

Hersenspingsels bij veroudering

Rede uitgesproken door

Prof. dr. Roos C. van der Mast

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het vakgebied van de Ouderenpsychiatrie aan de Universiteit van Leiden op 16 mei 2008.

“Twee oude vrouwtjes schaamden zich dat ze waren zoals ze waren: klein, rimpelig, bevend, schuifelend...Ze schaamden zich dat ze binnen afzienbare tijd ziek en gebrekkig zouden worden...ze schaamden zich vooral dat ze dood zouden gaan..”
(Toon Tellegen, Twee oude vrouwtjes. Querido 2003).

Mijnheer de Rector Magnificus, beste collega's, vrienden, en familie,
zeer gewaardeerde toehoorders

De achtergrond

Met dit citaat van Toon Tellegen, die behalve dichter en schrijver ook huisarts was bij een grote psychiatrische instelling, lijkt de toon gezet. Maar dat is schijn. Hoewel voor sommigen van ons schaamte zeker een rol speelt bij de onverdraaglijkheid van het ouder worden, verzetten we ons hier krachtig tegen. Dit blijkt ondermeer uit rapporten met titels als 'Vergrijzen met ambitie' van de Gezondheidsraad en 'De ouderen hebben de toekomst', van de Raad voor Gezondheidsonderzoek. Ook het ZonMw onderzoeksprogramma 'Succesvol ouder worden' straalt hoop uit, en boeken als 'Een kwestie van lef' van Joyce Roodnat, en 'Oud, de duvel is oud', van onder anderen Rudi Westendorp provoceren en stimuleren tot een opgewekte stellingname ten aanzien van veroudering. Oud is in.

Deze positieve beeldvorming over ouderen en veroudering geeft krachtig tegengas aan het wat verzuurde maatschappelijke debat. Hierin wordt, kort door de bocht samengevat, vergrijzing geschetst als 'een ramp voor de samenleving', en de oudere mens als 'een afgeschreven want nutteloze kostenpost', aldus Paul Steenhuis. Hij is een van degenen die in opstand komen tegen het vergrijzingpessimisme en tegen het doemscenario van een grijs monster dat de ziekenhuizen belaagt. In zijn essay 'Voltaire als vrolijk antwoord op de vergrijzing', breekt hij strijdbaar een lans voor 'De nieuwe oudere mens'. Dit in navolging van Voltaire die zichzelf al in de 18^e eeuw als een 'supersenior' profileerde. Steenhuis noemt de moderne oudere een 'novogeront' en net als de gerontoloog Knipscheer ziet hij aantrekkelijke nieuwe ontplooiingsmogelijkheden in deze tweede adolescentie. Het stereotype beeld van de zieke en gebrekkige, slechthorende en bijziende, weinig mobiele, geestelijk trage en onnozele oudere, die afhankelijk is van mantelzorger en hulpverlener wordt afgewezen. Weliswaar is het werk gedaan, is voor het nageslacht gezorgd en zijn de genen doorgegeven, maar dat maakt de oudere nog niet tot een 'maatschappelijk niet-productieve en uitsluitend consumerende uitvreter'.

Tot zover de positieve beeldvorming. Want de vraag blijft of 'Ouder worden' niet vooral 'een kwetsbaar succes' is en de 'gewonnen' levensverwachting niet vooral ongezonde levensjaren zijn, zoals Deeg en Slaets in eerdere oraties betoogden?

Demografie van veroudering

Eerst wat demografische feiten. In onze Westerse samenleving worden steeds meer mensen oud. Vooral het aantal oudste ouderen stijgt explosief. Er wordt daarom gesproken van dubbele vergrijzing. In 2007 telde Nederland bijna 16.5 miljoen inwoners, van wie bijna 2,5 miljoen ouderen boven de 65 jaar. Dit is bijna 15% (14.5%) van onze totale bevolking. Ruim 600 duizend ouderen waren zelfs 80 jaar of ouder. De verwachting is dat het absolute en procentuele aantal ouderen verder zal stijgen. Over 10 jaar al bedraagt het aantal mensen van 65 jaar en ouder in Nederland waarschijnlijk ruim 3 miljoen. Die 3 miljoen maakt dan bijna 20% van onze totale bevolking uit; en in 2040 bereikt de vergrijzing zijn top met ruim vier miljoen ouderen, wat dan 25% van de totale bevolking zal zijn, onder wie anderhalf keer zoveel vrouwen als mannen. Pas daarna, is de verwachting, zal zowel het absolute als procentuele aantal ouderen afnemen (zie: www.cbs.nl).

Wat is veroudering?

Wat is veroudering eigenlijk? Bij mensen betekent het een onstuitbaar voortschrijdend verlies van vruchtbaarheid en functie, èn een met het klimmen der jaren steeds grotere kans om dood te gaan. Bij veroudering horen lichamelijke, sociale en psychische veranderingen, hoewel er tussen mensen een enorme variatie bestaat in deze effecten van veroudering. Genen, levensstijl en omgevingsfactoren bepalen niet alleen hoe *oud* we worden, maar ook *hoe* we oud worden.

Met het stijgen van de jaren zijn steeds minder mensen gezond. Ongezondheid op oudere leeftijd wordt vooral veroorzaakt door chronische gewrichtsaandoeningen waarvan 30-40% van de ouderen last heeft. Daarna komen psychische stoornissen waaraan 15% van de ouderen lijdt. Zoals in de rede ligt, kom ik hierop later in mijn betoog uitgebreid terug. Hart- en vaatziekten, longziekten en suikerziekte staan met 10% op een gedeelde derde plaats, waarna kanker volgt met 5%. Ook de kans op

dementie stijgt met de leeftijd; en daarmee op gedragsproblemen en psychiatrische stoornissen die bij dementie neuropsychiatrische symptomen worden genoemd. En wat blijkt:...van al deze chronische ziekten geven de psychische de meeste kans op een verslechterde kwaliteit van leven, op lichamelijke beperkingen en op oversterfte. Met het terugdringen van psychische klachten en psychiatrische stoornissen kan dus veel gewonnen worden.

De meesten van ons zijn bang voor lichamelijke aftakeling, maar toch is dat niet wat het meest gevreesd wordt. Het is vooral de geestelijke achteruitgang, de sociale isolatie, en de eenzaamheid die angst inboezemen en somber maken. In hoeverre we onszelf als gezond ervaren blijkt het meest te worden beïnvloed door psychische problemen, en wel nadelig. Nu gaat veroudering gepaard met veel verliezen, niet alleen van gezondheid; we zijn gestopt met werken en verliezen daardoor vaak aan maatschappelijke en sociale betekenis. Onze actieradius wordt kleiner, en we worden vergeetachtiger en trager. Ook raken we steeds meer dierbaren kwijt. Dit alles beïnvloedt het geestelijke welzijn negatief en maakt ouderen kwetsbaarder voor psychische klachten en psychiatrische stoornissen.

Ouderenpsychiatrie

De ouderenpsychiatrie, mijn leeropdracht, houdt zich bezig met psychische klachten en verschijnselen in het senium. Ouderenpsychiatrie is een vak apart, omdat oudere patiënten zich in belangrijke opzichten onderscheiden van hun jongere lotgenoten. Door de bank genomen hebben ouderen nu eenmaal meer lichamelijke ziekten, gebruiken ze meer medicijnen, zien en horen ze slechter, gaat het verstandelijk vaak wat minder, ondervinden ze meer beperkingen in het dagelijkse leven, hebben ze al een lang leven achter de rug, en kampen ze regelmatig met zingeving.

De ouderenpsychiatrie houdt zich bezig met psychiatrische stoornissen die ouderen al een leven lang teisteren maar die nu gecompliceerd worden door deze bijkomende lichamelijke ziekten, effecten van medicatiegebruik en verstandelijke achteruitgang. Maar niet alleen daarmee. Een belangrijk aandachtsgebied van de ouderenpsychiatrie is ook de *laat-begin* psychiatrische stoornissen. Een groot deel van de psychische klachten en verschijnselen *begint* vaak juist op oudere leeftijd,

zoals depressie, apathie, delier en neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Dit nu zijn de belangrijkste psychische ouderdomsziekten waarover ik u later meer zal vertellen.

Neurodegeneratie en psychisch functioneren, als model voor veroudering

Maar eerst wil ik stilstaan bij neurodegeneratie; neurodegeneratie is aftakeling van de hersenen. De hersenen besturen en controleren het functioneren van het lichaam. Ze gebruiken hiervoor informatie vanuit het lichaam zelf en, via de zintuigen, vanuit de buitenwereld. Bij veroudering wordt door neurodegeneratie het brein een minder alerte bestuurder en gaan onder meer onze psychische functies achteruit; en psychische ouderdomsziekten lijken nauw verweven met neurodegeneratie.

Bij de zogenaamde neurodegeneratieve ziekten treedt er eveneens aftakeling en functieverlies van de hersenen op, net als bij veroudering, maar dan vaak versneld en al op jongere leeftijd. De ziekte van Parkinson en Alzheimerdementie zijn twee bekende voorbeelden van een neurodegeneratieve ziekte. Nu is opvallend en intrigerend dat bij veel neurodegeneratieve ziekten dezelfde neuropsychiatrische symptomen voorkomen als bij veroudering vaak het geval is. Daarom wil ik wat uitgebreider stilstaan bij de ziekte van Huntington. Dit is ook een neurodegeneratieve ziekte, waarnaar wij, samen met de afdelingen Neurologie en Klinische Genetica van het LUMC, onderzoek doen.

De ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington is een zeldzame ziekte die in 1872 voor het eerst werd beschreven door de toen 22-jarige huisarts George Huntington. In Nederland zijn er zo'n 1200-1500 patiënten mee bekend, onder meer geclusterd in de omgeving van Leiden. De eerste zichtbare verschijnselen treden meestal rond het 40^{ste} jaar op. De aftakeling van het hersenweefsel begint al vele jaren ervoor. De gemiddelde levensverwachting is na de diagnose slechts zo'n 20 jaar. De ziekte van Huntington wordt autosomaal dominant overgeërfd. Dit betekent dat de kinderen van een ouder met de ziekte 50% kans hebben deze zelf later ook te krijgen. De ziekte wordt dus van generatie op generatie binnen families doorgegeven.

Ook psychiatrische ziekten als schizofrenie en de manisch-depressieve stoornis komen familiair voor. Het aantal genen dat hiervoor mogelijk verantwoordelijk is, bedraagt waarschijnlijk tientallen zo niet honderden. De bijdrage van de genen aan het optreden van deze psychiatrische ziekten is relatief klein, en omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol. Zo zijn omgevingsfactoren als cannabisgebruik en migratie belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van schizofrenie gebleken.

Bij de ziekte van Huntington ligt het heel anders. Er is sprake van één genmutatie, dat wil zeggen één plaatselijke verandering, op een arm van chromosoom 4. Deze ene kleine chromosoomverandering zorgt ervoor dat de ziekte van Huntington met (bijna) 100% zekerheid optreedt, doordat er afwijkend huntingtine wordt gemaakt. Zonder het eiwit huntingtine is leven voor de mens niet mogelijk. Maar bij patiënten met de ziekte van Huntington is het huntingtine anders van vorm, waardoor het mogelijk giftig en schadelijk is (toxic gain-of- function).

Heel opvallend is dat vrijwel alle patiënten ook psychische verschijnselen hebben. Deze neuropsychiatrische symptomen zijn somberheid en angst, prikkelbaarheid en apathie, maar ook dwangklachten en psychotische symptomen als wanen en hallucinaties komen voor. Net als bij ouderen zijn het vooral deze neuropsychiatrische symptomen die de kwaliteit van leven en het dagelijkse functioneren negatief beïnvloeden, meer dan de typische bewegingsstoornissen en de verstandelijke achteruitgang bij de ziekte van Huntington.

De precieze oorzaak van de neuropsychiatrische symptomen is onbekend. Een bijdrage van andere genen dan het Huntington-gen is niet uitgesloten. Maar waarschijnlijk is een combinatie van neurodegeneratie en omgevingsfactoren verantwoordelijk voor de neuropsychiatrische symptomen. U moet zich voorstellen dat patiënten met de ziekte van Huntington meestal zijn opgegroeid in een gezin waarin ze dagelijks met de gevolgen van deze ziekte werden geconfronteerd, en met de dreiging zelf ook zo ziek te zullen worden. Zulke chronische stress kan kwetsbaar maken voor psychiatrische stoornissen later in het leven.

De belangrijkste oorzaak van neuropsychiatrische symptomen bij de ziekte van Huntington is echter de neurodegeneratie; hersencellen gaan versneld dood. Een

van de hypothesen is dat dit komt door het neerslaan van het afwijkende huntingtine, als een giftig klompje in en tussen de hersencellen. Of huntingtine als een klompje neerslaat en schadelijk wordt, is mogelijk ook afhankelijk van de aanwezigheid van wat 'chaperonne'-eiwitten worden genoemd.

Een chaperonne zorgde in vroegere tijden als begeleider van jonge dames voor bescherming, vooral tegen onbeschaamde mannen. En dat is wat deze chaperonne-eiwitten doen: bescherming bieden tegen afwijkende eiwitten zoals het afwijkende huntingtine. Bij veroudering vermindert het aantal goedwerkende chaperonne-eiwitten echter. Misschien is dit de verklaring waarom de eerste verschijnselen van de ziekte van Huntington pas later in het leven optreden, terwijl al een leven lang afwijkend huntingtine wordt gemaakt; omdat bij ouder worden de bescherming door chaperonne-eiwitten toenemend minder wordt.

Dergelijke ziekteprocessen spelen ook bij andere neurodegeneratieve ziekten en misschien bij veroudering een rol. Specifieke afwijkende, en daardoor mogelijk schadelijke eiwitten zijn verder gevonden bij onder meer de ziekte van Alzheimer, namelijk beta-amyloïd en de ziekte van Parkinson, namelijk alfa-synucleïne.



Terug naar de meer zichtbare werkelijkheid. Wij vonden in ons Huntingtononderzoek dat genmutatiedragers meer neuropsychiatrische verschijnselen hadden zoals depressie, prikkelbaarheid en apathie dan een controlegroep van familieleden zonder de genmutatie, en dan de gewone bevolking. En vaak al terwijl er nog geen bewegingsstoornissen waren. Maar wat ook bleek was: dat de controlegroep van niet-mutatiedragers die ook was opgegroeid in de stressvolle omstandigheden van een gezin met de ziekte van Huntington, *niet* meer psychiatrische stoornissen had dan de gewone bevolking. En dat is opmerkelijk, want dat zou betekenen dat vooral hersenaftakeling belangrijk is voor het ontstaan van de neuropsychiatrische symptomen bij de ziekte van Huntington, en dat de omgeving *toch* minder een rol speelt.

Meer kennis over hoe hersenafwijkingen zoals bij de ziekte van Huntington, samenhangen met het ontstaan van psychiatrische symptomen biedt mogelijkheden om inzicht te krijgen in de manier waarop dit bij veroudering gebeurt. Dit kan, in de toekomst, wellicht handvatten bieden voor preventie en behandeling van neuropsychiatrische aandoeningen bij ouderen.

Veroudering, stress, en psychisch functioneren

Voor ons geestelijke welzijn hebben we, naast vele andere zaken, goed functionerende hersenen nodig. Bij veroudering gaan onze hersenen achteruit, net als de andere organen. Wat houdt deze aftakeling van de hersenen, deze neurodegeneratie, bij veroudering precies in? Het is bekend dat al vanaf ons 30ste jaar het gewicht van de hersenen vermindert. Neuronen, dat zijn zenuwcellen, nemen in grootte af; netwerken van neuronen worden minder dicht; verbindingen tussen neuronen verdwijnen; en de concentraties en activiteit van prikkeloverdrachtstoffen, de neurotransmitters, veranderen. Bij ouderen komen bovendien meer hersenafwijkingen voor door atherosclerose, door zuurstoftekort, door hoge bloeddruk, en door de neerslag van mogelijk schadelijke eiwitten zoals amyloïd. Allerlei regelsystemen gaan bovendien tekenen van slijtage vertonen en verliezen het vermogen tot fijnregulatie. Bekende regelsystemen zijn het autonome zenuwstelsel, het stress-systeem (de hypothalame-hypofyse-bijnieras) en het afweersysteem. Ook de biologische klok, een belangrijke bestuurlijke organisatie die allerlei cyclische processen controleert zoals slapen, eten, bloeddruk, en lichaamstemperatuur, veroudert.

Het optreden van psychische stoornissen bij veroudering is waarschijnlijk nauw verweven met de achteruitgang van de hersenen, het hart vaatstelsel en genoemde regelsystemen. Hoe zou dat in zijn werk kunnen gaan? Ik wil dat toelichten aan de hand van de invloed van stress. Stress, zowel lichamelijke als psychische stress, hoort bij het leven. Gelukkig beschikken we over een uitgebalanceerd regelsysteem om op stress te kunnen reageren en deze op te kunnen vangen. Dit wordt de stressrespons genoemd die als volgt verloopt. Bij stress brengt het autonome zenuwstelsel via een verhoogde aanmaak van noradrenaline het lichaam in staat van paraatheid; de bloeddruk en de hartslag stijgen, er wordt energie vrijgemaakt in de vorm van glucose, en de (HPA)-stress-as wordt geactiveerd wat leidt tot meer cortisolproductie door de bijnieren. Cortisol zorgt er vooral voor dat het lichaam niet te heftig op stress reageert en dat de stressrespons ook weer gedempt wordt. Dat is belangrijk omdat stress ook het afweersysteem in actie brengt via de productie van cytokines wat een soort ontstekingsreactie in gang zet. En net als noradrenaline

stimuleren cytokines de (HPA)-stress-as, en zorgen zo voor hun eigen terugschakeling, want cortisol remt de ontstekingsreactie.

Inherent aan het optreden van de stressrespons zijn gevoelens van angst, somberheid, en lichamelijke klachten. Onder normale omstandigheden is de stressrespons van korte duur en keert de lichamelijke en emotionele rust snel terug. Maar veroudering wordt in verband gebracht met een chronisch licht verhoogde cortisolafgifte en ontstekingsactiviteit, ook in de hersenen, door achteruitgang van deze belangrijke regelsystemen. Alsof de rust niet helemaal weerkeert. Dat zou ook een reden kunnen zijn waarom ouderen meer kwetsbaar zijn voor psychische stoornissen, als bijvoorbeeld depressie.

Psychiatrische stoornissen op oudere leeftijd

Laat-ontstane depressie

Mevrouw A. is een 79-jarige vrouw, wiens man een jaar tevoren is overleden. Ze wordt door haar huisarts verwezen naar de geheugenpolikliniek, omdat ze blijft klagen over vergeetachtigheid. Mevrouw A. is bekend met suikerziekte, een longaandoening en hoge bloeddruk. Met medicijnen was alles goed onder controle, maar de laatste weken is de suikerziekte ontregeld. Ook heeft mevrouw A. steeds meer pijn door de artrose van haar rechterheup en gaat het lopen daardoor moeilijker. Ze komt samen met haar dochter. Ze vertelt dat ze alles moet opschrijven, afspraken vergeet, en steeds van alles kwijt is. Ze voelt zich hierdoor heel onzeker en durft de deur niet meer uit. Ook slaapt ze slecht en is ze buitensporig moe. De dochter van patiënte vertelt dat haar moeder nauwelijks interesse in de kleinkinderen meer heeft en zich steeds meer terugtrekt. Mevrouw A. maakt een gelaten en neerslachtige indruk. Sinds de dood van haar man heeft ze nergens meer plezier in. Het hoeft voor haar niet meer. In het gesprek blijken geen objectieve geheugenproblemen wat later door een normaal neuropsychologisch onderzoek wordt bevestigd. Lichamelijk blijken er geen nieuwe ziekten.

Mevrouw A. heeft duidelijke kenmerken van een depressie: ze is aanhoudend somber, heeft de belangstelling in alledaagse zaken verloren, en kan niet meer genieten. Haar lichamelijke klachten kunnen hierbij passen; moeheid, meer pijn, en slecht slapen en eten komen bij depressie veel voor, net als vergeetachtigheid,

slechte concentratie en onzekerheid. De angst om aan te dementeren te zijn is dan ook typisch voor oudere depressieve patiënten als mw. A.

Dat bij oudere mensen depressie onontwarbaar samen kan gaan met geheugenklachten, bleek ook uit de Leiden 85-Plus Studie. Dit onderzoek naar determinanten van succesvol ouder worden, onder 599 inwoners van Leiden, vanaf hun 85^{ste} jaar, werd gestart in 1997 door de afdeling Ouderengeneeskunde van het LUMC. Enkele van onze resultaten wil ik hier noemen. Depressieve verschijnselen waren geen zeldzaamheid. Op 85-jarige leeftijd had zo'n 20% van de ouderen depressieve symptomen; en nog eens 20% van de ouderen kreeg in de jaren erna deze alsnog. Hoewel depressie geen voorspeller was voor verstandelijke achteruitgang, hadden depressieve ouderen wel een tweemaal verhoogde kans om te overlijden, vooral als ze zich ook eenzaam voelden.

Behalve naar de gevolgen van depressie waren we ook benieuwd naar risicofactoren voor depressie op oudere leeftijd. Door eerder onderzoek vermoedden we dat ouderen met hart- en vaatziekten meer kwetsbaar voor depressie zouden zijn. Dit was in de Leiden 85-Plus studie niet het geval. Maar een verhoogde activiteit van het afweersysteem bleek wel tot depressie te leiden.

Eerder merkte ik op dat ouderen mogelijk kwetsbaarder zijn voor psychische stoornissen dan jongere volwassenen, niet alleen door de vele verliezen die ze lijden maar ook door achteruitgang van belangrijke regelsystemen. Over hoe stress en ontregeling van de (HPA)-stress-as tot emotionele verschijnselen als depressie kan leiden, had ik het eerder al. Maar hoe gebeurt dat bij ontregeling van het afweersysteem? Het menselijke afweersysteem vernietigt schadelijke organismen als virussen en bacteriën. Dat doet het onder meer door de aanmaak van cytokines. Dit zijn signaalstoffen die ontstekingsreacties in gang kunnen zetten (pro-inflammatoir) en weer af kunnen remmen (anti-inflammatoir). Maar het komt ook voor dat het afweersysteem actief is terwijl daar geen aanleiding voor is. In dat geval kan het zich keren tegen de eigen organen zoals tegen de hersenen, en tot ziekte zoals wellicht depressie leiden.

Zoals we in de Leiden-85-Plus Studie een verband vonden tussen verhoogde ontstekingsactiviteit en depressie, zo is er ook verband aangetoond tussen

aanhoudende, licht verhoogde ontstekingsactiviteit en andere ouderdomsziekten als reuma (gewrichten), suikerziekte (alvleesklier), atherosclerose (hart en vaten), en dementie (hersenen 'ontstoken' gliacellen). Ontstekingsremmers zoals immuunantagonisten zijn medicijnen die een verhoogde ontstekingsreactie tegengaan. Deze worden al met goed resultaat gebruikt bij bijvoorbeeld reuma, en misschien zijn deze ontstekingsremmers ook werkzaam tegen de verschijnselen van depressie bij ouderen. Vooralsnog is dit een hypothese, die getoetst moet worden.

Ouderen en hun omgeving denken nogal eens dat depressieve verschijnselen erbij horen als je oud wordt. Vooral bij oudere mannen en allochtone ouderen wordt onterecht niet aan een depressie gedacht als oorzaak van klachten. Lichamelijke ziekten, cognitieve achteruitgang, alcoholmisbruik en medicijngebruik kunnen de diagnose depressie eveneens vertroebelen. Depressie bij ouderen wordt daarom vaak niet opgemerkt en onvoldoende behandeld. De gevolgen van depressie op oudere leeftijd zijn echter desastreus. Depressieve ouderen zorgen slechter voor zichzelf, zijn lichamelijk minder gezond, zijn sociaal geïsoleerd, en gaan sneller dood. Van mevrouw A. kan worden beweerd dat het toch vanzelfsprekend is dat ze depressief is. Ze heeft immers haar echtgenoot verloren, heeft allerlei kwalen en veel pijn. Het is waar: depressie op hoge leeftijd komt vooral voor na een ernstige levensgebeurtenis zoals het verlies van een dierbare; en verder bij vrouwen, bij patiënten met chronische of nieuw ontstane lichamelijke ziekten, bij ouderen die lijden aan slapeloosheid en pijn, en bij ouderen die beperkt worden in het dagelijks functioneren (disability). En toegegeven, de grens tussen rouw en depressie is nauwelijks te trekken, maar dat wil niet zeggen dat behandeling achterwege moet blijven. Ongeveer 15% van de ouderen in de algemene bevolking heeft zulke ernstige depressieve symptomen dat behandeling nodig is.

Depressie bij ouderen kan succesvol worden behandeld; een geslaagde antidepressieve behandeling verbetert op alle levensgebieden hun kwaliteit van leven. Regelmatig bewegen, verschillende vormen van psychotherapie, antidepressieve medicijnen, en elektroconvulsietherapie zijn alle werkzaam bij depressie op oudere leeftijd. Voor welke behandeling wordt gekozen, hangt af van de ernst van de depressie, de voorkeur van de patiënt zelf, en de beschikbare mogelijkheden.

PROMODE, het acronym voor '*PROactive Management Of Depression in the Elderly*', is een grootschalig onderzoek van de afdeling Public Health en eerstelijns geneeskunde waarin ook de ouderenpsychiatrie participeert. In dit onderzoek gaan we na of screening op depressieve symptomen bij patiënten van 75 jaar en ouder in de huisartspraktijk, gevolgd door het aanbieden van een psychologische interventie (de cursus 'In de put, uit de put'), effectief en kostendekkend is.

Ondanks alle onderzoek tot nu toe, resten er vele vragen, bijvoorbeeld of en hoe ouderen met een laat-ontstane depressie verschillen van depressieve jongere volwassenen. De *Netherlands Study of Depression in Old age*, kortweg NESDO genoemd, is de ouderenpendant van NESDA, de *Netherlands Study of Depression and Anxiety*. NESDO is een samenwerkingsverband met de fusieorganisatie AZVU/GGZ Buitenamstel/De Geestgronden en UMCGroningen. Omdat in NESDA en NESDO het onderzoek op precies dezelfde manier gebeurt, bestaat er de unieke mogelijkheid om depressieve oudere patiënten rechtstreeks te vergelijken met hun jongere lotgenoten. Of er verschillen bestaan in de verschijningsvorm en uitkomsten van depressie en in biologische, psychologische en sociale kwetsbaarheid, zijn maar enkele vragen die we proberen te beantwoorden.

Apathie

De 73-jarige heer B. bezoekt samen met zijn 10 jaar jongere echtgenote de poli psychiatrie. Hij heeft zelf eigenlijk geen klachten. Pas na lang aandringen van zijn vrouw en de huisarts was hij bereid te komen. Zijn echtgenote doet het woord. Ze vertelt dat haar man de laatste jaren nergens meer toe komt, eigenlijk sinds een kleine beroerte waarvan hij lichamelijk een wat zwak been heeft overgehouden. Ze moet hem in alles aansporen, maar dan nog komt hij slechts met moeite uit bed of mee boodschappen doen. Hij was altijd een heel actieve, opgewekte man die veel hobby's had en graag en veel met haar op vakantie ging. Maar nu lijkt hij alle initiatief en interesse kwijt, en verwaarloost hij zijn hobby's en vrienden. Ze wordt er wanhopig van. En als zij hem dat laat merken en hem op zijn gedrag aanspreekt, reageert hij eigenlijk nauwelijks. Meneer B. heeft een hoge bloeddruk en af en toe wat pijn op de borst, waarvoor hij medicijnen gebruik. Verder is hij gezond en zou hij nog van alles

moeten kunnen doen. De huisarts dacht dat hij depressief was, maar antidepressieve medicijnen hadden geen effect.

Apathie en depressie lijken veel op elkaar, en apathie wordt regelmatig voor een depressie aangezien, zoals ook bij meneer B. Apathie is een stoornis van de motivatie, de aandrift; en niet van de stemming zoals bij depressie. De patiënt met apathie wil geen nieuwe dingen meer leren, is niet nieuwsgierig en heeft niet langer belangstelling en interesses. Hij uit zich weinig, trekt zich terug en verlaat hobbies en contacten. Vooral de omgeving van deze patiënten lijdt hieronder, meer dan de patiënt zelf die vaak weinig besef van zijn ziekte lijkt te hebben. Apathie lijkt verband te houden met verstandelijke achteruitgang, zoals dat ook bij de ziekte van Huntington het geval is.

Lastig is dat apathie een symptoom kan zijn van depressie, maar ook zonder depressie kan voorkomen, zoals bij de heer B. Nu blijken bij beeldvormend onderzoek met MRI in geval van apathie andere hersengebieden betrokken te zijn dan in geval van depressie. En in de Leiden-85-Plus zagen we dat ouderen met hart- en vaatziekten weliswaar niet meer kans hadden op depressie, maar naar bleek wel op apathie. Apathie en depressie hebben dus mogelijk verschillende oorzaken.

De komende jaren hoop ik wetenschappelijk onderzoek zoals NESDO en PROMODE, naar oorzaken, gevolgen en behandelingsmogelijkheden van depressie en apathie op oudere leeftijd, te kunnen voortzetten en uitbreiden.

Delirium

De 86-jarige mevrouw C. is opgenomen in het ziekenhuis omdat ze bij een val thuis haar heup heeft gebroken. Ze is diezelfde dag nog geopereerd waarbij ze een nieuwe heupkop heeft gekregen. De operatie was geslaagd, maar nu 2 dagen na de operatie, is patiënte uit bed gevallen. Mevrouw C. was sinds de operatie heel stillletjes en teruggetrokken, maar soms ook onrustig en verward. Ze wist ook eigenlijk niet dat ze in het ziekenhuis lag en ontkende dat ze geopereerd was. Haar medicijnen weigerde ze in te nemen, omdat het gif zou zijn. Ze wilde niet langer eten en drinken en het infuus had ze eruit getrokken. Afgelopen nacht wilde ze plotseling weg; ze sloeg de verpleegkundige die haar wilde tegenhouden, en viel bij deze strubbeling uit bed. Ze had het over 'een vieze toestand hier', en 'muizen en

kakkerlakken' die haar kamer bevolkten. Nu, enkele uren later, heeft ze veel pijn, en weet ze niet wie ze tegenover zich heeft, waar ze is, en in welk jaar ze leeft. Ze maakt een verwarde en angstige indruk. Een gesprek met haar is niet mogelijk. Ze spreekt vooral tegen niet aanwezige mensen.

De eerste beschrijvingen van het delier dateren al van zo'n 2500 jaar geleden. Ook toen al werd beschreven dat delirante patiënten zowel onrustig en geagiteerd als stil en teruggetrokken kunnen zijn; en dat er snelle wisselingen kunnen optreden.

Het delier wordt niet voor niets door de Inspectie als kwaliteitsindicator voorbereid. Het delier komt frequent voor bij lichamelijk zieke ouderen en heeft ernstige gevolgen; delirante patiënten liggen langer in het ziekenhuis, hebben een grotere kans om te overlijden, en zijn kwetsbaar voor verdere cognitieve achteruitgang. Door het delier zijn er vaak extra complicaties, zoals bij mevrouw C. die haar medicijnen niet wilde innemen en uit bed viel.

Bij geen enkel ander psychiatrisch ziektebeeld wordt de onderlinge afhankelijkheid van lichaam en geest ofwel de hersenen, zo duidelijk. Delier is een neuropsychiatrische ziekte bij uitstek. Er kan veel leed worden voorkomen door ervoor te zorgen dat een delier niet optreedt, en als dat dan toch gebeurt door de delirante patiënt snel en adequaat te behandelen. De opnameduur in het ziekenhuis wordt hiermee verkort, complicaties en sterfte worden teruggedrongen en verdere cognitieve achteruitgang wordt voorkomen.

Neuropsychiatrische stoornissen bij dementie

Achteraf blijkt uit informatie van een nicht van mevrouw C. dat het de laatste tijd al niet goed ging. Ze kon eigenlijk niet goed meer voor zichzelf zorgen, maar wanstoude hulp, en liet daarom niemand binnen. Kinderen heeft ze niet en haar man is al lang geleden overleden. Alleen de nicht, die een sleutel van haar huis had, kwam af en toe langs. Vaak herkende mevrouw C. haar niet. Het huishouden deed ze eigenlijk niet meer en de boel vervuilde. De nicht had onlangs contact met de huisarts van mevrouw C. opgenomen omdat het zo niet meer ging.

Momenteel zijn er 180.000 patiënten met dementie in Nederland en per jaar komen er ongeveer 20.000 nieuwe patiënten bij. En deze aantallen zullen nog toenemen. Bij dementie verliest de patiënt elk besef van zichzelf en van zijn omgeving. Naast de

cognitieve achteruitgang, zijn het vooral de neuropsychiatrische verschijnselen die zwaar drukken op het leven van de demente patiënt en zijn naasten. Angst en paniek, depressie en apathie, psychose (wanen en hallucinaties), onrust, onredelijke woede, karakterverandering en verminderde zelfzorg vergroten de ziektelast, leiden tot eerdere opname in een verpleeghuis, en veroorzaken veel stress bij de omgeving. Bijkomende lichamelijke ziekten verhogen de kans op deze neuropsychiatrische verschijnselen aanzienlijk; en vooral de kwetsbaarheid voor delier neemt sterk toe zoals bleek bij mevrouw C.

De oudere met multimorbiditeit

Bij oudere ouderen, de ouderen vanaf zo'n 75 jaar, gaan lichamelijke ziekten en neuropsychiatrische stoornissen heel vaak samen. We noemen dit comorbiditeit of multimorbiditeit. Deze fragiele ouderen met multimorbiditeit lijden aan complexe problemen; en zijn snel uit evenwicht. Een blaasontsteking kan bijvoorbeeld al genoeg zijn om een ernstig delier uit te lokken. U zult begrijpen dat versnipperde zorg met elkaar soms tegenwerkende behandelaars voor deze kwetsbare ouderen funest is. Daarom is een belangrijk doel van het nieuwe Nationaal Programma Ouderenzorg van VWS en de Gezondheidsraad om voor deze ouderen met complexe multimorbiditeit samenhangende zorg te organiseren; dat wil zeggen zorg die patiëntgericht is in plaats van ziektegericht. Voor het LUMC en het Geriatrisch Netwerk Zuid-Holland Noord, waarin de verschillende gezondheidszorgvoorzieningen in onze regio participeren, is het een uitdaging om gezamenlijk deze patiëntgerichte zorgverlening voor ouderen verder te ontwikkelen.

Conclusie

Vergrijzing zou een demografische crisis zijn. Er bestaat een grimmig toekomstbeeld van jongeren die in opstand komen tegen de stijgende lasten die zij moeten dragen voor hun ouderen. Een al te optimistische visie op veroudering bergt het gevaar in zich dat de kwetsbare, zorgbehoevende oudere met multimorbiditeit letterlijk uit beeld verdwijnt. En wie zorgt er voor het toenemend aantal oudste ouderen?

Er is een omslag in ons denken nodig om de gevolgen van de demografische veranderingen goed het hoofd te kunnen bieden. Onze visie op gezondheid van ouderen is aan verandering toe. Er is nu nog te vaak sprake van doemdenken; als zou lichamelijke en psychische ziekte als vanzelfsprekend bij veroudering horen. Dat is niet zo; gezond ouder worden kan. Onderwijs, opleiding, en nascholing over veroudering en ouderdomsziekten kunnen de heersende ideeën hierover nuanceren. Kennis over verouderingsprocessen en hun relatie met lichamelijke en psychische ziekten maakt het mogelijk behandelingen (specifiek) voor ouderen te ontwikkelen. De grote uitdaging zal zijn om het aantal jaren in goede lichamelijke en psychische gezondheid te vergroten.

Dames en heren. U wordt allen oud, hoop ik. Met wat geluk wordt u succesvol oud, hoop ik; dat betekent zonder al te veel lichamelijk en psychisch lijden. U kunt daar zelf ook wat aan doen, nu al, hoe jong u ook nog bent. Regelmatig bewegen, niet roken, alcoholgebruik en overgewicht binnen de grenzen houden, en vooral ook investeren in warme sociale relaties en een goed huwelijk. Want wat blijkt: oncontroleerbare factoren als sociale klasse, leeftijd van de ouders bij hun overlijden, en een ongelukkige jeugd hebben minder invloed op ons welzijn op oudere leeftijd dan vaak wordt aangenomen. Tegelijkertijd moet de achterstelling van ouderen in onze maatschappij teniet gedaan worden. Door ouderen niet alleen te tolereren maar hen ook serieus te nemen, kunnen we van hen verwachten dat ze zich mee verantwoordelijk voelen voor een gelijke verdeling van lasten, lusten en kansen, tussen ouderen en jongeren, en tussen zieken en gezonden. De mens, ook de oudere mens, heeft een groot aanpassingsvermogen.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

Aan het eind van mijn oratie gekomen, wil ik u allen blij bedanken dat u voor mij naar dit mooie Academiegebouw bent gekomen. Ik ben er trots op hier te mogen staan; en dat het Academiegebouw net nu in de steigers staat, beschouw ik graag als een vingerwijzing.

Een aantal mensen wil ik in het bijzonder mijn dank betuigen. Dat is een risicovolle onderneming, want het is onmogelijk om iedereen die een rol heeft gespeeld in het feit dat ik hier nu sta, te erkennen. Toch ga ik een poging doen, maar wees u niet gekwetst als ik u niet bij name noem.

Het College van Bestuur van de Universiteit van Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum ben ik zeer erkentelijk voor hetgeen zij hebben bijgedragen aan de totstandkoming van mijn benoeming en van de leerstoel Ouderenpsychiatrie. Ik kan u verzekeren dat ik mijn leeropdracht strijdbaar, opgewekt, en optimistisch aanvaard. Ouderenpsychiatrie is inmiddels een volwaardig specialisme, de tijd is rijp is voor verandering, en ik hoop hieraan te kunnen bijdragen, in samenwerking met de ouderenpsychiatrie van Rivierduinen.

Hooggeleerde Zitman, beste Frans. We kenden elkaar al lang voordat je me als kersvers hoofd van de afdeling psychiatrie van het LUMC vroeg om tot je staf toe te treden. Ik dank je voor de mogelijkheden die je me geboden hebt en nog steeds biedt om het gebied van de ouderenpsychiatrie tot het mijne te maken, en voor het vertrouwen dat je met de instelling van deze leerstoel in me gesteld hebt.

Hooggeleerde Roos, beste Raymund, hooggeleerde Tibben, beste Aad, Hooggeleerde Assendelft, beste Pim. Jullie allen ben ik dankbaar voor de steun en collegiale samenwerking van de afgelopen jaren. Ik hoop dat we deze nog lange tijd op dezelfde voet mogen continueren.

Hooggeleerde Westendorp, beste Rudi; zeergeleerde Gussekloo, beste Jacobijn; zeergeleerde de Craen, beste Ton. Jullie stimulerende en genereuze steun vanaf het moment dat ik als wildvreemde in het LUMC begon, is voor mij heel belangrijk geweest en is dat nog steeds. Jullie openden voor mij de onderzoekswereld van veroudering.

Collega's en andere medewerkers van de afdeling psychiatrie, collega's van de geheugenpolikliniek, van de NPSLE-poli, van de CME, van het LUMC, en van Rivierduinen; mede-onderzoekers van het Huntingtononderzoek, van de Leiden-85-

Plus Studie, van PROMODE en van NESDO; u allen met wie ik zo graag samenwerk, ervaren hopelijk mijn plezier en mijn waardering.

In mijn leven ben ik lid geweest van vele werkgroepen, commissies, besturen, en redacties. Ik noem graag de St. BKOP, ofwel Corsendonkcursus, het Tijdschrift voor Psychiatrie, en de Nederlandse Vereniging voor Psychoanalytische Psychotherapie. Een belangrijk criterium om hieraan deel te nemen is *ook* altijd geweest of het leuk was om te doen. Dat dat zo was, daarvoor hebben velen van u gezorgd, waarvoor ik u wil bedanken.

Altijd zijn arts-assistenten en studenten van onschatbare waarde gebleken voor mijn mogelijkheden en enthousiasme bij wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg. Dat was zo in Rotterdam, toen nog het Dijkzigtziekenhuis, in Amsterdam bij Mentrum, en ook in het LUMC bleek dat weer zo te zijn. Dames en heren arts-assistenten, dames en heren studenten, van weleer en nu, ik hoop dat u oog hebt voor de ouderen van onze samenleving. Ooit zult u namelijk ook oud zijn.

Jolien en Alice, dank voor jullie ondersteuning waardoor mijn momentane paniek binnen hanteerbare grenzen bleef.

Dierbare vrienden en vriendinnen, broers en zussen, neven en nichten, Stephanie en Sebastiaan, ik vind het fijn dat jullie er zijn.

Op 14 mei 1966, nu 42 jaar geleden, overleed mijn vader. Dat heeft een grote invloed op mijn leven gehad. Hij heeft zijn eigen grijze dagen en wij de zijne niet mogen meemaken. Ik ben heel blij dat mijn moeder en mijn stiefvader hier vandaag wel aanwezig kunnen zijn. Mijn oratie draag ik aan hen drieën op.

En aan Walter, die zijn vrouw met een drukke baan er regelmatig aan herinnert hoe belangrijk het is om samen te genieten.

Ik heb gezegd.

Literatuur

Biggelaar AHJ van den, Gussekloo J, Stek ML, de Craen AMJ, Fröhlich M, Stek ML, van der Mast RC, Westendorp RGJ. Inflammation and the interleukin-1 signaling pathway contribute to depressive symptoms, but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontology* 2007; 42:693-701.

Deeg DJH. 'Ouder worden, een kwetsbaar succes'. Inaugurele rede. Amsterdam 2002.

Duijn E van, Kingma EM, Mast RC van der. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 2007; 19:441-448.

Duijn E van, Kingma AM, Timman R, Zitman FG, Tibben A, Roos RAC, Mast RC van der. Prevalence of psychiatric disorders in Huntington's disease. Submitted for publication 2008.

De Psychiater. Ouderenpsychiatrie: eindelijk een volwaardig specialisme. Amsterdam, 2007, pp. 15-17.

Gezondheidsraad. Vergrijzen met ambitie. Den Haag, Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/06.

Gussekloo J. De 85-Plus Studie. Leiden 2006.

Kingma EM, Duijn E van, Timman R, Mast RC van der, Roos RAC. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:155-161.

Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408: 233-238.

Kok R. Treatment of late life depression. Towards a better prognosis. Proefschrift Utrecht 2008.

Leentjens AFG & van der Mast RC. Delirium in elderly people: an update. *Current opinion in Psychiatry* 2005;18:325-330.

Mast RC van der & Cools HJM. Organisch-psychiatrische stoornissen als overlappende syndromen. In: Boerhaave Chronicles 2006, Van Zuiden Communications BV, Alphen aan den Rijn 2007.

Mast RC van der, Vinkers DJ, Stek ML, Bek MC, Westendorp RGJ, Gussekloo J, Craen AJM de. Vascular disease and apathy in old age. The Leiden 85-plus Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:266-271.

Mast RC van der, Huyse FJ, Rosier PFWM. Richtlijn Delirium. *Ned Tijdschr Geneesknd* 2005; 149:1027-1033.

Ministerie van VWS. Brief dr. J. Bussemaker aan Tweede Kamer. Multimorbiditeit en ouderenzorg. Den Haag, 2007.

Morimoto RI. Stress, aging, and neurodegenerative disease. *N Engl J Med* 2007; 355:2254-2255.

Mottram P, Wilson K, Stobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 1.

Penninx BWJH, Beekman ATF, Bandinelli S, Corsi AM, Bremmer M, Hoogendijk WJ, Guralnik JM, Rerucci L. Late-life depressive symptoms are associated with both hyperactivity and hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:522-529.

Raad voor Gezondheidsonderzoek. Advies Onderzoek medische zorg voor Ouderen (in het bijzonder ouderen met multiple en complexe aandoeningen). Den Haag, RGO, 2006; publicatie 54.

Richtlijn Delirium; Richtlijn Dementie; Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (addendum depressie bij ouderen). Zie: www.cbo.nl.

Robine JM, Michel J-P, Herrmann FR. Who will care for the oldest people? *BMJ* 2007; 334:570-571.

Slaets JPJ. 'Over oude mensen en een jong specialisme'. Inaugurele rede. Groningen 1999. <http://irs.ub.rug.nl/ppn/296728411>.

Stek ML, Vinkers DJ, Gussekloo J, Beekman ATF, Mast RC van der, Westendorp RGJ. Is depression in old age fatal only when feeling lonely? *Am J Psychiatry* 2005; 162:178-180.

Stek ML, Vinkers DJ, Gussekloo J, Mast RC van der, Beekman ATF, Westendorp RGJ. The natural history of depression in the oldest old. A population-based prospective study. *Brit J Psychiatry* 2006; 188:65-69.

Steenhuis P. Voltaire als vrolijk antwoord op de vergrijzing. *Cossee Essay*, Amsterdam 2006.

STG/Health Management Forum. Medische ouderenzorg in de toekomst. Anticiperen op ziekte en welbevinden. Scenariostudie. Leiden, 2007.

Steinberg M, Corcoran C, Tschanz JT, Huber C, Welsh-Bohmer K, Norton MX, Zandi P, Breitner JCS, Steffens DC, Lyketsos CG. Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:824-830.

Toon Tellegen. Twee oude vrouwtjes. Verhalen. Ouerido' Uitgeverij, Amsterdam 2003

Unützer J. Late-life depression. *New Eng J Med* 2007; 357:2269-2276.

Versluis CE, Mast RC van der, Buchem MA van, ELEM Bollen, Blauw GJ, Eekhof JAH, Wee NJA van der, Craen AJM de. Progression of cerebral white matter lesions is not associated with development of depressive symptoms in elderly adults at risk of cardiovascular disease. The PROSPER Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:375-381.

Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RGJ, Mast RC van der. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *Brit Med J*: 2004; 329:881-883.

Vinkers DJ, Stek ML, Mast RC van der, Craen AJ, Le Cessie S, Jolles J, Westendorp RG, Gussekloo J. Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology*. 2005; 65:107-112.

Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Mast RC van der, Westendorp RGJ. Does depression specifically increase cardiovascular mortality? *Arch Int Med* 2005; 165:119-120.

Vaillant GE & Mukamal K. Succesful aging. *Am J Psychiatry* 2001; 158:839-847.

Walter FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369:218-228.

Zitman FG. 'Overstuur'. Inaugurele rede. Leiden 2001.