

## SAMENVATTING

---

# **Dementie op jonge leeftijd: met beweging in gedachten**

Dementie is een verzamelnaam voor een groep neurodegeneratieve ziektebeelden die een achteruitgang van het cognitief functioneren (denkvermogen) en gedragsveranderingen veroorzaken. Deze cognitieve en gedragsproblemen interfereren met het dagelijkse leven en leiden tot een verlies van zelfstandigheid en uiteindelijk tot de dood. Dementie komt het meeste voor op oudere leeftijd, bij een kleine groep openbaart de ziekte zich echter voor het 65<sup>e</sup> levensjaar, wat dementie op jonge leeftijd wordt genoemd. Een diagnose dementie op jonge leeftijd heeft een bijzonder grote impact op het leven van de patiënt en van de mantelzorger, omdat de ziekte zich openbaart in de bloei van het leven. Mantelzorgers van jonge patiënten ervaren een hoge mate van druk vanwege een dubbele draaglast van sociale taken, zoals kostwinning en opvoeding, naast de mantelzorgtaken. Het voorkomen van dementie op jonge leeftijd varieert wereldwijd van 54.0 tot 42.3 gevallen per 100.000 personen. Stichting Alzheimer Nederland schat het aantal mensen met dementie op jonge leeftijd in Nederland op 15.000. De meest voorkomende vorm van dementie op jonge leeftijd is de ziekte van Alzheimer die bij ongeveer een derde van de patiënten wordt vastgesteld. Andere diagnoses zijn onder meer vasculaire dementie, fronto-temporale dementie en lewy body dementie.

Bij dementie op jonge leeftijd staan problemen in het executief functioneren (EF), het visueel ruimtelijk functioneren, de aandacht en het gedrag op de voorgrond. Het EF rust op de frontale hersenkwab en beslaat hogere uitvoerende functies zoals planning, flexibiliteit en remming. Het EF is van groot belang voor iemands zelfstandigheid. In tegenstelling tot wat gezien wordt bij dementie op oude leeftijd staan geheugenproblemen minder vaak op de voorgrond in de beginstadia van dementie op jonge leeftijd. Naast cognitieve stoornissen kunnen ook problemen in het slaap-waakritme optreden. Het slaap-waakritme is een van de circadiane ritmes en wordt geproduceerd door een complex samenspel van endogene factoren, zoals activatie van de nucleus suprachiasmaticus, en exogene factoren, zoals het opkomen en ondergaan van de zon. Er is veel onderzoek gedaan naar stoornissen in het slaap-waakritme bij gezonde ouderen en bij ouderen met dementie. Slaap-waakritme stoornissen die voorkomen

zijn bijvoorbeeld een verminderde stabiliteit van het slaap-waakritme of een hogere overgangsfrequentie van rust en actieve perioden. Zeer weinig studies richten zich op slaap-waakritmestoornissen bij mensen die op jonge leeftijd een dementie ontwikkelen. Gegeven dat slaap-waakritmestoornissen geassocieerd worden met een hogere druk bij mantelzorgers van ouderen met dementie, in combinatie met de dubbele draaglast in mantelzorgers van jonge patiënten met dementie, is onderzoek naar de aard van slaap-waakritme stoornissen bij jong-dementerenden zeer relevant. Naast stoornissen in het EF, visueel ruimtelijk functioneren, aandacht, gedrag en mogelijk in het slaap-waakritme kan er ook een verminderd emotioneel welzijn optreden, i.e. depressieve symptomen en een verminderde kwaliteit van leven. Voorgaande studies vinden verschillende percentages betreffende het voorkomen van depressie onder jonge mensen met dementie, variërend van 17 tot 67%. Bij ouderen met dementie blijken depressieve symptomen te leiden tot een verminderde kwaliteit van leven. Studies naar de kwaliteit van leven bij mensen met dementie op jonge leeftijd zijn erg schaars.

Samenvattend, ondanks de grote impact die dementie op jonge leeftijd heeft op het leven van zowel patiënten als mantelzorgers, richten weinig studies zich specifiek op deze jonge groep. Gezien de verschillen in uitingsvorm van dementie tussen oude en jonge patiënten kan onderzoek dat zich richt op ouderen met dementie niet één op één gegeneraliseerd worden naar jonge mensen met dementie. Met het gebrek aan medicatie die de ziekte kan bestrijden is onderzoek naar non-farmacologische interventies van belang met het oog op zinvolle dagbesteding en passende zorg. Een levensstijlfactor die steeds meer wordt erkend als hebbende een positieve invloed op het cognitief functioneren, is beweging. Beweging als interventie is met name interessant voor mensen met dementie op jonge leeftijd, die immers fysiek nog goed functioneren.

Al in 1978 vond een onderzoeksgroep dat fysiek actieve mannen op oudere leeftijd sneller waren op een reactietijdtaak dan fysiek inactieve leeftijdsgenoten.<sup>1</sup> Sindsdien hebben vele studies de relatie tussen het

cognitief functioneren en fysieke activiteit onderzocht. Studies met een *cross-sectionele opzet* hebben aangetoond dat gezonde ouderen die fysiek actief zijn beter presteren op cognitieve taken dan ouderen die inactief zijn.<sup>2</sup> *Prospectieve cohort studies* bestuderen de relatie tussen fysieke activiteit en het risico op cognitieve achteruitgang en het ontwikkelen van dementie. In deze onderzoeken werd gevonden dat mensen die een hogere mate van fysieke activiteit rapporteren in hun jeugd of op middelbare leeftijd, een kleiner risico hebben op het ontwikkelen van dementie later in het leven, vergeleken met mensen die minder fysieke activiteit melden.<sup>3</sup> Om te onderzoeken of er ook een causale relatie is tussen fysieke activiteit en het cognitief functioneren zijn *gerandomiseerde gecontroleerde interventiestudies*, of zogenaamde Randomized Controlled Trials (RCT's), nodig. Een kernpublicatie uit 1999 door Kramer en collegae beschreef de eerste RCT met beweging. Zij vonden dat in fysiek inactieve ouderen die 6 maanden lang meededen aan een conditietraining (stevig wandelen) het EF verbeterde.<sup>4</sup> Bij ouderen die deelnamen aan flexibiliteitsoefeningen, oefeningen die minder effect hebben op de conditie, verbeterde het EF niet. Sindsdien is het causale effect van beweging op het cognitief functioneren, met name op het EF, aangetoond bij gezonde ouderen,<sup>5</sup> bij mensen met milde cognitieve stoornissen<sup>6</sup> en bij ouderen met dementie.<sup>7</sup>

Tot op heden richten noch *cross-sectionele studies*, noch *interventiestudies* met beweging zich op jonge mensen met dementie. Het is interessant om het effect van bewegen op de symptomen van dementie bij deze jonge populatie te onderzoeken om twee redenen: 1) een van de kernsymptomen van dementie op jonge leeftijd zijn stoornissen in het EF. Juist het EF lijkt gevoelig voor beweging in *interventiestudies* met gezonde ouderen en mensen met milde cognitieve stoornissen; en 2) vanwege hun jonge leeftijd hebben deze patiënten minder fysieke beperkingen dan oudere patiënten, waardoor ze beter in staat zijn om (intensief) te bewegen. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift was om het effect te onderzoeken van verschillende beweegprogramma's op het cognitief functioneren, met name het EF, (instrumentele) activiteiten van het dagelijks leven en kwaliteit van leven bij jonge mensen met dementie. Ook hebben

we cross-sectionele doelen gesteld om belangrijke aspecten van het hoofdoel, zoals de relatie tussen alledaagse fysieke activiteit en het EF, het slaap-waakritme en het emotioneel welzijn, te onderzoeken. Dit proefschrift is opgedeeld in twee delen. In het eerste deel worden de cross-sectionele studies beschreven. In het tweede deel wordt het interventieonderzoek beschreven.

## **DEEL I: CROSS-SECTIONELE STUDIES IN PATIËNTEN MET DEMENTIE OP JONGE LEEFTIJD**

Allereerst hebben we in **hoofdstuk 2** onderzocht of er een relatie is tussen de prestatie op taken die het EF meten en de mate van fysieke activiteit in het dagelijkse leven. Fysieke activiteit werd onderzocht met een stappenteller en met een zelfrapportage vragenlijst. We vonden een aanwijzing (trend) voor een positieve relatie tussen de prestatie op een taak voor categorische woordvlotheid, welke het semantisch geheugen en flexibiliteit (subfunctie van EF) meet, en het gemiddeld aantal stappen per dag (stappenteller). Er waren geen relaties tussen prestaties op andere EF taken en alledaagse fysieke activiteit. We concludeerden dat de relatie tussen het EF en fysieke activiteit bij mensen met dementie op jonge leeftijd niet eenduidig is.

**Hoofdstuk 3** had tot doel om variabelen van het slaap-waakritme en het slapen te verkennen bij jonge mensen met dementie en deze te vergelijken met leeftijdsgenoten zonder cognitieve stoornissen. Daarnaast hebben we bekeken welke demografische, klinische en levensstijlfactoren gerelateerd zijn aan stoornissen in het slaap-waakritme. Er was een aanwijzing (trend) dat jonge mensen met dementie meer fragmentatie in het slaap-waakritme vertonen binnen 24 uur in vergelijking met cognitief intacte volwassenen. Daarnaast brachten jonge mensen met dementie meer tijd door in bed en hadden ze meer tijd nodig om in slaap te vallen. Stoornissen in het slaap-waakritme waren gerelateerd aan een lagere mate van fysieke activiteit, het gebruik van antidepressiva, medicijnen voor neurologische aandoeningen van het centrale zenuwstelsel en geslacht (mannen meer stoornissen). De bevinding dat een lage mate van fysieke activiteit bijdraagt aan

stoornissen in het slaap-waakritme is met name interessant voor deze jonge populatie, aangezien zij beter in staat zijn tot het uitvoeren van fysieke activiteit dan ouderen en daarmee makkelijker een fysiek actievere levensstijl kunnen aannemen en zo wellicht het slaap-waakritme positief kunnen beïnvloeden.

Tenslotte, onderzochten we in **hoofdstuk 4** de kwaliteit van leven en de mate van depressie bij jonge mensen met dementie in vergelijking met cognitief intacte volwassenen. Ook bekeken we welke demografische, klinische en levensstijlfactoren bijdragen aan kwaliteit van leven en depressieve symptomen in deze groep. Jonge mensen met dementie rapporteerden een 'goede' kwaliteit van leven, cognitief intacte volwassenen een 'zeer goede' kwaliteit van leven. Depressiviteit kwam bij 21% van de mensen met dementie op jonge leeftijd en bij 8% van de controles voor. Kwaliteit van leven was lager en depressieve symptomen kwamen vaker voor bij jonge mensen met dementie dan bij controles. Meer depressieve symptomen waren vooral gerelateerd aan stoornissen in het slaap-waakritme. Een verminderde kwaliteit van leven was geassocieerd met meer depressieve symptomen.

Samenvattend, laten de uitkomsten van de cross-sectionele studies zien dat 1) de relatie tussen maten van het EF en fysieke activiteit in het dagelijks leven niet eenduidig is; 2) dat de mate van fysieke activiteit gerelateerd is aan stoornissen in het slaap-waakritme, welke iets meer uitgesproken zijn bij mensen met dementie op jonge leeftijd dan bij cognitief intacte volwassenen; 3) dat emotioneel welzijn relatief goed is bij deze jonge groep mensen met dementie en dat depressieve symptomen gerelateerd zijn aan slaap-waakritme stoornissen.

## **DEEL II: EEN BEWEGINGSINTERVENTIE VOOR PATIËNTEN MET DEMENTIE OP JONGE LEEFTIJD**

Allereerst, is in **hoofdstuk 5** een theoretische onderbouwing gegeven waarom bewegingsinterventies mogelijk het cognitief functioneren van jonge patiënten met dementie zouden kunnen verbeteren. Een literatuur

zoekopdracht werd uitgevoerd met zoektermen gerelateerd aan dementie op jonge leeftijd, beweging, beeldvormend onderzoek, neurobiologische mechanismen en cognitieve reserve. Omdat er uitsluitend studies werden gevonden die gingen over de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd is dit review toegespitst op dit subtype van dementie. De resultaten van het review lieten zien dat hersengebieden en neurobiologische processen die betrokken zijn bij de positieve effecten van beweging op de hersenen, aangedaan zijn bij de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd. Deze bevinding suggereert theoretische ondersteuning voor het uitvoeren van bewegingsinterventies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd.

Vervolgens is in **hoofdstuk 6** het studieprotocol gepresenteerd van de geplande interventiestudie. Het doel was om 150 mensen met dementie op jonge leeftijd te werven. Na de baselinemeting werden deelnemers die binnen een straal van 50 kilometer rondom een van de deelnemende revalidatiecentra woonden gerandomiseerd in een *conditieprogramma* of in een *flexibiliteit-ontspanningsprogramma*. Beide programma's vonden 3 keer per week plaats met een duur van 3 maanden. Deelnemers die buiten een straal van 50 kilometer van een revalidatiecentrum woonden werden toegewezen aan een *thuis-beweegprogramma* waarin gebruik werd gemaakt van coachgesprekken en stappentellers. Meetmomenten waren op baseline, 3 maanden na baseline (einde van het programma) en 6 maanden na baseline (follow-up). Primaire uitkomstmaten waren cognitief functioneren (in het bijzonder het EF), (instrumentele) activiteiten van het dagelijks leven en kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten waren een variëteit aan maten betreffende het fysiek functioneren, cognitief functioneren en het slaap-waakritme.

Het uitvoeren van de interventiestudie bleek problematisch. In **hoofdstuk 7** zijn de specifieke problemen en ervaringen die opgedaan zijn tijdens deze studie besproken. De grootste problemen betroffen het werven van genoeg jonge mensen met dementie die wilden deelnemen, de logistiek rondom de revalidatiecentra en het afnemen van de cognitieve tests, met

name taken die EF meten. Een aanbeveling voor toekomstig onderzoek is het in acht nemen van de drukke levensstijl van jonge patiënten, door bijvoorbeeld interventieprogramma's flexibel te maken en om programma's zo dicht mogelijk bij huis aan te bieden, wat deelname laagdrempeliger zou kunnen maken. Een andere aanbeveling is om naast klassieke EF taken andere taken te overwegen die eveneens het functioneren van de frontale hersenkwab in kaart brengen, zoals 'Theory of Mind' taken.

Tijdens dit project ondervonden we moeilijkheden met de uitvoering van een interventiestudie naar de effecten van beweging op het cognitief functioneren, (instrumentele) activiteiten van het dagelijks leven en kwaliteit van leven bij jonge mensen met dementie, waardoor we een van onze hoofdvraagstellingen niet konden beantwoorden. Desondanks belichten we, door het delen van onze ervaringen, mogelijkheden voor toekomstige studies naar beweging in deze jonge populatie met dementie. Zolang er geen medicatie is die het ziekteproces kan stoppen zijn non-farmacologische interventies belangrijke alternatieven om te overwegen, ondanks het ontbreken van sluitend bewijs voor effectiviteit.



# Referenties

---

**1.**

Spirduso W, Clifford P. Replication of age and physical activity effects on reaction and movement time. *J Gerontol.* 1978;33(1):26-30.

**2.**

Eggermont LHP, Milberg WP, Lipsitz LA, Scherder EJA, Leveille SG. Physical activity and executive function in aging: the MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(10):1750-1756.

**3.**

Lautenschlager NT, Cox K, Cyarto E V. The influence of exercise on brain aging and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(3):474-481.

**4.**

Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature.* 1999;400(6743):418-419.

**5.**

Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003;14(2):125-130.

**6.**

Baker L D, Frank L L , Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson C W, McTiernan A, Plymate S R, Fishel M A, Watson G S, Choler-ton B A, Duncan G E MPDCS. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *JAMA.* 2010;67(1):71-79.

**7.**

Van de Winckel A, Feys H, De Weerd W, Dom R. Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. *Clin Rehabil.* 2004;18(3):253-260.