

2. Samenvatting

Cognitieve achteruitgang is inherent aan het ouder worden [1]. Cognitieve achteruitgang kan zich onder andere uiten in de vorm van concentratiestoornissen, desoriëntatie, het vertraagd verwerken van informatie, regelmatig ergens niet op kunnen komen, verstrooidheid of vergeetachtigheid, terwijl het vermogen om eerder verworven kennis, vaardigheden en ervaringen te gebruiken gewoonlijk intact blijft [2]. Afhankelijk van individuele en omgevingsfactoren leidt cognitieve veroudering vroeg of laat tot hulpbehoevendheid [3]. Enkele belangrijke risicofactoren voor dementie zijn opleidingsniveau, fysieke inactiviteit, obesitas, diabetes mellitus type 2, roken, hoge bloeddruk, alcoholgebruik, hersentraumata, depressie, luchtvervuiling, gehoorverlies en sociale isolatie. Er wordt aangenomen dat de prevalentie van dementie met 40% zou kunnen worden verminderd op populatieniveau door deze risicofactoren weg te nemen [4]. Wereldwijd zien we echter het omgekeerde gebeuren. De fysieke inactiviteit, bijvoorbeeld, nam met 5% toe tussen 2005 en 2017 [5], type 2 diabetes mellitus steeg met 50% tussen 1990 en 2015 [6] en obesitas is met 300% toegenomen tussen 1975 en 2014 [7]. In een onderzoekartikel uit 2013 schreef men dat men verwachtte dat het huidige zorgsysteem tegen 2025 niet meer in staat zou zijn om de nodige zorg te bieden vanwege de vergrijzing van de populatie en vanwege het toenemend aantal personen die leven met chronische ziektes als er niet extra zou ingezet worden op preventie [8].

Lichaamsbeweging heeft een belangrijke rol in het behouden van een goede fysieke en mentale gezondheid. Lichaamsbeweging heeft positieve effecten op vrijwel elk lichaamssysteem, inclusief op de hersenen [9]. Een verbetering in cognitieve functies geassocieerd aan lichaamsbeweging werd bevestigd in een impressionant aantal onderzoekstudies met deelnemers van alle leeftijden [10][11][12]. Ondanks dat dit al tientallen jaren bekend is, blijft er onduidelijkheid en is er gebrek aan consensus over het onderliggend mechanisme van deze verbetering in cognitieve functies door lichaamsbeweging [13]. Een interessante bevinding werd gedaan in 2003 door de onderzoeksgroep van Bente Pedersen in Denemarken. Zij ontdekten dat cytokine interleukine-6 (IL-6) wordt vrijgegeven door spiercellen tijdens spiercontracties waarop het signaalcascades activeert in andere organen. Ze noemden IL-6 een 'myokine' [14]. Later werd duidelijk dat tijdens lichaamsbeweging duizenden factoren, met elk hun eigen locale en/of systemische effecten, in het bloed terechtkomen vanuit vrijwel alle lichaamssystemen. Deze inspannings-gerelateerde factoren werden 'exerkines' genoemd [15]. Van een beperkt aantal van deze exerkines is ondertussen bekend dat ze effecten hebben op de hersenen of gerelateerd zijn met cognitieve veranderingen na lichaamsbeweging [16]. De meeste exerkines hebben een onbekende functie.

Het primaire doel van dit proefschrift was om meer kennis en begrip te verwerven over de rol van exer kines in het bevorderen van de gezondheid van de hersenen en van de cognitieve functies na lichaamsbeweging bij oudere volwassenen. Onderzoek naar de rol van exer kines, en het mechanisme onderliggend aan het effect van lichaamsbeweging op het cognitief functioneren in het algemeen, is essentieel voor het kunnen ontwikkelen van op wetenschappelijk bewijs gebaseerde beweegprogramma's voor de preventie van ouderdomsgerelateerde cognitieve achteruitgang. Voor onze interventiestudies werd gekozen voor krachttraining, gezien er voornamelijk onderzoek was gedaan met duurtraining, dit terwijl sommige onderzoekers argumenteerden dat myokines in toegenomen mate zouden kunnen worden vrijgesteld na krachttraining in vergelijking met duurtraining [17]. Daarnaast werd onderzoek verricht bij personen met een ruggenmergletsel. In deze populatie werd als interventie gekozen voor neuromusculaire elektrische stimulatie. We verwachtten dat neuromusculaire elektrische stimulatie mogelijks nog hogere hoeveelheden aan myokines zou vrijgeven dan krachttraining [18] [19].

Deel I van dit proefschrift bevat literatuuronderzoek naar de effecten van exer kines op neuroplasticiteit. In een eerste studie (*hoofdstuk 1*) beschrijven we in detail de signaalcascades die worden geactiveerd door 16 exer kines met bekende (in)directe effecten op lange termijn synaptische potentiëring (LTP) [20]. LTP is een vorm van neuroplasticiteit op het niveau van de synaptische verbinding tussen twee zenuwcellen. In deze synaptische verbindingen vindt een chemische reactie plaats die leidt tot de overdracht van een zenuwprikkel van de ene zenuwcel naar de volgende. Om de drempel te bereiken waarop een nieuw zenuwsignaal gegenereerd wordt in deze volgende zenuwcel moet het chemisch signaal voldoende groot zijn. Door LTP wordt het chemisch signaal dat wordt vrijgegeven door de pre-synaptische zenuwcel, vergroot en de drempel om het signaal door te zetten in het post-synaptische zenuwcel verlaagd [21]. Hoewel de beschreven signaalcascades gebaseerd zijn op dierenonderzoek, kunnen ze gezien worden als een aanwijzing voor de neurobiologische effecten van exer kines op moleculair niveau en daarom vormt deze kennis een belangrijke theoretische achtergrond voor het onderzoek naar de effecten van exer kines. Verder beschrijven we in onze studie de veranderingen die plaats vinden na inspanning zowel voor wat betreft de hoeveelheden exer kines in de bloedsomloop (voornamelijk op basis van onderzoek op mensen) als in de hersenen (voornamelijk vanuit dierenonderzoek). Over het algemeen kunnen we stellen dat de hoeveelheden exer kines met neurotrofe of anti-inflammatoire (anti-ontsteking) effecten toenemen na een enkele sessie lichaamsbeweging (acute lichaamsbeweging) en na lichaamsbeweging voor meerdere weken (chronische lichaamsbeweging). De hoeveelheden exer kines met pro-inflammatoire effecten nemen echter ook toe na acute lichaamsbeweging, maar nemen wel af na chronische lichaamsbeweging. Volgehouden lichaamsbeweging lijkt dus een neurotroof en anti-inflammatoir effect te hebben dat

gemedieerd wordt door veranderingen in exer kines. Daarbij moet worden opgemerkt dat het in de studie gemeten effect van lichaamsbeweging afhankelijk was van verschillende beïnvloedende factoren zoals het soort lichaamsbeweging (krachttraining, duurtraining, multimodale training, mind-body training, evenwichtsoefeningen, enz.), de intensiteit van de training, de duur van de training of het volume van het oefenprogramma, de hoeveelheid gewichtsverlies geassocieerd met de interventie, de leeftijd, het geslacht of de co-morbiditeiten van de studiedeelnemers. In een tweede artikel (*hoofdstuk 2*) beschrijven we het protocol voor een toekomstig literatuuronderzoek met meta-analyse [16]. In dit literatuuronderzoek willen we op systematische wijze de laatste stand van zaken betreffende de rol van myokines op het cognitief functioneren bij oudere volwassenen in kaart brengen en willen we, voor zover als mogelijk, de mediërende rol van deze myokines op het cognitief functioneren analyseren. Dit onderzoek plannen we aan te houden voor een periode van minimaal vijf jaar na publicatie van het artikel, door halfjaarlijks het artikel up te daten. Om zo volledig mogelijk te zijn, ontwikkelden we een lijst met 1126 mogelijke myokines die we konden afleiden uit verschillende secretoom- en transcriptoomstudies op menselijke skeletspieren. Na een eerste literatuuranalyse konden we 33 studies includeren in de meta-analyse. De resultaten worden momenteel geanalyseerd.

Deel II van dit proefschrift bevat resultaten van een cross-sectionele analyse die we hebben uitgevoerd om de relatie tussen basale exerkinewaarden en tekenen van veroudering in de hersenen te onderzoeken [22][23]. We beoordeelden meer bepaald de hoeveelheid inflammatoire (interleukine-6, IL-6; kynurenine) en neurotrofe (insuline-achtige groeifactor-1, IGF-1) factoren in het bloed van oudere volwassenen en zochten naar associaties met neurometabole tekenen van neuro-inflammatie en neurodegeneratie, alsook naar atrofie van de grijze stof in de hersenen (*hoofdstuk 3*). Vervolgens deden we een analyse waarbij we de invloed van persoonlijke karakteristieken van de deelnemers op de bloedfactoren en markers van hersenveroudering konden beoordelen (*hoofdstuk 4*). Op basis van eerder onderzoek besloten we specifiek te testen of leeftijd, en/of globale cognitie, en/of lichaamsvetpercentage en/of kenmerken van sarcopenie (spierkracht, spiervolume en fysieke prestaties) van de oudere volwassenen gerelateerd waren aan de hoeveelheid neurotrofe of ontstekingsfactoren in het bloed, aan het grijze stofvolume in de totale hersenen en aan de neurometabole status en grijze stofvolumes van vijf gekozen hersengebieden [23]. We kwamen tot de volgende bevindingen: oudere volwassenen met een ondergewicht of met obesitas hadden lagere totale hersenvolumes. Ook een lagere handknijpkracht kon worden geassocieerd met lagere totale hersenvolumes. Bovendien hadden oudere volwassenen met lagere handknijpkracht lagere hoeveelheden N-acetylaspartaat in twee van de vijf gemeten hersenregio's, namelijk in de dorsale achterste cingulate cortex en in de dorsolaterale prefrontale cortex. Lagere hoeveelheden van deze neurometabooliet kunnen erop wijzen dat er per volume ook nog eens minder

zenuwcellen aanwezig zijn, wat een teken is van neurodegeneratie. Tot slot kon een lagere handknijpkracht worden gerelateerd aan een grotere hoeveelheid kynurenine in het bloedserum [23]. Hogere kynurenineniveaus in het bloedserum bleken zelf ook nog gerelateerd te zijn aan neurometabole veranderingen die passen bij neuroinflammatie en neurodegeneratie [22]. Dit duidt erop dat handknijpkracht en kynurenine mogelijk kunnen dienen als afgeleide metingen om een uitspraak te doen over de gezondheid van de hersenen [22][23].

In **deel III** van dit proefschrift zijn de resultaten van onze interventiestudies bij oudere volwassenen beschreven. Er werd onderzocht of een interventie met krachttraining van de onderste ledematen de hoeveelheid circulerende bloedfactoren (IL-6, kynurenine en IGF-1), de neurometaboliëten gerelateerd aan neurodegeneratie en neuro-inflammatie, het subregionale grijze stofvolume in de hippocampus of de cognitieve prestaties van de oudere volwassenen kon beïnvloeden en of er relaties bestonden tussen veranderingen in deze uitkomsten in de interventiegroep. In een eerste interventiestudie (*hoofdstuk 5*) vergeleken we cognitieve veranderingen onmiddellijk na een enkele sessie krachttraining met hoge relatieve belasting met een controlegroep [24]. Cognitie werd getest met drie computergestuurde cognitieve taken en een balans-cognitie dubbeltaak [24]. Bij de dubbeltaak moesten de deelnemers hun balans bewaren terwijl ze op een krachtplaat stonden met de voeten achter elkaar geplaatst (tandem Romberg positie). Ondertussen werden ze gevraagd om een rekensom te maken. Bij dit onderzoek konden we bevestigen dat zelfs één enkele sessie krachttraining al tot een onmiddellijke verbetering in werkgeheugen leidde. Dit acuut effect van lichaamsbeweging is ook gevonden in andere studies en betreft meestal een kortdurend effect van 15 tot 60 minuten. In een tweede interventiestudie (resultaten zijn weergegeven in *hoofdstuk 6 en 7*) evalueerden we het effect van een twaalf weken durende interventie met krachttraining aan matige tot hoge intensiteit bij zeventig oudere volwassenen met ofwel intacte cognitieve functie ofwel een verhoogd risico op milde cognitieve stoornissen (MCI) [25][26]. We ontdekten dat oudere volwassenen met een verhoogd risico op MCI hogere kynureninespiegels en lagere subiculumvolumes (een onderdeel van de hippocampus) hadden vergeleken met cognitief gezonde volwassenen. We zagen een niet-significante toename in IL-6-niveaus en de totale N-acetylaspartaat-niveaus in de hippocampus en een afname van de leeftijdsgebonden achteruitgang in het grijze stofvolume van de dentate gyrus van de hippocampus, met een matige effectgrootte. De bevindingen betreffende het volume van de hippocampus wezen eerder op preventie van verdere veroudering met de tijd in de interventiegroep, dan dat er een verbetering optrad. We kunnen speculeren dat de effecten mogelijk wel significant geweest zouden zijn als de interventie van langere duur was geweest. Naar schatting is een interventieperiode van minimaal 6 maanden noodzakelijk. Dit zal in toekomstig onderzoek moeten worden bevestigd; Ten slotte lieten onze resultaten verbeteringen zien op de Go/No-go-test in de interventiegroep vergeleken

met de controlegroep. Dit effect was echter afhankelijk van de cognitieve status van de oudere volwassenen en was alleen significant bij oudere volwassenen met een hoog risico op MCI. De Go/No-go test is een cognitieve inhibitietest, waarbij personen zo snel mogelijk moeten reageren op een 'Go' signaal, maar een reactie moeten onderdrukken bij een 'No-go' signaal. Het is een component van het executief functioneren.

Het twaalf weken durende interventieonderzoek met oudere volwassenen vond plaats tijdens de COVID-19-pandemie, wat extra problemen veroorzaakte bij het rekruteren van deelnemers en het voortzetten van de experimenten. Een deel van de deelnemende ouderen besloot het experiment te verlaten of moest vanwege ziekte stoppen. Belangrijk te vermelden is dat een infectie met het COVID-19 virus (SARS-COV-2) ook mogelijke neurologische gevolgen heeft, die onze resultaten mogelijk hebben beïnvloed. We hadden de mogelijkheid om bij drie deelnemers een unieke vergelijking te maken tussen pre- en post-COVID-19 structurele en neurometabole hersenmetingen (*hoofdstuk 8*) [27]. In deze case-seriestudie ontdekten we neurometabole veranderingen in de hippocampus, die mogelijk kan wijzen op neuro-inflammatie onmiddellijk na het herstel van COVID-19. Tot slot lieten onze onderzoeksresultaten zien dat bij de experimentele deelnemers met COVID-19 het volume van de hippocampus toenam. In tegenstelling tot onze eerdere stelling dat het volume van de hippocampus in de experimentele groep niet veranderde op groepsniveau, maar wel afnam in de controlegroep, kan dit erop wijzen dat sommige deelnemers op individueel niveau een toename in volume vertoonden na krachttraining, en dat dit niet werd beïnvloed door COVID-19.

Deel IV van dit proefschrift bevat alle studies met betrekking tot personen met een dwarslaesie. *Hoofdstuk 9* bestaat uit een literatuuronderzoek, waarin we suggereerden dat er een versnelde leeftijdsgebonden cognitieve achteruitgang is in deze populatie, waarschijnlijk op zijn minst gedeeltelijk veroorzaakt door een chronische neuro-inflammatoire respons die voortkomt vanuit de locatie van de dwarslaesie [28]. Gebaseerd op onze eerdere bevindingen en kennis bij oudere volwassenen, gingen we uit van de hypothese dat de ontstekingsremmende en neurotrofe effecten van lichaamsbeweging de cognitieve achteruitgang bij personen met een dwarslaesie zouden kunnen voorkomen of vertragen. Een systematische review van dit onderwerp leverde echter geen interventiestudies op waarin de relatie tussen inspanning en cognitie in deze populatie werd geëvalueerd [28]. Daarom hebben we zelf een eerste interventiestudie uitgevoerd (*hoofdstuk 10*), bedoeld om de acute effecten van spiertraining met neuromusculaire elektrische stimulatie van lage of hoge intensiteit op lactaatniveaus, IGF-1-niveaus en informatieverwerkingssnelheid te evalueren [29]. De studie had een cross-over design. We ontdekten dat het lactaat na beide interventies aanzienlijk toenam. Er was eerder aangetoond dat lactaat positieve directe en indirecte effecten heeft op neuroplastische processen in de hersenen [30][31]. We vonden echter geen significante toename in IGF-1 en ook geen significante verbetering in de snelheid van informatieverwerking.

Bijkomende bevindingen waren dat een langere tijd sinds dwarslaesie kon worden geassocieerd met kleinere veranderingen in IGF-1 in de lage intensiteitsgroep en een hoger letselniveau kon worden geassocieerd met kleinere verbeteringen in de snelheid van informatieverwerking. Met behulp van deze informatie hebben we uiteindelijk een nieuwe interventiestudie ontworpen met een chronische (12 weken durende) interventie met behulp van neuromusculaire elektrische stimulatie (*hoofdstuk 11*). Dit onderzoek loopt momenteel nog aan de Universiteit Maastricht, Nederland, maar het protocol van dit onderzoek is opgenomen in dit proefschrift [32].

Concluderend kunnen we stellen dat er neurowetenschappelijke aanwijzingen zijn voor een effect van exer kines op synaptische plasticiteit bij dierenstudies [20]. Dit suggereert dat exer kines mogelijk, op zijn minst voor een deel, het positief effect van lichaamsbeweging op de cognitieve functies mediëren. Verhoogde serum kynurenineniveaus en verminderde handknijpkracht zijn mogelijk afgeleide maten voor hersenveroudering bij oudere volwassenen. Tevens dienen oudere volwassenen een gezond lichaamsvetpercentage na te streven, gezien zowel ondergewicht als obesitas kunnen worden gerelateerd aan hersenvolumeverlies. Zowel één enkele sessie als een 12 weken durende interventie met krachttraining resulteerde in onze studies in positieve effecten op het executief functioneren van oudere volwassenen. Dit kon respectievelijk met een werkgeheugentaak en een cognitieve inhibitietask worden aangetoond. Een toename in IGF-1 in de interventiegroep en in IL-6 in de totale groep kon worden geassocieerd met werkgeheugen verbeteringen. Deze bevindingen dienen echter nog bevestigd te worden in grotere studies met een langere duur. Uit het laatste deel van dit proefschrift kunnen we concluderen dat individuen met een dwarslaesie een versnelde cognitieve veroudering doormaken, die mogelijks deels veroorzaakt wordt door chronische neuroinflammatie. Tot hiertoe zijn er geen studies die het effect van lichaamsbeweging op cognitieve functies of hersengezondheid hebben onderzocht. We hebben een eerste pilotstudie uitgevoerd waarbij de interventie bestond uit één enkele sessie met neuromusculaire elektrische stimulatie. We vonden een toename in lactaat, maar geen veranderingen in IGF-1 of cognitieve prestaties op een verwerkingssnelheid test. Gebaseerd op al wat ik heb geleerd tijdens het maken van dit proefschrift, zou ik iedereen willen adviseren om een multimodale lichaamsbeweging te kiezen in een motiverende en plezierige setting, zodat de lichaamsbeweging kan worden volgehouden gedurende de volledige loop van het leven en kan bijdragen tot het voorkomen of beperken van cognitieve veroudering.