

Vroege predictoren van dementie

H.C. Comijs en D.J.H. Deeg

Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)
VUMC, Amsterdam

december 2006



VU medisch centrum



Inhoudsopgave

	Blz.
Voorwoord	3
1. Achtergrond	4
2. Methode van onderzoek	7
3. Resultaten	11
4. Samenvatting en conclusie	19
5. Aanbevelingen	21
6. Referenties	22

Voorwoord

Het ministerie van VWS richt zich op het versterken van de kennis die bijdraagt aan vroege herkenning van mensen met dementie. Om goed te kunnen voorspellen welke mensen met cognitieve problemen een dementie ontwikkelen en welke niet, is het nodig mensen langere tijd te volgen om zodoende een risicoprofiel van de at-risk groep vast te kunnen stellen. Alhoewel er voor dementie nog geen adequate behandelmethoden zijn, zijn sommige risicofactoren wel beïnvloedbaar of behandelbaar. Met andere woorden, vroege herkenning van cognitieve achteruitgang en behandeling van eventuele risicofactoren zou van belang kunnen zijn voor de preventie of uitstel van de conversie naar dementie.

In dit rapport worden gegevens van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) gebruikt voor het opstellen van beslisbomen ter vroegsignalering van cognitieve achteruitgang en dementie. De beslisbomen zullen in samenwerking met het Landelijk Dementie Programma (Nederlands Instituut voor Zorg en Welzijn), het Trimbos Instituut en het Nederlands Huisartsen Genootschap toegankelijk worden gemaakt voor de Nederlandse hulpverleners die het meeste betrokken zijn bij de vroege onderkenning. Een eerste publicatie zal plaatsvinden in het Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie. Naast een brede benutting van deze gegevens, is van belang dat de analyses die met LASA-gegevens zijn uitgevoerd worden verrijkt met informatie uit andere databestanden. Hieromtrent wordt reeds samengewerkt met het Alzheimer Centrum in het VU-Medisch Centrum en het EU-project DESCRIPA (Development of Screening Guidelines and Clinical Criteria for Predementia Alzheimer's Disease; penvoerder: Universiteit Maastricht).

De auteurs zijn dank verschuldigd aan alle genoemde instanties voor hun input, maar vooral aan de heren G. Dekker en M. Holling van de Directie Langdurige Zorg, ministerie van VWS, voor de zinvolle discussies bij de verschillende stappen in dit project.

Prof. dr. Dorly J.H. Deeg
Amsterdam, 7 december 2006

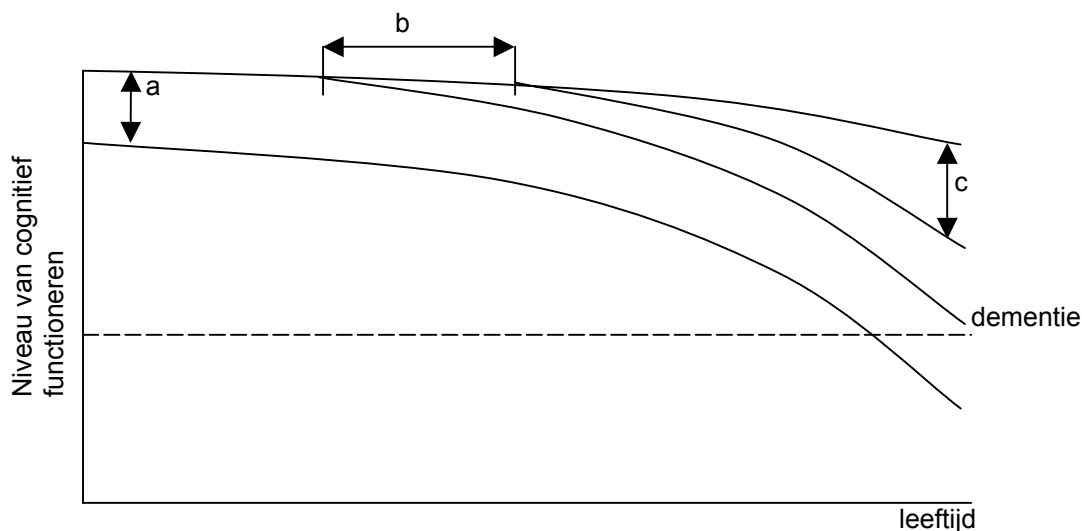
1. Achtergrond

Cognitieve achteruitgang en dementie komen bij ouderen vaak voor. In Europa is ongeveer 6,4% van de mensen van 65 en ouder dement (Lobo et al. 2000). De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer, met een gemiddelde prevalentie van 4,4%, gevolgd door vasculaire dementie, met een prevalentie van 1,6%. In Nederland zijn er momenteel ongeveer 190.000 mensen met de ziekte van Alzheimer, en er komen ieder jaar ongeveer 4.000 nieuwe gevallen bij.

Voordat de diagnose dementie wordt gesteld, gaan de cognitieve vaardigheden van mensen vaak al enkele jaren geleidelijk aan achteruit. Uit bevolkingsstudies is gebleken dat 17% tot 27% van de ouderen te maken heeft met een bovengemiddelde cognitieve achteruitgang, zonder dat er sprake is van dementie (Unverzagt et al. 2001, Lopez et al. 2003). Deze cognitieve achteruitgang kan een vroeg symptoom van dementie zijn. Niet iedereen met cognitieve achteruitgang wordt echter dement. Uit verschillende studies, waaronder Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), blijkt dat ongeveer 35% van de mensen met lichte cognitieve stoornissen na 5 jaar geen cognitieve problemen meer heeft en 15-20% stabiel is gebleven (Comijs et al. 2004). In figuur 1 staat de variatie in het beloop van de cognitieve vaardigheden bij ouderen grafisch weergegeven.

Figuur 1,

Weergave van vier verschillende profielen van het beloop van cognitieve veroudering (a) leeftijd bij aanvang van cognitieve achteruitgang (b) verschillen in snelheid van cognitieve achteruitgang (c) meer dan gemiddelde cognitieve achteruitgang, waarbij de conversie naar dementie een feit is als het cognitief functioneren een bepaalde grens bereikt



Om goed te kunnen voorspellen welke mensen een dementie ontwikkelen en welke niet, is het noodzakelijk om een profiel van de *at-risk* groep te kennen. Alhoewel er geen adequate behandelmethoden zijn die de ziekte kunnen genezen, is er goede hoop dat er medicijnen worden gevonden die de ziekte kunnen vertragen en met name de conversie van lichte cognitieve stoornissen naar dementie kunnen uitstellen (Gauthier et al. 2006). Bovendien zijn

sommige predictoren voor dementie, zoals cardiovasculaire ziekten of diabetes wel beïnvloedbaar of behandelbaar (Roman 2005; Alagiakrishnan et al. 2006). Daarnaast kan het voor de patiënt en zijn omgeving van belang zijn om een diagnose in een vroeg stadium te weten, om te kunnen anticiperen op het beloop van de ziekte. Een diagnose biedt een verklaring voor de cognitieve en gedragsproblemen die in de loop van de tijd zullen ontstaan, en biedt de mogelijkheid om psychosociale interventies zo vroeg mogelijk te beginnen, hetgeen een gunstig effect kan hebben op het beloop van de ziekte (Gauthier et al. 2006). Kortom, vroege herkenning van dementie kan van belang zijn voor de preventie en/of het beloop van de ziekte.

Er is veel onderzoek gedaan naar de predictoren van zowel cognitieve achteruitgang als dementie. De gevonden predictoren kunnen grofweg worden ingedeeld in gedragsfactoren (bijv. lichamelijke activiteit, sociale participatie), psychische factoren (zoals depressieve symptomen of apathie), fysieke factoren (bijv. hoge bloeddruk, diabetes), biologische factoren (zoals ontstekingsprocessen of atrofie van de hersenen) en genetische factoren (zoals Apolipoproteïn E ϵ 4 (ApoE- ϵ 4)). Sommige van deze predictoren zijn eenvoudig vast te stellen, maar voor andere, zoals ApoE- ϵ 4 is dat lastiger.

Tabel 1
Prevalentie van dementie per leeftijdsgroep (EURODEM; Hofman et al. 1991)

Leeftijdsgroepen	Mannen	Vrouwen
30-59	0,16%	0,09%
60-64	1,58%	0,47%
65-69	2,17%	1,10%
70-74	4,61%	3,86%
75-79	5,04%	6,67%
80-84	12,12%	13,50%
85-89	18,45%	22,76%
90-94	32,10%	32,25%
95-99	31,58%	36,00%

Cognitieve achteruitgang en dementie hangen zeer sterk samen met de leeftijd (zie tabel 1). Naarmate mensen ouder worden wordt de kans op dementie steeds groter. Echter, de overige predictoren verklaren afzonderlijk maar een klein deel van de variantie. Daarom lijkt het zinvol om te zoeken naar predictoren die in onderlinge combinatie een goede voorspellende waarde hebben voor dementie. In dit kader is enkele jaren geleden de Preclinical Alzheimers Disease Scale (PAS) ontwikkeld (Visser et al. 2002). De PAS bestaat uit een combinatie van predictoren (waaronder cognitieve testprestaties, atrofie van de hersenen en ApoE- ϵ 4) waarmee de ziekte van Alzheimer kan worden voorspeld. De PAS is vooral geschikt voor gebruik in geheugenpoli's, en is vanwege de keuze van de predictoren, minder toegankelijk voor gebruik in de eerste lijn. Het lijkt derhalve wenselijk voor gebruik in de eerste lijn een beslismodel te ontwikkelen waarmee met een combinatie van simpele, goed herkenbare predictoren mensen te identificeren zijn, die een verhoogd risico hebben op dementie. Daarmee kan bijvoorbeeld de huisarts de meest kwetsbare groepen op eenvoudige en kosteneffectieve wijze identificeren, volgen en zonodig doorverwijzen voor gerichte diagnostiek en eventuele interventies. Dit is des te belangrijker omdat ouderen met

geheugenproblemen of hun familieleden zich in een vroeg stadium meestal eerst tot de huisarts wenden. Daarnaast kan met een dergelijke beslismodel worden berekend hoeveel procent van de nieuw ontstane dementie kan worden toegeschreven aan die specifieke predictoren, hetgeen van belang kan zijn voor de volksgezondheid.

In dit rapport zullen verschillende beslismodellen worden besproken. In de eerste twee modellen zijn alleen predictoren gebruikt waarvoor een huisarts, behoudens een Mini-Mental State Examination, geen extra bepalingen of metingen voor hoeft te doen. Dat wil zeggen er wordt uitgegaan van de gegevens die reeds bekend mogen worden geacht. In het derde model worden biologische kenmerken betrokken, waarvoor onder andere laboratorium onderzoek moet worden gedaan.

Bij het maken van de beslismodellen is gebruik gemaakt van gegevens van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), een multidisciplinair, longitudinaal onderzoek naar predictoren en gevolgen van veranderingen in autonomie en welbevinden in de ouder wordende bevolking (Deeg 2000). In LASA kan op basis van het beloop van het cognitief functioneren door de jaren heen en/of op basis van de reden van uitval uit de studie worden vastgesteld of er sprake is van meer dan gemiddelde cognitieve achteruitgang en dus een mogelijke dementie. Daarnaast zijn er in LASA gegevens beschikbaar van een groot aantal relevante predictoren voor dementie.

2. Methode van onderzoek

Steekproef

Ten behoeve van LASA is in 1991, gebruikmakend van bevolkingsregisters uit drie regio's in Nederland, een gerandomiseerde steekproef getrokken van mensen van 55 tot 85 jaar. De steekproef is gestratificeerd naar leeftijd en geslacht, waarbij mannen en de oudste ouderen oververtegenwoordigd waren, zodat ze in de loop van de studie in voldoende mate in de steekproef aanwezig zouden zijn. Aan het eerste LASA interview (T1) namen 3.107 mensen deel. Sindsdien zijn er elke drie jaar follow-up metingen gedaan; T2 (1995/1996) n=2.545, T3 (1998/1999) n=2.076 en T4 (2001/2002) n=1.691. Uitval gedurende studie is hoofdzakelijk veroorzaakt door overlijden, en in mindere mate doordat mensen door ziekte niet in staat waren om aan het interview mee te doen, of hun medewerking aan de studie stopzetten (Smit & Comijs, 2000; Deeg et al. 2002). Mensen die uitvielen waren gemiddeld ouder dan de mensen die mee bleven doen, en hadden vaker meer cognitieve stoornissen. Bij een deel van de mensen die niet meer aan de studie wilden of konden meedoen, is wel een verkort telefonisch interview afgenomen bij de respondent zelf of bij een naast familielid.

Dementie

Om vast te stellen of er sprake is van dementie is gebruik gemaakt van de Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975) en/of een verkorte versie van de IQCODE¹ (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; Jorm & Korten 1988). De MMSE is in alle metingen van LASA afgenomen, zodoende konden mensen worden geïdentificeerd die meer dan gemiddeld (≥ 2 standaard deviaties) achteruit zijn gegaan gedurende een periode van tenminste 3 jaar. Zo kon op T2, T3 en T4 vastgesteld worden welke mensen waarschijnlijk dement waren. Met behulp van gegevens op de daaropvolgende metingen is vervolgens gecontroleerd of het cognitief functioneren van die mensen drie jaar later, zoals verwacht bij een dementie, verder was verslechterd.

Omdat het voor dit onderzoek belangrijk was om uit te gaan van de incidentie (nieuwe gevallen) van dementie zijn alleen die mensen geïnccludeerd die op T2 niet dement waren. Op deze wijze hielden we op T3 een steekproef over van 2.021 mensen, waarvan 80 mensen met klinisch relevante cognitieve achteruitgang ofwel dementie.

Als deelnemers niet aan de studie konden meedoen is, indien mogelijk, een verkorte MMSE² telefonisch afgenomen en vergeleken met de eerdere en indien beschikbaar, latere scores op de MMSE. Als mensen ook niet meer in staat waren om aan het verkorte telefonische interview deel te nemen, is, als daarvoor toestemming was gegeven, bij een naastbetrokkene (partner, zoon of dochter etc) een verkorte versie van de IQCODE afgenomen, zodat op deze manier kon worden nagegaan of er sprake was van cognitieve achteruitgang op tenminste vier van de zes ondervraagde gebieden. Tot slot werd, indien van toepassing, om de reden van uitval gevraagd, waarbij dementie één van de antwoordmogelijkheden was.

¹ IQCODE is telefonisch bij een naastbetrokkene afgenomen als de respondent niet aan het interview wilde of kon meedoen: 6 vragen over achteruitgang in de afgelopen 10 jaar, namelijk: gesprekken herinneren; onthouden van zijn/haar adres en telefoonnummer; omgaan met bekende huishoudelijke apparaten; beslissingen nemen over alledaagse dingen; omgaan met geld voor boodschappen; geldzaken regelen. Scoring op 5 puntsschaal: 1= veel beter, 3=niet veranderd, 5 = veel slechter. Somscore: loopt van 1- 30.

² Verkorte MMSE (telefonisch interview) bestond uit: item 01:jaar; item 04: dag van de week; item05: maand; item 08: twee straten in de buurt; item 10: adres; item 11: drie woorden nazeggen; item 12: aftrekken 100-7 of item 13: terugwaarts spellen; item 14: drie woorden herinneren. De somscore is gebaseerd op 9 items – waarbij de beste score van item 12 of 13 is meegeteld. Maximale score = 16.

Predictoren

Omdat het om de vroege identificatie van een zich mogelijk ontwikkelende dementie ging, is bij de ontwikkeling van de beslisboom gebruik gemaakt van predictoren drie jaar voordat ernstige cognitieve achteruitgang is vastgesteld, dus de tweede meting van LASA (T2). Bij het kiezen van mogelijke predictoren is uitgegaan van recente overzichtsartikelen van wetenschappelijk onderzoek naar de predictoren van (vroege) dementie (Roman 2005; van der Flier & Scheltens 2005; Gauthier et al. 2006; Ownby et al 2006; Stampfer 2006). Vervolgens is een selectie gemaakt van predictoren die eenvoudig zijn vast te stellen, zodat het model bruikbaar is in de eerste lijn. Op grond hiervan kwamen we tot twee groepen predictoren. De eerste groep bestond uit predictoren die al bekend geacht kunnen worden bij de huisarts of die eenvoudig kunnen worden nagevraagd, en waar geen extra bepalingen voor gedaan hoeven worden: leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, geheugenklachten, diabetes, cardiovasculaire ziekten, functionele beperkingen, depressieve symptomen, alcoholgebruik, roken en roken. De tweede groep predictoren vereisen wel extra bepalingen, maar dit zijn bepalingen die in de eerste lijn uitvoerbaar zijn: bloeddruk, de Body-Mass Index (BMI) en een aantal bloedbepalingen: vitamine B12, homocysteïne, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol, C-reactief proteïne en apolipoproteïne E (ApoE) genotype. De samenhang tussen deze biologische predictoren en dementie zal kort worden besproken.

Homocysteïne is een aminozuur; hoge waarden worden geassocieerd met arteriosclerose van de cerebrale, perifere en coronairvaten en kan daardoor leiden tot cognitieve achteruitgang. Verhoogd homocysteïne hangt meestal samen met vitamine B6 en B12 tekort.

Zowel hoge als lage waarden van totaal cholesterol zijn in verband gebracht met dementie. Er wordt wel gesuggereerd dat op middelbare leeftijd hoog cholesterol een risicofactor is voor dementie, en dat hoog cholesterol op hoge leeftijd juist beschermend werkt. Verhoogd LDL-cholesterol kan leiden tot arterosclerotische plaques in de arteriële vaatwanden en kan daardoor leiden tot hart- en vaatziekten. Terwijl HDL-cholesterol wordt beschouwd als het goede cholesterol, dat aderverkalking langzaam kan terugdringen. Laag totaal cholesterol op latere leeftijd wordt in verband gebracht met frailty of kwetsbaarheid, hetgeen duidt op een achteruitgang in het functioneren op meerdere gebieden tegelijk (lichamelijk, cognitief en/of psychisch) en waarbij een verhoogd risico is op vallen, opname in een verzorgingshuis of verpleeghuis en sterfte.

C-reactief proteïne (CRP) is een acute-fase-eiwit, en zegt iets over eventuele ontstekingsprocessen onder andere in de hersenen. Het wordt beschouwd als voorspellende factor voor cardiovasculaire aandoeningen.

Het ApoE gen is gelokaliseerd op chromosoom 19 en wordt met name in verband gebracht met de vroege vorm van de ziekte van Alzheimer. Onderzoek heeft uitgewezen dat dragers van het ApoE- ϵ 4 allel een grotere kans hebben op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer dan diegenen die de andere varianten dragen (ApoE- ϵ 2 of ApoE- ϵ 3).

De bovengenoemde predictoren zijn op de volgende manier vastgesteld:

- Het opleidingsniveau is ingedeeld in 2 categorieën: lagere school afgerond of minder en meer dan lagere school.

- Geheugenklachten zijn uitgevraagd met één simpele vraag: "Heeft u klachten over uw geheugen?" Deze vraag bleek in eerder onderzoek een sterk voorspellende waarde te hebben voor dementie (Geerlings et al. 1999).
- Diabetes en cardiovasculaire ziekten zijn gebaseerd op zelfrapportage (Kriegsman et al 1996). Bij de ontwikkeling van de beslisboom zijn deze twee ziekten gecombineerd in één variabele: wel/geen diabetes en/of cardiovasculaire ziekte.
- Functionele beperkingen zijn vastgesteld als er problemen waren met tenminste één van de volgende vaardigheden: problemen met zelfstandig reizen (auto of openbaar vervoer), knippen van de teennagels en traplopen zonder te rusten (Kriegsman et al. 1997).
- Depressieve symptomen zijn vastgesteld door middel van de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; Radloff 1997). Deze vragenlijst bestaat uit 20 items over depressieve klachten in de afgelopen 2 weken. De somscore van de antwoorden (4 keuzemogelijkheden) variëren van 0 tot 60, waarbij hogere scores wijzen op meer depressieve klachten. De scores zijn gedichotomiseerd, op basis van het veelgebruikte afkappunt voor klinisch relevante depressieve stoornissen: ≥ 16 (Beekman et al 1997).
- Het alcoholgebruik is geïnventariseerd op basis van het aantal keren per week dat iemand alcohol nuttigt en de hoeveelheid per keer (Garretsen & Knibbe 1983), en is onderverdeeld in geen of licht en matig of veel.
- Roken is middels enkele vragen in het interview vastgesteld.
- Hoge bloeddruk is vastgesteld als de systolische bloeddruk ≥ 160 of als er antihypertensiva werden geslikt.
- De Body-Mass Index is vastgesteld met behulp van de gemeten lengte en het gemeten gewicht volgens de formule: gewicht (kg)/lengte (m)². Er zijn twee variabelen in de analyses betrokken, een hoge (>25) en een lage (< 21) BMI.
- Vitamine B12: de laagste kwartielwaarden (< 214 pmol/l) in de groep wordt beschouwd als laag vitamine B12.
- Homocysteïne: de hoogste kwartielwaarden ($>16,93$ μmol) in de groep wordt beschouwd als hoog homocysteïne.
- Er zijn vier cholesterol variabelen gebruikt als mogelijke predictoren van dementie: hoog totaal cholesterol (hoogste kwartiel $> 6,2$ mg/dl), laag totaal cholesterol (laagste kwartiel $<5,0$ mg/dl), hoog LDL-cholesterol (hoogste kwartiel $>4,2$ mg/dl) en laag HDL-cholesterol (laagste kwartiel < 1.03 mg/dl)
- CRP: de hoogste kwartielwaarden ($\geq 6,4$ mg/l) in de groep wordt beschouwd als hoog CRP.
- Alle varianten van ApoE genotype die het $\epsilon 4$ allel bevatten, zijn aangemerkt als ApoE- $\epsilon 4$ ($\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ en $\epsilon 4/\epsilon 4$)

De constructie van beslisbomen

Bij het maken van de beslisbomen is gebruik gemaakt van stapsgewijze logistische regressie analyse met behulp van SPSS 12 voor Windows. Allereerst is in de hele steekproef gezocht naar de sterkste predictor voor dementie. Vervolgens is de steekproef gesplitst in twee groepen, mensen die hoog en mensen die laag scoren op de betreffende predictor. Vervolgens is in die deelsteekproeven opnieuw gezocht naar de sterkste predictor voor dementie, waarna de deelsteekproef opnieuw gesplitst is. Deze procedure is net zo lang herhaald totdat er geen significante predictoren meer konden worden gevonden. De beslissing om een predictor op te nemen in de beslisboom is gebaseerd op significantie van Odds Ratios (OR) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval ($p < 0.05$). Omdat het afnemen van de MMSE in de klinische praktijk een extra handeling vereist en tenminste 10 minuten duurt, is deze pas in de modellen opgenomen nadat er geen andere

significante predictoren werden gevonden. De MMSE is op drie manieren gedichotomiseerd met afkappunten op 24, 25 en 26, die achtereenvolgens in de modellen zijn getoetst.

Er zijn allereerst twee beslisbomen gemaakt met de eerste groep predictoren, die geen extra bepalingen vereisen. De eerste beslisboom is gebaseerd op deze hele groep predictoren en in de tweede beslisboom is leeftijd als predictor geëxcludeerd. Dit laatste is gedaan omdat leeftijd weliswaar een zeer sterke voorspeller is van dementie, maar tevens een grote samenhang heeft met de meeste andere predictoren. Vervolgens is de beslisboom gemaakt waarbij ook de tweede groep predictoren (extra bepalingen) zijn betrokken.

Van de verschillende predictoren is de cumulatief voorspellende waarde en het Relatief Risico (RR) met het 95% betrouwbaarheids interval (95% BI) berekend. De cumulatief voorspellende waarde geeft het percentage mensen dat drie jaar later dement is weer. Dit percentage neemt toe zodra er in een tak van de beslisboom een relevante predictor in het model is opgenomen. In het algemeen wordt van een sterke toename van de positief voorspellende waarde gesproken als het percentage in de (vierkante) eindknoop van een tak van de beslisboom ongeveer tweemaal zo hoog is als het percentage in de eerste knoop van het model. Het relatief risico is een nauwkeuriger schatter van de kans op dementie dan een odds ratio naarmate de cumulatief voorspellende waarde toeneemt, daarom is in de eindmodellen het RR berekend. Het is mogelijk dat het betrouwbaarheidsinterval van het RR in de eindknoten iets afwijkt (en soms net niet significant zijn) van dat van de oorspronkelijke odds ratio.

3. Resultaten

Beslismodellen, exclusief biologische predictoren

In de steekproef van LASA bleek 4,0% van de mensen drie jaar later dement. Omdat LASA een gestratificeerde steekproef is, met een oververtegenwoordiging van mannen en de oudste ouderen, kan dit percentage niet zonder meer gebruikt worden als prevalentiecijfer van dementie in de Nederlandse bevolking. Bovendien is de diagnose dementie in LASA niet gesteld en hebben we dementie vastgesteld op basis van daadwerkelijke cognitieve achteruitgang. Daarbij zijn we erg streng geweest, waardoor het kan zijn dat een aantal mensen die minder snel achteruit zijn gegaan (minder dan 2 SD afwijkend van normaal) ten onrechte niet als dement zijn aangemerkt. Het hanteren van minder strenge criteria had echter het bezwaar gehad dat er mensen als dement zouden worden aangemerkt die dat in werkelijkheid niet waren. Voor de ontwikkeling van de beslismodellen was het van belang een groep mensen te identificeren die zeker dement geworden is, en daarmee voldoet deze groep dementen aan de eisen van dit onderzoek.

In tabel 2 staan de scores op de predictoren van de eerste twee beslismodellen afzonderlijk vermeld voor de mensen die drie jaar later geen significante cognitief achteruitgang vertoonden en de mensen die drie jaar later dement waren.

Tabel 2

Beschrijving van de predictoren voor mensen bij wie na drie jaar dementie is vastgesteld en voor mensen bij wie geen relevante cognitieve achteruitgang is vastgesteld (N=2.021).

	Dementie (n=80)	Geen cognitieve achteruitgang (n=1.941)	p- waarde¹
Leeftijd, gem. (SD)	81,04 (5,63)	71,19 (8,16)	< 0,01
> 75 jaar, %	83,8	30,3	< 0,01
Vrouwen, %	56,3	55,3	0,91
Lagere school afgerond of minder, %	53,2	39,2	0,02
MMSE, gem. (SD)	24,74 (3,07)	27,38 (2,42)	< 0,01
MMSE ≤ 24	51,3	15,6	< 0,01
MMSE ≤ 25	60,0	21,3	< 0,01
MMSE ≤ 26	67,5	31,2	< 0,01
Geheugenklachten, %	42,9	23,2	<0,01
Depressieve symptomen, CES-D ≥ 16	16,3	11,9	0,22
Cardiovasculaire ziekten,%	32,9	20,8	0,02
Diabetes, %	18,6	6,8	<0,01
≥ 1 functionele beperking, %	81,5	44,5	<0,01
Roken ² , %	17,2	17,9	1,00
Matig of ernstig alcoholgebruik ² , %	22,4	24,7	0,76

¹ Alle verschillen zijn tweezijdig getoetst.

² Roken en alcoholgebruik zijn bepaald in het medisch interview van LASA, en alleen bij mensen van 65 jaar en ouder (n=1.509).

Zoals uit de tabel blijkt zijn er drie jaar voordat de diagnose dementie zeer waarschijnlijk is, verschillen waarneembaar tussen de groep mensen met dementie en de gezonden. Binnen de groep dementen is de gemiddelde leeftijd hoger, ruim 83% blijkt ouder dan 75 jaar. Ook het cognitief functioneren (MMSE) was drie jaar eerder al slechter. Daarnaast hadden ze vaker geheugenklachten, functionele beperkingen, diabetes, en cardiovasculaire ziekten. Met name het feit dat de gemiddelde MMSE score drie jaar eerder al lager is, zou de indruk kunnen wekken dat de groep dementen mogelijk drie jaar eerder ook al dement was. Echter, de MMSE score hangt sterk samen met leeftijd en opleidingsniveau – en het feit dat de leeftijd van de mensen met dementie aanzienlijk hoger is en het opleidingsniveau aanzienlijk lager, kan de gevonden verschillen in de MMSE goed verklaren. Verder kan over de groep dementen worden opgemerkt dat er geen significante cognitieve achteruitgang was in de drie jaar voordat we de predictoren hebben vastgesteld (dus 6 jaar voordat dementie is vastgesteld). Kortom, de kans dat mensen al de diagnose dementie hadden moeten krijgen op het tijdstip dat de predictoren zijn vastgesteld is klein.

Tabel 3

De voorspellende waardes (Odds Ratio's) van de verschillende predictoren voor dementie, gebaseerd op univariate regressie analyse.

	Odds Ratio	95% Betrouwbaarheids interval
Leeftijd, > 75 jaar	11,83	6,48 - 21,59
Vrouwen	1,04	0,66 - 1,63
Lagere school afgerond of minder	1,76	1,12 - 2,76
MMSE \leq 24	5,70	3,62 - 8,99
MMSE \leq 25	5,55	3,50 - 8,79
MMSE \leq 26	4,59	2,85 - 7,39
Geheugenklachten	2,49	1,53 - 4,04
Depressieve symptomen	1,44	0,78 - 2,64
Cardiovasculaire ziekten	1,87	1,13 - 3,09
Diabetes	3,15	1,68 - 5,91
\geq 1 functionele beperking	5,50	2,92 - 10,36
Roken ¹	0,96	0,48 - 1,92
Matig of ernstig alcoholgebruik ¹	0,88	0,47 - 1,65

¹ Roken en alcoholgebruik zijn bepaald in het medisch interview van LASA, en alleen bij mensen van 65 jaar en ouder (n=1.509).

Van de afzonderlijke predictoren is vervolgens onderzocht in hoeverre ze dementie voorspellen. De resultaten hiervan staan weergegeven in tabel 3. Uit deze tabel blijkt dat mensen van 75 jaar en ouder een bijna 12 keer zo grote kans hebben om dement te worden dan de mensen die jonger zijn dan 75. Andere voorspellers zijn: lage opleiding, geheugenklachten, cardio-vasculaire klachten, diabetes, functionele beperkingen en een lage score op de MMSE.

Door de verschillende predictoren tegelijkertijd in de statistische analyse te betrekken, kan worden vastgesteld wat de sterkste predictor is. Door alle predictoren in de analyse op te

nemen wordt tevens voor de invloed van andere predictoren gecorrigeerd. Daardoor neemt de voorspellende waarde voor de afzonderlijke predictoren meestal af.

Zoals verwacht bleek leeftijd de belangrijkste predictor voor dementie (zie figuur 2): mensen ouder dan 75 jaar hadden een fors verhoogd risico (RR: 4,29; 95% BI: 2.60-7.06) op dementie. Binnen deze groep (> 75 jaar) bleek het hebben van geheugenklachten de sterkste voorspeller (RR: 1,32; 95% BI: 1,04-1,66). Als deze mensen bovendien een score \leq 24 op de MMSE hadden (RR: 1,87; 95% BI: 1,18-2,95), bleek 33,3% na drie jaar dement. Binnen de groep mensen ouder dan 75, maar zonder geheugenklachten werd geen significante predictor meer gevonden, de voorspellende waarde voor dementie voor deze groep was 7,6%.

In de groep mensen die 75 jaar of jonger waren (linker tak beslisboom) bleek het hebben van functionele beperkingen een significante voorspeller van dementie (RR: 3,62; 95% BI: 1,03-12,70). Binnen deze groep bleek een afkappunt van \leq 26 op de MMSE een belangrijke predictor voor dementie (RR: 2,29; 95% BI: 0,91-5,77). 5,5% van de mensen in deze groep bleek na 3 jaar dement. In de groep mensen van 75 jaar of jonger, zonder functionele beperkingen werd geen significante predictor meer gevonden. De kans op dementie in deze groep was zeer klein: 0,2%.

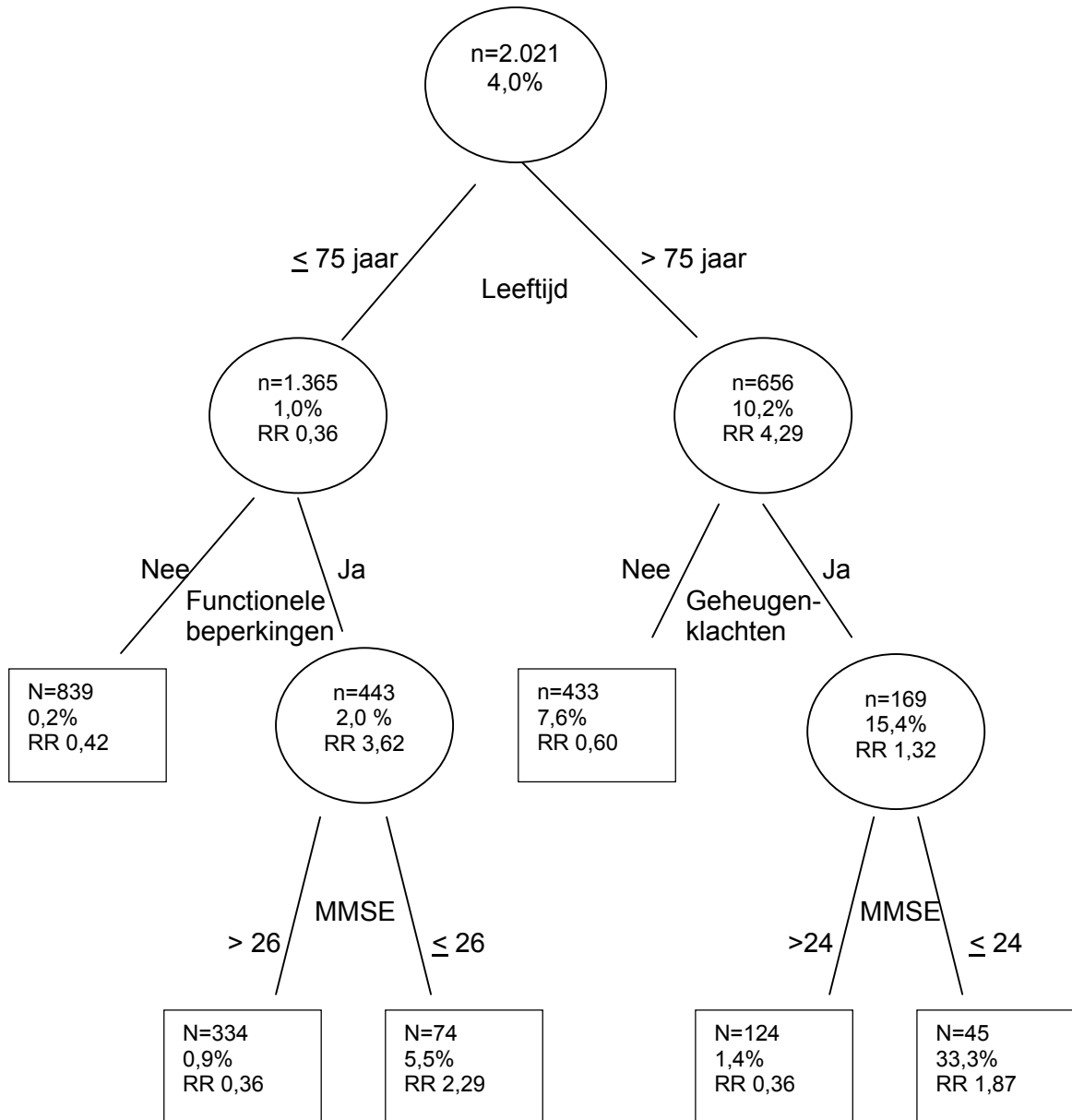
Omdat er een grote samenhang is tussen leeftijd en de andere predictoren, is vervolgens een beslisboom gemaakt zonder leeftijd als predictor mee te nemen in de getoetste modellen (zie figuur 3).

De belangrijkste predictor voor dementie in deze beslisboom bleek het hebben van tenminste één functionele beperking (RR: 3,00; 95% BI: 1,80-5,02). Binnen de groep met functionele beperkingen bleek het hebben van geheugenklachten de sterkste voorspeller (RR: 1,46; 95% BI: 1,11-1,93). Als deze mensen bovendien een score \leq 24 op de MMSE hadden (RR: 1,88; 95% BI: 1,23-2,88), bleek 28,8% van de mensen na drie jaar dement. Binnen de groep met functionele beperkingen maar zonder geheugenklachten bleek het hebben van een cardiovasculaire ziekte of diabetes een belangrijke predictor voor dementie (RR: 1,54; 95% BI: 0,98-2,14). Als deze mensen bovendien een score \leq 26 op de MMSE hadden (RR: 1,63; 95% BI: 0,87-3,06), bleek de cumulatief voorspellende waarde voor dementie toe te nemen tot 11,4%. Binnen de groep met functionele beperkingen maar zonder een cardiovasculaire ziekte of diabetes, bleek een MMSE \leq 24 een belangrijke predictor (RR: 1,63; 95% BI: 0,95-2,80), met een cumulatief voorspellende waarde voor dementie 10,9%.

In de linker tak van deze beslisboom, dus binnen de groep mensen zonder functionele beperkingen, bleek een MMSE \leq 24 een belangrijke predictor (RR: 1,24; 95% BI: 0,89-1,72), met een cumulatief voorspellende waarde voor dementie die toeneemt van 1,2 naar 4,2%. Dit percentage verschilt echter nauwelijks van de beginwaarde in de eerste knoop (4.0%), zodat deze tak weinig klinische relevantie heeft.

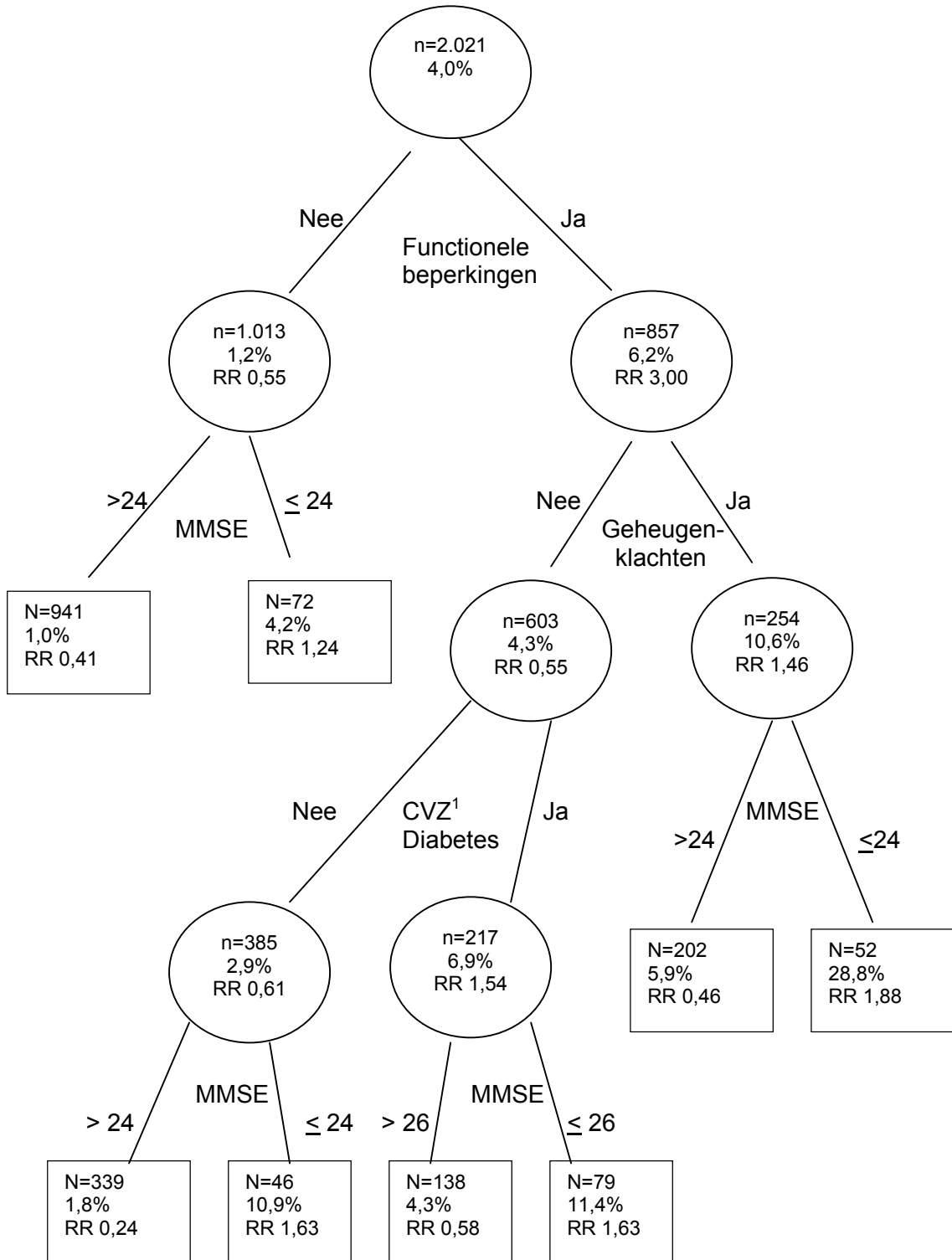
Figuur 2.

Een beslisboom voor het vaststellen van het risico op dementie. In de knopen (cirkels) staat het aantal mensen dat voldoet aan het gestelde criterium (n), het percentage mensen dat drie jaar later dement is (%), en het relatief risico (RR)



Figuur 3.

Een beslisboom voor het vaststellen voor het risico op dementie, zonder leeftijd als predictor mee te nemen. In de knopen (cirkels) staat het aantal mensen dat voldoet aan het gestelde criterium (n), het percentage mensen dat drie jaar later dement is (%), en het relatief risico (RR).



¹ CVZ: Cardiovasculaire ziekte

Beslismodellen, inclusief biologische predictoren

Vervolgens zijn ook de predictoren die extra bepalingen vereisen in de ontwikkeling van de beslismodellen betrokken. Het bloed is alleen afgenomen bij mensen van 65 jaar en ouder. Hierdoor en omdat een aantal mensen geen bloed wilden geven, is de steekproef een stuk kleiner dan die in de eerdere analyses (N=1,133).

De prevalentie van dementie in deze steekproef bleek eveneens 4%. In tabel 4 staan de scores op de biologische predictoren afzonderlijk vermeld voor de mensen die drie jaar later geen cognitief verval hadden en de mensen die drie jaar later dement waren. Mensen die drie jaar later dement waren hadden vaker hoge homocysteïne, lage totaal cholesterol, lage HDL-cholesterol en hoge CRP waardes in het bloed. Verder hadden ze minder vaak een hoog totaal cholesterol.

Tabel 4

Beschrijving van de biologische predictoren voor mensen bij wie drie jaar dementie later is vastgesteld en voor mensen bij wie geen relevante cognitieve achteruitgang is vastgesteld (N=1,133).

	Dementie		Geen cognitieve achteruitgang		p-waarde ¹
	n	%	n	%	
Vitamine B12, laag	41	34,1	1,030	24,1	0,10
Homocysteïne, hoog	43	34,9	1,051	20,8	0,03
Totaal cholesterol, hoog	42	16,7	1,047	29,9	0,04
Totaal cholesterol, laag	42	47,6	1,047	21,2	< 0,01
LDL cholesterol, hoog	41	22,0	1,041	26,6	0,32
HDL cholesterol, laag	42	38,1	1,047	23,0	0,02
Body Mass Index (BMI), hoog	39	66,7	1,013	65,2	0,50
Body Mass Index (BMI), laag	39	7,7	1,013	2,5	0,08
CRP, hoog	42	38,1	1,040	23,8	0,03
Systolische bloeddruk \geq 160 of gebruik antihypertensiva	42	40,5	1,078	37,9	0,43
APOE- ϵ 4 drager	44	36,4	1,071	25,9	0,09

¹ Alle verschillen zijn eenzijdig getoetst.

Van de afzonderlijke biologische predictoren is onderzocht in hoeverre ze dementie voorspellen. De resultaten hiervan staan vermeld in tabel 5. Er bleken drie significante voorspellers van dementie te zijn: hoog homocysteïne, laag totaal cholesterol en laag HDL-cholesterol.

Tabel 5

De voorspellende waarden (Odds Ratio's) van de biologische predictoren voor dementie, gebaseerd op univariate regressie analyse..

	Odds Ratio	95% Betrouwbaarheids interval
Vitamine B12, laag (%)	1,64	0,84 - 3,17
Homocysteïne, hoog (%)	2,04	1,07 - 3,88
Totaal cholesterol, hoog (%)	0,47	0,21 - 1,07
Totaal cholesterol, laag (%)	3,38	1,81 - 6,30
LDL cholesterol, hoog (%)	0,78	0,37 - 1,65
HDL cholesterol, laag (%)	2,06	1,09 - 3,90
Body Mass Index (BMI), hoog (%)	1,07	0,54 - 2,11
Body Mass Index (BMI), laag (%)	2,07	0,71 - 6,04
CRP, hoog (%)	1,98	1,04 - 3,74
Systolische bloeddruk \geq 160 of gebruik antihypertensiva (%)	1,11	0,59 - 2,09
APOE- ϵ 4 drager (%)	1,64	0,87 - 3,07

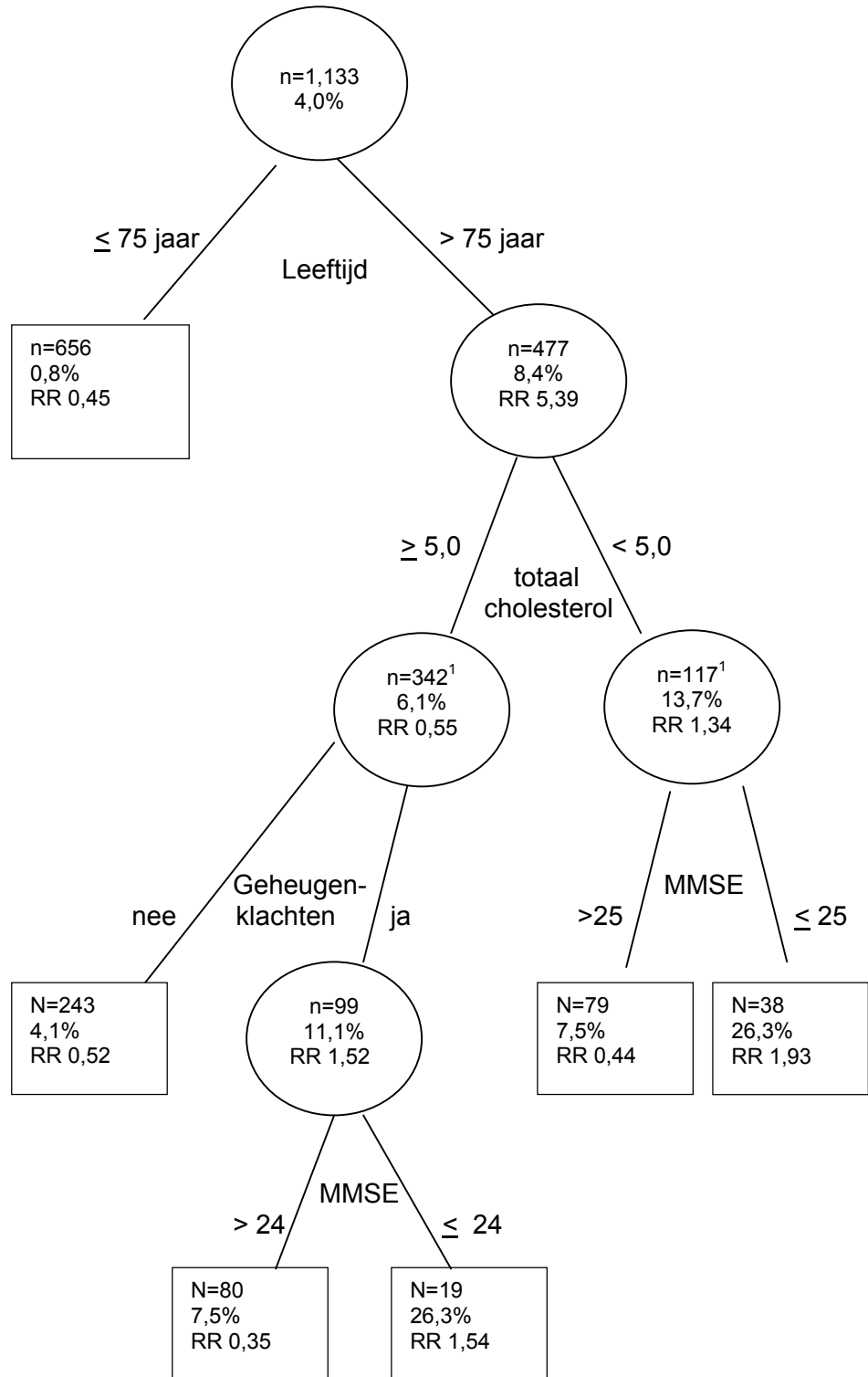
Vervolgens is er een beslismodel ontwikkeld met behulp van alle predictoren, dus ook degene die in de eerder beslismodellen zijn betrokken (zie figuur 4). De belangrijkste voorspeller was wederom leeftijd (RR 5,39; 95% BI: 2,35-12,32). In de groep van 75 jaar en ouder bleek 8,4% na drie jaar dement. Vervolgens bleek in de groep mensen van 75 jaar en ouder, de mensen met een laag totaal cholesterol een verhoogd risico op dementie te hebben (RR 1,34; 95% BI 1,01 - 1,78). De cumulatief voorspellende waarde voor dementie nam hiermee toe tot 13,7%. Bij een MMSE van 25 of lager nam de voorspellende waarde voor dementie verder toe tot 26,3%. Dit is een belangrijke toename van de voorspellende waarde voor dementie gezien de beginwaarde van 4%, maar de voorspellende waarde is wat lager dan die in de eerdere beslismodellen, deze waren respectievelijk 33,3% (incl. leeftijd) en 28,8% (excl. leeftijd).

In de subgroep van mensen van 75 jaar zonder laag totaal cholesterol bleek het hebben van geheugenklachten een belangrijke voorspeller van dementie (RR 1,52; 95% BI 0,97 - 2,40). In deze groep nam de prevalentie van dementie toe tot 11%. Als deze mensen bovendien een MMSE van 24 of lager hadden nam de voorspellende waarde voor dementie eveneens toe tot 26,3%.

In de groep mensen jonger dan 75 jaar werd geen enkele significante voorspeller van dementie gevonden. De prevalentie van dementie in deze groep was erg laag: 0,8%.

Figuur 4.

Een beslisboom (inclusief biologische determinanten) voor het vaststellen van het risico op dementie. In de knopen (cirkels) staat het aantal mensen dat voldoet aan het gestelde criterium (n), het percentage mensen dat drie jaar later dement is (%), en het relatief risico (RR)



¹ Cholesterol was in deze groep (≥ 75) beschikbaar van 459 respondenten

4. Samenvatting en conclusie

De beslismodellen

Om mensen met een verhoogd risico op dementie in een vroeg stadium van de ziekte te kunnen identificeren zijn met behulp van gegevens uit LASA drie eenvoudige beslismodellen ontwikkeld. Een beslismodel is een hulpmiddel voor de identificatie van een groep mensen in een zeer vroege fase van dementie waarbij de cognitieve stoornissen en de functionele beperkingen nog zeer beperkt aanwezig zijn en nog niet duidelijk interfereren met het dagelijks leven. Aan de hand van de beslismodel kan ook voor individuele gevallen op eenvoudige wijze worden nagegaan hoe groot de kans op dementie is. In dat geval moet bij de interpretatie wel enige voorzichtigheid in acht worden genomen omdat, ook al is de kans erg klein, iemand toch een beginnende dementie kan hebben.

De beslismodel waarin leeftijd en geheugenklachten waren opgenomen (figuur 2), bleek het meest efficiënt om een hoog-risicogroep vast te stellen. De sterkste predictor van dementie bleek leeftijd, met een sterk verhoogd risico voor mensen boven de 75 jaar. De voorspellende waarde van dementie in deze tak wordt ruim twee keer zo groot (respectievelijk 4,0% en 10,2%). Als mensen bovendien geheugenklachten hadden bleek de voorspellende waarde verder toe te nemen (15,4%). In de daaropvolgende tak, bleek dat een MMSE ≤ 24 uiteindelijk leidde tot een maximaal voorspellende waarde van 33,3%. In de andere takken van de beslismodel werd geen of slechts een zeer geringe toename van de voorspellende waarde van dementie gevonden.

Omdat er een grote samenhang is tussen leeftijd en de andere predictoren is er een tweede beslismodel ontwikkeld waarbij leeftijd als predictor buiten beschouwing is gelaten. In deze beslismodel bleek het hebben van tenminste één functionele beperking de belangrijkste predictor, de voorspellende waarde voor dementie neem hierbij echter nauwelijks toe (van 4,0% tot 6,2%). In de groep met tenminste één functionele beperking bleek wederom het hebben van geheugenklachten en een MMSE ≤ 24 te leiden tot een maximaal voorspellende waarde van 28,8%. Bij mensen met tenminste één functionele beperking, maar zonder geheugenklachten bleek het hebben van een cardiovasculaire ziekten of diabetes een belangrijke predictor, waarbij een MMSE van 26 of lager weer leidde tot een maximaal voorspellende waarde voor dementie van rond de 11%. Bij mensen zonder cardio-vasculaire aandoeningen bleek een MMSE van 24 of lager te leiden tot voorspellende waarde voor dementie van rond de 11%.

In een derde beslismodel zijn naast de eerder genoemde predictoren ook biologische kenmerken in de analyses betrokken. Hierin bleek naast leeftijd laag totaal cholesterol een belangrijke verbetering in de voorspellende waarde te bewerkstelligen. Als tevens de MMSE 25 of lager was, werd een voorspellende waarde voor dementie van 26,3% bereikt. Dit is een belangrijke toename van de voorspellende waarde voor dementie gezien de beginwaarde van 4%, maar de voorspellende waarde is wat lager dan die in de eerdere beslismodellen, deze waren respectievelijk 33,3% (incl. leeftijd) en 28,8% (excl. leeftijd).

Concluderend kan gesteld worden dat de eerste beslismodel (figuur 2) het meest efficiënte model is om een groep kwetsbare ouderen te identificeren die een sterk verhoogd risico hebben op dementie. Het model suggereert dat bij de groep mensen die ouder zijn dan 75, en die de vraag of ze geheugenklachten hebben positief beantwoorden, het raadzaam is om

een MMSE af te nemen. Als de MMSE-score 24 of lager is, is de kans groot dat deze mensen een dementie ontwikkelen.

MMSE

In alle beslismodellen is de MMSE telkens als laatste in de analyses betrokken. De MMSE is een veelgebruikt screeningsinstrument voor de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. In de MMSE komen verschillende aspecten van het cognitief functioneren aan bod, zoals oriëntatie, geheugen en de taal. De MMSE is in ongeveer 10 minuten af te nemen. Een nadeel van de MMSE is dat het sterk afhankelijk is van leeftijd en opleiding. Het veel gebruikte afkappunt van 24 is dan ook erg onbetrouwbaar. Met name bij hoog opgeleide mensen, jonger dan 75 jaar kan het voorkomen dat ze een MMSE van 28 of hoger hebben terwijl er duidelijk sprake is van een beginnende dementie. Sinds 1995 zijn er Nederlandse normeringgegevens van de MMSE beschikbaar gekomen (Kempen et al. 1995), deze worden in de praktijk echter zelden gebruikt. In de gevonden beslisbomen worden twee verschillende afkappunten gevonden, die met name lijken samen te hangen met leeftijdgerelateerde predictoren. Het opleidingsniveau blijkt in deze geen toegevoegde voorspellende waarde te hebben.

In de NHG-standaard dementie wordt huisartsen aanbevolen de MMSE af te nemen als onderdeel van de diagnostiek (Wind et al. 2003). Dit betekent dat de MMSE in de meeste huisartsenpraktijken aanwezig zal zijn en de afname dus weinig praktische bezwaren zal opleveren, behalve dat het tijd kost. Een aantal verzekeraars vergoedt inmiddels deze testafname via de module 'Modernisering en Innovatie'. Er is sinds enkele jaren een gestandaardiseerde versie van de MMSE in omloop (Kok & Verhey, 2002) die inclusief handleiding via internet gratis beschikbaar is (<http://www.hulpgids.nl/tests/test-dementie.htm>). In principe zou de praktijkondersteuner de MMSE kunnen afnemen. Hiertoe is een nascholingsprogramma ontwikkeld door het NHG in samenwerking met TNO en Alzheimer Nederland.

5. Aanbevelingen

- Met behulp van beslismodel (figuur 2) kan een groep kwetsbare ouderen worden geïdentificeerd (case-finding), die een sterk verhoogd risico hebben op dementie. Vroege onderkenning van een beginnende dementie kan van belang zijn voor de preventie en/of het beloop van de ziekte. Het biedt de mogelijkheid om psychosociale interventies, zoals psycho-educatie, zo vroeg mogelijk te beginnen, hetgeen een gunstig effect kan hebben op het beloop van de ziekte en met name de gedragsproblemen. Bovendien kan het voor de patiënt en zijn omgeving van belang zijn om een diagnose in een vroeg stadium te weten, om zodoende te kunnen anticiperen op het beloop van de ziekte. Daarnaast is er goede hoop dat er in de nabije toekomst medicijnen worden gevonden die de ziekte kunnen vertragen en met name de conversie van lichte cognitieve stoornissen naar dementie kunnen uitstellen
- Deze zogenaamde case-finding is een vorm van preventie die bij uitstek uitgevoerd zou kunnen worden in de eerste lijn. De contacten die de huisarts al met zijn of haar patiënten heeft en het huisartsen informatiesysteem, biedt de unieke mogelijkheid voor dergelijke preventieve activiteiten. Praktijkondersteuners zouden mensen in de risicogroep met een zekere regelmaat kunnen bezoeken, om de thuissituatie in ogenschouw te nemen en eventuele problemen tijdig te signaleren. Door deze hoog-risico groep regelmatig te volgen kan eventuele cognitieve achteruitgang tijdig worden opgemerkt en gerichte interventie worden ingezet, zoals verwijzing voor nadere diagnostiek naar een geheugenpolikliniek of afdeling geriatrie, en/of het inzetten van gerichte ondersteuning thuis. Op deze wijze kan er toe worden bijgedragen deze mensen zolang mogelijk thuis te laten wonen met een optimaal niveau van kwaliteit van leven.
- Om aan te tonen dat deze vorm van case-finding effectief is, dat wil zeggen het welzijn van de demente ouderen bevordert en ze met gerichte hulp langer in staat zijn in hun eigen omgeving te blijven wonen, is het noodzakelijk deze werkwijze te toetsen met behulp van wetenschappelijk onderzoek. Met behulp van dit onderzoek kan ook worden vastgesteld wat de kosten zijn van een interventie met behulp van dergelijke case-finding en in hoeverre het uiteindelijk kostenbesparend is. Als een positief effect op het beloop van de ziekte is aangetoond kan brede implementatie in de eerste lijn worden overwogen.
- Naast het uitvoeren van het wetenschappelijk onderzoek, verdient het aanbeveling om de bevindingen uit het LASA-onderzoek onder de aandacht te brengen van de huisartsenberoepsgroep en het Landelijk Dementie Programma. Zodat zij in de benadering van de doelgroep gebruik kunnen maken van deze bevindingen.

6. Referenties

- Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006; 82(964):101-5.
- Beekman AT, Deeg DJ, et al. Criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in The Netherlands. *Psychol Med* 1997; 27, 231-235.
- Comijs HC, Dik MG, et al. The course of cognitive decline in older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Dem Ger Cogn Dis* 2004; 17:136-142.
- Deeg DJH. Tien jaar Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2000; 31(5):182-3.
- Deeg, DJ, van TilburgT, et al. Attrition in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. The effect of differential inclusion in side studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55, 319-328
- van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 Suppl 5:v2-7.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for the clinician. *J Psychiat Res* 1975 ;12 :189-198.
- Garretsen HFL, Knibbe RA. Alcohol Prevalentie Onderzoek Rotterdam/ Limburg, Landelijk Eindrapport, Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Leidschendam, 1983.
- Gauthier S, Reisberg B, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006, 367(9518):1262-70.
- Geerlings MI, Jonker C, et al. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):531-7.
- Hofman A, Rocca WA, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings, *Int J Epidemiology* 1991; 20(3): 736-748.
- Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatr* 1988;152:209-13.
- Kempen GIJM, Brilman EI, Ormel J. De Mini-Mental State Examination. Normeringsgegevens en een vergelijking van een 12 en 20-item versie in een steekproef ouderen uit de bevolking. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1995; 26: 126-172.
- Kriegsman DMW, Penninx BWJH, et al. Self-reports and general practitioner information on the presence of chronic diseases in community dwelling elderly. A study on the accuracy of patients' self-reports and on determinants of inaccuracy. *J Clin Epidemiol* 1996; 49 :1407-1417.
- Kriegsman DM, Deeg DJH, et al. Do disease specific characteristics add to the explanation of mobility limitations in patients with different chronic diseases? A study in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51:676-685.
- Lobo A, Launer LJ, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
- Lopez OL, Jagust WJ, et al. Riskfactors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study (CHS): Cognition Study. *Arch Neurol* 2003b; 60:1394-1399
- Ownby RL, Crocco E, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(5):530-8.
- Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement* 1997; 3:385-401.
- Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis* 2005;20 Suppl 2:91-100.

Smit JH, Comijs HC. Longitudinaal onderzoek bij oudere respondenten: participatie en de kwaliteit van gegevens. Tijdschr Gerontol Geriatr 2000; 31(5):184-189.

Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's Disease: common links. J Int Med 2006; 260:211-223.

Unverzagt FW, Gao S, et al. Prevalence of cognitive impairment. Data from the Indianapolis Study of Health and Aging. Neurology 2001; 57: 1655-1662

Visser PJ, Verhey FRJ, et al. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects. J Neurol 2002;249:312-319.

Wind AW, Gussekloo J. NHG-Standaard Dementie (herziene versie). Huisarts & Wetenschap 2003; 46(13):754-767.

Correspondentie adres:

Mw. dr. Hannie C. Comijs,
EMGO instituut / LASA,
VU Medisch Centrum
Van der Boechorststraat 7,
1081 BT Amsterdam
tel: 020-4446770; Fax: 020-4446775
E-mail: h.comijs@vumc.nl