

# Serummarkers in relatie tot cognitieve functies bij ouderen

## Citation for published version (APA):

Teunissen, C. E., van Boxtel, M. P. J., Bosma, H., Jolles, J., Lutjohann, D., von Bergmann, K., Wauters, A., Bosmans, E., Maes, M., Delanghe, J., de Bruijn, C., Steinbusch, H. W. M., Blom, H. J., & de Vente, J. (2003). Serummarkers in relatie tot cognitieve functies bij ouderen: Resultaten van de Maastricht Aging Study (MAAS). *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 34(1), 6-12.

## Document status and date:

Published: 01/01/2003

## 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.

# Serummarkers in relatie tot cognitieve functies bij ouderen

## Resultaten van de Maastricht Aging Study (MAAS)

C.E. Teunissen, M.P.J. van Boxtel, H. Bosma, J. Jolles, D. Lütjohann, K. von Bergmann, A. Wauters, E. Bosmans, M. Maes, J. Delanghe, C. De Bruijn, H.W.M. Steinbusch, H.J. Blom, J. de Vente

### Samenvatting

Er is nog weinig bekend over biochemische veranderingen tijdens cognitieve achteruitgang bij gangbare veroudering. Biologische markerstoffen in lichaamsvloeistoffen, zoals het bloed, zouden daar inzicht in kunnen geven. In onze studies hebben wij de serumconcentraties van verschillende markers gecorreleerd aan het cognitief functioneren van verouderende personen van verschillende leeftijden (gemiddelde leeftijd 57 jaar, SD 11, n=93), over een periode van zes jaar. De markers waren gerelateerd aan mechanismen die bij de ziekte van Alzheimer betrokken zijn, zoals ontstekingsreacties, cholesterol- en homocysteinemetabolisme. De cognitieve prestaties bestreken domeinen als leren en geheugen (onmiddellijke en uitgestelde herinnering van de 15-woorden taak), concentratie (Letter-Digit Coding test) en aspecten van cognitieve verwerkingssnelheid (Stroop test). De concentraties van haptoglobine, homocysteïne, lathosterol en lanosterol gemeten bij aanvang correleerden negatief met de cognitieve prestaties op de Stroop-test over de gehele follow-up periode van zes jaar.

De concentraties van alle bovengenoemde stoffen, plus C-reactief proteïne, correleerden ook negatief met de prestaties op de 15-woordentaak over de gehele periode van zes jaar. Samenvattend, het blijkt dat serum markerstoffen voor ontsteking, homocysteïne- en cholesterolmetabolisme niet alleen gerelateerd zijn aan de ziekte van Alzheimer, maar ook aan cognitieve prestaties in de verouderende populatie.

**Summary: Serum markers in relation to cognitive functioning in an aging population: results of the Maastricht Aging Study (MAAS).** Little is known of the biochemical processes of cognitive decline during 'healthy' aging. Biological markers in body fluids, such as blood, could provide insight in those processes. In the present studies serum concentrations of different markers have been correlated to cognitive functioning of cognitively healthy aging individuals over a period of six years (mean age 57 years, SD 11, n=93). Markers were related to mechanisms known to be involved in Alzheimer's disease, including inflammation, cholesterol homeostasis and homocysteine homeostasis. Domains of cognitive function addressed were cognitive speed (Letter-Digit Coding test), attention and information processing (Stroop test), and memory (Word Learning test: Total Words and Delayed Recall). Baseline concentrations of haptoglobine, homocysteïne, lathosterol and lanosterol were negatively correlated with cognitive functioning on the Stroop test over the whole follow-up period of six years. Concentrations of all markers, i.e. haptoglobine, C-reactive protein, homocysteïne, lathosterol and lanosterol, were also negatively correlated with functioning on the Word Learning test (Delayed Recall and for some markers also with the Total Words) over the whole six-years follow-up period. In conclusion, concentrations of serum markers related to inflammation, homocysteïne and cholesterol homeostasis are not only associated with Alzheimer's disease, but also with cognitive functioning in the cognitively healthy aging population.

\*<sup>+</sup> Dr.ir. C.E. Teunissen, \*dr. M.P.J. van Boxtel, \*dr. H. Bosma, \*prof. J. Jolles, <sup>a</sup>dr. D. Lütjohann, <sup>a</sup>prof. K. von Bergmann, <sup>b</sup>dr. A. Wauters, <sup>c</sup>dr. E. Bosmans, \*prof. M. Maes, <sup>d</sup>prof. J. Delanghe, \*prof. C. De Bruijn, \*prof. H.W.M. Steinbusch, <sup>e</sup>dr. H.J. Blom, \*dr. J. de Vente

\* European Graduate School of Neuroscience (Euron), Universiteit Maastricht, Vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie.

+ Afdeling Moleculaire Celbiologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>a</sup> Klinische Farmakologie, Universität Bonn, Duitsland.

<sup>b</sup> AZ Middelheim, Antwerpen, België

<sup>c</sup> Diamed Eurogen S.A., Tessenderlo, België.

<sup>d</sup> Laboratorium voor Klinische Chemie, Universitair Ziekenhuis Gent, België

<sup>e</sup> Laboratorium voor Kindergeneeskunde en Neurologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Onderzoeksverslag, bewerking van een deel<sup>21,23</sup> van het proefschrift *Towards an in vitro diagnosis for neurodegeneration*; promotie: 30 november 2001, Universiteit Maastricht; promotores: prof.dr. H.W.M. Steinbusch en prof.dr. C. de Bruijn.

### Correspondentie:

Charlotte Teunissen, Afdeling Moleculaire Celbiologie, VU Medisch Centrum, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, Tel: 020-4448076, Fax: 020-4448081. E-mail: c.teunissen.cell@med.vu.nl

Tijdschr Gerontol Geriatr 2003;34:6-12

Trefwoorden: serummarkers, cognitieve veroudering, ontsteking, cholesterol, homocysteïne.

### Inleiding

Cognitieve achteruitgang is een onvermijdelijk aspect van normale veroudering. Tijdens veroudering is er sprake van grote toename van subjectieve klachten



over vergeetachtigheid,<sup>1</sup> terwijl objectief onderzoek laat zien dat de prestaties achteruitgaan op verschillende cognitieve domeinen, zoals geheugen, executieve controlefuncties en concentratie.<sup>2,3</sup> Gebleken is dat sommige ouderen sneller achteruit gaan dan andere. Er zijn diverse factoren bekend die van invloed kunnen zijn op, of zelfs een risicofactor kunnen vormen voor cognitieve achteruitgang. Hieronder vallen onder andere leeftijd, opleiding,<sup>4</sup> fysieke fitheid,<sup>5</sup> geslacht, chronisch verhoogde bloeddruk<sup>6</sup> of het apolipoproteïne E4 genotype.<sup>7,8</sup> Inzicht in biologische factoren die van invloed zijn op cognitieve achteruitgang is van belang om biomarkers te identificeren die kunnen voorspellen welke individuen succesvol cognitief zullen verouderen en welke niet.

Op dit moment zijn er bijna geen biochemische markers in serum voorhanden die gerelateerd zijn aan het cognitieve verouderingsproces. Een mogelijke oorzaak hiervoor is de aanwezigheid van de bloed-hersenbarrière, waardoor slechts een beperkt aantal stoffen uitgewisseld kan worden. Een andere oorzaak kan zijn dat er ook nauwelijks markers in bloed voorhanden zijn waarvan de concentraties een afspiegeling zijn van de cognitieve achteruitgang bij aandoeningen als dementie.<sup>9</sup> Er zijn wel verschillende studies die een verandering laten zien in bepaalde serumcomponenten bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, zoals wij in een recent review hebben samengevat.<sup>9</sup> Zo is aangetoond dat de ontstekingsmarkers  $\alpha$ 1-antichymotrypsine of interleukine-6 in verhoogde concentraties voorkomen in serum van patiënten met de ziekte van Alzheimer, wat echter niet door andere studies bevestigd kon worden.<sup>10-13</sup> Daarnaast is aangetoond dat de hersenspecifieke cholesterolmetaboliet 24S-hydroxycholesterol correleert met geheugenachteruitgang bij de ziekte van Alzheimer.<sup>14,15</sup> Tevens is aangetoond dat een verhoogd homocysteïneniveau een risicofactor is voor dementie.<sup>16</sup>

De bovengenoemde stoffen zijn gerelateerd aan verschillende mechanismen waarvan vermoed wordt dat ze een rol spelen bij de ziekte van Alzheimer, zoals ontsteking, cholesterol- en homocysteïnebalans.<sup>9</sup> Het is nog niet duidelijk of dezelfde mechanismen betrokken zijn bij cognitieve achteruitgang tijdens gangbare veroudering. 19-50% van mensen met lichte cognitieve achteruitgang (Mild Cognitive Impairment) ontwikkelt uiteindelijk Alzheimer.<sup>17</sup> Mogelijk zijn dezelfde mechanismen als bij deze ziekte betrokken bij gangbare cognitieve achteruitgang, want verschillende biologische componenten die geassocieerd zijn met de ziekte zijn ook op één of andere manier geassocieerd met cognitief functioneren in ouderen. Bijvoorbeeld, de bekende risicofactor voor Alzheimer, het apolipoproteïne E4 allel,<sup>18</sup> is ook negatief geassocieerd met cognitieve prestaties in ouderen.<sup>8</sup> Daarnaast is aangetoond dat een verhoogde serum- en plasmaconcentratie van homocysteïne, wat een

risicofactor is voor dementie,<sup>16</sup> correleert met bepaalde aspecten van cognitie in de verouderende populatie.<sup>19</sup>

De vraag die in ons onderzoek centraal heeft gestaan was of serummarkerstoffen die gerelateerd zijn aan de pathofysiologische mechanismen van de ziekte van Alzheimer indicatief zouden kunnen zijn voor cognitieve achteruitgang bij ouderen. Wij hebben het bloed van een verouderende populatie onderzocht op de concentraties van markerstoffen voor ontstekingsreacties, cholesterol- en homocysteïnemetabolisme. De uitkomsten hebben we gecorreleerd met de specifieke cognitieve prestaties van de proefpersonen, en wel door de bloedwaarden op het moment van de basismeting te correleren aan de uitkomsten op de cognitieve tests van elk individu over een periode van zes jaar. De studie werd uitgevoerd als onderdeel van de Maastricht Aging Study (MAAS), een langlopend longitudinaal onderzoek naar determinanten voor cognitieve achteruitgang in de verouderende populatie.<sup>20</sup> In dit artikel zullen de belangrijkste resultaten besproken worden. Voor meer details wordt verwezen naar de oorspronkelijke publicaties.<sup>21-23</sup>

## Methoden

### Onderzoeksgroep

Deelnemers aan dit onderzoek waren afkomstig uit de MAAS-studie. De onderzoeksgroep bestond uit een gestratificeerde steekproef betrokken uit het Registratienet Huisartspraktijken (RNH); een onderzoeksdatabase van samenwerkende huisartspraktijken in de regio Zuid-Limburg welke basale gezondheidsinformatie bevat van alle ingeschreven patiënten (Metsemaker, Höppener, Knoltnerus, Kocken & Limonard, *Br J Gen Pract* 1992). Exclusiecriteria waren: klinische evidentie van aandoeningen die de cognitieve prestatie kunnen beïnvloeden, zoals cerebrovasculaire aandoeningen, chronische neurologische aandoeningen (zoals dementie, epilepsie of de ziekte van Parkinson), mentale retardatie of psychoactieve medicatie. De steekproef was gestratificeerd naar leeftijd (12 groepen: 25  $\pm$  1 jaar, 30  $\pm$  1 jaar, 35  $\pm$  1 jaar,.....80  $\pm$  1 jaar), geslacht en twee niveaus van beroepsmatig functioneren.<sup>20</sup> In totaal zijn tussen 1993 en 1995 1.823 mensen medisch en neuropsychologisch onderzocht in de baselinemeting. De groep was verdeeld over vier panels van ongeveer 450 personen. Personen die aan het begin van de studie 50 jaar of ouder waren zijn om de drie jaar getest, personen onder de 50 jaar om de zes jaar. Een bloedmonster werd afgenomen aan het begin van de studie (baseline), afgedraaid, en het serum werd bewaard bij -80°C. Aan het eind van 1999 waren cognitieve data verzameld van 144 personen die drie keer getest waren over zes jaar, dus uit het eerste panel. Bijbehorende bloedmonsters waren beschikbaar van 93 personen. Het ontbreken van een complete set van serummonsters werd veroorzaakt door logistieke

problemen. De leeftijd van de 93 personen op de baselinemeting was 57 (SD =11) en er waren 55 mannen en 37 vrouwen. De studie is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Schriftelijke informed consent werd verkregen van alle deelnemers.

### Cognitieve prestaties

De belangrijkste cognitieve functies werden getest volgens het MAAS-protocol, zoals elders uitvoerig is beschreven.<sup>20,24</sup> De nadruk in de gebruikte tests lag op leren en geheugen, concentratie, en aspecten van cognitieve verwerkingssnelheid.

**15-Woordentaak:** in deze test wordt de vaardigheid om nieuwe informatie te verwerken en op te slaan geëvalueerd. Vijftien eenlettergrepige woorden worden gepresenteerd en de persoon moet de onthouden woorden opnoemen aan het eind van de test. De test wordt vijf keer herhaald met dezelfde woorden, in dezelfde volgorde. Het totaal aantal onthouden woorden over de vijf trials wordt vastgelegd (onmiddellijke herinnering: WLTTOT). Na 20 minuten wordt nogmaals gevraagd de 15 woorden op te noemen en dit aantal wordt ook geregistreerd (uitgestelde herinnering: Delayed Recall). Een hogere score op deze maten is een indicatie voor relatief beter cognitief functioneren.

**Letter-Digit Coding Test (LDCT):** Deze test meet de algemene informatieverwerkingssnelheid. De persoon moet getallen invullen bij een reeks van letters waarvan de sleutel boven aan het paper is weergegeven. Het totaal aantal juist ingevulde getallen in 90 seconden wordt geregistreerd.

**Stroop kleur-woord test (Stroop):** Deze test meet perceptuele interferentie en bestaat uit 3 subtests. Bij elke test wordt een kaart aangeboden welke uit 10 rijen en 10 kolommen met kleurwoorden of gekleurde vlakken bestaat. Eerst wordt de snelheid waarmee kleurnamen gelezen worden gemeten, daarna de snelheid waarmee de kleur van gekleurde vlakken benoemd kan worden. Ten slotte staan er kleurnamen op de kaart, die niet overeenkomen met de inkt waarmee ze afgedrukt staan. De benodigde tijd voor het lezen van alle kleurnamen van de inkt wordt geregistreerd. Hoe korter de tijd, dus hoe lager de score, hoe beter de cognitieve prestaties op deze test. Alleen de uitkomst op de laatste subtest is gebruikt in de beschreven studies.

### Serummarkers

De serummarkerconcentraties werden bepaald met behulp van nephelometrie (haptoglobine), Elisa's (C-reactief proteïne (CRP), vitamine B12 en foliumzuur), HPLC-methoden (homocysteïne) en gaschromatografie/massa spectrometrie (cholesterol precursors).<sup>21-23</sup>

### Statistiek

Allereerst is er regressieanalyse uitgevoerd met de

cognitieve testcores op baseline als de afhankelijke variabelen, en de serummarkerconcentraties op baseline als de onafhankelijke variabelen. Deze analyses werden gecontroleerd voor leeftijd, geslacht en opleiding. Daarna hebben we voor de markers die een significante relatie met meerdere cognitieve tests hadden Multi-Level Herhaalde Metingen uitgevoerd (MLN).<sup>25</sup> In deze analyses zijn de baseline serummarkers gerelateerd aan de cognitieve scores tijdens de baselinemeting en de twee follow-ups. MLN houdt rekening met missende observaties en gebruikt alle observaties van elke persoon (in ons geval dus 1, 2 of 3). MLN maakt het mogelijk om te kijken (1) of er variatie is tussen individuen in de gemiddelde cognitieve scores tijdens de hele follow-up, (2) of er voldoende variatie is tussen individuen in de longitudinale cognitieve veranderingen en (3) of deze interindividuele verschillen gerelateerd zijn aan de serummarkers. De meest invloedrijke waarden van de cognitieve testcores of serumanalyses zijn geïdentificeerd met behulp van de Cook's afstanden en residuenanalyse (Studentized Residues analysis). De regressiecoëfficiënten (b) met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn weergegeven. De statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS versie 10.0.

### Resultaten

#### Cross-sectionele analyse

In tabel 1 staan de gemiddelde serumconcentraties van de markers in deze studie en de resultaten van de regressieanalyses weergegeven. De concentraties van de cholesterolprecursors lanosterol en lathosterol staan uitgedrukt als ratio van de sterol op totaal cholesterol (R\_Sterol). De gemiddelde waarden van de serummarkers kwamen overeen met gemiddelde waarden voor ouderen in eerdere studies van onze laboratoria en met referentiewaarden in de literatuur. Het bleek dat haptoglobine positief correleert met de prestaties op de Stroop-test en negatief met de scores op de Delayed Recall test. De haptoglobineconcentraties zijn sterk afhankelijk van het haptoglobinefenotype, maar ook na correctie voor het fenotype waren de haptoglobineconcentraties gecorreleerd aan de prestaties op de Stroop- en de Delayed Recall test. Ook de CRP-concentraties correleerden positief met de prestaties op de Stroop-test en negatief met de prestaties op Delayed Recall. Deze resultaten laten zien dat de cognitieve prestaties relatief beter zijn bij lagere concentraties van de ontstekingsmarkers haptoglobine en CRP.

We vonden geen correlatie tussen de serum totale cholesterolconcentraties en de cognitieve testcores. De R\_Lanosterol correleerde positief met de Stroop-test scores. Een negatief verband werd gevonden tussen de cholesterolprecursors R\_Lathosterol en R\_Lanosterol, en zowel de WLTTOT als de Delayed Recall. Deze resultaten suggereren dat de cognitieve prestaties relatief beter zijn bij lagere concentraties



van deze markers voor de cholesterolsynthese.

De homocysteïneconcentraties lieten ook een negatieve correlatie zien met de prestaties op de WLTTOT en Delayed Recall. Deze data geven aan dat de bestudeerde cognitieve prestaties relatief beter zijn bij lagere concentraties van homocysteïne. Voor foliumzuur was er alleen een positief verband met de scores op Delayed Recall en voor vitamine B12 vonden we geen correlatie met de scores op de cognitieve tests.

### Longitudinale analyse

In tabel 2 staan de resultaten weergegeven van de Multi-Level Herhaalde Metingen. Binnen de onderzoeksgroep bleken er geen verschillen te zijn tussen de personen in de mate van cognitieve achteruitgang. Met andere woorden: er was cognitieve achteruitgang, maar wie cognitief slecht scoorde aan het begin van de studie, ging niet in de loop van de tijd significant sneller, of juist langzamer achteruit dan iemand met een relatief goede cognitieve achteruitgang aan het begin van de studie. Door het gebrek aan variatie in achteruitgang kon er geen relatie tussen serummarkerconcentraties en verandering in cognitieve prestaties bepaald worden. Wel bleek er voldoende variatie tussen gemiddelde cognitieve

scores gedurende de gehele follow-up te zijn. De serummarkers zijn vervolgens gerelateerd aan deze variatie. De data laten zien dat de concentraties van haptoglobine (gecontroleerd voor fenotype) op baseline negatief correleerden met cognitieve prestaties op de Stroop-test en Delayed Recall gemeten over de gehele periode van zes jaar. Voor CRP vonden we een negatieve correlatie met de prestaties op de Delayed Recall over de gehele follow-up periode. Dus, hoe hoger de haptoglobine of CRP-concentratie op de baselinemeting, hoe slechter een aantal aspecten van de cognitieve prestaties over de gehele periode van zes jaar. Er werd geen correlatie tussen haptoglobine of CRP en de scores op de LDCT waargenomen.

De cholesterolprecursors R\_Lanosterol en R\_Lathosterol lieten een positieve correlatie zien met de scores op de Stroop-test, en een negatieve correlatie met de WLTTOT en Delayed Recall-scores over de gehele follow-up periode van zes jaar. Voor R\_Lathosterol vonden we ook een negatief verband met de uitkomsten op de LDCT. Dit betekent dat wanneer deze stoffen uit de cholesterolsynthese hoog waren op baseline, de cognitieve prestaties constant relatief slechter waren over de gehele periode van zes jaar.

Tabel 1. Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënten met 95% betrouwbaarheidsinterval voor serummarkers op de baselinemeting in een model met vier verschillende cognitieve uitkomstmaten. De modellen zijn gecontroleerd voor leeftijd, geslacht en opleiding. (Unstandardised regression coefficients with 95% reliability interval for serum markers at base-line in a model for four different cognitive functioning measures. Models controlling for age, sex and education).

| Mechanisme              | Serummarker                      | Aantal personen | Gemiddelde waarde op baseline       | Stroop                     | LDCT                     | WLTTOT                     | Delayed Recall             |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ontstekingsreactie      | Haptoglobine concentratie (g/L)  | 92              | 1,21 ± 0,48<br>(0,08 - 3,41)        | 11,19 *<br>(0,75 - 21,64)  | -1,73<br>(-5,53 - 2,06)  | -1,51<br>(-5,28 - 2,25)    | -1,29 *<br>(-2,52 - -0,58) |
|                         | Haptoglobine fenotype            | 92              |                                     | 8,16 *<br>(0,93 - 15,38)   | -1,14<br>(-3,72 - 1,45)  | 0,33<br>(-2,90 - 2,24)     | -0,56<br>(-1,41 - 0,29)    |
|                         | Haptoglobine <sup>a</sup>        | 92              |                                     | 13,97 **<br>(3,73 - 24,22) | -2,08<br>(-5,93 - 1,77)  | -1,65<br>(-5,48 - 2,19)    | -1,47 *<br>(-2,71 - -0,24) |
|                         | CRP (mg/L)                       | 88              | 2,36 <sup>b</sup><br>(0,50 - 27,88) | 0,76 *<br>(0,02 - 1,49)    | -0,06<br>(-0,33 - 0,21)  | -0,11<br>(-0,38 - 0,15)    | -0,10 *<br>(-0,18 - -0,01) |
| Cholesterol homeostase  | Cholesterol (mg/dL)              | 92              | 155 <sup>b</sup><br>(122 - 185)     | -0,05<br>(-0,16 - 0,06)    | 0,02<br>(-0,02 - 0,06)   | 0,03<br>(-0,01 - 0,06)     | 0,01<br>(-0,01 - 0,02)     |
|                         | R_Lathosterol (µg/mg)            | 92              | 1,13 <sup>b</sup><br>(0,87 - 1,63)  | 6715<br>(-1017 - 14448)    | -2439<br>(-5223 - 343)   | -3647 **<br>(-6331 - -964) | -1212 **<br>(-2113 - -313) |
|                         | R_Lanosterol (ng/mg)             | 92              | 72,8 <sup>b</sup><br>(63,1 - 87,5)  | 134 *<br>(2 - 266)         | -36<br>(-84 - 12)        | -66 **<br>(-112 - -21)     | -20 *<br>(-36 - -5)        |
| Homocysteïne homeostase | Homocysteïne (µmol/L)            | 93 <sup>c</sup> | 13,0 <sup>b</sup><br>(12,1 - 15,9)  | 0,47<br>(-0,37 - 1,31)     | 0,11<br>(-0,19 - 0,41)   | -0,37 *<br>(-0,67 - -0,08) | -0,12 *<br>(-0,22 - -0,02) |
|                         | Vitamine B12 (ng/L) <sup>c</sup> | 92              | 406 <sup>b</sup><br>(341 - 470)     | 4,24<br>(-22,92 - 31,39)   | -7,66<br>(-17,19 - 1,86) | 0,70<br>(-8,93 - 10,33)    | -0,21<br>(-3,46 - 3,04)    |
|                         | Foliumzuur (mg/L)                | 92              | 3,9 <sup>b</sup><br>(2,9 - 4,9)     | -2,31<br>(-4,98 - 0,37)    | 0,54<br>(-0,42 - 1,51)   | 0,34<br>(-0,63 - 1,30)     | 0,32 *<br>(0,01 - 0,64)    |

De data zijn verkregen van 93 personen van wie op de baselinemeting zowel serum als cognitieve test scores aanwezig waren (zie kopje 'onderzoeksgroep' in de Methoden).

\* P < 0,05; \*\* P < 0,01.

<sup>a</sup> gecorrigeerd voor haptoglobine fenotype

<sup>b</sup> De data zijn uitgedrukt in medianen (25% - 75%) aangezien de waarden niet normaal verdeeld waren.

<sup>c</sup> 10<sup>3</sup>x coëfficiënt



Voor de serumhomocysteïneconcentraties werd een positieve correlatie gevonden met de scores op de Stroop-test en een negatieve correlatie met de scores op de WLTTOT en de Delayed Recall over de gehele periode van zes jaar follow-up. De verbanden bleven aanwezig na selectie van de personen boven de 50 jaar ( $n=78$ ) (data niet in tabel). De analyses zijn herhaald zonder de personen die grote invloed konden hebben op de uitkomsten ( $n=3-5$ , zie Methoden). De resultaten van de herhaalde metingen bleven onveranderd na uitsluiting van deze personen, behalve voor CRP, waar de verbanden verdwenen.

## Discussie

Het doel van de beschreven studies was om te onderzoeken of serummarkers gerelateerd zijn aan cognitief functioneren in een cognitief gangbaar verouderende populatie, en of deze kennis gebruikt kan worden voor het inschatten van het risico van cognitieve achteruitgang. De keuze van de gebruikte markers was gebaseerd op de informatie omtrent de betrokkenheid van drie verschillende pathofysiologische mechanismen bij de ziekte van Alzheimer, zoals ontstekingsreacties, homocysteïne- en cholesterolmetabolisme. De resultaten lieten zien dat de concentraties van haptoglobine, CRP, homocysteïne, R\_Lathosterol en R\_Lanosterol correleerden met bepaalde aspecten van het cognitief functioneren. Bovendien waren de serumwaarden over een lange periode gecorreleerd aan deze cognitieve aspecten. Dus, onze resultaten laten zien dat concentraties van markerstoffen voor mechanismen die geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer, zoals wij in de inleiding beschreven heb-

ben, ook bij gangbare cognitieve veroudering correleren met cognitieve prestaties. In een andere studie hebben we het serum van patiënten met de ziekte van Alzheimer onderzocht en ook hier zagen we veranderingen in concentraties van markerstoffen voor dezelfde drie mechanismen.<sup>26</sup> Doordat er geen onderlinge verschillen tussen personen waren in de mate van cognitieve achteruitgang, kon er geen uitspraak gedaan worden over een eventueel risicomoderend effect van de markerconcentraties. Hierop aansluitend, we kunnen ook geen uitspraak doen over oorzaak of gevolg, omdat de resultaten die we nu gevonden hebben eigenlijk cross-sectioneel van aard zijn. Met andere woorden, al aan het begin van de studie waren er tussen de personen cognitieve verschillen die gerelateerd waren aan de waarden van de serummarkers, maar deze verschillen bleven constant tijdens de follow-up. Hoe die verschillen tot stand zijn gekomen is vooralsnog onduidelijk. Ook moeten de bevindingen bevestigd worden in andere studies met grote groepen individuen, omdat onze studie exploratief was.

Haptoglobine is een acuut fase eiwit met anti-oxidatieve werking.<sup>27</sup> Een relatie tussen haptoglobine en cognitieve prestaties is nog niet eerder aangetoond. Haptoglobine heeft een lange halfwaardetijd en is zeer stabiel in het serum,<sup>28</sup> waardoor de bepaling ervan betrouwbaarder kan zijn dan de bepaling van bijvoorbeeld interleukine-6. Interleukine-6 is vaak bepaald in het serum van patiënten met de ziekte van Alzheimer, met wisselende resultaten.<sup>9</sup> CRP is eveneens een marker voor een gestimuleerd immuunsysteem en onze resultaten bevestigen andere recente

**Tabel 2.** Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënten (95% betrouwbaarheidsintervallen) voor de serummarkers in relatie tot de cognitieve uitkomsten over de gehele follow-up periode van zes jaar. Data gecontroleerd voor leeftijd, geslacht, opleiding en longitudinale tijd in een Multi-Level model met observaties op het eerste niveau en individuen op het tweede niveau.<sup>a</sup> (Unstandardised regression coefficients (95% reliability intervals) for the serum markers in models for four cognitive functioning measures over the whole six years follow-up period. Models controlling for age, sex, education and longitudinal time in a multi-level model with observations at the first level and individuals at the second level.).

| Mechanisme              | Serummarker               | Aantal personen (Aantal observaties) | Stroop                   | LDCT                     | WLTTOT                     | Delayed Recall             |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ontstekingsreacties     | Haptoglobine              | 92 (252)                             | 8,62<br>(-0,88 - 18,13)  | -2,08<br>(-5,68 - 1,52)  | -2,10<br>(-5,24 - 1,04)    | -1,17*<br>(-2,09 - -0,24)  |
|                         | Haptoglobine <sup>b</sup> | 92 (252)                             | 10,93*<br>(1,68 - 20,18) | -2,43<br>(-6,06 - 1,20)  | -2,29<br>(-5,47 - 0,89)    | -1,10*<br>(-2,09 - -0,12)  |
|                         | CRP                       | 88 (240)                             | 0,39<br>(-0,31 - 1,08)   | -0,14<br>(-0,39 - 0,12)  | -0,18<br>(-0,40 - 0,04)    | -0,09*<br>(-0,15 - -0,04)  |
| Cholesterol homeostase  | R_Lathosterol             | 92 (252)                             | 9184**<br>(2351 - 16017) | -2781*<br>(-5378 - -184) | -2855*<br>(-5130 - -579)   | -981**<br>(-1710 - -252)   |
|                         | R_Lanosterol              | 92 (252)                             | 169**<br>(52 - 286)      | -35<br>(-8046 - 10)      | -61**<br>(-99 - -22)       | -19**<br>(-31 - -6)        |
| Homocysteïne homeostase | Homocysteïne              | 93 (255)                             | 0,76*<br>(-0,00 - 1,52)  | 0,04<br>(-0,25 - 0,33)   | -0,36**<br>(-0,61 - -0,11) | -0,14**<br>(-0,22 - -0,06) |

\*:  $P < 0,05$ ; \*\*:  $P < 0,01$ .

<sup>a</sup>: zie Methoden voor beschrijving van het Multi-Level model.

<sup>b</sup>: gecorrigeerd voor haptoglobinefenotype



studies die een verband aantonen tussen cognitieve functie en serum CRP-concentraties in ouderen.<sup>29</sup> Verscheidene studies hebben een cross-sectioneel verband tussen geheugenprestaties en homocysteïneconcentraties in de verouderende populatie gevonden,<sup>19, 30</sup> zoals wij ook hebben laten zien, maar tot nu toe is er nog niet in follow-up onderzoek naar het verband tussen homocysteïne en verschillende aspecten van cognitief functioneren gekeken. In recent epidemiologisch onderzoek is een verband aangetoond tussen verhoogde plasma homocysteïneconcentraties en een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer (Relatief risico 1,4 bij toename van de log-getransformeerde homocysteïne concentraties met 1 SD).<sup>16</sup> Het duidelijke verband tussen de concentraties van de cholesterolprecursors en cognitieve prestaties, dat we in de cross-sectionele analyse op de baselinemeting vonden en ook in relatie tot meerdere cognitieve aspecten over de gehele follow-up periode, zijn opmerkelijk in het licht van recente belangstelling voor het cholesterolmetabolisme in dementie.<sup>31</sup> De door ons gevonden relatie tussen de cholesterolprecursors en cognitieve verschillen in de gangbaar verouderende populatie. Of statines, i.e. medicijnen die de cholesterol-synthese remmen en bovendien ontstekingsremmend werken, een positief effect hebben op het ontwikkelen van cognitieve achteruitgang is zeer de vraag. Epidemiologische studies hebben laten zien dat mensen die cholesterol-synthese-verlagende middelen, waar onder statines, gebruiken, een verlaagd risico hebben op het krijgen van de ziekte van Alzheimer.<sup>32, 33</sup> Echter, in twee recente placebogecontroleerde trials is geen positief effect waargenomen op het krijgen van dementie of cognitieve achteruitgang na behandeling met statines. In de ene studie werden 5804 mensen met vasculaire aandoeningen of met risicofactoren daarvoor in de leeftijd van 70-82 jaar, 3 jaar lang dagelijks behandeld met pravastatine of placebo. In deze studie werd geen verschil in test scores gemeten met behulp van dezelfde tests als in onze studie tussen de behandelde en niet-behandelde personen.<sup>34</sup> In de andere studie werden 20.536 personen met cardiovasculaire aandoeningen of diabetes 5 jaar lang dagelijks behandeld met simvastatine en werd er geen verschil in incidentie van dementie of cognitieve achteruitgang waargenomen, gemeten met behulp van een enquête.<sup>35</sup> Samengevat, het is nog niet bekend of de biochemische mechanismen in de hersenen tijdens cognitieve veroudering gelijk zijn aan die welke afspelen in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Niettemin hebben wij laten zien dat serummarkerstoffen voor ontsteking, homocysteïne- en cholesterolmetabolisme niet alleen gerelateerd zijn aan de ziekte van Alzheimer, maar ook aan cognitieve prestaties in de verouderende populatie.

## Dankbetuiging

Deze studie is mede mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van het Van Leersumfonds van de KNAW. De Maastricht Aging Study werd mogelijk gemaakt door financiële steun van NWO en van het instituut Hersenen & Gedrag van de Universiteit Maastricht.

## Literatuur

1. Comijs HC, Deeg DJ, Dik MG, Twisk JW, Jonker C. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *J Affect Disord* 2002;72:157-65.
2. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996;103:403-28.
3. Houx PJ, Jolles J, Vreeling FW. Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp Aging Res* 1993;19:209-24.
4. Anstey K, Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology* 2000;46:163-77.
5. Boxtel MP van, Paas FG, Houx PJ, Adam JJ, Teeken JC, Jolles J. Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1357-65.
6. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging* 2000;21:161-9.
7. Pendleton N, Payton A, Boogerd EH van den, Holland F, Diggle P, Rabbitt PM, et al. Apolipoprotein E genotype does not predict decline in intelligence in healthy older adults. *Neurosci Lett* 2002;324:74-6.
8. Jonker C, Dik MC, Kamp GJ van, Deeg DJ. Apolipoprotein E4 and memory decline in the elderly. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2000;31:198-202.
9. Teunissen CE, Vente de J, Steinbusch HWM, De Bruijn C. Biochemical markers related to Alzheimer's dementia in serum and cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging* 2002;23:485-508.
10. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol* 2000;103:97-102.
11. Duijn CM van, Hofman A, Nagelkerken L. Serum levels of interleukin-6 are not elevated in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990;108:350-4.
12. Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995;202:17-20.
13. Kalman J, Juhasz A, Laird G, Dickens P, Jardanahazy T, Rimanoczy A, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1997;96:236-40.
14. Lütjohann D, Papassotiropoulos A, Bjorkhem I, Locatelli S, Bagli M, Oehring RD, et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J Lipid Res* 2000;41:195-8.
15. Bretillon L, Lütjohann D, Stahle L, Widhe T, Bindl L, Eggertsen G, et al. Plasma levels of 24S-hydroxycholesterol reflect the balance between cerebral production and hepatic metabolism and are inversely related to body surface. *J Lipid Res* 2000;41:840-5.
16. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH,

- D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
17. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002;15:401-7.
  18. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977-81.
  19. Riggs KM, Spiro A, 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
  20. Jolles J, Houx PJ, Boxel MPJ van, Ponds RWHM. The Maastricht Aging Study. Determinants of cognitive aging. Maastricht: Neuropsych Publishers, 1995.
  21. Teunissen CE, Vente J de, Bergmann K von, Bosma H, Boxel MPJ van, De Bruijn C, Jolles J, et al. Serum cholesterol, precursors and metabolites and cognitive performance in an aging population. *Neurobiol Aging* 2003;24:147-55.
  22. Teunissen CE, Blom HJ, Boxel M van, Bosma H, Bruijn C De, Jolles J, et al. Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J Nutr Health Aging*. In press.
  23. Teunissen CE, Boxel M van, Bosma H, Bosmans E, Delanghe J, De Bruijn C, et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J Neuroimmun* 2003;134:142-50.
  24. Boxel MP van, Buntinx F, Houx PJ, Metsemakers JF, Knotnerus A, Jolles J. The relation between morbidity and cognitive performance in a normal aging population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M147-54.
  25. Albandar JM, Goldstein H. Multi-level statistical models in studies of periodontal diseases. *J Periodontol* 1992;63:690-5.
  26. Teunissen CE, Lütjohann D, Bergmann K von, Verhey F, Vreeling F, Wauters A, et al. Combination of serum markers related to several mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. In press.
  27. Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem* 1996;42:1589-600.
  28. Moretti J, Borel J, Dobryczycka W, Jayle M. Determination de al demi-vie de l'haptoglobine plasmatique humaine. *Biochim Biophys Acta* 1963;69:205-11.
  29. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-74.
  30. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;75:908-13.
  31. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;10:10.
  32. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-7.
  33. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
  34. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
  35. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22

Aanvaard: januari 2003