
Oorzaken en gevolgen van cognitieve achteruitgang op hoge leeftijd; de 'Leiden 85-plus Studie'

J.GUSSEKLOO, A.J.M.DE CRAEN, E.VAN EXEL, A.BOOTSMAN-VAN DER WIEL EN R.G.J.WESTENDORP

In de afgelopen 160 jaar is de gemiddelde levensverwachting toegenomen met een constante snelheid van zo'n 3 maanden per jaar.¹ In tegenstelling tot alle projecties van de levensverwachting die tot op heden zijn gemaakt, blijkt deze toename nog steeds niet af te vlakken. Een gevolg van deze gestage toename is dat het aantal zogenaamde oudste ouderen in onze maatschappij in de afgelopen jaren sterk is toegenomen en dat dit aantal in de komende jaren zal blijven stijgen.

Gezien deze gestage toename van de groep oudste ouderen is het belangrijk om oorzaken en gevolgen van ziekte op hoge leeftijd in kaart te brengen. De 'Leiden 85-plus Studie', een prospectief bevolkingsonderzoek onder 85-jarigen in de stad Leiden, voorziet in deze behoefte. Een belangrijk aandachtsgedebiet van deze studie is het bestuderen van oorzaken en gevolgen van cognitieve achteruitgang op hoge leeftijd. In dit artikel geven wij een overzicht van enkele bevindingen tot op heden.

'LEIDEN 85-PLUS STUDIE'

Voor deze prospectieve cohortstudie werden in de periode 1 september 1997-31 augustus 1999 alle inwoners van de gemeente Leiden kort na hun 85e verjaardag schriftelijk uitgenodigd als deelnemer. Van de 705 mogelijke deelnemers overleden er 14 voordat zij konden worden benaderd. Van de overige 691 personen zeiden 599 deelname toe (respons: 87%).²

Tweederde van alle 85-jarigen is van het vrouwelijke geslacht. Het merendeel van de mannen is gehuwd (63%), terwijl het grootste deel van de vrouwen (71%) weduwe is. Ruim de helft van de mannen (54%) en 71% van de vrouwen genoot uitsluitend een (gedeeltelijke) lagere schoolopleiding. In totaal woonde 56% van de 85-jarige deelnemers in een zelfstandige woning en 18% in een verzorgings- of verpleeghuis.

Na toestemming werden de 599 deelnemers enkele malen thuis bezocht door een onderzoeksverpleegkundige en een arts-onderzoeker om aspecten van de gezondheid, het functioneren en het welbevinden te meten met onder meer vragenlijsten en functietests. Tot en met het 90e jaar worden de deelnemers jaarlijks aan huis bezocht om veranderingen in hun gezondheid,

Zie ook het artikel op bl. 985.

SAMENVATTING

– Gezien de absolute en relatieve toename van het aantal oudste ouderen is het belangrijk om oorzaken en gevolgen van ziekten op hoge leeftijd in kaart te brengen. Een van de aandachtsgebieden van de 'Leiden-85-plus Studie', een bevolkingsonderzoek onder 85-jarigen in de stad Leiden, is dan ook de bestudering van oorzaken en gevolgen van cognitieve achteruitgang op hoge leeftijd.

– Cognitieve achteruitgang is de belangrijkste bedreiging van de zelfredzaamheid van oudste ouderen; 85-jarige mensen met een beperking in het cognitief functioneren (prevalentie 35%) hebben een tienmaal grotere kans op het hebben van beperkingen in de activiteiten van het dagelijks leven. Als deze cognitieve achteruitgang zou kunnen worden voorkomen, kan een groot deel van de beperkingen in de zelfredzaamheid in de algemene populatie worden voorkomen (populatieattributief risico: 70%). Beperkingen in het cognitief functioneren hangen sterk samen met het vóórkomen van hart- en vaatziekten, en ook met lagere gemiddelde HDL-cholesterolconcentratie en uitingen van ontsteking.

– Vasculaire factoren blijken nauw betrokken te zijn bij het ontstaan van cognitieve achteruitgang op hoge leeftijd. Daarom zal toekomstig therapeutisch onderzoek moeten uitwijzen in hoeverre beïnvloeding van risicofactoren voor hart- en vaatziekten kan leiden tot het voorkómen van de achteruitgang van cognitief functioneren op hoge leeftijd.

functioneren en welbevinden in kaart te brengen. Momenteel zijn deze vervolfbezoeken nog in volle gang. Het onderzoek werd goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

BEPERKINGEN IN COGNITIEF FUNCTIONEREN

Het cognitief functioneren wordt jaarlijks bij alle deelnemers gemeten met de 'Mini-mental state examination' (MMSE). Van de 85-jarige deelnemers had 35% een optimale cognitieve functie (MMSE-score \geq 28 punten), terwijl 38% matig tot slecht cognitief functioneerde (MMSE-score \leq 23 punten). Aanvullend wordt jaarlijks een set van drie specifieke neuropsychologische tests afgenomen voor concentratie (Stroop-test), cognitieve verwerkingssnelheid ('Letter digit test') en geheugen ('12-woordenleertest'). Deze tests worden zowel in de klinische praktijk als in wetenschappelijk onderzoek veelvuldig gebruikt om cognitieve stoornissen op te sporen.^{3 4} Bij 63 deelnemers (11%) stond de diagnose 'dementie' geregistreerd in het medisch dossier van de (verpleeg)huisarts.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, sectie Gerontologie en Geriatrie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Mw.dr.J.Gussekkloo, huisarts; hr.dr.A.J.M.de Craen, epidemioloog; hr.dr.E.van Exel en mw.dr.A.Bootsma-van der Wiel, artsen-onderzoekers; hr.prof.dr.R.G.J.Westendorp, internist-epidemioloog.

Correspondentieadres: mw.dr.J.Gussekkloo (jgussekkloo@lumc.nl).

ORZAKEN VAN COGNITIEVE ACHTERUITGANG

Hart- en vaatziekten worden in toenemende mate in verband gebracht met het ontstaan van dementie.⁵⁻¹⁰ Binnen de ‘Leiden 85-plus Studie’ konden wij aantonen dat 85-jarige ouderen met twee of meer hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis een slechtere cognitieve functie hebben dan 85-jarigen zonder hart- en vaatziekten (tabel 1).¹¹ Dit gold ook voor de concentratie en de cognitieve verwerkingssnelheid.

Omdat hart- en vaatziekten zijn gerelateerd aan een slecht cognitief functioneren kwam de vraag naar voren of risicofactoren voor hart- en vaatziekten ook risicofactoren zijn voor een achteruitgang van cognitief functioneren. Daarom onderzochten wij of bepaalde lipideprofielen vaker voorkwamen bij 85-jarige deelnemers met slecht cognitief functioneren.¹² Wanneer deelnemers met lage en hoge concentraties van totaalcholesterol, ‘low-density’-lipoproteïne(LDL)-cholesterol of triglyceriden werden vergeleken, was er geen verschil in cognitief functioneren (tabel 2). Dit is echter niet verwonderlijk omdat LDL-cholesterol, in tegenstelling tot op middelbare leeftijd, op hoge leeftijd geen risicofactor meer blijkt te zijn voor hart- en vaatziekten.¹³ Echter, de MMSE-score was wel statistisch significant lager bij lagere serumconcentraties van het ‘high-density’-lipoproteïne(HDL)-cholesterol (zie tabel 2). Deelnemers met een lage concentratie HDL-cholesterol hadden bovendien tweemaal zo vaak dementie als deelnemers met een hoog HDL-cholesterol.

Ontsteking wordt in toenemende mate in verband gebracht met het ontstaan van hart- en vaatziekten. Zo hangt een verhoogde concentratie C-reactief proteïne (CRP), als maat voor systemische ontsteking in het lichaam, samen met de aanwezigheid van hart- en vaatziekten, evenals verschillende cytokinen.¹⁴⁻¹⁶ Op basis van de bevinding dat bij ‘interleukine-10-knock-outmuisen’ de hersenschade na ligatie van de A. cerebri media

TABEL 1. Samenhang tussen het aantal hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis en het cognitief functioneren van personen van 85 jaar te Leiden^{11*}

cognitief functioneren	aantal hart- en vaatziekten			p†
	0	1	≥ 2	
algemeen				
MMSE (punten)	26 (26-27)	26 (26-27)	25 (24-27)	0,003
specifiek				
concentratie (Stroop-test, aantal s)	70 (65-74)	73 (71-79)	86 (81-92)	< 0,001
verwerkingssnelheid (LDT, aantal letters/min)	17 (15-18)	16 (15-18)	15 (15-17)	0,005
geheugen (12-WLT, aantal woorden)	25 (23-26)	25 (24-27)	24 (22-26)	0,3

MMSE = ‘Mini-mental state examination’ (scorebereik in de onderzochte groep: 0-30); LDT = ‘letter-digit test’ (0-43); 12-WLT = 12-woordenleertest (4-35); de Stroop-test meet de concentratie (31-276). Voor de Stroop-test geldt dat een lage score beter is dan een hoge; op de andere genoemde tests is een hoge score beter dan een lage.
 *Weergegeven zijn de mediane waarden (95%-BI).
 †Jonckheere-Terpstra-trendtoets.

TABEL 2. Het algemeen cognitief functioneren gemeten met de MMSE in samenhang met lipide- en lipoproteïnenconcentraties bij personen van 85 jaar te Leiden^{12*}

	stratum			p†
	hoog	midden	laag	
<i>totaalcholesterol</i>				
aantal personen	187	187	187	
gemiddelde concentratie in mmol/l	6,8	5,7	4,6	
mediane MMSE-score (95%-BI)	27 (26-27)	26 (25-27)	26 (25-27)	0,4
<i>triglyceriden</i>				
aantal personen	185	188	188	
gemiddelde concentratie in mmol/l	2,2	1,3	0,9	
mediane MMSE-score (95%-BI)	26 (25-26)	26 (25-27)	26 (26-27)	0,2
<i>LDL-cholesterol</i>				
aantal personen	185	186	185	
gemiddelde concentratie in mmol/l	4,6	3,6	2,8	
mediane MMSE-score (95%-BI)	26 (25-27)	26 (26-27)	26 (25-27)	0,4
<i>HDL-cholesterol</i>				
aantal personen	188	185	188	
gemiddelde concentratie in mmol/l	1,7	1,3	0,9	
mediane MMSE-score (95%-BI)	27 (26-27)	26 (25-27)	25 (24-26)	< 0,001

MMSE = ‘Mini-mental state examination’.
 *De deelnemers aan het onderzoek werden in verschillende strata ingedeeld op basis van de lipide- en lipoproteïnenconcentraties.
 †Jonckheere-Terpstra-trendtoets.

groter is dan bij muizen met een normale interleukine(IL)-10-productie,¹⁷ onderzochten wij de samenhang tussen hart- en vaatziekten, ontstekingskenmerken en cognitieve achteruitgang. Een indicator voor het inflammatoire profiel is de hoeveelheid cytokinen die door monocyten na een lipopolysaccharide(LPS)-stimulus *ex vivo* worden geproduceerd. Deze productiecapaciteit is voor een groot gedeelte erfelijk bepaald.¹⁸ Bij alle personen uit het onderzoek hebben wij de concentratie van het pro-inflammatoire cytokine tumornecrosisfactor- α (TNF- α) en het anti-inflammatoire IL-10 bepaald na een *ex-vivo*stimulus van 10 ng LPS.

Deelnemers met een beroerte in de voorgeschiedenis bleken een lagere productiecapaciteit van IL-10 te hebben dan deelnemers zonder.¹⁹ Bovendien hadden 85-jarige deelnemers met een lage IL-10-productiecapaciteit een 3 maal zo grote kans om gedurende de prospectieve follow-up van de ‘Leiden 85-plus Studie’ te overlijden aan een beroerte (relatief risico: 2,9; 95%-BI: 1,0-8,5) dan deelnemers met een hoge IL-10-productiecapaciteit.

Verder bleek dat binnen de groep deelnemers met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis het cognitief functioneren slechter was bij degenen met een pro-inflammatoir cytokineprofiel (figuur).²⁰ Er was echter geen verband tussen cytokineprofiel en cognitief functioneren bij ouderen die geen hart- en vaatziekten hadden.

GEVOLGEN VAN SLECHT COGNITIEF FUNCTIONEREN

Behalve de oorzaken van cognitieve achteruitgang²¹ onderzoeken wij binnen de 'Leiden 85-plus Studie' ook de gevolgen van slecht cognitief functioneren voor de zelfredzaamheid in het dagelijks leven en voor het welbevinden.²²

Bij alle deelnemers worden jaarlijks beperkingen in zelfredzaamheid geïnventariseerd in 9 basale activiteiten van het dagelijks leven (ADL): opstaan uit bed, handen en gezicht wassen, aankleden, opstaan uit stoel, naar toilet gaan, hele lichaam wassen, binnenshuis lopen, ontbijt maken, en eten en drinken. Op 85-jarige leeftijd konden 105 deelnemers (18%) minimaal 1 van deze 9 ADL-activiteiten niet zelfstandig uitvoeren en werden daarom slecht zelfredzaam genoemd.

Ouderen met een beperking in het cognitief functioneren, gemeten als een MMSE-score van 23 punten of lager, bleken een bijna 10 maal verhoogde kans te hebben op een slechte zelfredzaamheid (oddsratio: 9,3) (tabel 3). Ook deelnemers met een doorgemaakte beroerte of met de ziekte van Parkinson hadden een sterk verhoogd risico op een slechte zelfredzaamheid. Om het relatieve aandeel van de verschillende ziekten en beperkingen als oorzaak van beperking van zelfredzaamheid in de samenleving te onderzoeken, werd het populatie-attributief risico (PAR) uitgerekend.²² De PAR combineert de sterkte van de samenhang (zoals weergegeven in oddsratio's) en frequentie van vóórkomen van de risicofactor. Voor zelfredzaamheid was de PAR voor een beperking van het cognitief functioneren meer dan 70%, terwijl de PAR voor de ziekte van Parkinson 6% was (zie tabel 3). Ruim 70% van de beperkingen in zelfredzaamheid van 85-jarigen zou in de algemene bevolking

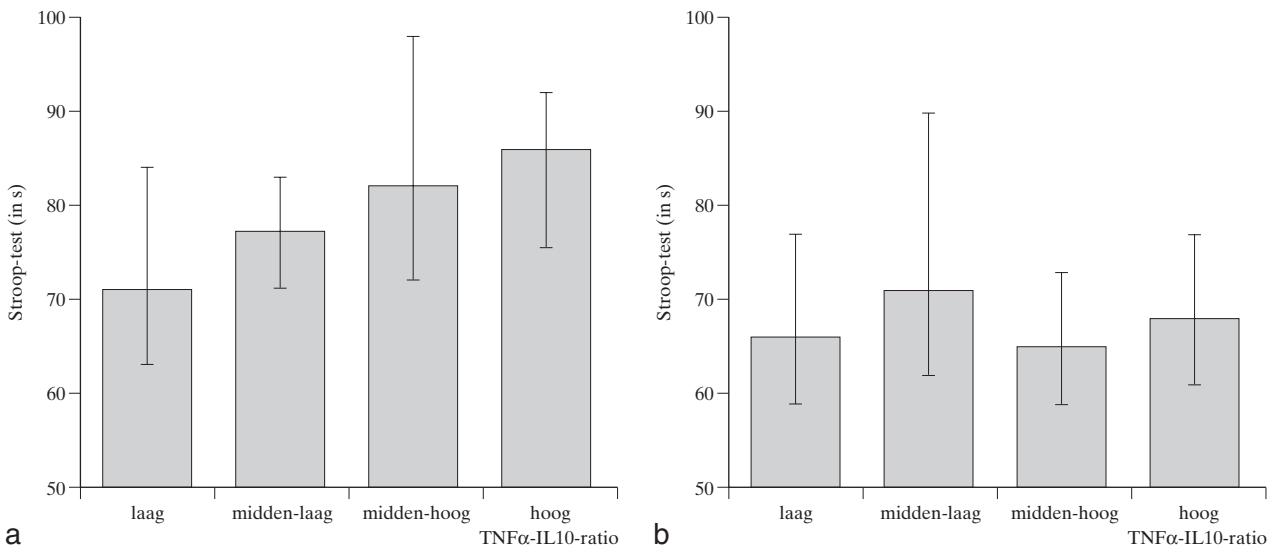
vermijdbaar zijn als allen een goede cognitieve functie zouden behouden. Voor de ziekte van Parkinson is dit slechts 6%. Omdat bij oudste ouderen verschillende ziekten en beperkingen vaak tegelijkertijd vóórkomen bij een persoon, komt de totale optelsom van de PAR uit boven de 100% (zie tabel 3).

Voor veel mensen is een achteruitgang van het cognitief functioneren een schrikbeeld van het ouder worden. Dit is niet alleen gebaseerd op de achteruitgang van zelfredzaamheid bij slecht cognitief functioneren, maar bijvoorbeeld ook op het effect op het kunnen aangaan en onderhouden van sociale contacten.²³ Beperkingen in het lichamelijk en cognitief functioneren beïnvloeden het welbevinden, bijvoorbeeld door deze aantasting van de sociale contacten.²⁴

BESCHOUWING

Bovenstaande resultaten van de 'Leiden 85-plus Studie' illustreren dat een beperking in het cognitief functioneren een belangrijke bedreiging is voor de zelfredzaamheid van mensen op hoge leeftijd. Indicatoren van atherosclerose, zoals het aantal hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis, en risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals een lage HDL-cholesterolconcentratie, blijken vaker voor te komen bij ouderen met een slechte cognitieve functie. Ouderen met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis en daarbij een pro-inflammatoir ontstekingsprofiel functioneerden cognitief slechter dan degenen met een anti-inflammatoir ontstekingsprofiel.

Analysen van de prospectieve metingen van de 'Leiden 85-plus Studie' bieden de mogelijkheid om in de komende jaren verder op zoek te gaan naar oorzaken van cognitieve achteruitgang. Ook de relatie tussen cog-



Relatie tussen productiecapaciteit en cognitief functioneren voor 85-jarige personen in de Leidse bevolking met hart- en vaatziekten (a) en zonder (b).²⁰ De strata van de kwartielen van de ratio van tumornecrosisfactor- α (pro-inflammatoir) en interleukine-10 (anti-inflammatoir) ($TNF\alpha$ -IL10-ratio) geven het ontstekingsprofiel weer. De Stroop-test meet de concentratie. In de groep met hart- en vaatziekten was er een verband tussen cytokineprofiel en cognitief functioneren ($p = 0,03$; Jonckheere-Terpstra-trendtoets) en in de andere groep niet ($p = 0,5$). De data zijn weergegeven in medianen en de verticale lijnstukken geven de 95%-BI weer.

TABEL 3. Relatieve bijdrage van aandoeningen aan de beperking van zelfredzaamheid van 597 personen van 85 jaar in de algemene populatie te Leiden²¹

	zelfredzaamheid (in %)*		OR (95%-BI)	PAR (in %; 95%-BI)
	goed (n = 492)	slecht (n = 105)		
diabetes mellitus	15	21	1,5 (0,9-2,5)	6 (2-10)
chronisch obstructief longlijden	12	11	0,9 (0,4-1,7)	-1,5 (-4-1)
beroerte in de voorgeschiedenis	6	31	6,7 (3,8-12)	22 (18-26)
ziekte van Parkinson	1	9	7,5 (2,6-22)	6 (4-8)
beperking van cognitief functioneren (MMSE ≤ 23)	28	84	9,3 (5,3-16)	73 (69-77)
slechte visus (< 0,5 beide ogen)	18	42	4,2 (2,6-6,8)	33 (28-39)
depressie (GDS-15 ≥ 4)†	22	43	2,7 (1,4-5,2)	25 (18-33)

OR = oddsratio; PAR = populatieattributief risico; MMSE = 'Mini-mental state examination'; GDS-15 = 'Geriatric depression scale' met 15 items.

*Slecht zelfredzaam = één of meer van 9 activiteiten van het algemene dagelijks leven (ADL) niet zelfstandig kunnen uitvoeren. De kans hierop bij personen met een aandoening staat vermeld onder 'oddsratio' en de mate waarin de aandoening bijdraagt aan de slechte zelfredzaamheid in de algemene populatie staat onder 'populatieattributief risico'.

†De GDS-15 werd alleen afgenomen bij mensen met een MMSE-score ≥ 18.

nitieve achteruitgang en het verlies van zelfredzaamheid is natuurlijk een belangrijke onderzoeksvraag.

Wat hebben deze resultaten voor betekenis voor de klinische praktijk? Interventiestudies gericht op het voorkómen van cognitieve achteruitgang en dementie hebben tot heden (nog) niet geleid tot een doorbraak. De behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's),^{25 26} of cholinesteraseremmers²⁷ en de vaccinatie met β -amyloïd^{28 29} lieten slechts zeer geringe voordelige effecten zien in het voorkómen van dementie of de behandeling daarvan. Resultaten van studies naar het effect van behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten op het ontstaan van cognitieve achteruitgang bij ouderen bieden mogelijk meer perspectief. Een strikte behandeling van hypertensie met calciumantagonisten bij ouderen van 60 tot 80 jaar bleek te resulteren in een halvering van het aantal nieuwe gevallen van dementie.^{30 31} Echter, in een placebocontroleerd onderzoek onder ruim 5000 ouderen (70 tot 82 jaar) had een 3-jarige behandeling met pravastatine geen beschermend effect op het cognitief functioneren.³²

CONCLUSIE

De achteruitgang van cognitief functioneren vormt een belangrijke bedreiging van de zelfredzaamheid en het welzijn van oudste ouderen. Ouderen met een verminderde zelfredzaamheid hebben formele en informele hulp nodig. Door het toenemen van het absolute en relatieve aandeel van de oudste ouderen in onze maatschappij zal deze hulpvraag ook blijven stijgen, tenzij er preventieve maatregelen worden gevonden om cognitieve achteruitgang op hoge leeftijd te kunnen voorkómen. Omdat er steeds meer aanwijzingen komen dat vasculaire factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van dementie, kan de beïnvloeding van vasculaire risicofactoren een interessante therapeutische mogelijkheid hiervoor zijn. Toekomstig onderzoek moet echter nog uitwijzen in hoeverre beïnvloeding van de verschillende vasculaire risicofactoren zal leiden tot een ver-

minderde achteruitgang van cognitief functioneren op hoge leeftijd.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de studie werd in de periode 1997-2001 deels gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

ABSTRACT

Causes and consequences of cognitive decline in the very elderly; the 'Leiden 85-plus Study'

– In view of the absolute and relative increase in the number of oldest old, it is important to identify the causes and consequences of disease in this group. One of the areas of focus in the 'Leiden 85-plus Study', a population-based prospective study amongst 85-year-olds in the Dutch town of Leiden, is therefore to study the causes and consequences of cognitive decline in the very elderly.

– Cognitive impairment is the main threat to independence in the oldest old; 85-year-old people with impaired cognitive function (prevalence: 35%) have a ten times greater risk of being limited in their activities of daily life. If this cognitive impairment could be prevented, a large proportion of the independence limitations in the general population could be prevented (population attributable risk: 70%). Limitations in cognitive functioning are strongly associated with the incidence of cardiovascular disease, as well as with a lower average HDL-cholesterol concentration and signs of inflammation.

– Vascular factors appear to be closely related to development of cognitive impairment in very elderly. Therefore, future therapeutic research will have to demonstrate to what extent influencing the cardiovascular risk factors can lead to the prevention of cognitive decline in the very elderly.

LITERATUUR

- Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002;296:1029-31.
- Wiel AB der, Exel E van, Craen AJM de, Gussekloo J, Lagaay AM, Knook DL, et al. A high response is not essential to prevent selection bias: results from the Leiden 85-plus Study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1119-25.
- Houx PJ, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Ford I, Bollen EL, et al. Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:385-9.

- 4 Møller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61.
- 5 Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner A, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
- 6 Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001; 357:169-75.
- 7 De la Torre JC. Alzheimer's disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-62.
- 8 Vermeer SE, Prins ND, Heijer T den, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- 9 Leeuw FE de, Groot JC de, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, Gijn J van, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-72.
- 10 Skoog I, Andreasson LA, Landahl S, Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension* 1998;32:404-9.
- 11 Exel E van, Gussekloo J, Houx P, Craen AJ de, Macfarlane PW, Bootsma-van der Wiel A, et al. Atherosclerosis and cognitive impairment are linked in the elderly. The Leiden 85-plus Study. *Atherosclerosis* 2002;165:353-9.
- 12 Exel E van, Craen AJ de, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002;51:716-21.
- 13 Weverling-Rijnsburger AWE, Jonkers IJAM, Exel E van, Gussekloo J, Westendorp RGJ. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 2003;163:1549-54.
- 14 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1512-3.
- 15 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- 16 Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;88:554-67.
- 17 Rothwell N, Allan S, Toulmond S. The role of interleukin 1 in acute neurodegeneration and stroke: pathophysiological and therapeutic implications. *J Clin Invest* 1997;100:2648-52.
- 18 Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Verweij CL, Sturk A. Genetic influence on cytokine production in meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:1912-3.
- 19 Exel E van, Gussekloo J, Craen AJM de, Frolich M, Bootsma van der Wiel A, Westendorp RGJ. Inflammation and stroke: the Leiden 85-plus Study. *Stroke* 2002;33:1135-8.
- 20 Exel E van, Craen AJM de, Remarque EJ, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, et al. Interaction of atherosclerosis and inflammation in elderly subjects with poor cognitive function. *Neurology* 2003;61:1695-701.
- 21 Exel E van. Impact of atherosclerosis and inflammation on cognitive function. The Leiden 85-plus Study [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2000.
- 22 Bootsma-van der Wiel A. Disability in the oldest old. The Leiden 85-plus Study [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2002.
- 23 Faber M von, Bootsma-van der Wiel A, Exel E van, Gussekloo J, Lagaay AM, Dongen E van, et al. Successful aging in the oldest old. Who can be characterized as successfully aged? *Arch Intern Med* 2001;161:2694-700.
- 24 Faber M von. Maten van succes bij ouderen. De Leiden 85-plus Studie [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2002.
- 25 Veld BA in 't, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer LJ, Duijn CM van, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
- 26 Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta24 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212-6.
- 27 Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002;360:1759-66.
- 28 Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408:982-5.
- 29 Furlan R, Brambilla E, Sanvito F, Roccatagliata L, Olivieri S, Bergami A, et al. Vaccination with amyloid-beta peptide induces autoimmune encephalomyelitis in C57/BL6 mice. *Brain* 2003;126 (Pt 2):285-91.
- 30 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
- 31 Skoog I, Gustafson D. Hypertension and related factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977: 29-36.
- 32 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; 360:1623-30.

Aanvaard op 14 april 2003

100 jaar geleden

Over turnen, leraressen en het corset

Woensdagmorgen woonde ik in sectie D de zitting bij, waar SCHMIDT (Bonn) en MÖLLER (Altona) het turnen en de lichaams spelen voor de jeugd inleidden. De eerste is medicus, de tweede gymnastiekonderwijzer en ieder lichtte de stellingen, die zij over hun onderwerp gezamenlijk hadden opgesteld, van zijn standpunt toe.

Een welddadige overeenstemming tusschen den hygiënist en den onderwijzer viel ook daarbij te bespeuren. Trouwens herhaaldelijk op dit congres kon dat worden geconstateerd en wel in dien zin dat men van paedagogische zijde meer en meer het goed recht der hygiëne en van de door haar gestelde eischen ten opzichte van het schoolwezen gaat inzien. Door schoolmannen werden op dat gebied nu zelf eischen gesteld, waarmede zij voor tien jaren de hygiënisten zouden hebben afgevoerd. Zoo ook hier. Dat de waarde van het schoolsche turnen voor de gezondheid overschat is en dat daarnaast aan het vrije

spel op de school een plaats moet worden ingeruimd, wordt meer en meer toegegeven. In ons land nog maar in theorie, in Duitsland heeft men het Engelsche voorbeeld reeds hier en daar in praktijk gebracht.

Gelijk MÖLLER het zoo teekenachtig uitdrukte, het turnen, zoo goed bedoeld als lichaams oefening, is te veel als leerstof behandeld; ook hierop heeft zich het schoolstof neergelaten. Vooral toornde hij tegen zijn vrouwelijke collegae. Hij kent er eene, die met haar leerlingen de theorie behandelt, ze die uit het hoofd laat leeren en dan . . . met ze gaat theedrinken. Als het waar is, wat JEAN PAUL gezegd heeft, dat de vrouw drie zielsorganen heeft, de hersenen, het lichaam en de kleding, dan ziet inleider in het corset het symbool van den ingesnoerden geest dier leraressen.

(Particuliere Correspondentie. Ned Tijdschr Geneeskd 1904; 48I:869.)