

VU Research Portal

Cognition in centenarians

Beker, N.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Beker, N. (2020). *Cognition in centenarians: Evaluation of cognitive health in centenarians from the 100-plus Study*.

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 ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De focus van dit proefschrift ligt op het in kaart brengen van de hogere hersenfuncties (ook wel *cognitieve* functies) bij mensen die de extreem hoge leeftijd van honderd jaar of ouder bereikt hebben. In deze samenvatting volgt eerst een korte introductie van de belangrijkste thema's van dit proefschrift, waaronder dementie, cognitieve functies, neuropsychologisch onderzoek en neuropathologie. Daaropvolgend zullen we de doelstellingen van dit proefschrift beschrijven en tenslotte de bevindingen en de conclusie toelichten.

Introductie

Dementie en het 100-plus onderzoek

Dementie wordt veroorzaakt door verschillende hersenziektes, waarvan de ziekte van Alzheimer (AD) de meest voorkomende is. Dementie wordt over het algemeen gekenmerkt door stoornissen in de *cognitieve functies* (**Box 1**), zoals geheugen, taal, en executieve functies, die beperkingen in het dagelijks leven veroorzaken en veelal een progressief beeld hebben.

Als gevolg van de groeiende populatie ouderen komt dementie steeds vaker voor. Momenteel zijn er wereldwijd 50 miljoen mensen met dementie. Tegelijkertijd worden steeds meer mensen héél oud, met als gevolg dat er in 2050 zo'n drie miljoen mensen zullen zijn die 100 jaar of ouder zijn. Hoewel een toename van leeftijd leidt tot een verhoogde kans op dementie, zijn er ook mensen die een extreem hoge leeftijd bereiken zonder dementie. Zo werd Hendrikje van Andel-Schipper maar liefst 115 jaar in een goede cognitieve gezondheid.

Dit roept de vraag op in hoeverre sommige honderdjarigen bijzondere eigenschappen bezitten die hen beschermen tegen cognitieve achteruitgang. In het Nederlandse 100-plus onderzoek willen we dit uitzoeken door te leren van mensen die honderd jaar of ouder zijn geworden met behoud van hun cognitieve functies. Meer kennis hierover kan leiden tot betere inzichten in de onderliggende mechanismen bij het ontstaan van dementie. Uiteindelijk kan dit mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van farmacologische en non-farmacologische interventies om het brein gezond te houden.

Box 1. Om dagelijkse activiteiten, zoals boodschappen doen, koffiezetten en autorijden, uit te kunnen voeren hebben we onze cognitieve functies nodig. Cognitieve functies zijn mentale processen in de hersenen die samenhangen met het verwerken en opnemen van informatie, zoals nadenken, onthouden en waarnemen.

Om de kwaliteit van cognitieve functies te meten wordt met behulp van verschillende tests een neuropsychologisch onderzoek afgenomen. Tijdens dit onderzoek worden meerdere cognitieve domeinen gemeten, zoals het geheugen, taal, aandacht, concentratie, visueel-ruimtelijke en executieve functies (deze laatste hebben te maken met het uitvoeren van taken zoals plannen en organiseren).

Bij het interpreteren van neuropsychologisch onderzoek moet altijd rekening worden gehouden met het opleidingsniveau en leeftijd. Dit omdat het niveau van cognitief functioneren mede afhankelijk is van het opleidingsniveau en bij het ouder worden sommige cognitieve functies achteruitgaan.

Aan de hand van de testresultaten van het neuropsychologisch onderzoek kunnen uitspraken gedaan worden over het niveau van cognitief functioneren. Deze beoordeling speelt een belangrijke rol bij bijvoorbeeld het stellen van de diagnose dementie.

Evaluatie van cognitie bij honderdjarigen

Een belangrijk onderdeel van het 100-plus onderzoek is het in kaart brengen van de cognitieve functies van de deelnemers. Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat cognitieve achteruitgang niet alleen kenmerkend is voor dementie, maar ook (in mindere mate) kan passen bij normale veroudering. Om hier onderscheid in te maken worden er in de klinische praktijk doorgaans *neuropsychologische tests* afgenomen, waarmee cognitieve functies in kaart worden gebracht. Op basis van scores kan berekend worden of iemand, gerelateerd aan geslacht, opleiding en leeftijd, binnen de norm scoort. Dergelijke cognitieve normscores zijn echter niet beschikbaar voor mensen van honderd jaar en ouder. Hierdoor weten we voorsnog niet goed welke leeftijdsgebonden cognitieve prestaties we in deze groep kunnen verwachten bij het afnemen van neuropsychologische tests.

Een andere belangrijke stap om de cognitieve functies van honderdjarigen in kaart te brengen is door hen te volgen door de tijd. In de meeste studies naar honderdjarigen werden hun cognitieve functies maar op één moment geëvalueerd. Het is echter minstens zo belangrijk om te onderzoeken of honderdjarigen hun cognitieve functies ook vast kunnen houden naarmate ze ouder worden en hun fysieke gezondheid (mogelijk) achteruitgaat.

Mogelijke factoren en mechanismen onderliggend aan cognitieve gezondheid op extreme hoge leeftijd

Naast het in kaart brengen van cognitieve functies, is het van belang om onderzoek te doen naar mogelijke verklaringen voor het feit dat sommige mensen ondanks hun hoge leeftijd, cognitief zo gezond blijven. Daarvoor kijken we binnen de

groep van honderdjarigen en ouder naar factoren als fysieke gezondheid, levensstijl en erfelijkheid. Ook onderzoeken we de aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van dementie en cognitieve achteruitgang. Bij dit laatste kan gedacht worden aan een voorgeschiedenis van bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, genetische predisposities en aan dementie gerelateerde veranderingen in het brein (*neuropathologische veranderingen*).

Neuropathologisch onderzoek

Neuropathologische veranderingen kunnen gedurende het leven in kaart worden gebracht met behulp van MRI en PET-scans (*in vivo* onderzoek), maar ook door het onderzoeken van de hersenen na overlijden (*post mortem* onderzoek). Belangrijke neuropathologische veranderingen, kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer, zijn onder andere schadelijke ophopingen en samenklontering van de eiwitten amyloid en tau. Opstapelingen van deze eiwitten zorgen ervoor dat hersencellen gaan krimpen en afsterven. Op den duur kan dit leiden tot cognitieve problemen. Dat hoeft echter niet altijd het geval te zijn. Soms worden bij ouderen namelijk ook neuropathologische veranderingen gevonden zonder dat er op dat moment cognitieve problemen zijn. Het is dan ook nog niet geheel duidelijk wat, in het bijzonder op extreem hoge leeftijd, de onderliggende relatie precies is tussen deze neuropathologische veranderingen en cognitieve problemen.

Doelstellingen en overzicht van dit proefschrift

In dit proefschrift wordt onderzocht in hoeverre cognitieve functies bij mensen van honderd jaar of ouder behouden blijven en welke factoren en/of mechanismen daar mogelijk aan ten grondslag liggen. Alle bevindingen van dit proefschrift zijn gebaseerd op gegevens van deelnemers aan het Nederlandse 100-plus onderzoek. Hiervoor worden Nederlandse honderdjarigen geselecteerd die zelf aangeven, mede bevestigd door een naaste, cognitief gezond te zijn.

Het proefschrift bestaat uit drie verschillende delen (Figuur 1). In het eerste deel van het proefschrift onderzoeken we de karakteristieken van de deelnemers en zullen we, voor het berekenen van cognitieve normscores, hun prestaties op neuropsychologische tests in kaart brengen. In het tweede deel wordt onderzocht of honderdjarigen hun cognitieve gezondheid behouden naarmate zij ouder worden en welke factoren hieraan mogelijk gerelateerd zijn. Ook onderzoeken we in hoeverre bij honderdjarigen risicofactoren aanwezig zijn voor cognitieve achteruitgang en dementie waaronder de aanwezigheid van neuropathologische veranderingen. In het derde deel wordt nader ingegaan op de aanwezigheid van neuropathologische veranderingen en de relatie met cognitieve functies. Ook zullen we kijken naar

de fysieke gezondheid van honderdjarigen. Omdat het een indicatie geeft van de algemene gezondheid, brengen we de mondgezondheid en de relatie met klinische eigenschappen in kaart.

<p>Deel 1 Cross-sectioneel onderzoek</p>	<p>Hoofdstuk 1 Design, rationale en beschrijving van het 100-plus studie cohort</p>
	<p>Hoofdstuk 2 Neuropsychologische test prestaties en normscores</p>
<p>Deel 2 Longitudinaal onderzoek</p>	<p>Hoofdstuk 3 Behoud van globale cognitieve functies bij de aanwezigheid van risicofactoren</p>
	<p>Hoofdstuk 4 Behoud van specifieke cognitieve functies bij de aanwezigheid van neuropathologie en cognitieve reserve factoren</p>
<p>Deel 3 Cross-sectioneel onderzoek</p>	<p>Hoofdstuk 5 Relatie tussen cognitieve functies en neuropathologie</p>
	<p>Hoofdstuk 6 Mondgezondheid en klinische eigenschappen</p>

Figuur 1. Overzicht van de verschillende delen en hoofdstukken van dit proefschrift

Samenvatting van de bevindingen van dit proefschrift

Hieronder zullen we de resultaten van dit proefschrift kort samenvatten. Ter toelichting bespreken we vervolgens, in een praktijkvoorbeeld, een casus van een vrouwelijke honderdjarige (**Box 2**).

Het 100-plus onderzoek en karakteristieken van deelnemers

In deel 1 beschrijven we op basis van observationeel onderzoek op één tijdstip (zogenaamd *cross-sectioneel onderzoek*) de demografische en fysieke eigenschappen en cognitieve test prestaties van de honderdjarigen uit het 100-plus onderzoek.

Uit de resultaten van **hoofdstuk 1** blijkt dat de honderdjarigen uit het 100-plus onderzoek in het algemeen cognitief en fysiek relatief gezond zijn. Van het merendeel van de onderzochte honderdjarigen is de visus en het gehoor nog goed. Ook kunnen de meeste nog zelfstandig lopen en wonen. Zij behalen een hoog gemiddelde score op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE), een test voor globale cognitie.

Daarnaast hebben zij, in vergelijking met hun geboortecohort, een hogere opleiding genoten en een hogere socio-economische achtergrond. Wanneer we kijken naar de genetische samenstelling van de honderdjarigen wordt gezien dat zij, in vergelijking met 60-80 jarigen, vaker drager zijn van het beschermende *APOE-ε2* gen en minder vaak drager van het risico verhogende *APOE-ε4*. Mogelijk zijn zij als gevolg hiervan zo oud geworden en beschermd tegen cognitieve achteruitgang. In latere hoofdstukken wordt hier nog op teruggekomen.

Cognitieve test prestaties van honderdjarigen en de ontwikkeling van normscores

In **hoofdstuk 2** brengen we de neuropsychologische test prestaties van honderdjarigen in kaart waarmee we cognitieve normscores voor deze leeftijdsgroep kunnen berekenen. Dit doen we voor 15 neuropsychologische tests die globale cognitie, pre morbide intelligentie, aandacht, verwerkingssnelheid, taal, geheugen, executieve functies en visueel-ruimtelijke functies meten. We zien dat de honderdjarigen op de meeste cognitieve domeinen scores behalen vergelijkbare met die van mensen in een leeftijd tussen de 95 en 100 jaar, en dat ze iets minder goed scoren op tests voor aandacht en verwerkingssnelheid. Voor het berekenen van cognitieve normscores wordt doorgaans rekening gehouden met leeftijd, opleidingsniveau en geslacht. Resultaten laten zien dat het volbrengen van neuropsychologische tests in deze leeftijdsgroep niet altijd goed mogelijk is vanwege vermoeidheid en visus beperkingen. In mindere mate geldt dit ook voor gehoorproblemen en het niet goed begrijpen van testinstructies. Daarom houden we bij het berekenen van de normscores, naast de gebruikelijke demografische eigenschappen (opleiding, geslacht en leeftijd), ook rekening met visus en gehoor. Met behulp van deze normscores kan goed beoordeeld worden welk niveau van cognitief functioneren we kunnen verwachten bij iemand van 100 jaar.

Blijven de cognitieve functies van honderdjarigen stabiel naarmate zij ouder worden?

In deel 2 brengen we door middel van vervolgonderzoek door de tijd (zogenaamd *longitudinaal* onderzoek) in kaart of de cognitieve functies van honderdjarigen stabiel blijven.

Op basis van eerder onderzoek weten we dat er een samenhang bestaat tussen betere cognitieve functies en het bereiken van een hoge leeftijd. Door gebruik te maken van deze relatie brengen we in **hoofdstuk 3** in kaart welk niveau van cognitief functioneren gerelateerd is aan de maximale overlevingskans per levensjaar. Vervolgens onderzoeken we of dit niveau van cognitief functioneren tot in ieder geval 2 jaar na het eerste onderzoek behouden blijft.

Uit de resultaten in **hoofdstuk 3** blijkt dat honderdjarigen die een score tussen de 26 en de 30 hebben op de MMSE (een test voor globale cognitie), per jaar een kans van 82% hebben op overleving. Mogelijk zouden dus uit scores op de MMSE, naast conclusies over cognitieve functies, ook informatie over de fysieke gezondheid afgeleid kunnen worden. Wanneer we de groep honderdjarigen met een hoge MMSE score in de tijd volgen, zien we dat 73% van hen dit niveau van cognitief functioneren in ieder geval tot 2 jaar na het eerste onderzoek behoudt. We schatten dat deze groep minder dan 10% van alle honderdjarigen in Nederland representeert.

In bovenstaande hoofdstuk kijken we naar globale cognitie, maar vanuit eerder onderzoek, bij jongere mensen, weten we dat verschillende specifieke cognitieve functies, zoals verwerkingsnelheid, geheugen en executieve functies gerelateerd zijn aan veroudering. Het is echter nog onduidelijk of ook honderdjarigen vatbaar zijn voor deze cognitieve veroudering. In **hoofdstuk 4** wordt daarom onderzocht of een aantal specifieke domeinen van de cognitieve functies ook door de tijd stabiel blijven bij honderdjarigen. We vinden dat de prestaties op de onderzochte cognitieve domeinen, waaronder woordvloeiendheid, executieve en visueel-ruimtelijke functies, aandacht en verwerkingsnelheid, stabiel blijven. Alleen in het geheugen wordt een lichte achteruitgang gevonden. Deze bevindingen ondersteunen de resultaten van **hoofdstuk 3** en laten zien dat de cognitieve functies ook na het bereiken van de leeftijd van honderd jaar nog stabiel kunnen blijven.

Risicofactoren voor cognitieve achteruitgang en neuropathologische veranderingen
Een belangrijke vervolgstap in zowel **hoofdstuk 3** als **hoofdstuk 4** is om na te gaan in hoeverre deze honderdjarigen neuropathologische veranderingen hebben doorgemaakt en/of blootgesteld zijn geweest aan specifieke risicofactoren voor cognitieve achteruitgang. In **hoofdstuk 3** wordt gevonden dat sommige van de honderdjarigen drager zijn van het risico verhogende *APOE-ε4* gen (16%) of een voorgeschiedenis hebben van hart- en vaatziekten (hartziekten zoals hartfalen: 70%, diabetes: 7%, beroerte: 30%, en hypertensie: 63%). Daarnaast wordt in **hoofdstuk 4**, in een subgroep van 44 brein donoren middels *post mortem* onderzoek gezien dat zij uiteenlopende concentraties van de eiwitten *amyloid* en *tau* hebben.

Relatie tussen cognitie en aspecten van fysieke gezondheid en cognitieve reserve
Uit bovenstaande blijkt dat bij honderdjarigen, ondanks de aanwezigheid van neuropathologische veranderingen én blootstelling aan bepaalde risicofactoren, cognitieve functies toch stabiel kunnen blijven. Deze waarneming wordt in de literatuur ook wel aangeduid als *resilience*. Dit is het vermogen om te compenseren

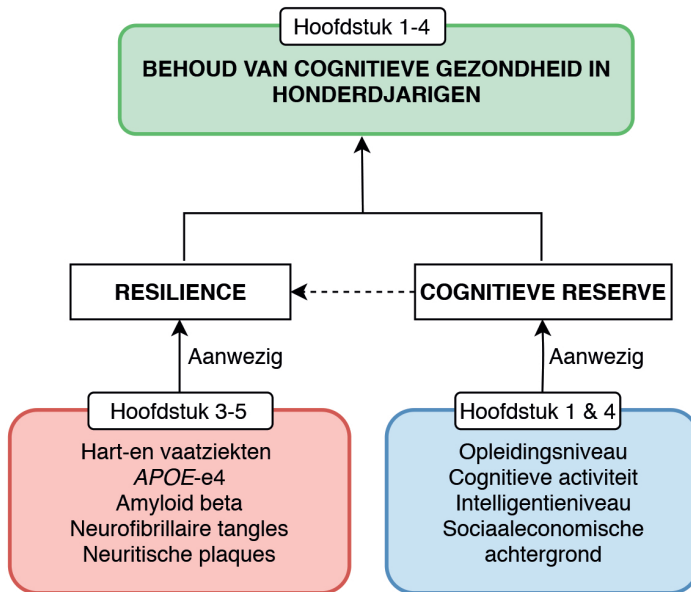
voor de aanwezigheid van risicofactoren en/of hersenschade. Een mogelijke verklaring voor resilience is dat sommige honderdjarigen gedurende hun leven een bepaalde mate van *cognitieve reserve* hebben opgebouwd.

Om dit verder te onderzoeken is het nodig om na te gaan in hoeverre honderdjarigen kenmerken bezitten die gerelateerd zijn aan cognitieve reserve. Eerder onderzoek bij jongere mensen toont aan dat deze kenmerken, een hoger opleidings- en intelligentieniveau, sociaaleconomische achtergrond en meer betrokkenheid bij mentale activiteiten, zoals lezen, schrijven en het spelen van spelletjes, mogelijk samenhangen met de opbouw van cognitieve reserves. Deze reserves lijken de nadelige cognitieve gevolgen van neuropathologische veranderingen en risicofactoren te compenseren.

In **hoofdstuk 1** wordt beschreven dat bij de onderzochte honderdjarigen veel van de hiervoor genoemde kenmerken, aanwezig zijn, wat suggereert dat zij cognitieve reserves hebben opgebouwd. In **hoofdstuk 4** wordt gezien dat de aanwezigheid van deze kenmerken in de onderzochte groep ook gerelateerd is aan betere cognitieve test prestaties. Dit geeft mogelijk aan dat de cognitieve reserves die zij eerder hebben opgebouwd, óók nog impact hebben op de mate van cognitieve gezondheid op de leeftijd van honderd jaar en ouder. Overigens blijkt niet dat de aanwezigheid van deze kenmerken ook voorspellend is voor het *behoud* van cognitieve functies.

Vanuit eerder onderzoek weten we ook dat het op de leeftijd van honderd jaar en ouder, belangrijk is om rekening te houden met iemands fysieke gezondheid. In **hoofdstuk 4** wordt inderdaad gevonden dat verschillende aspecten van fysieke gezondheid gerelateerd zijn aan betere cognitieve test prestaties.

Mogelijk verklaart dus, naast de fysieke gezondheid, de opbouw van cognitieve reserves het behoud van goede cognitieve functies bij deze honderdjarigen ondanks de aanwezigheid van risicofactoren en neuropathologische hersenveranderingen (**Figuur 2**).



Figuur 2. Conceptuele weergave van de mogelijke rol van resilience en cognitieve reserve in het 100-plus onderzoek

Neuropathologische veranderingen en cognitieve test prestaties

In het derde deel van het proefschrift wordt met behulp van cross-sectioneel onderzoek uitgebreider ingegaan op factoren die mogelijk een relatie hebben met cognitieve functies, waaronder neuropathologische veranderingen en fysieke gezondheid.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de mate van neuropathologische veranderingen in een subset van 40 honderdjarigen die toestemming hebben gegeven voor hersendonatie na overlijden. Er wordt een relatie gevonden tussen de verschillende aanwezige soorten eiwitten die betrokken zijn bij dementie, waaronder amyloid, tau, granulovacuolaire degeneratie, hippocampale sclerose, TDP-43, en cerebrale amyloid angiopathie. Alfa-synucleïne laat geen associaties zien met andere neuropathologische veranderingen.

Daarnaast is er een mogelijke trend in de samenhang tussen cognitieve test prestaties en neuropathologische veranderingen. Dit wordt vooral geobserveerd voor ophopingen van het tau eiwit en granulovacuolaire degeneratie. Specifiek wordt gezien dat de aanwezigheid en mate van hippocampale sclerose gerelateerd is aan het meer moeite hebben met het volbrengen van neuropsychologische tests. Verder

lijkt de mate van cerebrale amyloid angiopathie geassocieerd met slechtere prestaties op de kloktekentest.

De resultaten uit dit hoofdstuk suggereren dat sommige specifieke neuropathologische hersenveranderingen gerelateerd zijn aan prestaties op specifieke neuropsychologische tests. Vervolgonderzoek, waaronder het gerichter in kaart brengen van specifieke eiwitten en cognitieve test prestaties, kan meer inzicht geven in deze mogelijke relatie.

Mondgezondheid en klinische eigenschappen van honderdjarigen

Naast cognitieve functies, is het bij honderdjarigen van belang om ook de fysieke gezondheid goed in kaart te brengen. Mondgezondheid kan een beeld geven van iemands fysieke gesteldheid. In het geval van een slechte mondgezondheid kunnen ontstekingen ontstaan die zorgen voor een slechtere algemene gezondheid en lagere levensverwachting. Daarnaast is in eerder onderzoek aangetoond dat mondgezondheid, waaronder kauwfunctie, samenhangt met het behoud van cognitieve functies.

Omdat er nog maar weinig bekend is over de mondgezondheid op extreem hoge leeftijd, bekijken we in **hoofdstuk 6** zelf-gerapporteerde mondgezondheid van de honderdjarigen. De meeste van hen rapporteren een goede mondgezondheid; de meerderheid kan goed kauwen, ervaart geen pijn of ongemak in de mond en xerostomie (droge mond als gevolg van tekort aan speekselproductie). De meeste honderdjarigen zijn edentaaft of deels edentaaft (geen natuurlijke tanden) en dragen een kunstgebit. Honderdjarigen met en zonder een natuurlijk gebit ervaren dezelfde mate van mondgezondheid, en er worden geen verschillen in hun cognitieve test prestaties gevonden. Daarnaast wordt gezien dat de helft van de honderdjarigen meer dan tien jaar niet meer naar de tandarts geweest. Samengevat lijken de ondervraagde honderdjarigen geen ongemakken in de mondgezondheid te ervaren en hebben zij niet (meer) de neiging om een mondzorgverlener op te zoeken. Dit onderschrijft dat de honderdjarigen naast goede cognitieve functies, ook in een goede fysieke conditie lijken te verkeren.

Box 2. In het kader van het 100-plus onderzoek bezochten we een 102-jarige mevrouw die we interviewden over haar levensverhaal. Zij vertelde dat haar beide zussen 98 jaar werden en dat er geen gevallen bekend waren van dementie in haar familie. Ze groeide op in een familie van muzikanten en op haar 18e ging ze naar het conservatorium waar ze zich richtte op zang en het spelen van de piano. Daarnaast was ze werkzaam als logopediste tot ze trouwde op haar 28e. Ze bleef echter piano spelen totdat ze 85 jaar oud was.

Neuropsychologisch onderzoek liet zien dat ze wat meer moeite had met tests op het gebied van snelheid van denken, maar dat ze hoge prestaties had op alle andere cognitieve tests. Ze behaalde een MMSE score van 27 en ze was in staat om een klok te tekenen, een test om visueel-ruimtelijke en executieve functies te meten. Ook werd later door een neuroloog bevestigd dat ze nog in een goede cognitieve gezondheid verkeerde.

Ze was bereid om in het kader van het 100-plus onderzoek een MRI en MRI-PET scan te ondergaan en haar hersenen te doneren na overlijden. Hierdoor waren er zowel in vivo als post mortem gegevens van haar hersenstructuren beschikbaar. De hersenscans toonden aan dat het amyloid eiwit aanwezig was in haar hersenen. Daarnaast was er sprake van witte stof schade en leeftijdsgerelateerde atrofie (inkrimping) van de hippocampale gebieden. Het neuropathologisch rapport na overlijden beschreef dat het amyloid en tau eiwit aanwezig was.

Deze casus beschrijft de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift: 1) Familie geschiedenis laat zien dat cognitieve gezondheid en extreem oud worden vaker voorkomt in de familie, wat de rol van erfelijkheid suggereert. 2) Er is sprake van een hoog opleidingsniveau en ze was tot op hoge leeftijd betrokken bij cognitief stimulerende activiteiten (muziek spelen), wat de mogelijke rol van cognitieve reserve indiceert. 3) Neuropsychologisch onderzoek en de observatie van de neuroloog bevestigen cognitieve gezondheid. 4) Ondanks haar cognitieve gezondheid, worden er veranderingen in de hersenen geobserveerd die ook vaak worden gezien bij mensen met dementie. Dit suggereert de aanwezigheid van resiliënce.

Conclusie

Dit proefschrift geeft inzichten in verschillende aspecten van succesvol oud worden en heeft implicaties voor vervolgonderzoek en de klinische praktijk.

Over het algemeen worden honderdjarigen gezien als een fragiele groep die vaak dementieverschijnselen vertoont. Tegelijkertijd laten de resultaten van dit proefschrift zien dat honderdjarigen goede cognitieve test prestaties kunnen leveren en dat deze test prestaties relatief stabiel blijven. Dit toont aan dat het mogelijk is om, met behoud van cognitieve functies, extreem oud te worden en dat het ontwikkelen van dementie niet per definitie onvermijdelijk is. Zelfs niet ná het bereiken van de hoge leeftijd van 100 jaar.

Bevindingen van dit proefschrift wijzen, naast het belang van erfelijke factoren en fysieke gezondheid, op de mogelijke rol van resiliënce bij het behoud van cognitieve functies op extreme hoge leeftijd. Mogelijk komt dat laatste doordat

honderdjarigen cognitieve reserves hebben opgebouwd als gevolg van een hogere opleiding, sociaaleconomische achtergrond en frequente deelname aan cognitief stimulerende activiteiten.

Implicaties voor toekomstig onderzoek

Uit voorafgaande blijkt dat erfelijkheid en aspecten van cognitieve reserve meegenomen moeten worden in vervolgonderzoek naar de onderliggende mechanismen van het behoud van cognitieve gezondheid bij het bereiken van een extreem hoge leeftijd. Daarnaast kan meer diepgaand *post mortem* én *in vivo* onderzoek naar neuropathologische veranderingen en betrokken hersenstructuren, bijdragen aan kennis over de mate van *resilience*. Aanpassingen en/of ontwikkelingen van nieuwe neuropsychologische tests voor deze leeftijdsgroep kunnen van toevoegde waarde zijn bij het in kaart brengen van cognitieve functies.

Uiteindelijk kan dit antwoord geven op de vraag welke factoren en/of mechanismen ervoor zorgen dat sommige mensen zo oud worden zonder dementie verschijnselen. Dit kan vervolgens bijdragen aan de ontwikkeling van interventies om gezondheid van hersenen te behouden en dementie te voorkomen.

Toepassing in de klinische praktijk

De cognitieve test normen die gepresenteerd worden in dit proefschrift kunnen gebruikt worden om honderdjarigen bij vervolgonderzoek beter te selecteren op cognitieve gezondheid en om cognitieve problemen te detecteren in de klinische praktijk. Verder wordt gesteld dat het beoordelen van cognitieve functies op extreem hoge leeftijd complex is, en dat hierbij rekening gehouden moet worden met problemen met visus, gehoor, vermoeidheid en motivatie. Daarnaast kan het beoordelen van cognitieve functies bij honderdjarigen niet los gezien worden van hun fysieke gesteldheid. Tenslotte laten resultaten van dit proefschrift zien dat een groot aantal honderdjarigen geen professionele mondzorg meer opzoekt. Gelet op deze resultaten en de verwachte toename van het aantal honderdjarigen moeten gerelateerde zorgverleners hierop anticiperen en meer aandacht hebben voor deze doelgroep.