was negatively associated with simple and complex cognitive speed, and presbycusis was related to lower memory performance. Remarkably, apart from diabetes no vascular disorders such as hypertension or coronary heart disease contributed to the explanation of variance in the different regression models.

Chapter 10 – Several basic methodological assumptions that are at the basis of these studies are discussed in more detail. It is argued that age *as such* cannot explain age-related deterioration of cognitive decline, but instead it is important to identify those factors, or *mediators*, which can explain, at least partly, the strong relation between age and cognitive function. When the findings from the different studies described in this thesis are brought together, it becomes clear that a relationship between age and vascular risk factor on the one hand and between cognitive performance and risk factor on the other does not always imply that such factor mediates the relationship between age and cognition. Indeed, it is argued that a potential mediator should always explain variance in cognitive performance *independent* of age itself.

All findings from MAAS are to date cross-sectional in nature. The issue of causality can only be addressed in the longitudinal phase of this research program.

Samenvatting

Doorgaans wordt de achteruitgang van cognitieve vaardigheden, zoals geheugenfunctie en de snelheid waarmee complexe informatie wordt verwerkt door het brein, beschouwd als een onvermijdelijk gevolg van het verouderingsproces. Wanneer gekeken wordt naar pathologische cognitieve achteruitgang, zoals bij het dementiesyndroom, wordt het steeds duidelijker dat er risicofactoren of juist beschermende factoren in het spel kunnen zijn die de kans op het vroeg ontstaan van een dergelijke stoornis kunnen beïnvloeden. Over de gangbare achteruitgang van cognitieve functies is echter relatief weinig bekend: om welke functies gaat het precies, gaan deze allemaal achteruit met het ouder worden, en zijn er verschillen tussen individuen die kunnen verklaren dat sommige mensen nauwelijks achteruitgang ondervinden terwijl anderen juist al vroeg *cognitief oud* lijken te worden. Dit proefschrift handelt over individuele verschillen in cognitief functioneren welke direct of indirect te maken kunnen hebben met verschillen in de gezondheidstoestand. Onderzocht wordt of deze verschillen een verklaring kunnen bieden voor de spreiding in cognitief functioneren die in de populatie wordt gevonden en die lijkt toe te nemen met het ouder worden. In het bijzonder wordt onderzocht de rol van factoren die samenhangen met de toestand van het vasculaire systeem, zoals lichamelijke fitheid, bloeddrukstatus, en suikerziekte.

Hoofdstuk 1 – In dit inleidende hoofdstuk wordt de rationale van het beschreven onderzoek uiteengezet en wordt een overzicht gegeven van de verschillende onderwerpen die in dit proefschrift aan de orde komen.

Hoofdstuk 2 – In het eerste deel wordt een overzicht gegeven van wat doorgaans onder de begrippen *leeftijd*, *gezondheid*, en *cognitie* verstaan wordt en wordt geprobeert de verbanden hiertussen te inventariseren aan de hand van eerder onderzoek. Verschillende, vooralsnog hypothetische, vormen van cognitieve veroudering worden beschreven: *primaire of succesvolle* veroudering, die voornamelijk wordt bepaald door leeftijds-intrinsieke factoren zoals vastgelegd in het genoom, de *gangbare* veroudering, waarbij bovenop de intrinsieke factoren niet-pathologische deficiënties kunnen bestaan, *secundaire of pathologische* veroudering, waar verouderingseffecten versterkt worden door lichamelijke aandoeningen, en *tertiaire* veroudering tenslotte, waarbij er sprake is van gesuperponeerd functieverlies als gevolg van terminale ziekte. Het grijze overgangsgebied tussen de gangbare en pathologische veroudering wordt verkend: het medisch model maakt doorgaans een scherp onderscheid tussen leeftijd-congruente achteruitgang van cognitieve functies en pathologische vormen zoals in dementie. Het theoretische model van hersenreservecapaciteit (*brain reserve capacity*, of BRC) veronderstelt dat er veeleer sprake is van een door genetische factoren en omgevingsfactoren bepaalde maximale cognitieve verwerkingscapaciteit. Volgens dit model is cognitieve veroudering een graduele overgang van normale cognitieve functie, waarin compensatie van structurele schade aan het substraat, i.c. de hersenen, nog mogelijk is, naar pathologische functie wanneer het punt wordt bereikt dat compensatiemechanismen ontoereikend worden.

Het tweede deel van dit hoofdstuk behandelt de beschikbare literatuur aan de hand waarvan de mogelijke rol van vasculaire risicofactoren in cognitieve veroudering verduidelijkt wordt. In

het verleden zijn met name een verhoogde bloeddruk (hypertensie) en lichamelijke fitheid (gemeten als aërobe activiteit, c.q. capaciteit) met wisselend resultaat onderzocht op een samenhang met cognitieve variabelen in normaal verouderende populaties. De methodologische verschillen tussen en onvolkomenheden in deze studies laten echter niet altijd een duidelijke uitspraak toe over de schadelijke, dan wel beschermende effecten van deze factoren voor de hersenfunctie.

Hoofdstuk 3 – De Maastricht Aging Study (MAAS) vormt het kader waarbinnen het onderzoek zoals beschreven in deze thesis is uitgevoerd. De rationale en methodologie van MAAS wordt in dit hoofdstuk beschreven. Het basisprogramma van MAAS wordt gevormd door een cross-sequentiële studie in bijna 2.000 personen in de leeftijd tussen 24 en 81 jaar. Deze personen werden gerecrueteerd uit een patiëntenregister van samenwerkende geacademiseerde huisartspraktijken in de regio Maastricht (Registratienet Huisartspraktijken, of RNH). De onderzoekspopulatie werd gestratificeerd naar leeftijd (12 discontinue leeftijdsklassen tussen 23 en 82 jaar bij aanvang van het onderzoek), sexe en het niveau van beroepsmatig functioneren, als index voor het premorbide functioneren. Het ligt in de bedoeling deze populatie gedurende 12 jaar in de tijd te volgen met follow-up intervallen die afhankelijk zijn van de leeftijd bij aanvang; iedere drie jaar voor personen van 49 jaar en ouder, iedere zes jaar bij personen jonger dan 49 jaar. De belangrijkste vraag in dit onderzoeksprogramma is welke factoren verantwoordelijk kunnen zijn voor de waargenomen verschillen in de wijze waarop en de mate waarin men cognitief verouderd. In het bijzonder is het onderzoek gericht op de samenhang tussen gezondheids-gerelateerde factoren, psychosociale factoren en cognitieve prestatie-maten. In dit proefschrift wordt gerapporteerd over de resultaten uit de eerste drie van in totaal vier panelstudies waaruit MAAS bestaat.

Hoofdstuk 4 – In eerder onderzoek is een verband gelegd tussen de mate waarin men lichamelijk actief is en de prestatie op cognitieve tests, vooral wanneer deze op snelheid gebaseerd zijn. Het veronderstelde mechanisme hierbij is dat als gevolg van de lichamelijke training de cerebrale zuurstofvoorziening verbetert, dan wel dat training een direct stimulerend effect heeft op hersendelen die betrokken zijn bij de sensomotoriek. Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van een studie naar de relatie tussen habituele lichamelijke activiteit en cognitief functioneren in 80 gezonde personen van 55 jaar en ouder. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een speciaal voor ouderen ontwikkelde vragenlijst, waarmee de totale lichamelijke activiteit van alledag – waaronder sport – kan worden omgerekend naar een index van het calorische verbruik als gevolg van deze activiteit. Tevens werd een vragenlijst afgenomen naar het subjectieve gezondheidswelbevinden van de deelnemers. Leeftijdseffecten werden gevonden op de cognitieve snelheidsmaten, maar niet op het verbaal geheugen. Vrouwen scoorden lager op de index voor simpele snelheid dan mannen, maar hoger op verbaal geheugen. Er werd geen direct verband gevonden tussen lichamelijke activiteit en cognitieve testprestatie. Wel bleek activiteit te interacteren met leeftijd op de twee cognitieve snelheidsmaten, en was de mate waarin men zichzelf als gezond beschouwde positief gecorreleerd aan dezelfde snelheidsmaten. Met deze laatste observatie lijkt het belang van gezondheid voor cognitieve functie opnieuw bevestigd. Het ontbreken van een verband tussen activiteit en cognitie kan samenhangen met de

relatief geringe spreiding in deze parameter en het hoge gemiddelde niveau van activiteit in deze groep. Andere mogelijke oorzaken voor het niet vinden van een verband worden besproken.

Hoofdstuk 5 – Een meer directe meting van de lichamelijke fitheid is het vaststellen van de maximale aërobe capaciteit (VO_{2-max}). Deze werd bepaald in een submaximaal fietsergometerprotocol bij 132 deelnemers aan de eerste panelstudie van MAAS, in de leeftijd tussen 24 en 76 jaar. Men nam vrijwillig deel aan dit aanvullende onderzoek, waaraan overigens ter beperking van het gezondheidsrisico alleen personen mochten meedoen zonder significante cardiovasculaire klachten of aandoeningen, of problemen met het bewegings-apparaat. Deelnemers besteedden in vergelijking met niet-deelnemers gemiddeld meer uren per week aan sportbeoefening en bleken de eigen gezondheid als beter te beoordelen. Na correctie voor de effecten van leeftijd, sexe en algemeen intelligentieniveau werd een toename van verklaarde variantie gevonden na introductie van VO_{2-max} in het regressiemodel, voor de twee snelheidsmaten die samen de cognitieve flexibiliteitsscore vormen (letter / cijfer versie van de Concept Shifting Test, en de kleur / woord interferentie kaart III van de Stroop-test). Geen verband werd aangetoond tussen geheugen en VO_{2-max} . De gevonden samenhang tussen de maten voor informatie-verwerkingsnelheid en aërobe capaciteit kan wijzen op een beschermend effect van lichamelijke fitheid op cognitie, al waren de gevonden relaties in omvang bescheiden.

Hoofdstuk 6 – Hoge bloeddruk is een belangrijke cardiovasculaire en cerebrovasculaire risicofactor. Het vaststellen van de habituele bloeddruk kent echter verschillende methodologische problemen. De uitkomst van een handmatige bloeddrukmeting met auscultatie varieert sterk binnen individuen en tussen beoordelaars. Er kan sprake zijn van een orientatiereactie die na herhaalde metingen niet verdwijnt en aanleiding geeft tot verhoogde meetwaarden, wat een gevolg kan zijn ofwel van de meting zelf ofwel van de aanwezigheid van een observator (*witte-jas-effect*). Als voorbereiding op de hoofdstukken 7 en 8, waarin het belang van de bloeddrukstatus voor cognitieve functies centraal staat, wordt in dit hoofdstuk nagegaan welke demografische factoren een invloed hebben op de habituatie van herhaald gemeten bloeddruk en wat onder gestandaardiseerde testcondities de optimale schatter is van de habituele bloeddruk. Hiertoe werd de bloeddruk bij alle 469 deelnemers aan de eerste panelstudie gedurende 20 minuten 5 maal automatisch gemeten met een oscillometrische techniek (Dinamap™), in afwezigheid van de proefleider. Habituatie van zowel de systolische als diastolische bloeddruk over 20 minuten was beduidend sterker bij oudere leeftijdsgroepen. Op groepsniveau vond geen significante daling van de bloeddruk meer plaats na 15 minuten. Hieruit kan worden afgeleid dat juist bij ouderen het belang van een rustperiode, en mogelijk ook de gewinning aan de meting zelf, voor een betrouwbare bloeddrukmeting niet moet worden onderschar. Verder werden de uitkomsten van de automatische meting vergeleken met de gemiddelde dag- en nachtbloeddruk, verkregen uit 24-uurs ambulante bloeddrukmeting bij een deelgroep van 135 personen. De relatief lage concordanties die tussen deze parameters werden gevonden (gewogen *Kappa* 0,42–0,51) wijzen erop dat ondanks standaardisatie de uitkomsten van de laboratoriummeting slechts beperkt generaliseerbaar zijn naar de gemiddelde bloeddruk-waarden in het dagelijkse leven.

Hoofdstuk 7 – In de eerste twee panelstudies ($N = 936$) werd de relatie onderzocht van habituele bloeddruk en andere vasculaire risicofactoren rookgedrag, alcoholgebruik, Queteletindex, en taille / heup-ratio, met de verschillende cognitieve uitkomstmaten. Bloeddrukstatus en de overige risicofactoren verklaarde geen additionele variantie in cognitieve prestatie, na controle voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. Dit goldt zowel voor de totale groep als voor de groep opgeschoond voor personen met cardiovasculaire aandoeningen of gebruikers van antihypertensieve medicatie ($n = 720$). Gestratificeerde analyses in 4 leeftijdsgroepen (25–35, 40–50, 55–65 en 70–80 jaar) lieten eveneens geen relaties tussen bloeddruk en cognitieve functie zien. Geconcludeerd wordt dat in deze groep personen, die in geval bestaande hypertensie doorgaans adequaat medicamenteus behandeld worden, de relatie tussen de bloeddrukstatus en cognitieve functie niet van klinische relevantie is.

Hoofdstuk 8 – Dit hoofdstuk richt zich op de relatie tussen ambulante bloeddrukwaarden (gemiddelde bloeddruk overdag en 's nachts, en het verschil hiertussen) en de drie samengestelde cognitieve uitkomstmaten in de groep personen die meededen aan de 24-uurs registratie van de bloeddruk. Het uitblijven van de fysiologische bloeddrukdaling gedurende de nacht werd hierbij als additionele vasculaire risicofactor beschouwd. Uit onderzoek bij hypertensiepatiënten is bij herhaling naar voren gekomen dat deze zogenaamde *non-dippers* vaker en meer uitgebreide eindorgaanschade te zien geven, inclusief in het brein. Zoals reeds voor de laboratoriumbloeddruk werd vastgesteld kon ook voor de ambulante gemiddelde bloeddrukwaarden geen unieke relatie met cognitieve functie worden aangetoond. Het verschil tussen zowel systolische als diastolische dag- en nachtdruk bleek echter sterk voorspellend voor de verbale geheugenfunctie, overeenkomend met 8–9% uniek verklaarde variantie in de geheugenscore: *non-dippers* presteerden duidelijk slechter dan *dippers*, ook wanneer werd gecontroleerd voor vasculaire morbiditeit en medicijngebruik. Dit kan betekenen dat afvlakking of afwezigheid van de nachtelijke bloeddrukdaling verband houdt met vrij specifieke cognitieve afwijkingen, al blijft het onderliggend mechanisme vooralsnog onopgehelderd en is replicatie van deze bevinding in een onafhankelijk cohort noodzakelijk.

Hoofdstuk 9 – Informatie over het bestaan van specifieke ziekten, zoals gediagnostiseerd door de huisarts, wordt in dit hoofdstuk in verband gebracht met de cognitieve testprestatie. Van alle deelnemers aan de eerste drie MAAS-panelstudies ($N = 1.360$) werden de gezondheidsproblemen zoals volgens strikte criteria gecodeerd op de patiëntenkaart van de huisarts op anonieme wijze gekoppeld aan de testgegevens. Het bestaan van morbiditeit welke bij minimaal 1% van de deelnemers als totaal of actief probleem bekend was, werd in verschillende regressieanalyses onderzocht op een samenhang met cognitieve functie, waarbij werd gecontroleerd voor leeftijd, sexe en het opleidingsniveau. Zowel insulineafhankelijke als niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus was sterk voorspellend voor een lagere prestatie op alle onderzochte cognitieve deelfuncties: de sterkte van dit verband was in sommige modellen vergelijkbaar met het behoren tot een 20 jaar oudere leeftijdsgroep. Verder hing chronische bronchitis negatief samen met simpele en complexe cognitieve snelheid, en kon ouderdoms-slechthorendheid in verband worden gebracht met een slechtere geheugen-prestatie. Opmerke-

lijk was dat behalve diabetes de overige vasculaire aandoeningen zoals hypertensie en coronairlijden geen bijdrage leverden aan de verschillende regressiemodellen.

Hoofdstuk 10 – In dit hoofdstuk worden een aantal methodologische uitgangspunten van de beschreven studies nader toelicht. Betoogd wordt dat leeftijd *op zichzelf* geen verklaring kan bieden voor leeftijd-gerelateerde cognitieve achteruitgang. Veeleer moet worden gezocht naar factoren (*mediatoren*) die een deel van de samenhang tussen leeftijd en cognitieve functie kunnen verklaren. Wanneer de afzonderlijke bevindingen uit de verschillende beschreven studies worden samengebracht blijkt dat een verband tussen leeftijd en vasculaire factor enerzijds, en tussen cognitieve prestatie en vasculaire factor anderzijds niet zonder meer betekent dat de betreffende factor een mediërende rol speelt in de relatie tussen leeftijd en cognitie. Er wordt geconcludeerd dat een potentiële mediator altijd ook variantie in cognitieve prestatie moet kunnen verklaren, onafhankelijk van de factor leeftijd.

Er wordt ingegaan op het belang van deze studies voor verder onderzoek. Voorlopig zijn alle resultaten uit MAAS van cross-sectionele aard. De vraag naar causaliteit zal in de longitudinale fase van MAAS aan de orde komen.