

# Dementia and depression

Citation for published version (APA):

van Gennip, A. C. E. (2024). *Dementia and depression: risk factors and microvascular mechanisms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20241010ag>

## Document status and date:

Published: 01/01/2024

## DOI:

[10.26481/dis.20241010ag](https://doi.org/10.26481/dis.20241010ag)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Addendum

**Nederlandse samenvatting**



## Dementie en depressie: risicofactoren en microvasculaire mechanismen

Dementie en ouderdomsdepressie zijn ernstige hersenziektes. De gevolgen van deze ziektes voor de patiënt en hun naasten zijn ingrijpend. Ongeveer één op de vijf mensen wordt tijdens het leven getroffen door dementie of depressie. Door groei en veroudering van de bevolking zal het aantal mensen met één van deze ziektes de komende jaren verder toenemen. Er zijn weinig behandelingen die dementie of ouderdomsdepressie kunnen genezen. Voor deze ziektes geldt: voorkomen is beter dan genezen.

Tot op de dag van vandaag kunnen we dementie en depressie niet goed voorkomen. Dit komt omdat we de oorzaken van deze ziektes nog niet voldoende begrijpen. Mensen met dementie hebben regelmatig tegelijkertijd een depressie. Mensen met een depressie ontwikkelen vaker ook dementie. Dit doet vermoeden dat dementie en depressie gedeeltelijk dezelfde oorzaken hebben. Met een beter inzicht in deze oorzaken hopen we aangrijpingspunten te vinden voor nieuwe behandelingen die helpen om dementie en depressie beter te voorkomen.

In dit proefschrift bestuderen we twee mogelijk oorzaken. In deel I bestuderen we verschillende risicofactoren, en in deel II een specifiek mechanisme, namelijk een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen. De kleinste bloedvaatjes in het lichaam vormen de microcirculatie. Deze mechanismen noemen we daarom microvasculaire mechanismen.

In dit hoofdstuk bespreek ik onze onderzoeksmethoden en daarna de belangrijkste bevindingen.

### Onderzoeksmethoden

#### Bevolkingsonderzoeken

We hebben gebruik gemaakt van bevolkingsonderzoeken uit het Verenigd Koninkrijk, Nederland, de Verenigde Staten en IJsland. In deze studies worden grote groepen mensen uitgebreid in kaart gebracht, en vervolgens gedurende lange tijd geobserveerd.

## Risicofactoren

Risicofactoren verhogen de kans op ziekte. In dit proefschrift hebben we 7 risicofactoren geselecteerd die ervoor zorgen dat mensen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van dementie en depressie. Deze risicofactoren zijn: 1) verhoogde suikerspiegels in het bloed, 2) hoge bloeddruk, 3) eiwit in de urine, 4) roken, 5) overgewicht, 6) weinig beweging en 7) ongezonde voeding. Deze 7 risicofactoren zijn met medicijnen en leefstijlveranderingen te beïnvloeden.

## Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes

Het meten van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen zelf is lastig. Scans die de kleinste bloedvaatjes in de hersenen in beeld brengen zijn duur en belastend voor studiedeelnemers. Daardoor zijn ze nog niet geschikt voor studies in grote groepen mensen. Via de pupil kunnen we de bloedvaatjes in de zenuwlaag van het oog wel makkelijker bestuderen. We kunnen onder andere de diameter van deze bloedvaatjes meten. Veranderingen in die diameter duiden op een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes. De kleinste bloedvaatjes in het oog lijken erg op de kleinste bloedvaatjes in de hersenen. Vanwege deze gelijkenissen kunnen de kleinste bloedvaatjes in het oog gebruikt worden als maat van de werking van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen.

## Belangrijkste bevindingen

### Deel I: Dementie en depressie: risicofactoren

Bij het bestuderen van risicofactoren hebben we ons specifiek gericht op twee groepen mensen. Allereest mensen met hart- en vaatziekten, zoals mensen met een hartinfarct, beroerte of hartfalen, en daarnaast mensen met type 2 diabetes. Mensen met deze ziektes ontwikkelen op latere leeftijd vaker dementie of depressie dan mensen zonder hart- en vaatziekten of type 2 diabetes. Voor hen is het voorkomen van dementie en depressie dus extra belangrijk.

Mensen met hart- en vaatziekten of type 2 diabetes worden strikt behandeld. We streven naar controle van hun bloedsuikerspiegels, bloeddruk en eiwit in de urine en stimuleren een gezonde leefstijl, zoals niet roken, een gezond gewicht, voldoende bewegen en een gezond dieet. Deze aanpak verlaagt de kans op vroegtijdig overlijden en is daarom onderdeel van de behandelingsprotocollen voor mensen met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes. Of deze aanpak ook invloed heeft op de kans op

dementie en depressie hebben we in deel I van dit proefschrift bestudeerd. We hadden twee belangrijke bevindingen:

- la. Bij mensen met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes lijkt strikte controle van risicofactoren bij te dragen aan het verlagen van hun kans op dementie en depressie.
- lb. Hart- en vaatziekten gaan gepaard met een verhoogde kans op dementie, vooral als hart- en vaatziekten al aanwezig zijn op middelbare leeftijd.

*Bevinding la: Bij mensen met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes lijkt strikte controle van risicofactoren bij te dragen aan het verlagen van hun kans op dementie en depressie*

In *hoofdstuk 2* zagen we dat een gezonde leefstijl bij mensen met hart- en vaatziekten gepaard gaat met een verlaagde kans op dementie. De resultaten van *hoofdstuk 3 en 4* lieten zien dat zulke verbanden ook gelden voor mensen met type 2 diabetes. In *hoofdstuk 3* zagen we dat de verhoogde kans op dementie bij mensen met type 2 diabetes stapsgewijs afneemt naarmate meer risicofactoren binnen de streefwaarden waren. We spreken van risicofactoren binnen de streefwaarden wanneer de 7 geselecteerde risicofactoren aan gezonde waarden voldeden. Er is dan bijvoorbeeld sprake van een gezonde bloeddruk of een gezond gewicht. In *hoofdstuk 4* zagen we dezelfde resultaten voor de kans op depressie. De verhoogde kans op depressie bij mensen met type 2 diabetes nam stapsgewijs af naarmate meer risicofactoren binnen de streefwaarden waren. Deze bevindingen kunnen erop wijzen dat strikte behandeling van risicofactoren belangrijk kan zijn voor het voorkomen van dementie en depressie bij mensen met hart- en vaatziekten of type 2 diabetes.

*Bevinding lb: Hart- en vaatziekten verhogen de kans op dementie, vooral als ze al optreden op middelbare leeftijd*

In *hoofdstuk 2* bestudeerden we in hoeverre de leeftijd waarop mensen hart- en vaatziekten ontwikkelen invloed heeft op hun kans op dementie. De resultaten lieten zien dat mensen die op jonge leeftijd al hart- en vaatziekten hadden vaker dementie ontwikkelden dan leeftijdsgenoten zonder hart- en vaatziekten. Mensen die pas op latere leeftijd hart- en vaatziekten kregen hadden geen verhoogde kans op dementie. Dit kan erop wijzen dat het voorkomen van hart- en vaatziekten met name op jonge leeftijd belangrijk is om de kans op dementie op latere leeftijd zo klein mogelijk te maken.

## Deel II: Dementie en depressie: verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes

De hersenen zijn afhankelijk van gezonde kleine bloedvaatjes om optimaal te kunnen functioneren. Belangrijke hersenfuncties zijn het efficiënt opslaan en oproepen van alle informatie in het geheugen en het reguleren van emoties. Met het ouder worden en onder invloed van hart- en vaatziekten en type 2 diabetes wordt de werking van de kleinste bloedvaatjes slechter. Dit kan leiden tot verstoringen in de bloeddorstrooming van de hersenen en tot plaatselijk zuurstoftekort. Uiteindelijk kunnen de hersenen hierdoor minder goed functioneren en zou dementie of depressie kunnen ontstaan. Direct bewijs voor dit mechanisme ontbreekt nog. In deel II van dit proefschrift onderzochten we daarom het verband tussen de werking van de kleinste bloedvaatjes en de kans op dementie en depressie. We hadden drie belangrijke bevindingen:

- Ila. Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog gaat gepaard met een verhoogde kans op depressieve klachten.
- Ilb. Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog gaat niet gepaard met een verminderde hersenconnectiviteit.
- Ilc. Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes bij dementie kan mogelijk gedetecteerd worden door eiwitten in het bloed.

*Bevinding Ila: Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog gaat gepaard met een verhoogde kans op depressieve klachten*

De resultaten van *hoofdstuk 5 en 6* lieten zien dat veranderingen in de diameter van de bloedvaatjes in het oog gepaard gaan met een verhoogde kans op depressieve klachten. Deze bevindingen kunnen erop wijzen dat een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen belangrijk is in het ontstaan van depressie. Die kleinste bloedvaatjes vormen daarmee mogelijk een nieuw aangrijpingspunt voor behandelingen gericht op het voorkomen van depressie. Vervolgonderzoek moet gaan uitwijzen of het mogelijk is de werking van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen te verbeteren, bijvoorbeeld met leefstijlveranderingen en medicijnen. Daarna moet onderzocht worden of zulke behandelingen inderdaad bijdragen aan het voorkomen van depressie.

Er zijn aanwijzingen dat mensen met een depressie veroorzaakt door een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes een specifieke vorm van depressie hebben, een zogenaamde vasculaire depressie. Een vasculaire depressie zou gekenmerkt worden door een ongunstiger patroon van depressieve klachten. Zo zouden depressieve klachten bij deze vorm vaak langer aanhouden. Het verband tussen een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes en deze patronen van depressieve klachten was

echter nog niet eerder onderzocht. In *hoofdstuk 6* zagen we dat veranderingen in de diameter van de bloedvaatjes in het oog inderdaad vaker gepaard gingen met een ongunstig patroon van depressieve klachten. Dit ongunstige patroon bestond uit een meer chronisch beloop van depressieve klachten. Het is belangrijk om onze kennis over vasculaire depressie verder uit te breiden. Met die kennis kunnen mensen met vasculaire depressie in de toekomst gemakkelijker worden herkend en gerichter worden behandeld.

*Bevinding IIb: Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog gaat niet gepaard met een verminderde hersenconnectiviteit*

Na *bevinding IIa* is het belangrijk om te bestuderen hoe een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in de hersenen leidt tot dementie en depressie. Het is mogelijk dat een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes leidt tot beschadiging van de verbindingen tussen hersengebieden. Als gevolg daarvan kunnen hersengebieden minder goed met elkaar communiceren. Dit noemen we verminderde hersenconnectiviteit. De resultaten van *hoofdstuk 7* ondersteunen dit vermoeden echter niet. We vonden geen verband tussen een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog en hersenconnectiviteit. Dit kan betekenen dat een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes niet leidt tot verminderde hersenconnectiviteit. Een andere mogelijkheid is dat het meten van de werking van de kleinste bloedvaatjes in het oog toch niet nauwkeurig genoeg is om verbanden met subtiele veranderingen in hersenconnectiviteit te detecteren. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of deze verbanden met geavanceerde hersenscans wel kunnen worden aangetoond.

*Bevinding IIc: Verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes bij dementie kan mogelijk gedetecteerd worden door eiwitten in het bloed*

Bloedtesten waarbij eiwitten worden gemeten lijken veelbelovend als het gaat om het vroegtijdig vaststellen van dementie. Of deze eiwitten ook een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes kunnen detecteren is nog onduidelijk. Dit is belangrijk want als dat zo is kunnen deze bloedtesten helpen om mensen te selecteren die baat hebben bij specifieke behandelingen gericht tegen een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes. In *hoofdstuk 8* bestudeerden we drie eiwitten die in het bloed gemeten kunnen worden. Deze drie eiwitten heten: neurofilament light, glial fibrillary acidic protein en total tau. Allereest zagen we dat een hogere bloedwaarde van het eiwit neurofilament light gepaard ging met een verhoogde kans op dementie. Daarnaast bleek een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes belangrijk te zijn in dit verband. Dit kan erop wijzen dat bloedwaarden van neurofilament light de

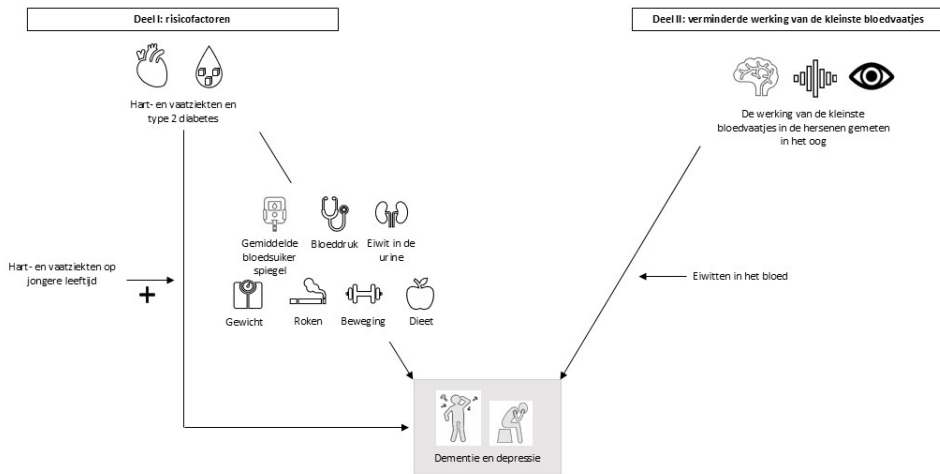


bijdrage van een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes aan het ontstaan van dementie kunnen detecteren. De gevonden effecten waren klein. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of bloedwaarden van neurofilament light daadwerkelijk een relevante bijdrage kunnen leveren aan het selecteren van mensen met een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes.

## Conclusie

In figuur A.1 zijn de belangrijkste bevindingen schematisch weergegeven. Dit proefschrift laat zien dat risicofactoren en een verminderde werking van de kleinste bloedvaatjes belangrijk lijken te zijn in het ontstaan van dementie en depressie. Onze bevindingen zijn gebaseerd op observationeel onderzoek en niet op interventiestudies. Dat houdt in dat we mensen enkel hebben geobserveerd zonder ze specifieke behandelingen te geven. Dit beperkt de bewijskracht enigszins, omdat we hierdoor niet met zekerheid kunnen stellen dat de gevonden verbanden oorzakelijk van aard zijn. Desalniettemin, brengt dit proefschrift ons dichterbij het uiteindelijke doel: het voorkomen van dementie en depressie. Drie aangrijpingspunten voor het voorkomen van dementie en depressie lijken belangrijk:

- I. Bij mensen met hart- en vaatziekten en type 2 diabetes lijkt strikte controle van risicofactoren bij te dragen aan het voorkomen van dementie en depressie.
- II. Het voorkomen van hart- en vaatziekten zo vroeg mogelijk in het leven lijkt bij te dragen aan het voorkomen van dementie.
- III. De kleinste bloedvaatjes in de hersenen zijn een mogelijk aangrijpingspunt voor nieuwe behandelingen die kunnen bijdragen aan het voorkomen van dementie en depressie.



**Figuur A.1** Schematische weergave van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift.