

HET LEVEN VOLWAARDIG VERLENGEN

Liberal Arts and Sciences | november 2019

Fleur Boelen
Kristof van Boven
Sarah Herforth
Iris Schoemaker



Universiteit Utrecht

INHOUDSOPGAVE

<u>Inleiding</u>	4
<u>Gezond ouder worden door ingrijpen op biologische <i>hallmarks</i> van veroudering</u>	8
Inleiding	8
1. Waarom we verouderen: een evolutionair perspectief	9
1.1 Genetisch geprogrammeerde veroudering.....	9
1.2 Veroudering als bijproduct van natuurlijke selectie.....	10
1.3 Mutatie accumulatie theorie	10
1.4 Antagonistische pleiotropie	11
1.5 <i>Disposable soma</i>	11
1.6 Nuances op de klassieke theorieën van veroudering	12
2. Mechanismen van veroudering	12
2.1 <i>Hallmarks</i> van veroudering	12
2.2 Primaire <i>hallmarks</i>	13
2.3 Antagonistische <i>hallmarks</i>	14
2.4 Integratieve <i>hallmarks</i>	15
3. Gezond oud worden door biologische interventies	16
3.1 Calorierestrictie	17
3.2 Verwijderen van senescente cellen	17
3.3 Stamceldepletie tegengaan	18
3.4 Gezond oud worden door leefstijlveranderingen.....	18
Conclusie.....	19
<u>Cognitieve en neurobiologische psychologie: gezond ouder worden</u>	20
Inleiding	20
1. Veranderingen in het brein	21
1.1. Chemische veranderingen.....	21
1.2. Structurele veranderingen.....	22
1.3. Cognitieve veranderingen.....	23
Werkgeheugen.....	24
Lange-termijn geheugen	24
2. Risicofactoren.....	25
3. Aftakeling uitstellen	26
Conclusie.....	28

<u>Een leven volwaardig volbrengen door sociale isolatie te beperken</u>	30
Inleiding	30
1. Het belang van het sociale netwerk.....	31
2. Afzondering van het sociale netwerk bij ouderen	31
3. Kwetsbaarheid bij ouderen.....	32
4. Het sociale netwerk als stress demper.....	33
5. Effecten op de mentale gezondheid.....	34
6. Effecten op de fysieke gezondheid.....	34
7. Interventies op het sociaale isolement.....	35
7.1 E-mail en sociale media.....	35
7.2 Telefonische zorg.....	36
7.3 Sociale robots	36
Conclusie.....	37
<u>Het belang van relaties met anderen: het leven verlengen in San Junipero</u>	38
Inleiding	38
1. Nozicks <i>experience machine</i> : gesimuleerd leven zonder relaties met anderen	40
2. Gesimuleerd leven in San Junipero met relaties met anderen.....	41
Conclusie.....	43
<u>Integratie</u>	46
1. Disciplinaire inzichten.....	46
2. Bestaande <i>Common Ground</i>	47
3. <i>Common ground</i> creëren op het gebied van stress	48
4. <i>Common ground</i> creëren op het gebied van een volwaardig leven.....	50
5. Interdisciplinaire integratie.....	51
6. <i>More Comprehensive Understanding</i> : het volwaardig leven verlengen door subjectfysieke gezondheid.....	52
<u>Discussie</u>	54
Literatuurlijst.....	56

INLEIDING

De moderne mens komt tijd te kort en verlangt naar extra levensjaren. Zo blijkt dat 85% van de Nederlanders hun leven met tien gezonde jaren zou willen verlengen (Veerman, 2015). Specifiek wordt genoemd dat het gaat om gezonde jaren: fysieke gezondheid zou ervoor zorgen dat in deze extra jaren personen niet beperkt zijn door hun fysieke ongemakken, en hierdoor met de extra tijd kunnen doen wat ze willen (Sitanela, 2018). Fysieke gezondheid wordt hier als een belangrijk element gezien wanneer het gaat om het leven verlengen. Maar dit betekent niet dat dit het enige is wat moet blijven bestaan wanneer het leven verlengt wordt. Over wat het leven waardevol maakt en wat ervoor zorgt dat mensen verder willen leven, verschillen de perspectieven nogal tussen disciplines. Waar de ene discipline inderdaad focust op de fysieke gezondheid die intact moet blijven, kijken andere disciplines naar wat mensen willen bereiken in hun leven. De angst om te sterven komt volgens socioloog Beard voort uit de angst om niet alles uit het leven kunnen te halen (2018). De mens vreest niet alleen het proces van doodgaan, maar ook de realisatie dat zij kansen gemist heeft. Een onderzoek van Adelaar bevestigd dit: zijn onderzoek wees uit dat mensen bereid zijn om met behulp van moderne technieken aanpassingen te doen aan hun lichaam om kansen uit te kunnen stellen naar een later levensstadium (2017). Zo kunnen mensen bijvoorbeeld kiezen om eerst carrière te maken en pas in een latere fase van hun leven kinderen te krijgen. Mensen achten een langer leven dus nodig om alle kansen die zij nog willen benutten uit te kunnen voeren.

Om tot een completere theorie over het menselijk leven verlengen te komen, wordt in deze scriptie de hoofdvraag gesteld: ‘Wat is nodig om het menselijk leven volwaardig te kunnen verlengen?’ Het woord volwaardig betekent hier dat we op zoek gaan naar belangrijke dan niet onmisbare elementen van het leven die verlengd moeten worden. Geen enkele discipline heeft namelijk een alomvattende theorie geformuleerd die zowel ingaat op wat het leven waard maakt om te leven als wat er nodig is om langer door te kunnen leven. Volgens Repko en Szostak (2008) is dit een rechtvaardiging om interdisciplinair onderzoek uit te voeren. Door een interdisciplinair proces uit te voeren, kunnen disciplineaire inzichten samen een completer antwoord bieden op de complexe kwestie van het menselijk leven verlengen dan afzonderlijke disciplines al hebben gedaan. Deze vraag zal vanuit vier

verschillende relevante disciplines beantwoord worden, namelijk biologie, cognitieve- en neurobiologische psychologie, sociale psychologie en filosofie.

Biologie focust zich als discipline op de werking van lichamelijke processen. Op deze manier kan biologie onderzoeken hoe de lichamelijke gezondheid intact gehouden kan worden en welke maatregelen hiervoor nodig zijn. Zij onderzoekt dan ook de deelvraag: ‘Op welke biologische processen kan ingegrepen worden om ouderdomsspecifieke aftakeling te verminderen om het volwaardig menselijk leven te verlengen?’ Omdat een antwoord op deze vraag niet garandeert dat het denkvermogen intact gehouden zal worden, kan cognitieve en neurobiologische psychologie een waardevolle bijdrage leveren aan het antwoord op deze hoofdvraag.

Vanuit de cognitieve en neurobiologische psychologie wordt gekeken naar methodes om het cognitief vermogen zo lang mogelijk in stand te houden. Deze discipline zal onderzoek doen naar de volgende deelvraag: ‘Wat is er nodig om ouderdoms-gerelateerde cognitieve en neurologische aftakeling tegen te gaan om het volwaardige leven van de mens te verlengen?’ Neurologische schade is een van de grootste oorzaken van de afname van het cognitief vermogen en het verlies van levensjaren, wat deze discipline tot een zeer relevante maakt met betrekking tot de kwestie van levensverlenging.

Omdat blijkt dat er ook een maatschappelijke behoefte is aan het verlengen van de kansen die men in het leven heeft, moet er naast het verlengen van lichamelijke en cognitieve gezondheid ook gekeken worden wat voor sociale aspecten er aanwezig moeten zijn in het leven van een persoon. Vanuit de sociale psychologie zal om deze reden de volgende vraag beantwoord worden: ‘Hoe dragen sociale aspecten bij aan het voortbestaan van een volwaardig menselijk leven?’ De sociale psychologie is een geschikte discipline om maatschappelijke kanten van een volwaardig leven te belichten, omdat zij onderzoekt hoe sociale interactie centraal staat in het leven van een persoon.

Tot slot wordt er vanuit de discipline filosofie gekeken naar wat essentiële elementen van het menselijk leven zijn. Deze discipline werkt onder andere met het analyseren van fictieve case studies, waardoor zij een andere epistemologie dan de andere disciplines biedt. Het filosofisch onderzoek zal aan de hand van een interpretatie van een case study de volgende vraag beantwoorden: ‘Hoe moeten we de relaties met anderen uit San Junipero interpreteren in relatie tot Nozicks *experience machine* en Nozicks bezwaren hiertegen?’ Filosofie is in staat om vanuit een case study een intuïtie af te leiden, en hieruit een waardeoordeel over het belang van sociale connecties af te leiden.

Deze disciplines vullen elkaar aan, omdat ze de hoofdvraag beantwoorden aan de hand van empirisch onderzoek, literatuuronderzoek of case study analyse. Op deze manier

kunnen de disciplines elk niet alleen naar een ander gedeelte van de onderzoeksvraag kijken, maar dit ook aan de hand van verschillende epistemologieën doen. Dit zal leiden tot een kritischer en toch completer beeld van het verlengen van het menselijk leven.

Dit completere beeld van het verlengen van het volwaardig menselijk leven zal als volgt tot stand komen. Het disciplinaire onderzoek van de biologie wijst uit dat fysieke gezondheid als een onmisbaar deel van het menselijk leven gezien kan worden, en dat dit door middel van zowel biomedisch ingrijpen als een verandering van levensstijl tot stand kan komen. De cognitieve neurobiologische psychologie sluit zich hierbij aan door te laten zien hoe cognitieve aftakeling werkt en hoe dit tegengegaan kan worden. De sociale psychologie beargumenteert dat sociale relaties onmisbaar zijn in het menselijk leven, en dat deze in stand gehouden moeten worden om het leven volwaardig te kunnen verlengen. Tot slot zal ook filosofie beargumenteren dat de mogelijkheid tot relaties erg belangrijk is voor het verlengen van het volwaardig menselijk leven. Dit doet zij aan de hand van de positieve intuïtie over het verlengde leven in de gesimuleerde wereld uit de case study San Junipero. Met deze intuïtie beargumenteert de filosofie voor het belang van sociale relaties bij het verlengen van het menselijk volwaardig leven.

Deze disciplinaire inzichten worden hierna volgens het interdisciplinaire proces van Repko en Szostak (2008) geïntegreerd tot een nieuw concept, namelijk ‘subjectfysieke gezondheid’. Dit concept bestaat uit de constante wisselwerking van subjectieve ervaringen en fysieke processen. Aan de hand van dit nieuwe concept beargumenteren we dat wanneer we praten over het menselijk leven volwaardig verlengen, fysieke processen en subjectieve ervaringen niet losstaand, maar samen bekeken moeten worden.

BIOLOGIE

GEZOND OUDER WORDEN DOOR INGRIJPEN OP BIOLOGISCHE HALLMARKS VAN VEROUDERING

Inleiding

De enorme kwantitatieve toename in levensverwachting van de afgelopen decennia gaat vaak gepaard met een slechte fysieke en mentale gezondheid in de laatste jaren van het leven. “...years are being added to our lives, life is not being added to our years: the extra years are being added at the very end of our lives and are of poor quality” (Brown, 2015, p 137–141). De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van de laatste jaren van het leven is vaak laag door ouderdomsgerelateerde klachten. Ouderdom leidt namelijk niet alleen tot verminderd functioneren van het lichaam, maar leeftijd is ook een van de grootste risicofactoren voor het ontstaan van diverse ziektes zoals kanker, artritis, osteoporose, luchtweginfecties, hart en vaatziekten en neurodegeneratieve ziekten (Brown, 2015).

Centraal in deze scriptie wordt gekeken naar het verlengen van het volwaardige leven. Omdat ziekten en morbiditeit de kwaliteit van het leven enorm kunnen reduceren (McNally, 2009), wordt volwaardig in dit disciplinaire hoofdstuk gezien als een zo hoog mogelijke fysieke gezondheid. Hiermee wordt niet beweert dat iemand alleen een volwaardig leven kan leiden in complete fysieke gezondheid, maar dat

dit wel een belangrijk element is wat hieraan bijdraagt. Bij het verlengen van het volwaardige leven zal zowel de kwantiteit als de kwaliteit van de laatste levensjaren omhoog moeten. Dit kan door het verouderingsproces te vertragen of mogelijk terug te draaien (Mahmoudi, Xu, Brunet, 2019). Om te bepalen hoe dit gedaan kan worden zal antwoord gegeven worden op de vraag: “Op welke biologische processen kan ingegrepen worden om ouderdoms-specifieke aftakeling te verminderen en zodoende het volwaardige leven te kunnen verlengen?” Om deze vraag te beantwoorden zal veroudering eerste bekeken worden vanuit een evolutionair perspectief om duidelijk te krijgen waarom veroudering optreedt. Vervolgens zal er geïdentificeerd worden welke processen ten grondslag liggen aan het verouderen van het lichaam. Ten slotte zullen er enkele interventies op deze processen besproken worden, om de gezondheid in de laatste jaren van het leven te verbeteren.

1. Waarom we verouderen: een evolutionair perspectief

'Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.'

Theodosius Dobzhansky (1964)

Veroudering kan op verschillende manieren gedefinieerd worden. Een veelomvattende definitie van veroudering die binnen de biologie wordt gegeven, is: 'een reeks van cumulatieve, progressieve, intrinsieke en veelal nadelige functionele en structurele veranderingen die zich bij reproductieve volwassenheid beginnen te manifesteren en uiteindelijk tot de dood leiden.' (Wiegant, 2018). Veroudering is iets wat zorgt voor een geleidelijke vermindering van het functioneren van het lichaam, die niet het resultaat zijn van omgevingsfactoren. Het is een proces waar elk individu van een soort, die overleeft tot een bepaalde leeftijd, mee te maken krijgt. Voor een lange tijd zetten evolutiebiologen daarom een groot vraagteken bij de evolutie van veroudering. Volgens de evolutietheorie van Darwin zal natuurlijke selectie namelijk moeten zorgen voor optimale overleving en reproductiesucces (Fabian & Flatt, 2011). Hoe heeft veroudering, een nadelig en maladaptief proces, in deze mate kunnen evolueren? In dit verband zijn er een aantal suggesties/verklaringen gegeven die hieronder kort worden behandeld.

1.1 Genetisch geprogrammeerde veroudering

In 1891 legde evolutiebioloog Weismann veroudering uit als een mechanisme wat niet voordelig is voor een individu, maar wel voor de soort in zijn geheel (Weismann, 1891). Veroudering schakelt de oude individuen uit, om zo plek te creëren voor nieuwe individuen en de omvang van de populatie beperkt te houden. Weismann stelde in zijn theorie dat veroudering een genetisch geprogrammeerd proces is in organismen en dat er specifieke 'ouderdoms genen' bestaan. Er zijn echter vele kanttekening gezet bij de theorie van Weismann, namelijk:

1. Mortaliteit door veroudering is iets wat in de natuur maar heel weinig voorkomt. Veroudering heeft een te verwaarlozen invloed op de overleving van individuen in de natuur (Kirkwood, 2002).
2. Veroudering staat buiten de selectiedruk. Het treedt namelijk pas op na de reproductieve fase van een organisme (Fabian & Flatt, 2011).
3. Als er zoiets zou bestaan als een verouderings-gen, dan leidt dit tot een evolutionair paradox. Als een organisme een gemuteerde variant van dit gen zou hebben, waardoor het individu niet meer verouderd, dan zou dit organisme een groot voordeel hebben. Deze mutante variant van het gen kan zich vervolgens snel door de populatie verspreiden (Kirkwood, 2002).

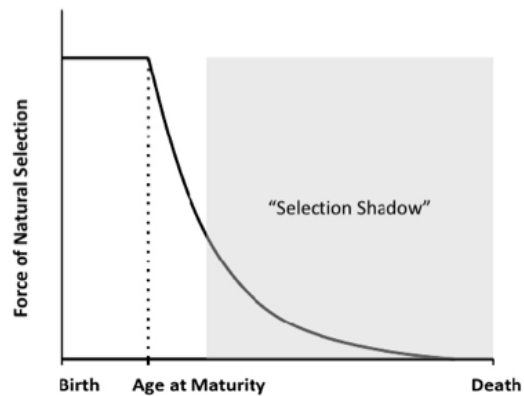
4. Het vervangen van oude individuen voor nieuwe beter aangepaste individuen in een populatie impliceert dat evolutie een bepaald doel heeft. Evolutie heeft echter geen doel; het ‘weet’ niet wat een populatie nodig heeft (Forbes & Krimmel, 2010).

Veroudering is niet volledig genetisch geprogrammeerd. Wel zijn er veel genen die de snelheid van veroudering beïnvloeden. Veroudering is net als veel processen in het lichaam een multifactorieel proces dat bepaald wordt door genetica en omgevingsfactoren (Rodriguez-Rodero, 2011).

1.2 Veroudering als bijproduct van natuurlijke selectie

Het proces van veroudering staat grotendeels buiten de natuurlijke selectiedruk (Haldane, 1941; Fisher, 1930; Medawar, 1946, 1952). Veroudering is namelijk een eigenschap die zich pas uit na de reproductieve fase van een individu, wanneer dit individu al nakomelingen heeft. In dit geval kan er niet tegen deze eigenschap geselecteerd worden. Hierbij geldt: hoe later een gen een negatief effect geeft, hoe groter de kans is om selectiedruk te ontlopen (zie Figuur 1: selectiedruk als functie van de leeftijd). Er ontstaat een *selection shadow* waarbij de selectiedruk met de jaren steeds verder afneemt. Veroudering kan daarom gezien worden als een bijproduct van natuurlijke selectie, omdat de ouderdomsgerelateerde aftakeling zelf niet onderhevig is aan dit proces (Medawar, 1946, 1952).

De drijvende kracht van de evolutie van veroudering is dat verschillende extrinsieke gebeurtenissen (zoals verhongering) voor een groot deel het sterftecijfer van volwassen individuen bepaalt. Genetische varianten die de fitness van een individu op latere leeftijd verlagen ervaren weinig selectiedruk, doordat de meeste van deze individuen overlijden vóór de leeftijd waarop de ouderdomsverschijnselen zichtbaar worden (Fabian & Flatt, 2011). Dit proces kan leiden tot twee mechanismen, die tot vandaag de dag standhouden de ‘Mutatie accumulatietheorie’ en ‘Antagonistische Pleiotropie’.



Figuur 1: De selectiedruk als functie van de leeftijd. Hoe sterk selectie werkt op de overleving van een individu neemt af met de leeftijd (J.B.S. Haldane en Peter B. Medawar). Later wiskundig geformaliseerd door William D. Hamilton. In de ‘selection shadow’ kan natuurlijke selectie de nadelige gevolgen van ouderdom niet ‘zien’ (Fabian, 2011).

1.3 Mutatie accumulatie theorie

De mutatie accumulatietheorie (Medawar, 1952) werkt verder met het concept van de *selection shadow*. Deze theorie suggereert dat mutaties die vroeg in het leven geen effect hebben, later in het

leven negatieve effecten kunnen veroorzaken. Draggers van negatieve mutaties kunnen deze zo alsnog doorgeven aan de volgende generatie. Neutrale mutaties (vroeg in het leven) kunnen dan opstapelen en zich door de populatie verspreiden. In de natuur is deze mutatie accumulatie alleen zichtbaar als de extrinsieke mortaliteit afneemt. Alleen dan kunnen organismen een leeftijd bereiken waarbij de nadelige effecten van de opstapeling van mutaties leiden tot verouderingsverschijnselen (Fabian & Flatt, 2011). De extrinsieke mortaliteit bij mensen is nu dusdanig laag geworden, dat een groot deel van de populatie lang genoeg leeft om überhaupt verouderingsverschijnselen te krijgen. Dat we in deze mate met veroudering te maken krijgen is pas redelijk recent.

1.4 Antagonistische pleiotropie

Antagonistische pleiotropie beschrijft situaties waarbij eigenschappen vroeg in het leven een positief effect hebben op overleving en/of reproductie, maar later in het leven negatieve effecten geven (Medawar, 1952). De genen die ten grondslag liggen aan deze eigenschappen beïnvloeden dus meerdere processen (pleiotropisch). Omdat selectie sterker werkt vroeg in het leven, zullen organismen met deze eigenschappen een selectief voordeel hebben. Oestrogeen is een voorbeeld van een hormoon met een antagonistische pleiotropische werking. Zo zorgt een hoge hoeveelheid van

dit hormoon vroeg in het leven voor positieve effecten op overleving en voortplanting, maar is dit later in het leven geassocieerd met ziektes zoals eierstokkanker (Santen et al., 2010).

1.5 *Disposable soma*

Bij de *disposable soma* theorie, gaat de hypothese ervan uit dat het eigen lichaam wegwerpbaar is, terwijl gameten ongeschonden moeten worden doorgegeven (Kirkwood, 1977). Er bestaat daardoor een balans tussen de investering van energie in groei en reproductie (de gameten) en het onderhoud van het lichaam (de somatische cellen). Een grotere investering in groei en reproductie zou volgens de *disposable soma* theorie moeten leiden tot een verminderde investering in DNA-herstelmechanismen, met onder andere celschade en veroudering als gevolg. De optimale verdeling tussen onderhoud en reproductie hangt af van hoe lang een soort leeft en zijn omstandigheden. Zo krijgen kortlevende soorten, zoals muizen, vaak meer nakomelingen maar besteden ze relatief weinig energie aan onderhoud- & herstelprocessen in vergelijking met langlevende soorten, zoals mensen, relatief veel energie steken in onderhoud & herstel maar minder nakomelingen krijgen (Giaino & Traulsen, 2019).

1.6 Nuances op de klassieke theorieën van veroudering

De principes uit klassieke theorieën houden niet altijd stand in natuurlijke situaties. Kritiek op de theorieën laat namelijk zien dat het verouderingsproces ook onder invloed staat van ecologische factoren (Johnson, Shokhirev & Shoshitaishvili, 2019).

De basisprincipes uit de klassieke theorieën die wel stand houden, zijn:

1. Veroudering is niet (volledig) genetisch geprogrammeerd, maar het is een resultaat van accumulatie van somatische schade, door beperkt onderhoud van de soma (Singh, Demmitt, Nath, Brunet, 2019).
2. Er bestaat een *trade-off* tussen onderhoud & herstel van de soma en groei en reproductie.
3. Eigenschappen/genen met neutrale of positieve effecten vroeg in het leven, kunnen later in het leven negatieve effecten met zich meedragen.

2 Mechanismen van veroudering

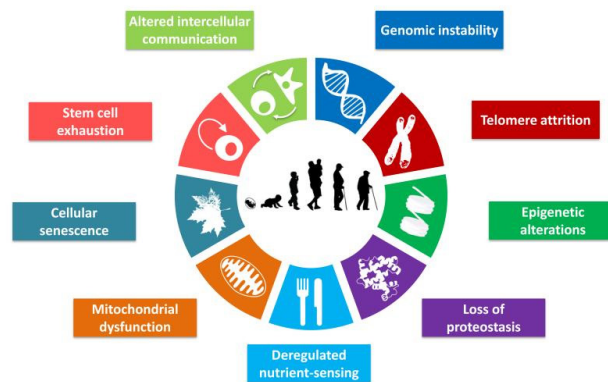
2.1 Hallmarks van veroudering

Het maladaptieve proces van veroudering kan optreden doordat natuurlijke selectie hier weinig invloed op heeft. Verouderingsverschijnselen ontstaan door verstoring van verschillende processen in het lichaam. In 2013 beschreef López-Otín et al. deze processen als 9 *hallmarks* die onderliggend zijn aan veroudering in zoogdieren (zie Figuur 2A: de *hallmarks* van veroudering). Om

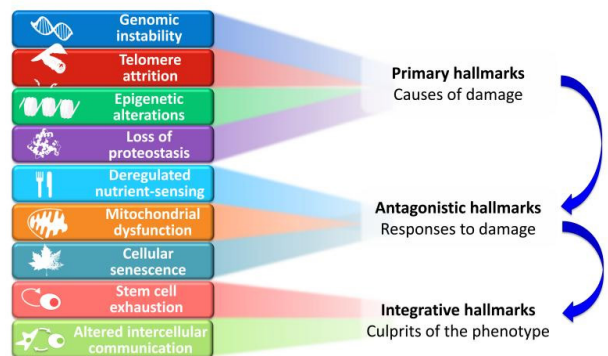
veroudering te vertragen of terug te draaien zal er ingegrepen moeten worden op deze *hallmarks* van veroudering. Om een (cellulair) verschijnsel als *hallmarks* te definiëren moeten deze idealiter voldoen aan de volgende criteria:

1. Het moet zich manifesteren tijdens normale veroudering.
2. Het verergeren van het cellulaire proces (onder laboratorium omstandigheden) moet onder normale omstandigheden verergering van ouderdomskenmerken tot stand brengen.
3. Het verbeteren van dit cellulaire proces moet ervoor zorgen dat het normale ouderdomsproces vertraagd wordt (López-Otín, 2013).

(A)



(B)



Figuur 2: De *hallmarks* van veroudering (A) en hoe ze zich tot elkaar verhouden (B). (A) De 9 *hallmarks* van veroudering (B) De 9 *hallmarks* onderverdeeld in 3 categorieën; primaire *hallmarks*, antagonistische *hallmarks* en integratieve *hallmarks*.

De *hallmarks* kunnen opgedeeld worden in 3 verschillende categorieën (zie Figuur 2B: en hoe ze zich tot elkaar verhouden).

2.2 Primaire *hallmarks*

Dit zijn de *hallmarks* die cellulaire schade veroorzaken. De effecten van deze processen zijn altijd negatief omdat ze aandoeningen veroorzaken en de levensduur verkorten. De processen die hieronder vallen zijn: Genomische instabiliteit, epigenetische veranderingen en proteostase.

Genomische instabiliteit

Ons DNA wordt constant blootgesteld aan schadelijke omgevingsfactoren zoals UV-straling, chemicaliën en door processen in het lichaam waarbij vrije radicalen vrijkomen (Aunan et al., Watson, Hagland & Søreide, 2016). DNA-reparatiemechanismen zijn daarom van cruciaal belang om deze schade zoveel mogelijk te herstellen. Niet altijd kan alle schade die optreedt echter worden hersteld. Sommige mutaties kunnen nadelige effecten opleveren, zoals het activeren van oncogenen (Friedberg, 2003). Accumulatie van DNA-schade is een gemene deler van het verouderingsproces (Moskalev et al., 2013). Weghalen van DNA-schade en het verbeteren van herstelmechanismen zorgt voor het verlengen van een gezond leven in diermodellen (Mahmoudi et al., 2019). Anti-verouderingsmechanismen lijken ten slotte keer op keer samen te gaan met goed onderhoud van

de soma (Johnson et al., 2019). De nadruk die de *disposable soma* theorie legt op onderhoud en herstelmechanismen ondersteunt deze bevinding.

Verlies van telomeren

Telomeren zijn repeterende stukjes DNA die aan het uiteinde van de chromosomen zitten. Aangezien DNA-polymerase niet in staat is om de telomeeruiteinden van de chromosomen volledig te repliceren, worden deze bij elke deling iets korter (Olovnikov, 1996). Telomeren zijn erg belangrijk voor de stabiliteit van chromosomen en zorgen ervoor dat een cel niet oneindig kan blijven delen. Wanneer de telomeren zo kort zijn dat ze het coderende DNA niet meer kunnen beschermen, gaat de cel in een toestand die met ‘senescentie’ wordt aangeduid. Senescentie houdt in dat cellen in deelarrest gaan en pro-inflammatoire stoffen uit gaan scheiden, wat schadelijk kan zijn (zie *hallmark*: cel senescentie). Korte telomeren in mensen van ouder dan 60 jaar, zijn geassocieerd met een vroegere dood door (ouderdomsgerelateerde) ziekten (Cawthon, 2003). Versnelling van telomeerverkorting is geassocieerd met een vroege onset van ouderdomsgerelateerde problemen (Shammas, 2013).

Epigenetische veranderingen

Het DNA in elke cel van ons lichaam is hetzelfde, toch hebben we enorm

veel verschillende type cellen die samen organen en weefsels vormen. Dit komt tot stand door epigenetische informatie die het expressiepatroon van genen beïnvloeden. Hierbij wordt de expressie van bepaalde genen bevorderd en die van andere genen juist geremd door veranderingen in DNA-methylatie, histon modificaties, vervorming van chromatine en transcriptionele alteraties (Lopez-Otin, 2016). Bij het ouderdomsproces kunnen epigenetische veranderingen optreden, waardoor het genexpressiepatroon en hiermee de celfunctie kan veranderen. Of epigenetische veranderingen die invloed hebben op ouderdomsprocessen de oorzaak of het gevolg zijn van veroudering blijft grotendeels onduidelijk en wordt nog volop onderzocht (Aunan, 2016).

Dysfunctie van proteostase

Proteostase zorgt voor het in standhouden van de homeostase van het proteoom (Eisenstein, 2014). Het proteostase netwerk bestaat uit; chaperone-gemedieerd vouwen van eiwitten, proteasomale degradatie en autofagie, welke samen zorgen voor het opruimen van slecht gevouwen eiwitten. Het in standhouden van de eiwithuishouding is van cruciaal belang, omdat de dysfunctie van het proteostase netwerk kan zorgen voor accumulatie en aggregatie van misgevouwen eiwitten, wat de hoofdoorzaak is van neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer (Labbadia & Morimoto, 2015). Veroudering gaat daarbij gepaard met een progressieve aftakeling van het vermogen om de eiwithomeostase

in stand te houden en eiwitaggregaten zijn veelvoorkomend in bijna alle weefsels van verouderde organismen (Koga, Kaushik & Cuervo, 2011). Het proteasoom maakt een belangrijk deel uit van het onderhoud- en herstelmechanismen van de soma. Een aftakeling van deze mechanismen draagt bij aan veroudering, wat overeenkomt met de *disposable soma* theorie.

2.3 Antagonistische *hallmarks*

Antagonistische *hallmarks* zijn in tegenstelling tot de primaire *hallmarks* niet altijd negatief. Deze processen kunnen in eerste instantie het organisme beschermen als respons op schade, maar in hoge hoeveelheden kunnen ze juist schadelijk zijn. Deze negatieve effecten kunnen versnelt of versterkt worden door de primaire processen. De processen die hieronder vallen zijn: cel senescentie, mitochondriale dysfunctie en dysfunctionele nutriëntendetectie.

Cel senescentie

Wanneer een cel onherstelbare DNA-schade op heeft gelopen, kan een cel in apoptose gaan. Cellen zetten dan een zelfmoordprogramma aan en ruimen zichzelf zo op. Een andere optie voor een cel is om senescent te worden. Deze cellen ruimen zichzelf niet op en blijven in het weefsel bestaan, maar ze stoppen wel met delen (delingsarrest), zodat hun beschadigd DNA niet wordt doorgegeven. Dit beschermingsmechanisme verlaagt het risico op kanker (Colado, 2007).

Beschadigde cellen kunnen opgeruimd worden door het immuunsysteem; dit systeem verslechtert echter met veroudering, waardoor meer senescente cellen accumuleren (van Deursen, 2014). Senescente cellen scheiden pro-inflammatoire stoffen uit, wat vroeg in het leven voordeel geeft omdat ze een rol spelen bij wondheling (Demaria et al., 2014; Munoz-Espin et al., 2013). Later in het leven zorgen deze stoffen voor versnelde veroudering door het veroorzaken van chronische ontstekingen en schade. De positieve effecten op vroege leeftijd en de verlate negatieve effecten, maken cel senescentie een goed voorbeeld van antagonistische pleiotropie.

Mitochondriale dysfunctie

Mitochondriën zijn de grootste bron van *reactive oxygen species* (ROS), die volgens de *free radical theory of aging* kunnen leiden tot schade aan moleculen zoals DNA, mitochondriaal DNA en eiwitten (Harman, 2009). ROS zijn natuurlijke bijproducten van normaal metabolisme van zuurstof en hebben belangrijke functies in homeostase en celsignaling (Devasagayam, 2004). Een lage hoeveelheid aan ROS kan daarbij ook levensverlengend werken (Calabrese, 2011). Dit valt te verklaren met het proces van mitohormese. Volgens dit concept kunnen milde toxische stoffen zorgen voor voordelige effecten, doordat ze een cascade aan cellulaire effecten teweegbrengen ter bescherming van het lichaam. In verhoogde stresssituaties kunnen ROS-levels echter te hoog worden, wat

kan leiden tot significante celschade, ook wel oxidatieve stress genoemd. De hoeveelheid ROS in het verouderde lichaam is verhoogd en is geassocieerd met een aftakeling van mitochondriale functie (Barzilai, Huffman, Muzumdar, Bartke, 2012).

Dysfunctionele nutriënten detectie

Het vermogen om veranderingen in nutriënten niveau in het lichaam te meten en erop te reageren is een enorm belangrijke functie van cellen (Efeyan, Comb, & Sabatini, 2015). Zo wordt bijvoorbeeld het glucoseniveau in het bloed nauw gereguleerd. In het verouderende lichaam verslechtert de nutriënten detectie, waardoor de capaciteit om nutriënten op te nemen en te gebruiken verminderd. Ouderdom gaat dan ook vaak gepaard met een toename in visceraal vet en verminderde insuline detectie resulterend in glucose intolerantie (Pesce, 2001). Mitochondriën spelen een belangrijke rol bij het gebruik van substraten voor energieproductie. Eerdergenoemd mitochondriale dysfunctie kan daarom leiden tot gedereguleerde metabolisme gerelateerd aan nutriënten detectie (Riera & Dillin, 2015).

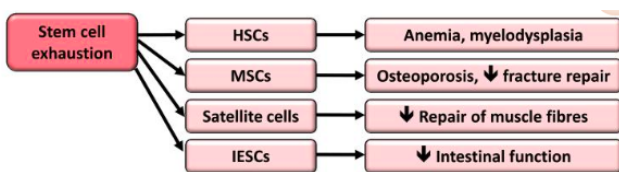
2.4 Integratieve hallmarks

Deze *hallmarks* ontstaan wanneer de schade van de primaire en antagonistische *hallmarks* accumuleert en niet meer gecompenseerd kan worden door

homeostatische mechanismen. Deze processen dragen bij aan de klinische effecten van veroudering (Aunan et al., 2016). De processen die hieronder vallen en die veel invloed hebben bij veroudering zijn: stamceldepletie en verandering in intercellulaire communicatie.

Stamceldepletie

Het verlies van regeneratief vermogen van weefsels is een van de hoofdkenmerken van veroudering (zie Figuur 3: stamceldepletie). Zo leidt hematopoietische stamcel (HSCs of bloedcel) depletie tot verlaagde productie van afweercellen, anemia (lage hoeveelheid rode bloedcellen) en myelodysplasie (verstoorde bloedaanmaak) (Lopez-Otin, 2016). Stamceldepletie van mesenchymale cellen (MSCs) leidt tot osteoporose, waarbij botten fragieler worden (López-Otín, 2016). Verlies van epitheelcellen (IESCs) leidt tot verminderde darmfunctie. Spierceldepletie (satellite cells) kan ten slotte leiden tot spierverlies, karakteristiek voor veroudering (López-Otín, 2013).



Figuur 3: Stamcel Depletie. De gevolgen van depletie van hematopoietische stamcellen (HSCs), mesenchymale stam cellen (MSCs), satellite cellen en maag-darm epitheel stamcellen (IESCs) (López-Otín, 2016) op het proces van veroudering.

Veranderde intercellulaire communicatie

De laatste *hallmark* van veroudering die López-Otín et al. beschrijft is veranderde intercellulaire communicatie. Naast veranderingen in cellen, zijn er bij veroudering namelijk ook veranderingen waardoor communicatie tussen cellen beïnvloed wordt. Er treden veranderingen op in hormoon communicatie en op neuronaal gebied. Daarbij komt dat het immuunsysteem minder goed wordt in het signaleren van pathogenen (López-Otín, 2013).

3. Gezond oud worden door biologische interventies

De eerder beschreven *hallmarks* van veroudering vormen een framework voor ouderdomsonderzoek en voor het ontwikkelen van mogelijke interventies om de gezondheid van ouderen te verbeteren (López-Otín, 2013). Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar allerlei manieren om in te grijpen op deze *hallmarks*. Het ligt buiten het bereik van dit disciplinaire hoofdstuk om alle interventies te bespreken. Er zullen daarom een aantal interventies worden besproken, die (het meest) veelbelovend lijken. Het gaat dan om maatregelen die klinisch of als leefstijl kunnen worden uitgevoerd.

3.1 Calorier restrictie

De meest onderzochte interventie om veroudering te vertragen is calorier restrictie. Calorier restrictie is een langetermijn dagelijkse restrictie op de calorie inname van 20%-50% van de normale hoeveelheid, zonder ondervoeding of onvoldoende inname van essentiële voedingsstoffen (Fontana, Partridge & Longo, 2010). Het is een van de meest robuuste interventies die de gemiddelde en maximum leeftijd verhoogd en de onset van ouderdom gerelateerde ziekten kan vertragen in modelorganismen, waaronder primaten (Anderson en Weindruch, 2012). Calorier restrictie kan zorgen voor een vertraagde snelheid aan epigenetische veranderingen (*hallmark*: epigenetische veranderingen), vermindering van oxidatieve schade (*hallmark*: mitochondriale dysfunctie), verbeterde eiwit homeostase (*hallmark*: dysfunctie van proteostase) en ouderdomsgerelateerde metabolische aandoeningen (*hallmark*: dysfunctionele nutriënten detectie) (Di Francesco, Di Germanio, Bernier & de Cabo, 2018). Onderzoek suggereert dat het nabootsen van gelimiteerde nutriënten beschikbaarheid het leven van muizen met gezonde jaren kan verlengen (Harrison et al., 2009). Intermitterend vasten, waarbij dagen met normale calorie inname afgewisseld worden met dagen met geen calorie inname, brengt vergelijkbare effecten teweeg als calorier restrictie (Stockman, Thomas, Burke & Apovian, 2018). Calorier restrictie zou mogelijk opgenomen kunnen worden in de levensstijl van een persoon. Om

de voordelen van calorier restrictie na te bootsen zijn er ook volop onderzoeken naar supplementen die hetzelfde effect hebben op het verouderingsprocessen (Kaerberlein, 2016).

3.2 Verwijderen van senescente cellen

Cel senescentie is zoals besproken een belangrijk proces wat verouderingsverschijnselen teweegbrengt (*hallmark*: cel senescentie). Senescente cellen kunnen door het uitscheiden van pro-inflammatoire stoffen zorgen voor ontstekingen en schade in weefsels en zijn daarom een veelbelovende target voor het terugdraaien van veroudering. Senescente cellen brengen een hoge hoeveelheid overlevingsgenen tot expressie, waardoor deze cellen niet in apoptose raken. Om de cellen wel in apoptose te laten gaan en ze zo te verwijderen, is er een nieuwe klasse medicijnen genaamd *senolytics* ontwikkeld die de cellen aanzet tot celdood (Zhu et al., 2015). Het verwijderen van 30% van de senescente cellen zorgt er in proefdieronderzoek in gezonde muizen voor dat ouderdomsgerelateerde aftakeling afneemt en weefsels verjongen (Tchonia, 2013). *Senolytics* hebben bijvoorbeeld de potentie om diabetes type 2 te behandelen (Palmer, 2015), de vasculaire veroudering te vertragen (Roos, 2016) en huidveroudering te vertragen (Velarde & Demaria, 2016). Er worden momenteel verschillende *senolytics* op mensen getest. Door de antagonistische werking van senescente cellen moet ervoor worden gezorgd dat er niet

te veel weggehaald wordt (Matjusaitis, Chin, Sarnoski & Stolzing, 2016).

3.3 Stamceldepletie tegengaan

Recente innovaties binnen het stamcelonderzoek hebben het mogelijk gemaakt om met behulp van transcriptiefactoren, gespecialiseerde cellen terug te brengen naar stamcellen (Scudellari, 2016). Om stamceldepletie te voorkomen wordt er onder andere gekeken naar het vervangen of het herstellen van stamcellen die al in het lichaam aanwezig zijn (*hallmark*: stamceldepletie) (Zhang et al., 2016). Net als bij het verwijderen van senescente cellen, worden hierbij eindproducten van een proces weggehaald of vervangen, waardoor ouderdom niet alleen wordt vertraagd maar weefsels daadwerkelijk worden verjongt.

3.4 Gezond oud worden door leefstijlveranderingen

Sinds ouderdom geïdentificeerd is als een van de grootste risicofactor voor het ontstaan van allerlei aandoeningen, zijn er enorme vooruitgangen geboekt op therapeutisch gebied. Veel van deze interventies zijn alleen duur en hebben nog een lange weg te gaan voordat ze daadwerkelijk op de markt zullen komen. Daarom worden er nu een paar interventies besproken die een individu zelf kan toepassen in zijn leven.

Volgens de mutatie accumulatietheorie stapelen mutaties zich op gedurende het leven, wat zorgt voor oxidatieve stress en genomische instabiliteit (*hallmark*: genomische instabiliteit). Blootstelling aan UV-straling is een belangrijke veroorzaker van mutaties, waardoor veroudering van de huid en carcinogenese optreedt (Amaro Ortiz, 2014). Het is daarom verstandig om overmatig zon te vermijden. Uit een 34-jarige studie onder 79.000 Amerikanen bleek dat 5 factoren; nooit roken, een BMI van tussen de 18.5 en 24.9, 30 minuten per dag gemiddeld tot intensief sporten, beperkte hoeveelheid alcohol en een dieet van hoge kwaliteit, de gemiddelde levensverwachting van een 50-jarige met 14 jaar voor vrouwen en 12 jaar voor mannen kunnen verlengen (Li, 2018). Deze factoren hebben een positieve invloed op de beschreven ouderdomsprocessen. Dit wordt ondersteund door ander onderzoek waarbij roken, zwaarlijvigheid, gebrek aan lichaamsbeweging, stress en ongezond dieet gelinkt werden aan versnelde telomeerverkorting (*hallmark* verlies van telomeren) (Shammas, 2011). Walters et al. (2014) suggereert verder dat roken zorgt voor een versnelde veroudering van de longepitheel door telomeerverkorting en veranderingen in expressiepatronen van genen (*hallmarks* verlies van telomeren & epigenetische veranderingen). Verder verbeterd matig tot intensief sporten de functie van de meeste cellulaire *hallmarks* van veroudering (Rebelo-Marques, 2018). Ook de grote rol die oxidatieve stress lijkt te spelen bij veroudering heeft veel onderzoek teweeggebracht. Veelbelovende stoffen die een overmaat aan ROS tegen kunnen gaan zijn antioxidanten (zie disciplinair hoofdstuk CNP).

Conclusie

Om het volwaardig menselijk leven te verlengen lijken ingrepen op de 9 biologische *hallmarks* van veroudering de meest zinvolle strategie. De graduele aftakeling van het lichaam, die kan ontstaan doordat veroudering een bijproduct is van natuurlijke selectie, wordt gekenmerkt door veranderingen in processen die beschreven worden door deze *hallmarks*. Primaire veroorzakers van veroudering zijn: genomische instabiliteit door aftakeling van DNA-herstelmechanismen, verlies van telomeren, slechtere eiwithuishouding en veranderingen in epigenetische expressiepatronen. Antagonistische *hallmarks* zijn in tegenstelling tot primaire *hallmarks* niet volledig negatief. Processen die onderliggend zijn aan deze *hallmarks* zijn zelfs van groot belang in het gezonde lichaam. Zo zorgt cel senescentie er bijvoorbeeld voor dat cellen niet ongecontroleerd gaan delen en hebben vrije radicalen een belangrijke functie bij de homeostase, maar in hoge hoeveelheden kunnen beide veroudering versnellen. Integratieve *hallmarks* ontstaan wanneer de voorgaande soorten *hallmarks* niet meer herstelt kunnen worden, hieronder vallen stamceldepletie en veranderde intercellulaire communicatie.

Onderzoekers zijn volop bezig met het ontwikkelen van therapieën en middelen die ingrijpen op de *hallmarks* van veroudering. Hierbij wordt zowel gefocust op interventies die doelen op het vertragen van veroudering door in te grijpen op homeostatische processen, zoals calorierestrictie, als interventies waarbij de focus ligt op het daadwerkelijke terugdraaien

van veroudering, zoals het verwijderen van senescente cellen en het stimuleren van de aanmaak van stamcellen. Naast biomedische interventies kan levensstijl ook invloed hebben op ouderdomsprocessen. Een goed gebalanceerd dieet met voldoende antioxidanten, niet roken, het voorkomen van stress, een gemiddelde BMI en voldoende lichaamsbeweging, kunnen ervoor zorgen dat celschade beperkt blijft.

Een kanttekening bij het antwoord op deze deelvraag is dat maar een klein deel van de beschikbare literatuur besproken kon worden. Er zijn uiteraard nog enorm veel andere inzichten en onderzoeken naast de literatuur die besproken is in dit disciplinaire deel. Zowel binnen de biologie als daarbuiten, wat in de andere hoofdstukken van deze scriptie verder zal worden belicht.

Een belangrijk focuspunt voor vervolgonderzoek is de vraag of de ouderdomsgerelateerde morbiditeit daadwerkelijk wordt tegengegaan of dat het alleen wordt uitgesteld. Ook zal een nog ouder wordende populatie een enorme invloed hebben op de samenleving. Bij toekomstig onderzoek zal daarom ook in de context van dit soort grote gevolgen gekeken moeten worden naar het tegengaan van het verouderingsproces.

COGNITIEVE EN NEUROBIOLOGISCHE PSYCHOLOGIE

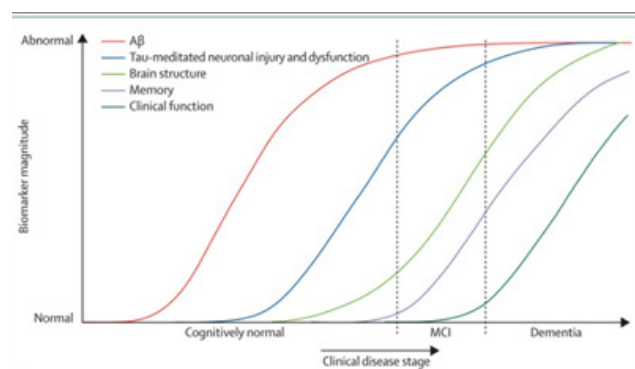
GEZOND OUDER WORDEN

Inleiding

Nederland en de rest van Europa zijn voor een groot deel aan het vergrijzen: mensen worden ouder en het percentage bejaarden stijgt ieder jaar (Liotta et al., 2018). De Wereldgezondheidsorganisatie kwam in 2015 met een boek over ouder worden en gezondheid, waarin er gesproken wordt over gezond ouder worden: “the process of developing and maintaining the functional ability that enables well-being in older age” (p.228). In dit disciplinaire hoofdstuk wordt het concept volwaardig leven uit de hoofdvraag gedefinieerd als een leven met (grotendeels) intacte cognitieve en neurologische functie. Om deze disciplinaire definitie te onderzoeken luidt deelvraag ‘Wat is er nodig om ouderdoms-gerelateerde cognitieve en neurologische aftakeling tegen te gaan om het volwaardige leven van de mens te verlengen?’

Het model van Jack et al. (2010; zie Figuur 4: Biomarkers voor Alzheimer) zal de leidraad geven voor het disciplinaire hoofdstuk: de biomarkers (meetbare indicatoren) worden in volgorde van verschijnen besproken (met tussendoor enkele andere relevante ouderdoms-gerelateerde veranderingen in de hormoonregulatie). Het cognitieve spectrum begint met normale ontwikkeling en loopt door tot zware dementie dat extreem gestoorde cognitie met zich meebrengt. Iedereen zit

ergens op dit spectrum en het doel van dit onderzoek is om manieren te vinden om mensen zo links mogelijk op dit spectrum te houden. Het is niet zo is dat iedereen die de eerste biomarker toont uiteindelijk klinische symptomen van Alzheimer ervaart, velen zullen tot hun dood cognitief relatief gespaard blijven (Knopman et al., 2003; Savva et al., 2009). Bovendien is het lastig om pathologische en niet-pathologische ontwikkeling te scheiden. Diagnostische criteria voor stoornissen als dementie en *Mild Cognitive Impairment* (MCI) blijven met de tijd veranderen (Deary et al., 2009). De diagnostische classificatie tussen normale en gestoorde ontwikkeling wordt slechts gemaakt om te bepalen wie behandeld kan worden, terwijl in de praktijk ieder individu zich ergens op het cognitieve spectrum bevindt. De biomarkers die Jack en collega's (2010) voorgesteld hebben zijn de vijf die het meest bevestigd zijn door voorgaande onderzoek, geplaatst in volgorde van voorkomen. Ze spelen een grote rol in de cognitieve aftakeling en zullen allen besproken worden, waarna een aantal risicofactoren besproken worden die meespelen bij het op gang brengen of versnellen



Figuur 4. Biomarkers voor Alzheimer (Jack et al., 2010, p.122). In dit figuur zijn de vijf belangrijkste biomarkers van Alzheimer weergegeven en wanneer ze te zien zijn op het cognitieve spectrum (van normaal aan de linkerkant tot zwaar beperkt en dement aan de rechterkant).

van de aftakeling. Tot slot worden er manieren gegeven om de aftakeling tegen te gaan en zo antwoorden te geven op de disciplinaire deelvraag.

1. Veranderingen in het brein

Om tot een compleet beeld te komen is het belangrijk om het proces van het verouderen van het brein in kaart te brengen. Door te begrijpen welke factoren er invloed hebben op het veranderen van het brein is het makkelijker om deze factoren te bestrijden en ouderdoms-gerelateerde cognitieve aftakeling tegen te gaan. Het brein verandert gedurende het leven constant op chemisch, structureel en functioneel niveau (Jack et al., 2010; Thakur, Konar, & Gautam, 2012). Alle niveaus hebben in combinatie met elkaar invloed op de breinfunctie en cognitieve prestaties van het individu en zullen in het eerste deel van dit hoofdstuk behandeld worden.

1.1. Chemische veranderingen

In dit gedeelte van het hoofdstuk zullen een aantal chemische veranderingen in het brein worden besproken. Naast β -amyloïde en tau, die in het model van Jack et al. (2010) te zien zijn, wordt ook de hormoonhuishouding kort besproken. Naast deze veranderingen is er nog veel meer aan het veranderen in het brein, maar door een gebrek aan ruimte in dit onderzoek zal de rol van neurotransmitters niet besproken worden, hoewel deze ook een belangrijke rol spelen.

Veel onderzoek wijst naar een ophoping van de peptide β -amyloïde ($A\beta$) als primaire gebeurtenis in neurodegeneratieve pathogenie (Hardy & Selkoe, 2002). Een ongelijkheid tussen de productie en verwijdering van $A\beta$ leidt tot ophopingen in de cortex, dat op zijn beurt een serie aan reacties begint die leidt tot synaptisch disfunctioneren, microgliosis en verlies van neuronen (Masters, Bappai, Barnham, & Villemagne, 2006). Klinisch zorgt dit voor cognitieve aftakeling, vooral door het verlies van functie in de synaps (Selkoe, 2002). De $A\beta$ -theorie is al jaren erg populair in onderzoek naar neurodegeneratieve stoornissen, mede door het succes ervan in onderzoeken naar dieren: zowel bij honden (Colle et al., 2000) als muizen (Gordon et al., 2001) en zelfs mensapen (Gearing, Tigges, Mori, & Mirra, 1997) wordt de rol van $A\beta$ in ouderdoms-gerelateerde cognitieve aftakeling bevestigd. In menselijke *post-mortem* studies wordt echter niet altijd een significante relatie gevonden tussen de $A\beta$ -concentratie in het brein en de ernst van de cognitieve aftakeling (Näslund et al., 2000; Prohovnik et al., 2006). Hierdoor is het niet zeker wat de precieze rol van $A\beta$ is en door de talloze factoren die meespelen in het brein is dit lastig geïsoleerd te onderzoeken. $A\beta$ -ophoping wordt geaccepteerd als de eerste marker voor cognitieve aftakeling en als de eerste stap in de pathologie van Alzheimer, maar het is tegelijk iets dat bij iedereen voorkomt die verouderd. $A\beta$ -ophoping is wel de bekendste en belangrijkste factor die een rol speelt bij ouderdoms-gerelateerde aftakeling (Masters, Bappai, Barnham, & Villemagne, 2006).

De tweede biomarker die volgens het model van Jack et al. (2010) naar neurodegeneratie wijst is door het eiwit tau

gemedieerde neuronale beschadiging en disfunctioneren. Hogere concentraties tau in hersenvocht van individuen correleren met grotere mate van cognitieve gestoordheid op het spectrum (Shaw et al., 2009). Het wordt gedacht dat het eiwit in het hersenvocht terecht komt door ophoping van tau in axonen, wat ervoor zorgt dat neuronale activiteit gestoord wordt en tau losgelaten in het hersenvocht (Ishiguro et al., 1999). Aanwezigheid van tau in dit hersenvocht correleert met het vinden van neurofibrillaire *tangles* in autopsies (Tapiola et al., 1997). Neurofibrillaire *tangles* zijn onoplosbare knopen in hersencellen die voor schade in en verminderde communicatie tussen cellen zorgen en daarmee correleren met neurodegeneratie, hoewel er meer factoren zijn die hieraan bijdragen (Gómez-Isla et al., 1997). Net als bij A β -ophoping komen hogere concentraties tau in het hersenvocht niet exclusief voor bij individuen met cognitieve of neurodegeneratieve stoornissen, maar is het wel een factor die meespeelt in de cognitieve aftakeling die ouderdom met zich meebrengt.

Naast de ophoping van peptiden (A β) en eiwitten (tau) worden hormonen gedurende het leven steeds anders gereguleerd, en dit heeft invloed op de werking van het brein en de cognitieve functie van het individu. Met name sekssteroïdehormonen oestrogeen (bij vrouwen) en testosteron (bij mannen) variëren met leeftijd; de expressie wordt minder naarmate men ouder wordt (Morley et al., 1997; Rosario, Chang, Head, Stanczyk, & Pike, 2011). Het verlies van expressie van deze hormonen zorgt ervoor dat het risico op neurodegeneratieve afwijkingen zoals Alzheimer verhoogd wordt door een verlies aan neuronale bescherming (Garcia-Segura, Azcoitia, & DonCarlos, 2001),

modulering van functie en ontwikkeling (Rosario & Pike, 2008) en herstelprocessen (Veiga, Melcangi, DonCarlos, Garcia-Segura, & Azcoitia, 2004).

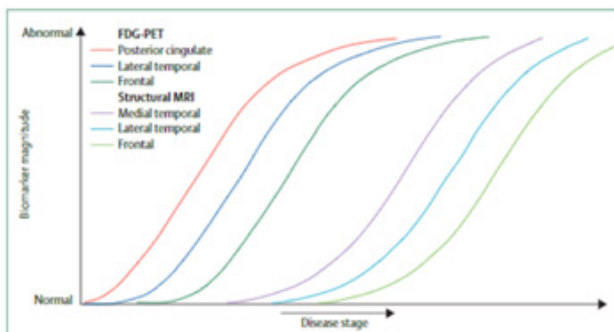
Bij het ‘stresshormoon’ cortisol is er juist sprake van een tegengestelde ontwikkeling: bij oudere mensen worden hogere concentraties gevonden dan bij jongeren, met name in de avond (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Een verhoogde concentratie cortisol vertoonde in onderzoek met oudere dieren al significante correlatie met verhoogde celdood in de hippocampus en slechtere prestaties in geheugentesten (Issa, Rowe, Gauthier, & Meaney, 1990). Deze bevindingen werden ook in studies naar oudere mensen gevonden (Lupien et al., 1998). Daarnaast lijkt het stresshormoon een negatieve invloed te hebben op het transport, overleving en functie van neuronen in de prefrontale cortex (Dai, Buijs, & Swaab, 2004), wat kan leiden tot een verlies aan massa in dit hersengebied.

1.2. Structurele veranderingen

Het verband tussen hersenstructuur en -functie zijn al sinds de hoogtijdagen van de frenologie een populair onderzoeksgebied (Ashburner et al., 2003). Moderne methodes om tot beeldvorming van de hersenen te komen, met name MRI-scans, maken het mogelijk om breinstructuur van een individu met groeiende nauwkeurigheid te monitoren. Zoals beschreven in het model van Jack en collega’s (2010) is hersenstructuur de derde biomarker voor Alzheimer na de aanwezigheid van A β en tau, beide chemische veranderingen die verandering van structuur als gevolg kunnen hebben. Taki en

collega's (2011) onderzochten hersenscans van ruim 1400 mensen en vonden een significante negatieve relatie tussen leeftijd en de ratio van grijze massa (volume grijze massa gedeeld door totale intracranieële volume), een vinding die constant is met andere onderzoeken (Grieve, Clark, Williams, Peduto, & Gordon, 2005; Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003). Het verlies aan grijze massa begint (ver voor de diagnose van Alzheimer gesteld kan worden) in de mediale temporale kwab, met onder andere de entorhinale cortex en delen van de hippocampus. Vanuit deze kwab verspreidt de atrofie zich gestaag verder via de laterale temporale kwab, totdat uiteindelijk de frontale kwab bereikt is (Whitwell et al., 2007). Jack en zijn collega's hebben ook hiervoor een model opgesteld, wederom met de waarschuwing dat het een vereenvoudiging van de daadwerkelijke pathologie voorstelt (zie Figuur 5: Anatomische biomarkers).

Op basis van verschillende DTI-onderzoeken is aan te nemen dat gemiddelde diffusiviteit toeneemt en fractionele anisotropie afneemt met leeftijd, wat voor beide maatstaven betekent dat de functie afneemt (Sullivan & Pfefferbaum, 2006; Grieve et al., 2007; Hugenschmidt et al., 2008). De grootste effecten worden anterior gevonden vergeleken met posterieure hersengebieden (Grieve et al., 2007;



Figuur 5. Anatomische biomarkers (Jack et al., 2010, p.123). De verschillen in PET- en MRI-metingen van verschillende hersengebieden worden weergegeven als functie van hoe gevorderd de neurodegeneratieve stoornis is in het individu.

Zahr, Rohlfing, Pfefferbaum, & Sullivan, 2009). De grootste verliezen van witte massa zijn in respectievelijk de frontale kwab en temporale kwab (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009). Het is onduidelijk of grijze- of witte massa meer volume verliest met leeftijd: sommige studies vinden een afname van 26% in witte en 14% in grijze massa (Greenwood, 2007), terwijl anderen juist een groter effect vinden bij grijze massa (Sullivan, Rosenbloom, Serventi, & Pfefferbaum, 2004). Wat wel bekend is, is dat witte massa later begint met aftakelen en dit vervolgens op een hoger tempo doet, terwijl grijze massa eerder begint en langzamer afneemt (Raz et al., 2005).

Verschillende longitudinale studies tonen dat de snelheid van globale celdood in het brein toeneemt met leeftijd, al zij het met minimale percentages (Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003; Scahill et al., 2003). De afname van massa lijkt vooral op te treden in eerst de mediale temporale en uiteindelijk de frontale kwab, met het meeste massaverlies in de hippocampus (Beason-Held, Kraut, & Resnick, 2008). Verhoogde atrofie (verlies van cellen) in het brein voorspelt cognitieve aftakeling met een specificiteit en sensitiviteit van rond de 90% (Rusinek et al., 2003).

1.3. Cognitieve veranderingen

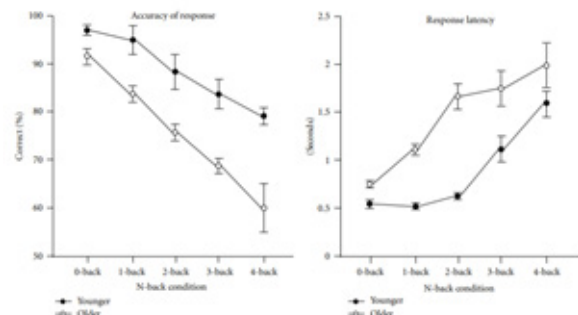
In het proces van ouder worden verandert er veel in het brein, zoals beschreven in bovenstaande alinea's. Deze veranderingen zorgen doorgaans voor aftakeling van

verschillende cognitieve vaardigheden, met geheugen als primaire en meest opvallende slachtoffer van veroudering (zie Figuur 4. Biomarkers voor Alzheimer). Hierbij worden voor het overzicht werkgeheugen en lange-termijn geheugen apart besproken, sinds beide zeer verschillende onderliggende processen kennen. Naast geheugen zijn er veel andere cognitieve vaardigheden die leiden onder (pathologisch) verouderen, zoals taal en executieve functies (Deary et al., 2009). Wegens gebrek aan ruimte in dit onderzoek ligt de focus op de biomarker geheugen, dat in het model van Jack et al. (2010) wordt weergegeven.

1.3.1. Werkgeheugen

Werkgeheugen, het cognitieve systeem dat meerdere items vast kan houden om in hogere-orde verwerking te gebruiken (Reuter-Lorenz & Park, 2010), wordt in het brein het sterkst geassocieerd met activiteit in de prefrontale cortex (Lara & Wallis, 2015). In een geheugenonderzoek van Schulze en collega's (2011) waren de jongeren zowel accurater als sneller in hun antwoorden, een verschil dat met de complexiteit van de taak groeide (zie Figuur 6: Verschil in prestatie op werkgeheugentest). De activatie van het brein werd gemeten aan de hand van fMRI en de oudere groep toonde grotere activatie in de prefrontale cortex bij de makkelijkste condities, waar bovendien meer bilaterale activatie plaatsvond. Dit activatiepatroon werd ook in verschillende andere onderzoeken naar werkgeheugen in jonge en oude mensen gevonden (Cappel, Gmeindl, & Reuter-Lorenz, 2010; Mattay et al., 2006).

Opvallend genoeg toonde deze onderzoeken juist minder activatie bij de ouderen wanneer de meer geavanceerde condities bereikt werden, wat erop wijst dat het 'plafond van activiteit' bereikt is (Rypma, Eldreth, & Rebbelchi, 2007). De overactieve prefrontale cortex suggereert dat oudere mensen meer energie nodig hebben om items vast te houden in het werkgeheugen, wat ervoor zorgt dat ze steeds minder succesvol zijn naarmate de taken gecompliceerder worden (Reuter-Lorenz & Park, 2010). Met behulp van DTI kwamen Schulze en collega's (2011) wederom tot de conclusie dat een groter volume van grijze massa negatief gecorreleerd was met slechtere prestaties in de oudere groep, zoals Rusinek en collega's in 2003 concludeerden (zie 1.2. Structurele veranderingen).



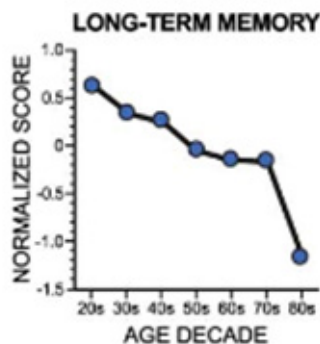
Figuur 6. Verschil in prestatie op werkgeheugentest (Schulze et al., 2011, p.4).

De percentage correcte antwoorden voor de jonge en oude groep worden per test weergegeven, met de minst complexe taak aan de linkerkant.

1.3.2. Lange-termijn geheugen

Een andere vorm van geheugen dat aangetast wordt tijdens het ouder worden is het lange-termijn geheugen. Onderzoek naar lange-termijn geheugen bij verschillende

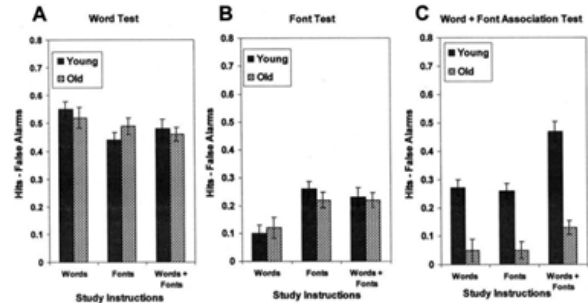
leeftijdsgroepen heeft uitgewezen dat vooral in de latere (7e/8e) decennia van het menselijk leven een drastische aftakeling plaatsvindt (Buckner, 2004; zie Figuur 7: Lange-termijn geheugen per leeftijdsdecennium). Belangrijk hierbij is om te vermelden dat het in de meeste gevallen vooral gaat om het episodisch geheugen, terwijl het semantische geheugen relatief gespaard blijft in ouderen (Thakur, Konar, & Gautam, 2012).



Figuur 7. Lange-termijn geheugen per leeftijdsdecennium (Buckner, 2004, p.196).

Onjuiste attributie van een gebeurtenis en diens context is een verklaring die gegeven wordt voor de aftakeling van het episodisch geheugen (Reuter-Lorenz & Park, 2010). Deze theorie is getest door Naveh-Benjamin (2000), die drie groepen onderzocht: één waaraan verteld werd woorden die ze voor zich krijgen te bestuderen, één die verteld werd om het lettertype te bestuderen en een laatste die verteld werd zowel de woorden als het bijbehorende lettertype te leren. Alleen bij testen waar associatie belangrijk was (als woorden én lettertype belangrijk waren) kwam er een significant verschil naar voren in het voordeel van de jongere groep, wat afname van associatief vermogen in ouderen suggereert (zie Figuur 8: Resultaten woorden-lettertype

test). Verminderd associatief vermogen wordt gelinkt aan een afname in volume in de mediale temporale kwab (Mitchell & ohnson, 2009), het eerste hersengebied dat kwetsbaar is bij ouderen (zie 1.2. Structurele veranderingen).



Figuur 8. Resultaten woorden-lettertype test (Naveh-Benjamin, 2000, p.1179).

2. Risicofactoren

Als het gaat om verouderen van het brein zijn er, zoals eerder genoemd, talloze factoren die meespelen. In deze sectie zullen de belangrijkste aspecten besproken worden, de meeste waarvan de vaatfunctie in het brein veranderen (Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007). Hoewel genetica (Vijg & Suh, 2005; Brooks-Wilson, 2013) en bepaalde ervaringen als kind (Lahiri, 2012) ook een grote rol spelen in het verouderingsproces, zal dit niet verder behandeld worden. De focus ligt op factoren die het individu zelf direct kan beïnvloeden.

Uit het negatieve effect dat cortisol heeft op het verouderingsproces van het brein (zie 1.1. Chemische veranderingen) blijkt dat stress een risicofactor is voor het versneld verouderen van het brein en zelfs cellen in het hele lichaam (Mohanty, Nagababu, & Rifkind, 2014). Naast het effect dat cortisol op het brein heeft speelt ook oxidatieve stress een grote rol in het verouderen van het brein, door de kwetsbaarheid

voor schade en mogelijkheid tot herstel te verkleinen (Lu et al., 2004).

Hypertensie is een aandoening waarbij de bloeddruk van een individu chronisch verhoogd is, en bovendien een aandoening die vaak in combinatie met een verhoogd oxidatief stressniveau voorkomt (Montezano et al., 2015). Dit zorgt er in het brein voor dat leeftijds-gerelateerd krimpen in de prefrontale cortex en de hippocampus (zie 1.2. Structurele veranderingen) versneld wordt (Raz et al., 2005). Daarnaast tonen individuen met hypertensie longitudinale afnames in regio's die gezond ouder worden stabiel blijven, zoals de primaire visuele cortex (Thakur, Konar, & Gautam, 2012).

Het hebben van overgewicht (BMI 25-29,9), obesitas (BMI 30-39,9) en morbide obesitas (BMI \geq 40) (Van Binsbergen et al., 2010) is een versneller van het verouderen van het brein (Thakur, Konar, & Gautam, 2012). Deze factor heeft overlap met hypertensie, aangezien een verhoogde bloeddruk één van de bekendste gevolgen is van overgewicht en obesitas (Rosner, Cook, Daniels & Falknet, 2013). In een longitudinale studie van meer dan 10000 mensen van middelbare leeftijd vonden Whitmer, Gunderson, Barrett-Connor, Quesenberry Jr. en Yaffe (2005) dat overgewicht een 35% verhoogde kans en obesitas een 74% verhoogde kans op het ontwikkelen van een vorm van dementie met zich meebrengt. Dit betekent niet dat meer gewicht automatisch de kans op het ontwikkelen van een neurodegeneratieve cognitieve stoornis vergroot: in een meta-analyse van verschillende studies naar BMI en dementie werd een verhoogde kans van 42% gevonden bij mensen die onder het normale gewicht zitten (BMI < 18,5). BMI

en dementie hebben een U-vormige relatie, met een verhoogd risico bij over- en ondergewicht (Beydoun, Beydoun & Wang, 2008).

3. Aftakeling uitstellen

Ouder worden is iets wat onontkoombaar en constant is, maar het cognitief en neurologisch verouderen is een proces dat verminderd of zelfs (tijdelijk) omgekeerd kan worden. In deze sectie zullen een aantal manieren besproken worden om de ouderdoms-gerelateerde aftakeling van het brein en de cognitieve functies tegen te gaan. De focus ligt op processen die door het individu uitgevoerd kunnen worden, zonder farmacologische toevoeging tegen neurodegeneratieve stoornissen zoals hormonen en piracetam. Zowel steroïde hormonen (Maki, Zonderman, & Resnick (2001) en Schumacher et al. (2003) vonden niet hetzelfde als Løkkegaard et al. (2002)) als piracetam (Waegemans et al., 2002) lijken veelbelovend te zijn, maar onderzoek in mensen produceren nog conflicterende resultaten.

Door de rol die oxidatieve stress speelt in het verouderen van het brein is er veel onderzoek gedaan naar het tegenwerken van deze stress aan de hand van antioxidanten. In dieronderzoek werd aangetoond dat toedienen van verschillende antioxidanten effectief was voor het verbeteren van cognitie (Farr et al., 2003), neurologische tekorten (Navarro et al., 2005) en gedragsproblemen (Cotman, Head, Muggenburg, Zicker, & Milgram, 2002). Inname van antioxidanten kan voor mensen relatief gemakkelijk verhoogd worden door een aanpassing in het dieet. Meer antioxidanten in

het dieet heeft aangetoond te helpen om risico's op vaatziekten te verkleinen (Nilsson, Tovar, Johansson, Radeborg, & Björck, 2013), wat op zijn beurt natuurlijk het verouderingsproces zoals beschreven in dit hoofdstuk bestrijdt. Uit vele onderzoeken komen vooral een grote variatie aan fruit (met name bessen), groenten, vis, noten en granen naar voren als zijnde het beste voor het brein (Brown, Riby, & Reay, 2010; Daviglus et al., 2010; Middleton & Yaffe, 2009). Op een kleinere schaal zijn onder andere verschillende B-vitamines, foliumzuur (Plassman, Williams Jr., Burke, Holsinger, & Benjamin, 2010), vitamine C (Perrig, Perrig, & Stähelin, 1997) en vitamine E (Morris, Evans, Bienias, Tangney, & Wilson, 2002) belangrijke supplementen voor het tegengaan van cognitieve aftakeling en risicobestrijding op het verder richting Alzheimer gaan op het spectrum van Jack en collega's (2010). Een goed gebalanceerd dieet is bovendien goed voor het voorkomen van een te hoge bloeddruk en uiteindelijk hypertensie, wat eerder al genoemd was als een risicofactor voor het verouderen van het brein (zie 2. Risicofactoren).

Bij zowel mensen met neurodegeneratieve stoornissen als gezonde mensen is aangetoond dat fysieke activiteit een positief effect heeft op cognitie en een remmend effect op de aftakeling van de hersenen (Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman, & Vanhees, 2008; Lautenschlager et al., 2008). In het bijzonder heeft aerobe fitness, sporten waarbij er gedurende lange tijd de ademhaling en hartslag verhoogd wordt en meer zuurstof verbruikt wordt, een positief effect. Deze vorm van sporten is geassocieerd met een groter volume van de hippocampus (Erickson et al., 2009), werkt beschermend tegen vaatziekten

en A β -productie en stimuleert bovendien het herstellend proces in het brein (Dishman et al., 2006). Deze positieve effecten zijn bevestigd in meerdere studies waarin mensen die regelmatig sporten een lagere prevalentie van elke vorm van dementie hadden dan mensen die niet sporten (Rockwood & Middleton, 2007; Ravaglia et al., 2008). Bovendien helpt fysieke activiteit om risicofactor overgewicht (2. Risicofactoren) tegen te gaan en is het zo direct en indirect een bestrijder van ouderdomsgerelateerde cognitieve en neurologische aftakeling.

Naast fysieke training van het lichaam is cognitieve training van het brein een andere effectieve strategie om aftakeling te bestrijden. Door cognitieve functies te trainen verbeteren cognitieve vaardigheden, waaronder het geheugen (Oswald, Rupperecht, Gunzelmann, & Tritt, 1996; Ball et al., 2002; Mahncke et al., 2006; Gates & Valenzuela, 2010). Bovendien verkleint de training het risico op het ontwikkelen van een vorm van dementie (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan, & Winblad, 2000; Verghese et al., 2003). In een metastudie van ruim 600 verschillende populatieonderzoeken kwam een negatieve correlatie naar voren tussen complexere cognitieve levensstijl en werkzaamheden en het voorkomen van neurodegeneratieve stoornissen (Valenzuela & Sachdev, 2006). Zelf vijf jaar nadat cognitieve training voor een onderzoek gedaan was presteerde de experimentele groep significant beter dan de controlegroep op de getrainde cognitieve vaardigheden (Willis et al., 2006). Het is dus duidelijk dat ook de hersenen onderhouden en getraind moeten worden om zo gezond mogelijk te blijven en aftakeling te voorkomen, net zoals bij de fysieke gesteldheid

van de mens het geval is. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat ‘getrainde’ hersenen beter in staat te zijn om te compenseren voor het gebrek bij een bepaald hersengebied door extra actief te worden in andere gebieden (Paxton, Barch, Racine, & Braver, 2008), zoals de prefrontale cortex actiever is bij ouderen die beter presteren op geheugentesten (Morcom, Li, & Rugg, 2007; zie 1.3.1. Werkgeheugen).

Conclusie

Om ouderdomsgerelateerde aftakeling in het brein en cognitieve functies tegen te gaan bestaan meerdere strategieën, van het veranderen van het dieet tot mentale en fysieke training. Dit hoofdstuk beschrijft aan de hand van de biomarkers uit het model van Jack en collega's (2010) wat er neurologisch en cognitief gebeurt in de mens die verouderd. Peptiden en eiwitten stapelen zich op, hormoonregulatie verandert en als gevolg krimpen de hersenen. Vervolgens leidt de cognitieve vaardigheid van het individu hieronder, met name het geheugen. Enkele factoren die dit proces versnellen zijn de bloeddruk, het stressniveau en het gewicht, de levensstijl heeft in het algemeen veel invloed op het verouderingsproces. Los van medicatie, waarvan nog geen consensus is over de effectiviteit en bruikbaarheid in deze kwestie, is de levensstijl iets wat per individu veranderd kan worden om de ouderdoms-gerelateerde aftakeling tegen te werken. Een gezond dieet zorgt ervoor dat genoeg antioxidanten binnen te komen om de impact van stress te verminderen en neurologische bescherming te geven. Daarnaast helpen fysieke en mentale (cognitieve) activiteit om lichaam en brein zo

gezond mogelijk te houden. Dit is uiteraard nog geen compleet en definitief antwoord op de deelvraag, maar het zijn wel adviezen die helpen om aftakeling tegen te gaan en het volwaardige leven te verlengen. Meer onderzoek naar onderliggende processen van het verouderen en medicatie en therapie tegen de aftakeling is gewenst. Naarmate neurologische kennis en beeldvormingstechnieken verbeteren, zal deze kennis ongetwijfeld meegroeien. Voorlopig kunnen we wel zeggen dat een gezonde levensstijl het verouderen een stuk aangenamer kan maken voor de gemiddelde mens, vooral als er voordat hoge leeftijden bereikt zijn al rekening gehouden wordt met het feit dat het brein nog lang mee moet. Op deze manier kan ouderdomsgerelateerde aftakeling verminderd worden en kunnen mensen op hoge leeftijden nog een belangrijk en actief deel uitmaken van de maatschappij.

SOCIALE PSYCHOLOGIE

EEN LEVEN VOLWAARDIG VOLBRENGEN DOOR SOCIALE ISOLATIE TE BEPERKEN

Inleiding

Het sociale netwerk brengt verschillende voordelen in het leven van een individu en kan hierdoor bijdragen aan een volwaardig gevoel. De voordelen van een sociaal netwerk ontstaan voornamelijk door vriendschappen en het hier bijkomende gelukkige gevoel wat stress reduceert (Schiffirin & Nelson, 2010). Naarmate ouderdom vordert blijken deze voordelen steeds minder vanzelfsprekend, dit komt vooral wegens verslechterde gezondheid en cognitieve beperkingen (Wang, 2016). Door deze beperkingen ondervinden ouderen drastische veranderingen betreft hun sociale netwerk. Door de limitaties die ouderdom brengt raakt het sociale netwerk verzwakt en kan een sociaal isolement ontstaan (Cornwell & Waite, 2009). Dit is gevaarlijk voor het behouden van een volwaardig gevoel, omdat verzwakking van de sociale kring de kwaliteit van leven laat dalen (Wang, 2016). Verder kan een sociaal isolement door eenzaamheid gezondheidsproblemen brengen. Eenzaamheid door sociale isolatie is namelijk in verband gebracht met een verslechtering van zowel mentale- (Lui, Gou & Zuo, 2016) als fysieke- (Cacioppo, et al., 2010) gezondheid. Vanuit de sociale psychologie kan gekeken worden

naar sociale aspecten die invloed hebben op het leven van de mens. Centraal in dit disciplinaire hoofdstuk wordt gekeken naar hoe de subjectieve ervaring van een volwaardig leven bij ouderen verlengd kan worden, zodat een oudere langer gezond en gelukkig leeft. Zodoende wordt een antwoord gezocht op de vraag ‘Hoe dragen sociale aspecten bij aan het voortbestaan van een volwaardig menselijk leven?’.

Onder volwaardig wordt in deze discipline verstaan dat een persoon een tevreden reflectie beoogt op de kwaliteit van zijn leven. Onder ouderdom wordt in dit disciplinaire hoofdstuk het subjectieve gevoel verstaan waarbij een persoon het idee heeft dat de laatste jaren van het leven zijn ingetreden. In dit hoofdstuk wordt het belang van het sociale netwerk aangehaald, waarna dit in verband wordt gebracht met stress. Vervolgens zullen interventies besproken worden waardoor het sociale netwerk bij ouderen onderhouden kan worden en zo een volwaardig gevoel gegarandeerd kan blijven. In dit disciplinaire hoofdstuk worden sociale aspecten voornamelijk geïllustreerd aan de hand van ouderdom, wegens de actuele daling in welzijn bij ouderen door eenzaamheid (Wang, 2016).

1. Het belang van het sociale netwerk

Ieder persoon heeft een sociaal kapitaal wat om verschillende redenen belangrijk voor het individu is. Het sociale kapitaal omvat alle relaties die een persoon met andere individuen heeft waar mogelijk potentiële hulpbronnen uit voortvloeien (Galjart, 2003). Alle betekenisvolle relaties met anderen komen samen in een sociaal netwerk (Litwin, 2003). Het sociale netwerk brengt verschillende voordelen in het leven van een individu. De positieve effecten van het sociale netwerk ontstaan voornamelijk doordat het onderhouden van vriendschappen een gelukkige gevoel brengt wat stress reduceert (Schiffirin & Nelson, 2010). Een persoon is sociaal weerbaar doordat hij zich niet alleen voelt bij tegenslagen door de emotionele-, sociale- en praktische steun van het sociale netwerk (Machielse, 2011).

Naast sociale weerbaarheid brengt het onderhouden van een sociaal netwerk een tevreden reflectie op het subjectief welzijn. Onder subjectief welzijn wordt verstaan dat een persoon zijn leven op affectief en cognitief niveau positief evalueert en positief is over de kwaliteit van zijn leven (Wang, 2016). Zo hebben positief geëvalueerde relaties impact op hoe een persoon de kwaliteit van zijn leven evalueert. Uit onderzoek van Pinquart en Sörensen blijkt dat een persoon uit hechte relaties positieve tegemoetkomingen ontvangt, zoals respect en positieve feedback. Dit blijken belangrijke voorspellers te zijn van

een verhoogd subjectief welzijn (2000). Een uitgebreid sociaal netwerk geeft een persoon ook het gevoel van zekerheid en autonomie (Cornwell, 2009), wat tevens bijdraagt aan een volwaardig gevoel. Wanneer een persoon tevreden is over zijn leven beoordeelt een persoon zichzelf als gelukkig, zodoende kan een sociaal netwerk bijdragen aan een volwaardig gevoel.

2. Afzondering van het sociale netwerk bij ouderen

Het onderhouden van een sociaal netwerk wordt lastiger naarmate ouderdom vordert. Bij de overgang naar ouderdom raken personen minder sociaal- en maatschappelijk betrokken. Het verliezen van sociale contacten bij ouderen komt voornamelijk door het overlijden van personen binnen het sociale netwerk en doordat ouderen beperkt zijn om de deur uit te gaan (Pinquart & Sörensen, 2000). Verder worden oudere generaties gescheiden van jongere generaties door de drukte en nieuwe technologieën van de moderne samenleving. Door deze moderne samenleving krijgen ouderen een lagere sociale status en zijn zij meer afhankelijk van jongere generaties (Cornwell, 2009). Door sterfte van personen in de sociale kring, verslechterde mobiliteit en de scheiding van ouderen met jongere generaties ontstaat een neerwaartse spiraal waardoor ouderen steeds minder sociaal betrokken raken. Door de verkleining van de sociale kring kan het ook lastiger worden om maatschappelijk betrokken

te zijn. Ouderen ervaren namelijk een daling in maatschappelijke betrokkenheid, omdat zij niet meer deel kunnen nemen aan sociale netwerken en maatschappelijke activiteiten (Machielse, 2011).

Wanneer ouderen dusdanig afgezonderd raken van sociale- en maatschappelijke betrokkenheid kunnen zij in een sociaal isolement terecht komen. Sociaal geïsoleerd raken betekent dat een persoon het gevoel heeft dat het aantal betekenisvolle contacten voor een persoon sterk afneemt tot verdwijnt (Benett, 1973). Door een tekort aan sociale contacten daalt het subjectieve welzijn en voelt een persoon zich ongelukkig (Wang, 2016). Dit ongelukkige gevoel begint vaak door de impact van het gevoel van een relatiebreuk. Een breuk met een ander ontstaat door een sociaal probleem, bijvoorbeeld door gebrek aan communicatie, interactie of samenwerking (Argyle, 2017). Bij ouderen verbreken voornamelijk relaties doordat interactie niet meer mogelijk is. Door het gebrek aan interactie kunnen twee typen geïsoleerde ouderen onderscheiden worden, namelijk ‘eenzamen’ en ‘contactarmen’. Door het niet willen onderhouden van het sociale netwerk, omdat dit veel moeite kost, ontstaan ‘eenzamen’ en door het niet kunnen onderhouden van contacten, omdat de sociale kring te klein is, ontstaan ‘contactarmen’ (Machielse, 2011). Om het leven met volwaardige jaren te verlengen moeten ouderen dus geholpen worden om sociaal betrokken te raken, maar ook om de drempel te verlagen om sociale interactie in stand te houden en zo sociaal betrokken te blijven.

3. Kwetsbaarheid bij ouderen

Ouderen zijn zich bewust van de kwetsbaarheid die met de leeftijd vordert. Veel ouderen maken zich zorgen over de volwaardige tijd die binnenkort voorbij zal zijn. Het onderzoek van Deeg en Puts bevestigt dat ouderdom geassocieerd wordt met kwetsbaarheid en dat deze kwetsbaarheid een negatief effect op het geluksgevoel bij ouderen zou hebben. Uiteindelijk verwacht 80% van de ouderen dat de kwaliteit van leven met de jaren dusdanig achteruit gaat waardoor het leven geen zin meer voor hen zal hebben (2006). Een verklaring hiervoor is dat een en persoon altijd overweegt of zijn gelukkige gevoelens in de toekomst gegarandeerd kunnen blijven. Dit fenomeen wordt benoemd als *affective forecasting* (Gilbert & Wilson, 2003). Ouderen die zich niet voor kunnen stellen dat de kwaliteit van leven positief blijft door mogelijke kwetsbaarheid zullen hun leven hierom niet meer als volwaardig ervaren.

Om de kwetsbaarheid te beperken neemt de behoefte naar sociale interactie toe. Hiervoor streven ouderen naar het creëren van een sterk gezamenlijk sociaal vangnet, waarbij de bronnen die voortvloeien uit het sociale netwerk worden gedeeld. Uit een onderzoek van Cornwell blijkt dat ouderen een sociaal netwerk met hechte banden prefereren, waar de personen binnen het sociale netwerk van de ouderen elkaar ook kennen. Zo ontstaat er een gezamenlijke groep met gedeelde normen, waarden en vertrouwen. Dit garandeert

vanzelfsprekende sociale steun waar ouderen zich zeker bij voelen (2009). Ouderen voelen zich hier vooral prettig bij doordat het hebben van een sociaal vangnet de stress van het alledaagse leven vermindert (Wang, 2016). Ouderen proberen dus hun alledaagse zorgen en kwetsbaarheid te beperken door een gezamenlijk sociaal netwerk te onderhouden. Gelukkige honderdplussers geven aan dat dit dan ook de enige manier is om gelukkig oud te worden. De sleutel naar een volwaardig leven is volgens deze ervaringsdeskundigen ontspanning en het onderhouden van vriendschap (Miralles & Garcia, 2016). Op een fijne manier oud worden heeft dus onder andere te maken met sociale interactie en het reduceren van stress.

4. Het sociale netwerk als stress demper

Het onderhouden van een uitgebreid sociaal netwerk heeft positieve effecten op de gezondheid van een persoon. Positieve effecten op de gezondheid ontstaan voornamelijk doordat een gelukkig gevoel stress reduceert (Schiffirin & Nelson, 2010). Dit kan worden verklaard aan de hand van de *stress-buffering hypothesis*. Volgens de *stress-buffering hypothesis* kunnen negatieve consequenties van stress op de gezondheid worden gedempt door sociale steun (Cohen & Wills, 1985). Het verlagen van stress zou kunnen ontstaan als effect op de geruststelling door sociale steun wat het aanmaken van cortisol, een stresshormoon, in het lichaam tegengaat (Han, Kim & Burr,

2018). Ook kan de stress buffer ontstaan door de verhoging van oxytocine, een ‘knuffelhormoon’, wat vrij komt door de sociale ondersteuning (McQuaid, et al., 2016). Door een bepaalde mentale reactie op de sociale steun wordt dus het stressgevoel verlaagd, echter spreken onderzoeken elkaar nog tegen over welke processen hier precies bij betrokken zijn.

Hoe een persoon een relatie evalueert is bepalend voor het effect van de stress buffer. Evaluaties van een relatie kunnen naast positief ook negatief zijn. Relaties die mensen als positief ervaren verlagen stress, maar relaties die als negatief ervaren worden versterken stress (Pinquart & Sörensen, 2000). Om stress te kunnen reduceren is het belangrijk om een balans te vinden tussen positief- en negatief geëvalueerde relaties. Hiervoor is het belangrijk om meer positief dan negatief beoordeelde relaties te onderhouden. Negatieve gevoelens die worden opgeroepen bij een relatie wegen namelijk zwaarder dan positieve gevoelens over een relatie (Pinquart & Sörensen, 2000). Dit komt door de *negativiteitsbias*, wat inhoudt dat onaangename bevindingen meer extreme en snellere automatische reacties oproepen dan aangename bevindingen (Gollan, et al., 2016). Zodoende brengen negatieve relaties meer stress. Om een volwaardig gevoel te verkrijgen van een sociaal netwerk is het dus van belang dat het sociale netwerk vooral gefocust is op positieve contacten en dat deze positieve contacten in de meerderheid blijven.

5. Effecten op de mentale gezondheid

Het onderhouden van een uitgebreid sociaal netwerk is van belang voor het garanderen van mentale gezondheid voor een persoon. Wanneer een persoon sociaal geïsoleerd raakt ontstaan namelijk gevoelens van eenzaamheid, wat de kans op verslechtering van de mentale gezondheid vergroot (Cornwell & Waite, 2009). Met eenzaamheid wordt bedoeld dat een persoon het idee heeft dat zijn sociale behoeften niet worden vervuld door de kwantiteit of kwaliteit van de sociale relaties van de persoon (Lui, Gou & Zuo, 2016). Uit het onderzoek van Cornwell en Waite blijkt dat 60% van de personen welke zich niet sociaal geconnecteerd voelen zich als ongezond beschrijven. Van de personen die erkennen sociaal geïsoleerd te zijn voelt slechts 25% zich mentaal gezond. De daling in het gezondheidsgevoel komt door het gebrek aan sociale bronnen (2009) en door het gevoel van ontevredenheid (Lui, et al., 2016). Uiteindelijk versterkt de eenzaamheid zich door herhaalde *self-fulfilling prophecies* (Lui, Gou & Zuo, 2016). Een *self-fulfilling prophecy* is een valse verwachting van een situatie die ervoor zorgt dat een persoon zich naar de valse verwachting gaat gedragen, hierdoor lijkt de situatie werkelijk te zijn en voelt het alsof de persoon vanaf het begin gelijk had (Merton, 1948). Uit het onderzoek van Liu, Gou en Zuo blijkt dat door de bevestiging van de sociale afstand eenzame mensen zich zullen blijven

distantiëren van anderen. Hiernaast hebben zij het gevoel dat het ontstaan van het eenzame gevoel buiten hun eigen controle ligt. Het door de *self-fulfilling prophecies* versterkte gevoel van eenzaamheid zorgt voor depressieve symptomen als vijandigheid, stress, pessimisme en een slecht humeur (2016). Ook blijkt dat de eenzaamheid versterkt doordat een persoon geen sociale contacten meer heeft om zijn frustratie naar te uiten en zo de stress opkropt (Cacioppo, Hawkey & Thisted, 2010). Uiteindelijk zorgen de ontevredenheid en negatieve gevoelens voor stress, wat zorgt voor depressieve symptomen welke niet worden gebuffert door het gebrek aan sociale support.

6. Effecten op de fysieke gezondheid

De verslechtering van de mentale gezondheid door de gevolgen van eenzaamheid heeft indirecte invloed op de fysieke gezondheid. Zo is stress door eenzaamheid in verband gebracht met verslechterde vasculaire weerstand, verhoogde bloeddruk, een verzwakt slaapritme, een zwakker immuunsysteem en obesitas (Cacioppo, et al., 2010). Ander onderzoek voegt hier schommeling van cortisol levels en coronaire problematiek aan toe (Tomake, Thompson & Palacios, 2006). De stress die niet meer gedempt wordt door het gebrek aan sociale steun veroorzaakt dus mentale klachten, welke invloed hebben op de fysieke gesteldheid.

7. Interventies op het sociale isolement

Om het leven te kunnen verlengen met meer volwaardige jaren moet de kans op een sociaal isolement tegen worden gegaan, gezien de negatieve invloed van eenzaamheid en kwetsbaarheid op het subjectieve welzijn en zo op de gezondheid. Vanuit de sociale psychologie kan gekeken worden naar een interventie met betrekking tot het onderhouden en opbouwen van het sociale netwerk. Een belangrijke kanttekening is dat er steeds meer ouderen zijn die hulp nodig hebben, maar het aantal verzorgers niet met het aantal ouderen meestijgt. Hierom is gekeken naar manieren om het leven volwaardig te verlengen met behulp van technologie. Door mogelijkheden via het internet als e-mail en sociale media, *tele-care* en sociale robots kunnen interventies om sociale isolatie tegen te gaan gerealiseerd worden. Ouderen staan steeds meer open om de technologische innovaties waar zij niet mee zijn opgegroeid op te nemen in hun leven. Technologische innovatie kan de ouderen helpen, maar alleen als zij zich emotioneel begrepen voelen, zij de technologie snappen en sociale interactie soepel verloopt (Wu & Miller, 2005). Alleen als deze aspecten worden gegarandeerd kan de technische ondersteuning voor sociale aspecten ouderen helpen.

7.1 E-mail en sociale media

De komst van het internet kan ervoor zorgen dat ouderen hun sociale netwerk beter kunnen onderhouden, zo kunnen zij toegang krijgen tot chatrooms om nieuwe vrienden te maken of e-mailen met eerder gemaakte vriendschappen. Dit is vooral een uitkomst voor ouderen van wie het sociale netwerk verkleint door de verslechterde mobiliteit. Uit een analyse van onderzoekers Khosravi, Rezvani en Wiewiora blijkt dat in het bijzonder het internet een toegankelijke manier is voor ouderen om contact te houden met vrienden en familie en ook om betrokken te blijven bij de maatschappij. Via e-mail en sociale media kunnen ouderen relaties onderhouden waar dit anders slecht mogelijk was door hun slechte mobiliteit (2016). Naast het onderhouden van het bestaande sociale netwerk kan er met behulp van het internet ook gewerkt worden aan het opbouwen van sociale betrokkenheid. Op het internet is namelijk veel ruimte voor het maken van nieuwe contacten en gezamenlijke sociale groepen met dezelfde interesses (Mellor, Firth & Moore, 2008). Zodoende kan het sociale netwerk worden aangevuld met nieuwe relaties, waardoor de buffer die positief geëvalueerde relaties met zich mee brengen aangevuld kan worden. Doordat e-mail en social media fungeren als een medium om vanuit huis persoonlijke sociale interactie te onderhouden voelt de communicatie menselijk, hierdoor kan emotioneel begrip en soepele sociale interactie gegarandeerd worden (Mellor, et al., 2008).

Zodoende is het brengen van internettoegang een manier om sociale aspecten die zorgen voor een volwaardig gevoel in het leven te brengen van zowel eenzame- als contactarme ouderen.

7.2 Telefonische zorg

Verder helpt de komst van de telefoon het verhelpen en voorkomen van eenzaamheid bij ouderen. De benaming voor telefonische zorg is *tele-care*. De telefonische zorg houdt in dat zorgpersoneel, vrienden en familie op afstand kunnen communiceren met de oudere (Botsis, et al., 2008). *Tele-care* zorgt voor genoeg overzicht, communicatie en sociale steun (Khorisavi et al., 2016). Verder kunnen ouderen door thuis te blijven wonen deels hun onafhankelijkheid behouden en bespaart *tele-care* kosten ten opzichte van andere soorten zorg (Botsis et al., 2008). Uit het onderzoek van Khosravi, Rezvani en Wiewiora (2016) blijkt dat *tele-care* de voorkeur krijgt van ouderen, gezien ouderen deze vorm van technische zorg als meest effectief ervaren. Echter heeft *tele-care* om eenzaamheid te voorkomen alleen nut als het vroegtijdig wordt ingezet. *Tele-care* is namelijk zorg op afstand en is hierdoor niet inzetbaar voor alle ouderen. Ouderen die permanente zorg nodig hebben door ernstige fysieke- of mentale klachten kunnen niet geholpen worden met *tele-care* (Botsis et al., 2008). Als ouderen dus al fysieke klachten hebben ontwikkeld door de stress ten gevolge van een sociaal isolement zal *tele-care* niet meer helpen. Verder zorgt *Tele-care* vooral voor contact tussen de verzorger

en oudere, en kunnen personen door *tele-care* niet sociaal betrokken raken met nieuwe mensen. Wel ondersteunt *tele-care* relaties met verzorgers, vrienden en familie aangezien deze betrokkenen allen kunnen helpen bijdragen aan de telefonische zorg. Het stimuleren van telefonische zorg bij ouderen helpt dus geen contactarme ouderen, maar wel eenzame ouderen.

7.3 Sociale robots

Een meer recente interventie om ouderen te helpen een volwaardig gevoel met betrekking op hun leven te onderhouden is het inzetten van sociale robots. Verschillende sociale robots hebben de afgelopen jaren hun intrede gemaakt in de zorg voor ouderen. De sociale robots kunnen ouderen ondersteunen bij dagelijkse activiteiten en bij het vervullen van sociale behoeften. Zo worden robots in de zorg voornamelijk ingezet voor affectieve therapie, cognitieve training, sociale doeleinden en gezelschap (Abdi, et al., 2018). Uit onderzoek van M. R. Banks, L. M. Willoughby en W. A. Banks blijkt dat het houden van huisdieren gecombineerd met door dieren ondersteunde therapie eenzaamheid tegen gaat. Om dit te kunnen realiseren in de zorg wordt gebruik gemaakt van robothonden, de zogeheten ‘AIBO’s’ (ontwikkeld door Sony), die hetzelfde effect hebben op het verminderen van het eenzaamheidsgevoel als echte honden (2008). Naast AIBO worden de ‘iCat’ (ontwikkeld door Phillips) en verpleeg robot ‘Pearl’ (ontwikkeld

door de Carnegie Mellon University) ingezet om sociale functies te vervullen. Verder kunnen deze twee robots helpen met het vervullen van dagelijkse taken in de huishouding (Broekens, Heerink & Rosendal, 2009). Echter rapporteren andere onderzoekers dat de resultaten van studies die aantonen dat robots sociale behoeften kunnen vervullen achterhaald zijn (Khosravi, Rezvani & Wiewiora, 2016). De uiteindelijke behoefte van een persoon is om sociaal betrokken te blijven met zijn sociale netwerk. Hoewel is aangetoond dat (digitale) huisdieren eenzaamheid verlichten is dit geen garantie dat eenzaamheid door een sociaal isolement hiermee verholpen kan worden.

Conclusie

Door de hulpbronnen en positieve gevoelens die sociale betrokkenheid garandeert dragen sociale aspecten bij aan een volwaardig gevoel. Zo biedt het sociale netwerk een bron van emotionele-, sociale- en praktische steun, wat zorgt voor sociale weerbaarheid. Hiernaast brengt een uitgebreid sociaal netwerk een persoon een tevreden gevoel en een reductie in stress, waardoor de levenswijze meer ontspannen kan zijn.

Wanneer ouderdom nadert blijken voorspellers van een volwaardig leven minder vanzelfsprekend. Door beperkingen van ouderen wordt het lastig om beroep te doen op de sociale aspecten die voor hen een volwaardig leven zouden garanderen. Hierdoor raken ouderen minder sociaal- en maatschappelijk betrokken, wat uiteindelijk kan leiden tot

eenzaamheid in een sociaal isolement. Door de stress die ontstaat door eenzaamheid gaat zowel de fysieke als mentale gezondheid achteruit. Om sociale aspecten voor ouderen positief bij te laten dragen aan een volwaardig leven moet hierom het sociale isolement voorkomen of gestopt worden. Om dit te bewerkstelligen is het van belang dat ouderen deelnemen aan een uitgebreid sociaal netwerk. Mogelijke interventies die in de afgelopen jaren zijn opgekomen om dit te implementeren zijn het attentie wekken voor sociale media, telefonische zorg en sociale robots. Op deze manier kunnen ouderen de sociale aspecten benodigd in hun leven waarborgen en een volwaardig leven leiden.

Voor nader onderzoek is het belangrijk dat er meer onderzoek wordt gedaan naar mogelijkheden om een sociale isolement te ontcrachten of te voorkomen. De in dit hoofdstuk genoemde interventies hebben allen betrekking op technologie. Meer onderzoek moet verricht naar het vraagstuk of met behulp van technologische oplossingen werkelijk de voordelen van menselijke sociale interactie gewaarborgd kan worden. Hiernaast is dit onderzoek gericht op ouderen en kan dit onderzoek moeilijk gegeneraliseerd worden naar mensen in het algemeen. Nader onderzoek moet duidelijk maken hoe sociale aspecten bijdragen aan een volwaardig gevoel in andere leeftijdsgroepen.

FILOSOFIE

HET BELANG VAN RELATIES MET ANDEREN: HET LEVEN VERLENGEN IN SAN JUNIPERO

Inleiding

De populaire *sciencefiction* serie ‘Black Mirror’ wordt doorgaans als dystopisch beschreven. Een dystopie is een extreem onwenselijke wereld of situatie. In deze Britse serie speelt in elke aflevering een ander verhaal af, maar de gemene deler is dat deze verhalen op de een of andere manier gaan over de relatie tussen de mens en de techniek. Vandaar de naam van de serie: de makers willen de lezer een spiegel voorhouden en laten zien wat de impact van bepaalde technologische vooruitgang kan zijn. Vaak wordt deze relatie als negatief neergezet: de kijker ziet door technologische ontwikkelingen relaties kapot gaan, maar ook moorden en zelfs totalitaire maatschappijen komen voorbij.

Een uitzondering op deze regel vindt plaats in de aflevering ‘San Junipero’. Deze wordt doorgaans als utopisch gelezen in plaats van dystopisch (Daraiseh en Booker, 2019). Een utopie definieer ik als het tegenovergestelde van een dystopie, namelijk een wereld of situatie die extreem wenselijk is. Hierbij ligt de focus niet op de vraag hoe haalbaar deze wereld is, maar op de wenselijkheid ervan. San Junipero toont de kijker hoe mensen aan het eind van hun leven doorleven in een gesimuleerde omgeving.

De kijker volgt het verhaal van twee jonge vrouwen die verliefd op elkaar worden in deze gesimuleerde wereld. Door te kijken waarom mensen over het algemeen een positieve intuïtie over dit fictieve verlengde leven hebben, kan onderzocht worden welk aspect van het leven in onze eigen realiteit verlengd zou moeten worden. Immers is het doel van deze scriptie om een antwoord te vinden op hoe het menselijk leven volwaardig verlengd kan worden, waar volwaardig betekent dat we op zoek zijn naar belangrijke of zelfs onmisbare elementen. Door dit aan de hand van een case study te onderzoeken, kan filosofie als discipline een bijdrage leveren aan de onderzoeksvraag hoe het menselijk leven volwaardig verlengd kan worden.

Of relaties met anderen een essentieel element zijn voor het menselijk leven werd al door veel filosofen onderzocht, van Aristoteles tot Arendt. Maar een filosoof die specifiek heeft geschreven over een gesimuleerd leven is uitermate geschikt om deze case study te analyseren. Filosoof Robert Nozick kijkt in *Anarchy, State, and Utopia* naar hoe een gesimuleerd leven eruit zou zien en of dit bezwaarlijk is (Nozick, 1974). Hij doet dit aan de hand van een gedachte-experiment wat hij de *experience machine* noemt. Hij gaat

ervan uit dat het merendeel van zijn lezers een gesimuleerd leven zoals hij het in dit gedachte-experiment formuleert intuïtief bezwaarlijk zouden vinden en geeft meerdere redenen die deze intuïtie zouden kunnen verklaren (Nozick, 1974, p. 41-43). Uit deze passages volgt dat volgens Nozick er meer dingen in het menselijk leven belangrijk zijn dan alleen het hebben van een innerlijke ervaring. Een van de redenen voor deze negatieve intuïtie is dat je in zijn gesimuleerde wereld geen relaties met anderen kunt hebben, omdat je in je eentje in zijn gesimuleerde wereld zit. (Nozick, 1974, p. 42).

San Junipero wordt zoals eerder genoemd door het publiek niet als een dystopie bestempeld, zoals Nozick waarschijnlijk gedaan zou hebben op basis van de overeenkomsten tussen San Junipero en de *experience machine*. In plaats hiervan wordt San Junipero vaak als een utopische wereld gezien (Daraisch en Booker, 2019). De online gesimuleerde wereld van San Junipero verschilt op meerdere vlakken met Nozicks *experience machine*, waarvan een opmerkelijk verschil de mogelijkheid om relaties met anderen te vormen is. Dit zou het verschil in intuïties kunnen verklaren, wat zou betekenen dat de mogelijkheid tot relaties een belangrijk element is bij het verlengen van het menselijk leven. Dit leidt tot de filosofische deelvraag: *Hoe moeten we de relaties met anderen uit San Junipero interpreteren in relatie tot Nozicks experience machine en Nozicks bezwaren hiertegen?*

Ik zal beargumenteren dat het relevante verschil tussen de twee gedachte-experimenten

is dat in San Junipero de mogelijkheid tot relaties met anderen aanwezig is, en dat dit ervoor zorgt dat we een positieve in plaats van een negatieve intuïtie hebben over San Junipero. Een intuïtie definieer ik in deze context als een gevoel dat een oordeel uitdrukt over een situatie, die moeilijk aan de hand van argumenten uit te leggen kan zijn, omdat het gebaseerd is op een gevoel wat we onmiddellijk hebben. Uit deze intuïtie leidt ik af dat dat relaties met anderen blijkbaar een belangrijk element zijn in ons leven, en dat dit dus een belangrijk element is voor het volwaardig leven (digitaal) verlengen.

Ik zal beginnen met uitleggen wat de *experience machine* is en waarom Nozick stelt dat leven in de *experience machine* bezwaarlijk is. Hierna zal ik beargumenteren dat San Junipero ons een positieve intuïtie geeft over deze gesimuleerde wereld omdat in deze wereld de mogelijkheid om relaties aan te gaan bestaat. Hierna zal ik stellen dat Nozicks aanname dat de mogelijkheid van relaties in een gesimuleerde wereld niet genoeg is om de intuïtie hierover te veranderen, onvoldoende onderbouwd is. Op basis van deze positieve intuïtie over San Junipero zal ik dan concluderen dat relaties met anderen dus een belangrijk onderdeel zijn van het menselijk leven, en dat dit dus in gedachten gehouden moet worden bij het (digitaal) verlengen van het menselijk leven. Tot slot zal ik kijken naar andere relevante verschillen tussen de *experience machine* en San Junipero die wellicht het verschil in intuïtie kunnen veranderen.

1. Nozicks *experience machine*: gesimuleerd leven zonder relaties met anderen

Robert Nozick formuleert in *Anarchy, State, and Utopia* een gedachte-experiment waarbij hij de lezer uitnodigt om zich voor te stellen dat je je aan een machine koppelt (Nozick, 1974, p. 41-42). Deze machine levert een gesimuleerde wereld waar de gekoppelde persoon vanaf dat moment de rest van zijn leven gaat doorbrengen. In deze *experience machine* zweef je in een tank en worden er prikkels aan je brein gegeven. Alles wat gaat gebeuren is vooraf al geprogrammeerd en door de ingeplugde persoon zelf gekozen (Nozick, 1974, p. 42). Zodra de persoon heeft toegestemd in deze machine te gaan leven, verdwijnen alle herinneringen dat men zich hier vrijwillig voor heeft opgegeven, en dus het besef dat dit een voorgeprogrammeerde gesimuleerde omgeving is en niet de fysieke ‘echte’ wereld (Nozick, 1989, p.103).

Nozick stelt dat vrijwel niemand deze machine in zou willen gaan. (Nozick, 1974, p. 43). Hij lijkt er vanuit te gaan dat de meerderheid van de lezers de intuïtie deelt dat zij zich niet zouden inpluggen (Weijers, 2014, p. 515). Een empirische studie van Weijers heeft dit bevestigd met als resultaat dat maar liefst 84% van zijn participanten die Nozicks gedachte-experiment lazen zichzelf niet zouden inpluggen (Weijers, 2014, p. 520). Volgens Nozick is er een fundamenteel verschil tussen het voelen van een ervaring en de ervaring

daadwerkelijk beleven: “We want to do certain things, and not just have the experience of doing them. (...) What we desire is to live (an active verb) ourselves, in contact with reality. (And this, machines cannot do for us.)” (Nozick, 1974, p. 44-45) Hij noemt de *experience machine* dan ook bezwaarlijk en beargumenteert dat er meer belangrijk is aan het leven dan de innerlijke ervaring (Nozick, 1974, p. 41).

Nozick noemt als voorbeeld dat je in de *experience machine* de ervaring kunt hebben dat je een vriend maakt. (Nozick, 1974, p. 41-42). Maar er is meer dat voor ons belangrijk is dan alleen de ervaring, namelijk dat we daadwerkelijk de dingen doen die ons deze innerlijke ervaring geven. (Nozick, 1974, p.42). Omdat de hele wereld van de *experience machine* uit voorgesimuleerde ervaringen bestaat, is er geen mogelijkheid om daadwerkelijk relaties met anderen aan te gaan. Je familie en vrienden kunnen zich net als jou inpluggen, maar zij zitten in hun eigen machine en hebben geen contact met jou (Nozick, 1974, p. 43). Al zul je er er eenmaal ingeplugd van overtuigd zijn dat je contact met hen hebt, dit zijn en blijven louter gesimuleerde gesprekken ervaringen. Nozick gaat ervanuit dat we intuïtief vinden dat dit niet net zo wenselijk zou zijn als daadwerkelijk een vriend maken (Elder, 2017, p. 87, 89). Nozick zelf benoemt zelf in een later boek, *The examined life*, ook dat het missen van een connectie met anderen een van de problematische kenmerken van de *experience machine* is (Nozick, 1989, p. 107). Hij stelt hier dat de connectie met de realiteit wilt delen met anderen:

“No doubt, too, we want a connection to actuality that we also share with other people. One of the distressing things about the experience machine, as described, is that you are alone in your particular illusion. (...) When all are floating in the same tank, the experience machine may not be as objectionable, but it is objectionable nevertheless. Sharing coordinate perspectives might be one criterion of actuality, yet it does not guarantee that; and it is both that we want, the actuality and the sharing.”

Volgens Nozick zou een gedeelte van de intuïtie dat de *experience machine* bezwaarlijk is eventueel kunnen veranderen wanneer er wel een mogelijkheid is contact met anderen te hebben en dus relaties met hen aan te gaan, maar hij noemt hierna de *experience machine* nog steeds “objectionable” en stelt dus dat de verandering van dit element de negatieve intuïtie over de *experience machine* niet kan overtuigen (Nozick, 1989, p.106-107). Nozick werkt hier met een scheiding tussen het echt zijn van een realiteit en het delen van de realiteit. Wanneer je ingeplugd bent met iemand anders, deel je de realiteit met hen en heb je de mogelijkheid op relaties met hen. Zo voorkom je dat je alleen de ervaring van een relatie hebt in plaats van de relatie zelf, waardoor hij zijn eigen bezwaar van het niet kunnen hebben van relaties overwint. Maar hij concludeert alsnog dat dit geen voldoende verschil zal maken aan de intuïtie over de *experience machine*, omdat het delen van de ervaring in de *experience machine* er nog niet voor zorgt dat dit een ‘echte’ ervaring is (Nozick, 1989, p.106-107).

2. Gesimuleerd leven in San Junipero met relaties met anderen

Een ander soortgelijk gedachte-experiment laat zien dat de intuïtie dat de *experience machine* bezwaarlijk is wél zou kunnen veranderen wanneer de mogelijkheid voor het aangaan van relaties bestaat. Dit gedachte-experiment komt uit de Britse *science-fiction* serie Black Mirror. In de aflevering San Junipero volgt men de twee jonge vrouwen Kelly en Yorkie in het Amerikaanse kustdorp San Junipero. Al snel blijkt dat dit een digitaal gesimuleerd dorp is: in de fysieke realiteit zijn Kelly en Yorkie bejaard en gaan zij naar San Junipero door een soort simulator op hun hoofd aan te zetten. Zij zijn beiden levend in de fysieke realiteit maar kiezen ervoor om vijf uur per week het gesimuleerde San Junipero te bezoeken en te verkennen. Voor Yorkie gaat dit om meer dan plezier maken: zij zal wanneer zij dood gaat in de fysieke wereld zich permanent inpluggen en dus in San Junipero gaan leven. Kelly is van plan dit niet te doen, maar wordt tijdens deze bezoeken verliefd op Yorkie en besluit om zich toch in te pluggen en zo voor eeuwig in de gesimuleerde wereld met Yorkie te leven.

Meerdere academici stellen dat veel mensen deze aflevering als utopisch beoordelen (Daubman en Rosenberg, 2017; Daraisch en Booker, 2019). Hoewel er geen statistisch onderzoek is uitgevoerd waarbij mensen moesten aangeven of zij wel of niet in zouden pluggen, zoals wel met Nozicks experiment

is gedaan, is de algemene lezing van deze aflevering utopisch. Daubman en Rosenberg (2017) noemen “this particular episode is a welcome respite from the show’s usual dark outlook”, doelend op de andere Black Mirror afleveringen die over het algemeen wel een dystopische intuïtie opwekken bij de kijker. Daraiseh en Booker (2019, p. 151) ondersteunen deze interpretatie en stellen dat San Junipero in contrast staat met de rest van de dystopische afleveringen van de serie:

“San Junipero” is also the most optimistic episode of Black Mirror’s first four series, suggesting an ability of technology to improve and enrich human experience that contrasts sharply with the dark tone of most of the series. (...) While all of these other episodes suggest frightening and dehumanizing consequences resulting from excessive technologization, “San Junipero” would seem to focus on the potential of technology to make human life better.”

Deze positieve intuïtie staat haaks op wat Nozick op basis van zijn negatieve intuïtie over de *experience machine* waarschijnlijk van deze wereld zou vinden, namelijk een dystopie in plaats van een utopie. Deze tegenovergestelde reactie op deze gesimuleerde wereld die veel overeenkomsten heeft met de *experience machine* van Nozick, kan verklaard worden door het feit dat het mogelijk is om relaties te vormen met anderen in San Junipero. Yorkie en Kelly zitten samen met alle bewoners van dit dorp in dezelfde wereld ingeplugd, en maken dus contact met elkaar, niet met voorgesimuleerde concepten van elkaar. Een

gedeelte van de bewoners is nog levend in de fysieke wereld en is “bezoeker”, maar het merendeel is al overleden in de fysieke wereld en leeft nu permanent in San Junipero. Doordat zij samen ingeplugd zijn, is er een manier om het maken van een vriendschap uit te voeren, zoals Nozick noemde, en niet alleen het gevoel van vriendschap bij de ingeplugde te simuleren. (Nozick, 1974, p. 42).

Yorkie en Kelly leren elkaar durende deze bezoeken steeds beter kennen en hun relatie ontwikkelt erg durende de aflevering. Hun eerste contact is wanneer Kelly Yorkie aanspreekt met het verzoek om te doen alsof ze vriendinnen zijn, om een opdringerige jongen af te schudden. Vervolgens raken ze aan de praat en drinken ze samen wat aan de bar. In eerste instantie duwt ze Kelly zowel fysiek als emotioneel weg. Toch gaat Yorkie in op Kelly’s avances en hebben ze seks. Hierna vertellen zij beiden over hun leven in de fysieke wereld en leren ze elkaar op deze manier beter kennen. Om ervoor te zorgen dat Yorkie legaal kan inpluggen, trouwt ze met Kelly in de fysieke wereld. Aan het einde van de aflevering zien we ze samen dansen, uitgaan en tripjes met de auto maken, wat de indruk wekt dat zij gelukkig zijn in San Junipero.

Het utopische gevoel van deze aflevering wordt ondersteund door het nummer “Heaven is a place on earth” dat op de achtergrond draait, stellen Daraiseh en Booker (Daraiseh en Booker, 2019, p. 153):

“These lyrics not only make clear the suggestion that heaven is found through the love of two people but also suggest the joy of initial discovery of a love that makes for a new life and a new world. “In this world we’re just beginning,” proclaim the lyrics, “to understand the miracle of living.””.

De relatie tussen Yorkie en Kelly is volgens deze lezing hetgene wat San Junipero betekenisvol maakt. Dit is in lijn met het moment waarop Yorkie uitroept tegen Kelly: “It’s real. This ... is real.” (Daraiseh en Booker, 2019, p. 157). De boodschap van de aflevering is dus volgens deze lezing dat hetgene wat San Junipero een gewenste plek maakt, de mogelijkheid is voor betekenisvolle relaties tussen de bewoners (Daraiseh en Booker, 2019, p. 153) . Dit kan er dus voor zorgen dat de kijker over het algemeen een positieve intuïtie over de wereld van San Junipero heeft.

Volgens Nozick willen we een “profound connection with others, of love” en bestaat dit uit meer dan alleen de gesimuleerde ervaring hiervan (Nozick, 1989, p.107). Nozick stelt zoals eerder genoemd dat wanneer er wel relaties mogelijk zijn in een gesimuleerde wereld, onze intuïtie over de bezwaarlijkheid van de *experience machine* wellicht zou kunnen veranderen, maar hij is hier erg sceptisch over (Nozick, 1989, p. 105). We willen immers niet alleen dat we de realiteit met anderen delen, maar dat deze ‘echt’ is. Toch lijkt het helemaal niet vanzelfsprekend dat het delen van een realiteit met anderen niet genoeg is om de intuïtie over de hoe gewenst deze wereld is te

veranderen. Immers lijkt het evident dat de gesimuleerde wereld in San Junipero echt is, terwijl deze veel overeenkomsten heeft met een *experience machine*. Als het ontbreken van een ‘echte’ realiteit echt zo problematisch is als Nozick aanneemt, zou de algemene lezing van San Junipero waarschijnlijk niet als utopisch gezien worden. Nozick neemt deze intuïtie aan en geeft zowel in *Anarchy, State, and Utopia* als in *The examined life* geen argumenten voor deze aanname. Het feit dat San Junipero door de aanwezigheid van relaties met anderen als utopisch wordt gezien suggereert dat de mogelijkheid om relaties te hebben met anderen inderdaad belangrijk is, zoals Nozick zelf ook stelt, maar ook dat de rol van relaties met anderen een groter effect heeft op onze intuïties over de wenselijkheid van een gesimuleerd leven dan Nozick lijkt aan te nemen.

Conclusie

De meest voorkomende lezing van San Junipero is utopisch en niet dystopisch zoals Nozick waarschijnlijk zou voorspellen (Nozick, 1974). Dit kan aan meerdere dingen liggen, bijvoorbeeld dat hoe het leven er in San Junipero uitziet nog niet tot op dezelfde hoogte is voorgeprogrammeerd zoals in de *experience machine*. Ik beargumenteer dat het relevante verschil is dat je altijd alleen in de *experience machine* zit, je hebt geen enkele relatie of contact met de fysieke wereld. Het relevante

verschil tussen Nozicks *experience machine* en San Junipero is dat de mensen in San Junipero daadwerkelijk connecties maken met elkaar, omdat ze samen in de wereld geplugd zijn. San Junipero is dus in lijn met Nozicks punt dat we een connectie met anderen belangrijk vinden maar illustreert ook dat de aanwezigheid van relaties met anderen een groter effect heeft op onze intuïtie over deze gesimuleerde plek dan dat Nozick lijkt te stellen. (Nozick, 1989, p. 105-107) Uit deze positieve intuïtie over San Junipero leid ik af dat de mogelijkheid tot relaties met anderen een belangrijk deel is van het menselijk leven. Hieruit volgt dat dit een belangrijk element is wanneer we vanuit filosofie praten over het leven op een gesimuleerde manier verlengen.

Er zijn ook andere relevante verschillen tussen San Junipero en de *experience machine* die ervoor kunnen zorgen dat de lezing van San Junipero utopisch is. Zo is de persoon in San Junipero zich er bewust van dat dat diegene in een gesimuleerde wereld zit: je bent niet vergeten dat je zelf hebt gekozen om hier te leven en je hebt al je herinneringen aan je fysieke leven nog. Ten tweede is het leven in San Junipero maar tot op een bepaalde hoogte voorgeprogrammeerd en kan de persoon zelf keuzes maken en door de wereld bewegen, wat niet kan in de *experience machine*. In de *experience machine* zijn alle gebeurtenissen van tevoren door de ingeplugde persoon bepaald, in San Junipero kan de ingeplugde zelf bepalen wat diegene binnen de grenzen van de simulatie wilt doen. Hierdoor zou men

kunnen beargumenteren dat San Junipero helemaal geen *experience machine* is omdat er tot op een bepaalde hoogte sprake is van autonomie. Door dit te analyseren kunnen wellicht andere concepten ontdekt worden die belangrijk zijn bij het verlengen van een leven in een gesimuleerde manier, zoals bijvoorbeeld autonomie. Daarnaast zou er meer empirisch onderzoek gedaan kunnen worden of subjecten de *experience machine* niet bezwaarlijk zouden vinden wanneer de mogelijkheid tot relaties vormen met anderen zouden bestaan. Het doel van deze deelvraag is om vanuit filosofie met behulp van deze case study op een andere manier naar Nozicks punt over de rol van relaties met anderen in een gesimuleerde wereld te kijken, en zo te beargumenteren voor het belang van relaties met anderen wanneer we praten over het leven volwaardig verlengen.

INTEGRATIE

1. Disciplinaire inzichten

Door middel van de disciplinaire onderzoeken zijn we tot meerdere inzichten gekomen. De disciplines hebben elk vanuit hun eigen perspectief beargumenteerd hoe het volwaardig menselijk leven kan worden verlengd. Om tot een interdisciplinair antwoord te komen op de hoofdvraag worden in dit hoofdstuk eerst de inzichten kort besproken. Vervolgens gaan we op zoek naar een *common ground*: een theorie, concept of inzicht waar de verschillende disciplines het met elkaar over eens zijn (Repko & Szostak, 2008). Het vinden van een *common ground* voorkomt dat disciplines en hun inzichten langs elkaar heen praten. Sommige disciplines delen al overeenkomsten met elkaar en in dit geval hebben we een bestaande *common ground* gevonden. Daarnaast worden conflicten tussen de disciplines opgelost om meer *common ground* te creëren, waarna een *more comprehensive understanding* geformuleerd wordt. De *more comprehensive understanding* is het nieuwe interdisciplinaire concept of de interdisciplinaire nieuwe theorie die alle disciplinaire inzichten meeneemt en zo completer is dan de disciplinaire inzichten op zichzelf (Repko & Szostak, 2008). Vervolgens

beargumenteren we hoe dit interdisciplinaire model een antwoord is op het vraagstuk wat er nodig is om het menselijk leven volwaardig te verlengen.

De biologie kijkt naar welke biologische processen in stand gehouden moeten worden om fysieke aftakeling tegen te gaan. Deze discipline beargumenteert dat er veel verschillende biologische processen invloed hebben op ouderdom, waar zowel verandering van levensstijl als medische interventie mogelijk. De verandering van levensstijl, vooral op gebied van lichamelijke activiteit en dieet, is belangrijk om het ouderdomsgerelateerde aftakeling te voorkomen. Ook zijn medische interventies waarbij ingegrepen wordt op ouderdomsprocessen en waar de eindproducten van deze processen worden weggehaald veelbelovend.

De cognitieve en neurobiologische psychologie (CNP) zoekt manieren om neurologische en daaruit volgende cognitieve aftakeling te bestrijden. Neurologische processen die natuurlijk met ouderdom opkomen zijn hierbij van belang, met name de ophoping van eiwitten en peptiden. Deze discipline sluit aan bij de biologie en stelt een verandering in de individuele levensstijl, met name op het gebied van dieet en fysieke en mentale activiteit, aftakeling tegen kan gaan.

De sociale psychologie onderzoekt welke sociale aspecten bijdragen aan een tevreden reflectie op het leven. Een uitgebreid sociaal netwerk blijkt van belang voor deze tevreden reflectie. Door verschillende beperkingen die ouderdom brengt wordt de sociale kring van ouderen kleiner, waardoor zij in een sociaal isolement terecht kunnen komen. Dit sociale isolement gaat gepaard met stress en eenzaamheid, waardoor een negatieve spiraal ontstaat voor zowel mentale- als fysieke gezondheid. Deze effecten van een sociaal isolement staan het verlengen van een volwaardig leven in de weg.

Vanuit de filosofie blijkt dat de mogelijkheid tot relaties een grote invloed heeft op de wenselijkheid van een gesimuleerde wereld. In de vergelijking van San Junipero met de *experience machine* blijkt dat de mogelijkheid om relaties met anderen aan te gaan een positieve intuïtie over een gesimuleerde wereld kan creëren. Hieruit wordt geconcludeerd dat de mogelijkheid tot relaties cruciaal is wanneer gekeken wordt naar het verlengen van het volwaardig menselijk leven. Hiernaast blijkt dat het verlengen van het menselijk leven op een gesimuleerde manier alsnog wenselijk kan worden gevonden, en dat het aangaan van relaties zich dus niet per definitie in de fysieke wereld hoeft te bevinden.

2. Bestaande *common ground*

De verschillende disciplines hebben op een aantal manieren al *common ground*. Zij zijn het hier met elkaar eens op het gebied van aannames, inzichten, theorieën of concepten. In dit geval is er dus sprake van *common ground* die al bestaat. Filosofie en sociale psychologie beargumenteren beiden voor het belang van (de mogelijkheid tot) sociale relaties voor het verlengen van het volwaardige leven. Deze overeenkomst kan zowel gevonden worden op het gebied van aannames als inzichten. Ten eerste is de keuze om het verlengen van het leven in sociale relaties te zoeken een disciplinaire aanname. De keuze om voorafgaand aan het onderzoek een bepaald verschijnsel te kiezen is namelijk een aanname over welk onderzoeksgebied waardevol is en de aandacht verdient. Ten tweede beargumenteren beide disciplines voor sociale relaties aan de hand van literatuur. Op deze manier is het belang van sociale relaties voor het verlengen van een volwaardig leven ook een gedeeld inzicht. In dit opzicht is er dus al gevonden *common ground* tussen deze twee disciplines op meerdere niveaus.

Uit inzichten van beide disciplines blijkt dat het belang van sociale relaties voor het volwaardige leven groot is. De epistemologie hoe zij bij dit inzicht terecht komen verschilt per discipline, waardoor het kan het lijken alsof er een conflict is tussen de argumentatie waarom sociale relaties zo belangrijk zijn. Immers stelt

filosofie dat dit een objectief gegeven is, aan de hand van een universele intuïtie, maar stelt sociale psychologie dat dit voortkomt uit het subjectief welzijn. Maar de sociale psychologie beargumenteert dat ondanks dat een tevreden reflectie op het leven per individu verschilt, sociale relaties altijd een positieve invloed hebben op het subjectief welzijn. Dit inzicht komt door verschillend disciplinair onderzoek tot stand, maar is wel iets waar de disciplines het over eens zijn en waar zij *common ground* hebben.

Tussen biologie en CNP kan ook *common ground* gevonden worden. Deze disciplines delen zowel aannames en concepten als inzichten. De overeenkomsten zijn te vinden op het gebied van het belang van fysieke gezondheid. Binnen de biologie wordt hierbij aandacht besteed aan aftakeling van allerlei fysieke cellulaire processen in het lichaam bij ouderdom. CNP richt zich hier ook op, alleen ligt de focus hierbij op de effecten van de aftakeling van deze processen op de hersenen. Onderliggend aan deze bevindingen delen de disciplines de aanname dat fysieke gezondheid belangrijk is voor het verlengen van het volwaardige leven. Daarnaast is er *common ground* op het gebied van concepten te vinden. Beide disciplines werken namelijk met vergelijkbare concepten zoals cellen, weefsels en eiwitaggregaten. De antwoorden die de disciplines geven op de hoofdvraag komen grotendeels overeen, en daarmee de inzichten van beide disciplines. Uit beide inzichten blijkt dat levensstijl een belangrijke mediator is

voor een langer fysiek gezond leven. Daarbij geven beide disciplines aan dat therapieën waarbij biomedisch ingegrepen wordt op ouderdomsprocessen een mogelijkheid bieden om de fysieke aftakeling te verminderen.

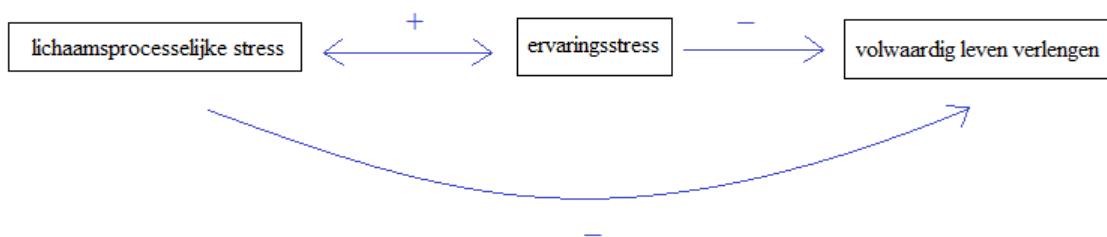
3. *Common ground* creëren op het gebied van stress

Waar geen *common ground* gevonden kan worden, zullen de disciplinaire conflicten opgelost moeten worden door tussen conflicterende concepten zelf *common ground* te creëren. Een concept wat in zowel sociale psychologie als CNP en biologie terugkomt is stress. Uit inzichten van alle drie de disciplines komt naar voren dat langdurige of overmatige stress een negatieve invloed heeft op het volwaardige leven. De manier waarop er naar stress gekeken wordt, verschilt per discipline. Om tot een concept van stress te komen die alomvattend is voor de manier waarop de verschillende manier disciplines deze gebruiken, wordt Repko's techniek organisatie gebruikt (Repko & Szostak, 2008). Deze integratietechniek interpreteren wij als een manier om de onderliggende causale verbanden van fenomenen of concepten te laten zien. We gebruiken deze techniek om te illustreren dat hoewel stress op verschillende manieren uitgelegd wordt in de disciplinaire hoofdstukken, zij een onderling verband met elkaar hebben. Zij zijn niet tegenstrijdig, maar belichten elk een ander gedeelte van een groter geheel.

Sociale psychologie noemt stress als een subjectieve ervaring die invloed heeft op het welzijn, in ons model wordt dit ‘ervaringsstress’ genoemd (zie Figuur 9. De causale werking van stress). Het woord subjectief wordt bij sociale psychologie genoemd, maar heeft in elke discipline een andere betekenis. Wanneer we buiten de context van sociale psychologie over het woord subjectief spreken, doelen we op de ervaringswereld van een persoon, die bij iedereen verschillend is. CNP en biologie noemen stress beiden als een factor die een negatieve invloed heeft op bepaalde lichamelijke processen. In ons model noemen wij dit ‘lichaamsprocesselijke stress’, omdat de focus ligt op de schade die processen die in gang gezet worden door stress kunnen aanrichten. CNP en sociale psychologie omschrijven onder andere welke effecten stresshormonen als cortisol kunnen hebben op het functioneren en de gezondheid van het lichaam en de hersenen. Een andere vorm van stress die zowel door biologie als CNP aangehaald wordt is oxidatieve stress. Dit is een vorm van cellulaire stress die wordt gekenmerkt door een hoge hoeveelheid ROS in cellen, waardoor celschade optreedt. Ondanks dat de overmatige productie van stresshormonen en oxidatieve stress verschillende fenomenen zijn, vallen zij in ons model samen onder ‘lichaamsprocesselijke stress’.

Omstandigheden die stress veroorzaken zorgen voor lichaamsprocesselijke stress in de vorm van stresshormonen. Alleen door de aanwezigheid van lichamelijke stress kan vervolgens stress subjectief worden ervaren. Hiernaast wordt vanuit de sociale psychologie getoond dat de subjectieve ervaring van stress de fysieke gezondheid kan beïnvloeden. Het verband tussen lichaamsprocesselijke stress en ervaringsstress is daarom wederzijds (zie Figuur 9: De causale werking van stress). Ervaringsstress kan vervolgens volgens de sociale psychologie rechtstreeks een negatieve invloed hebben op het volwaardige leven. Lichaamsprocesselijke stress kan via ervaringsstress een negatieve impact hebben op het volwaardige leven, maar kan hier volgens CNP en biologie op zichzelf ook voor zorgen. Zowel een overmaat aan stresshormonen als oxidatieve stress zorgen namelijk op zichzelf voor een slechtere gezondheid, wat volgens beide disciplines een belangrijke factor is die het volwaardig leven vormt.

Deze integratie leidt tot een nieuwe definitie van stress, op basis van de causale verbanden tussen de verschillende disciplinaire inzichten: ‘de wisselwerking tussen lichaamsprocesselijke stress en ervaringsstress, die op zichzelf en met wisselwerking een negatief effect hebben op het volwaardig leven’. Deze nieuwe definitie is completer dan de afzonderlijke disciplinaire inzichten, omdat



Figuur 9. De causale werking van stress. Deze nieuwe definitie van stress geeft de onderlinge causale verbanden van stress weer.

alle drie de disciplines in deze nieuwe definitie worden meegenomen. Deze definitie laat zien dat stress zich op zowel lichamelijk niveau als op het niveau van ervaringen kan afspelen. Door met deze definitie te werken, beargumenteren we tegen het idee dat de fysieke processen van stress en de ervaring van stress los van elkaar bekeken kunnen worden en dat zij twee losstaande aspecten zijn, terwijl zij in feite altijd wisselwerking hebben.

4. Common ground creëren op het gebied van een volwaardig leven

Naast het conflict over de verschillende aspecten van stress, vindt er een conflict plaats tussen de disciplines over wat een volwaardig leven is. Dit conflict wordt veroorzaakt door verschillende disciplinele aannames. Volwaardig wordt aan het begin van de inleiding gedefinieerd als ‘een belangrijk dan niet onmisbaar element van het leven, dat in gevaar komt bij ouderdom en verlengd moet worden’. De invulling van dit concept verschilt per discipline. Biologie omschrijft volwaardig als een hoge kwaliteit van het leven die veroorzaakt wordt door fysieke gezondheid. CNP ziet volwaardig als het behouden van het cognitieve en neurologische vermogen. Sociale psychologie omschrijft volwaardig als een tevreden reflectie op het leven. Filosofie stelt dat de mogelijkheid om relaties met anderen aan te gaan aanwezig moet zijn in het volwaardig

leven. Er is hier een scherpe scheidingslijn tussen aan de ene kant de subjectieve ervaringen van een mens die invloed hebben op de volwaardigheid van het leven, en aan de andere kant de lichamelijke processen die hier invloed op hebben. Om dit conflict op te lossen zullen twee technieken van Repko & Szostak (2008) gebruikt worden, namelijk ‘extensie’ en ‘organisatie’.

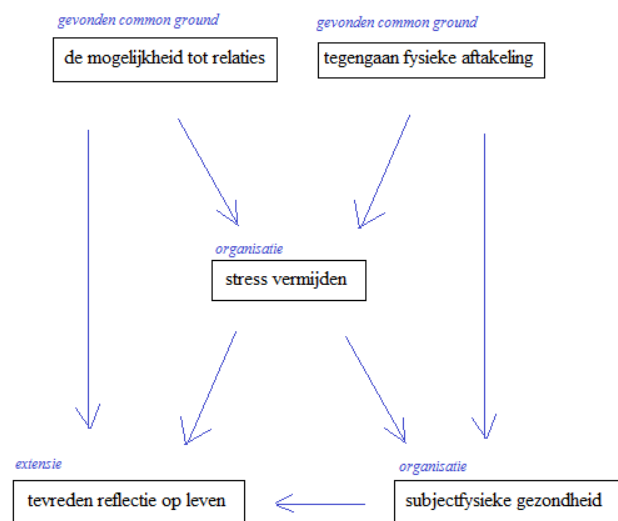
Allereerst wordt de aanname vanuit sociale psychologie dat een volwaardig leven een tevreden reflectie op het leven is door middel van de techniek ‘extensie’ van Repko & Szostak (2008) groter gemaakt, waardoor de andere disciplinele inzichten hier binnen vallen. Hier wordt extensie geïnterpreteerd als het conceptueel groter maken van een disciplinele inzicht, waardoor andere disciplinele inzichten hier ook binnen vallen, wat resulteert in een interdisciplineel geheel. We hebben immers eerder een nieuwe definitie van stress gemaakt die genuanceerder en completer is dan de disciplinele concepten hiervan. Het nieuwe concept van stress is een wisselwerking van zowel ervarings- als lichaamsprocesselijke stress. Sociale psychologie stelde dat (onder andere) het vermijden van stress zorgt voor een tevreden reflectie op het leven. Logischerwijs zal het vermijden van de bovenstaande gecreëerde definitie van stress hier dan ook voor zorgen. Op deze manier is de aanname van sociale psychologie *extended* waardoor het interdisciplinele concept van stress hierin geïntegreerd is.

De disciplines focussen ofwel op de fysieke processen die een volwaardig leven vormen, of juist op de subjectieve ervaringen die hier invloed op hebben. Dit is in lijn met de klassieke scheiding tussen lichaam en geest of mentaal en fysiek, die dualisme wordt genoemd. Sinds het werk van filosoof en wiskundige Descartes (1641) is dit een scheiding die in veel disciplines gebruikt wordt en is het mogelijk dat sommige van onze disciplines hierdoor beïnvloedt worden, waardoor zij impliciet dan wel expliciet van deze scheiding uitgaan.

Bij de organisatie van stress blijkt dat deze scheidingslijn tussen fysieke processen en de subjectieve ervaring niet op gaat en dat er een veel genuanceerder beeld gevormd kan worden met de disciplinaire inzichten. Ditzelfde geldt voor het concept van een volwaardig leven. We zien hier dat wanneer deze inzichten samengevoegd worden, zij een veel genuanceerder beeld geven van wat een volwaardig leven is geven dan op zichzelf. Om het conflict van de scheidingslijn tussen het subjectieve en het fysieke op te lossen, introduceren wij de nieuwe term: ‘subjectfysieke gezondheid’. Met deze term proberen we aan te geven dat de ervaringen van een mens zich niet op een compleet ander niveau afspelen dan de fysieke processen van het lichaam. Het is niet zo dat de subjectieve ervaringen en de fysieke gezondheid van een mens beiden invloed hebben op een volwaardig leven: het is juist dat deze twee niet los van elkaar gezien kunnen worden. Het woord ‘subjectfysiek’ laat zien dat zij aan elkaar vast

zitten en dat je de een niet zonder de ander kunt bekijken. Hiermee gaan wij in tegen het dualisme op het gebied van een volwaardig leven verlengen. Wanneer het volwaardig leven verlengt moet worden, zal je naar subjectfysieke gezondheid moeten kijken, en niet een van de twee.

5. Interdisciplinaire integratie



Figuur 10. Subjectfysieke gezondheid. In dit figuur wordt het resultaat van de gevonden common grounds en opgeloste conflicten weergegeven. Deze zijn hier geïntegreerd door de onderlinge causale verbanden met pijlen aan te geven.

Om te laten zien hoe subjectfysieke gezondheid werkt met de rest van de interdisciplinaire gevonden *common ground* en concepten na het oplossen van conflicten, hebben we wat Repko en Szostak (2008) een ‘side to side’ integratie noemen gebruikt. Deze integratietechniek brengt de verschillende antwoorden op de onderzoeksvraag op een causale manier in beeld (zie Figuur 10: Subjectfysieke gezondheid). We hebben door

middel van deze integratietechniek de nieuwe concepten en *common grounds* onderling in kaart gebracht, om te laten zien dat zij niet lijnrecht tegenover elkaar staan, maar juist met elkaar in verband staan. Door het samenvoegen van de verschillende betekenissen van het woord ‘volwaardig’ ontstaat een nieuwe betekenis. Het antwoord op hoe een volwaardig leven verlengd kan worden, is door subjectfysieke gezondheid te verlengen.

6. *More Comprehensive Understanding*: het volwaardig leven verlengen door subjectfysieke gezondheid

De relevante disciplines beargumenteren ieder voor een ander concept of theorie die een belangrijke invloed hebben op het verlengen van het volwaardig menselijk leven. Biologie stelt dat fysieke gezondheid moet worden verlengd door middel van het aanpassen van levensstijl of biomedisch ingrijpen. Cognitieve neurobiologische psychologie benadrukt het belang van cognitieve aftakeling tegengaan. Sociale psychologie stelt dat het ontbreken van sociale relaties voor eenzaamheid en een ontevreden reflectie op het leven zorgt. Filosofie beargumenteerd op basis van de gevonden positieve intuïtie over een fictief verlengd leven dat de mogelijkheid om relaties aan te gaan erg belangrijk is voor dit vraagstuk.

Tussen deze disciplines ontstaat onmiddellijk een *common ground*. Sociale psychologie en filosofie benadrukken beiden

het belang van de mogelijkheid tot relaties en biologie en CNP beargumenteren beiden voor het tegengaan van fysieke aftakeling. De scheidslijn tussen deze bevindingen blijkt niet zo streng te zijn als volgens het belangrijke en invloedrijke idee van dualiteit wel zo is. Om deze non-dualiteit te illustreren introduceren we de nieuwe term ‘subjectfysieke’ gezondheid: de subjectieve- en fysieke gezondheid zijn niet los van elkaar te zien, maar beiden hebben constant interactie met elkaar. Daarnaast is de definitie van stress zo georganiseerd dat zowel de ervaringsstress van sociale psychologie als de lichaamsprocesselijke stress van biologie en CNP er onderdeel van de nieuwe definitie van stress zijn.

Om met behulp van verschillende disciplinaire inzichten tot één antwoord op de onderzoeksvraag te komen creëren we met met behulp van Repko en Szostaks (2008) techniek extensie een interdisciplinaire definitie van volwaardig: de tevreden reflectie op het leven. Dit kan niet door te focussen op slechts één aspect van het menselijk leven, zoals lichamelijke processen, cognitieve gezondheid of de ervaring van sociale relaties. De *More Comprehensive Understanding* geeft aandacht aan al deze processen en laat tegelijkertijd zien wat de onderliggende verbanden zijn. De mogelijkheid tot relaties draagt direct bij aan de tevreden reflectie, maar tegelijk helpt het om stress te vermijden. Een andere manier om stress te vermijden is het tegengaan van fysieke aftakeling, wat op haar beurt weer een directe positieve invloed heeft op de

subjectfysieke gezondheid van een individu. De subjectfysieke gezondheid wordt ook door het vermijden van stress verbeterd, wat betekent dat fysieke aftakeling bestrijden zowel direct als indirect belangrijk is voor het behouden van de subjectieve gezondheid. Het vermijden van stress heeft bovendien een directe positieve invloed op de tevreden reflectie van het leven, net als het in stand houden van de subjectieve gezondheid. Het volwaardig verlengen van het menselijk leven heeft geen eenzijdige oplossing: er zijn veel manieren om dit te realiseren, zowel individueel als in interactie met anderen. Het vermijden van zowel fysieke als ervaren stress, het in stand houden van de subjectfysieke gezondheid en het onderhouden van sociale relaties spelen allemaal een rol en beïnvloeden niet alleen de reflectie op het leven, maar ook elkaar.

DISCUSSIE

Zoals in de verschillende disciplinaire hoofdstukken genoemd is elk onderzoek qua methodes en theorieën niet volledig. Bij filosofie wordt bijvoorbeeld de focus op sociale relaties gelegd en is geen verder onderzoek gedaan naar bijvoorbeeld autonomie. Dit is een concept dat vermoedelijk vanuit deze discipline een grote invloed heeft op het volwaardig leven. In de onderzoeken van biologie en CNP wordt juist de fysieke potentie van de mens besproken, wat een grote rol speelt op het gebied van autonomie. De disciplinaire tekortkomingen van biologie en CNP, namelijk dat deze onderzoeken grotendeels over individuele fysieke processen gaan, worden op haar beurt weer opgepakt door de focus op relaties met anderen in sociale psychologie en filosofie. Zo worden veel van de zwakke punten op disciplinair niveau genuanceerd door het interdisciplinaire onderzoeksproces, wat de waarde van een interdisciplinair onderzoek aantoont bij een complex vraagstuk als het verlengen van het volwaardige menselijk leven.

Niet alle tekortkomingen van de disciplinaire onderzoeken zijn op te lossen door een interdisciplinair onderzoek. Waar de disciplines zelf grotendeels in staat zijn een directe actiehORIZON te schetsen voor het verlengen van het volwaardige leven, is de interdisciplinaire integratie vrij abstract. Modellen die invloeden van verschillende (in sommige gevallen nieuwe) concepten op het

volwaardig leven weergeven zijn alomvattender en completer dan disciplinaire inzichten. Zij bieden echter geen direct advies voor de lezer wat diegene kan doen om het volwaardig leven te verlengen. Het integratiemodel en concepten zoals subjectfysieke gezondheid, ervaringsstress en lichaamsprocesselijke stress stellen wij daarom op als handvaten om mee verder te kunnen werken. In veel disciplines wordt nog gewerkt met een distinctie tussen lichaam en geest, in plaats van dat deze samen bekeken worden. Zo werkt de medische wereld vaak nog met een Descartiaanse distinctie tussen lichaam en geest, wat tot minder complete resultaten kan leiden dan wanneer deze scheiding niet gehanteerd wordt. Immers beargumenteren wij in dit onderzoek dat deze distinctie onterecht is en dat beiden elkaar constant beïnvloeden en niet los van elkaar gezien kunnen worden.

Een van de grootste voordelen van dit onderzoek en de interdisciplinariteit ervan is de verscheidenheid van methodes die gebruikt worden. Waar disciplinaire onderzoeken vaak beperkt zijn tot de door de discipline geaccepteerde onderzoeksmethoden, wordt dit probleem geëlimineerd wanneer meerdere disciplines samenwerken. In dit onderzoek zijn case studies, empirisch onderzoek en literatuuronderzoek gebruikt, wat ervoor zorgt dat er een completer beeld gevormd kan worden door het probleem van meerdere kanten te bekijken. Dit heeft in de integratie geleid tot een conclusie die verder reikt dan de disciplinaire hoofdstukken op zich hadden kunnen doen. Daarnaast heeft het werken met verschillende

onderzoeksmethoden als voordeel dat wanneer verschillende disciplines onafhankelijk van elkaar hetzelfde verschijnsel als problematisch noemen, zoals in dit onderzoek bij stress het geval is, er veel bewijs aanwezig is voor deze theorie. Al worden er over verschillende vormen van stress gesproken tussen de disciplines, het feit dat dit onafhankelijk van elkaar meerdere keren gevonden wordt toont aan dat het een belangrijke factor is. Door in de integratie de verschillende vormen van stress en de onderliggende relaties in kaart te brengen is een completer beeld van stress gecreëerd dan de disciplines los van elkaar in staat waren te creëren.

Het verlengen van het volwaardige leven is een extreem complex en breed vraagstuk. Wij claimen niet met dit onderzoek het complete concept van het volwaardig leven en hoe deze verlengd kan worden in kaart te hebben gebracht, of het antwoord gevonden te hebben op het eeuwige leven. Er spelen nog talloze andere factoren mee, zij het direct of indirect. Factoren zoals sociaaleconomische status, gender en omgeving zijn niet uitvoerig behandeld in dit onderzoek, terwijl er een grote kans bestaat dat deze en vele andere factoren ook grote invloed hebben op het verlengen van het volwaardig menselijk leven. Dit is iets wat in vervolgonderzoek naar dit vraagstuk interessant is om te bekijken. Een volledig dan wel praktisch perspectief bereiken is dit onderzoek niet gelukt, maar dit was geen realistisch doel of verwachting voorafgaand aan het proces. Wat we wel hebben bereikt

in dit onderzoek is het creëren van een interdisciplinair concept, wat bruikbaar is in verder onderzoek naar dit onderwerp. Door te breken met de lichaam-geest distinctie en te focussen op subjectfysieke gezondheid is het mogelijk om op een meer holistische manier naar gezondheid te kijken. Naast de handvaten die we voor vervolgonderzoek opstellen, zijn in de disciplinaire hoofdstukken een groot aantal perspectieven te vinden voor het individu die haar leven volwaardig wil verlengen. Op het gebied van voeding, levensstijl, sociale relaties en eventueel zelfs medicatie noemen de disciplines mogelijke acties en diens invloed op de subjectfysieke gezondheid en volwaardigheid van het leven. Om de vergrijzing aangenamer te maken voor de bevolking zijn dit een paar praktische inzichten, maar om het vraagstuk op te lossen zal er nog meer onderzoek nodig zijn vanuit meerdere disciplines.

Literatuurlijst

Inleiding

Adelaar, G. (2017). *De onverbeterlijke mens: reflecties op medicalisering*. Utrecht, Nederland: Klement Uitgeverij.

Beard, R. L. (2018). *Gale Researcher Guide for: Death and Dying*. Farmington Hills, Verenigde Staten: Gale, Cengage Learning.

Repko, A. F. & Szostak, R. (2017). *Interdisciplinary Research: Process and Theory* (3e ed.). Los Angeles, Verenigde Staten: Sage.

Sitanala, S. (2018, Maart 19). We Leven Steeds Langer, Maar Willen We Dit Wel? Geraadpleegd van: <https://www.metronieuws.nl/in-het-nieuws/het-gesprek/2018/03/we-leven-steeds-langer-maar-willen-we-dat-wel>

Veerman, E. (2015, Mei 21). De Populariteit van Onsterfelijkheid. Geraadpleegd van: <https://www.vpro.nl/programmas/de-volmaakte-mens/artikelen/achtergrond/testuitslag2.html>

Gezonder Ouder Worden door Ingrijpen op Biologische

Hallmarks van Veroudering

Anderson R.M., Weindruch R. (2012). The caloric restriction paradigm: implications for healthy human aging. *Am. J. Hum. Biol.* 24:101–106.

Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*, 103(2), e29-e46.

Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., & Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*, 61(6), 1315-1322.

- Brown, G. C. (2015). Living too long. *EMBO reports*, *16*(2), 137-141.
- Calabrese, V., Cornelius, C., Cuzzocrea, S., Iavicoli, I., Rizzarelli, E., & Calabrese, E. J. (2011). Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Molecular aspects of medicine*, *32*(4-6), 279-304.
- McNally, James W. (2009). *Encyclopedia of the Life Course and Human Development* (vol.3 ed.). USA: Macmillan Reference. P. 317.
- Cawthon, R. M., Smith, K. R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., & Kerber, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*, *361*(9355), 393-395.
- Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD (October 2004). "Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects". *The Journal of the Association of Physicians of India*. *52*: 794–804
- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M., & de Cabo, R. (2018). A time to fast. *Science*, *362*(6416), 770-775.
- Efeyan, A., Comb, W. C., & Sabatini, D. M. (2015). Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, *517*(7534), 302-310.
- Fabian, D., & Flatt, T. (2011). The evolution of aging. *Nature Education Knowledge*, *3*(3), 1-10.
- Fisher, R. A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford, UK: Clarendon Press.
- Fontana, L., Partridge, L. & Longo, V. D. (2010) Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* *328*, 321–326.
- Forbes, A. A., & Krimmel, B. A. (2010). Evolution is change in the inherited traits of a population through successive generations. *Nat. Educ. Knowl*, *1*(6).
- Gaiimo, S., & Traulsen, A. (2019). Generation time measures the trade-off between survival and reproduction in a life cycle. *The American Naturalist*, *194*(2).

- Haldane, J. B. S. (1941). *New Paths in Genetics*. London, UK: Allen & Unwin.
- Harman, D. (2009). Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology*, *10*(6), 773.
- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., ... & Pahor, M. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *nature*, *460*(7253), 392.
- Johnson, A. A., Shokhirev, M. N., & Shoshitaishvili, B. (2019). Revamping the Evolutionary Theories of Aging. *Ageing research reviews*, 100947.
- Kirkwood, T. B. (1977). Evolution of ageing. *Nature*, *270*(5635), 301.
- Kirkwood, T. B. (2002). Evolution of ageing. *Mechanisms of ageing and development*, *123*(7), 737-745.
- Koga, H., Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2011). Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing research reviews*, *10*(2), 205-215.
- Labbadia, J., & Morimoto, R. I. (2015). The biology of proteostasis in aging and disease. *Annual review of biochemistry*, *84*, 435-464.
- Li, Y., Pan, A., Wang, D. D., Liu, X., Dhana, K., Franco, O. H., ... & Hu, F. B. (2018). Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*, *138*(4), 345-355.
- Longo, Valter D., and Luigi Fontana. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences* *31.2* (2010): 89-98.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, *153*(6), 1194-1217.
- Mahmoudi, S., Xu, L., & Brunet, A. (2019). Turning back time with emerging rejuvenation strategies. *Nature cell biology*, *21*(1), 32-43.

- Matjusaitis, M., Chin, G., Sarnoski, E. A., & Stolzing, A. (2016). Biomarkers to identify and isolate senescent cells. *Ageing research reviews*, 29, 1-12.
- Medawar, P. B. (1946) *Old age and natural death*. London, UK: Modern Quarterly 1
- Medawar, P. B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*. London, UK: H. K. Lewis.
- Moskalev, A. A., Shaposhnikov, M. V., Plyusnina, E. N., Zhavoronkov, A., Budovsky, A., Yanai, H., & Fraifeld, V. E. (2013). The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing research reviews*, 12(2), 661-684.
- Olovnikov, A. M. (1996). Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Experimental gerontology*, 31(4), 443-448.
- Palmer, A. K., Tchkonina, T., LeBrasseur, N. K., Chini, E. N., Xu, M., & Kirkland, J. L. (2015). Cellular senescence in type 2 diabetes: a therapeutic opportunity. *Diabetes*, 64(7), 2289-2298.
- Pesce, V., Cormio, A., Fracasso, F., Vecchiet, J., Felzani, G., Lezza, A. M., ... & Gadaleta, M. N. (2001). Age-related mitochondrial genotypic and phenotypic alterations in human skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(11), 1223-1233.
- Rebelo-Marques, A., De Sousa Lages, A., Andrade, R., Ribeiro, C. F., Mota-Pinto, A., Carrilho, F., & Espregueira-Mendes, J. (2018). Aging hallmarks: the benefits of physical exercise. *Frontiers in endocrinology*, 9, 258.
- Riera, C. E., & Dillin, A. (2015). Tipping the metabolic scales towards increased longevity in mammals. *Nature cell biology*, 17(3), 196-203.
- Rodriguez-Rodero, S., Fernández-Morera, J. L., Menéndez-Torre, E., Calvanese, V., Fernández, A. F., & Fraga, M. F. (2011). Aging genetics and aging. *Aging and disease*, 2(3), 186.
- Roos, C. M., Zhang, B., Palmer, A. K., Ogrodnik, M. B., Pirtskhalava, T., Thalji, N. M., ... & Zhu, Y. (2016). Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging cell*, 15(5), 973-977.

- Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., ... & Gower, B. A. (2010). Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(7_supplement_1), s1-s66.
- Scudellari, M. (2016). How iPS cells changed the world. *Nature News*, *534*(7607), 310.
- Shammas, M. A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, *14*(1), 28.
- Singh, P. P., Demmitt, B. A., Nath, R. D., & Brunet, A. (2019). The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell*, *177*(1), 200-220.
- Theodosius Dobzhansky (2013) "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution," *The American Biology Teacher*, *75*(2), 87-91.
- Van Deursen, J. M. (2014). The role of senescent cells in ageing. *Nature*, *509*(7501), 439.
- Velarde, M. C., & Demaria, M. (2016). Targeting senescent cells: possible implications for delaying skin aging: a mini-review. *Gerontology*, *62*(5), 513-518.
- Walters, M. S., De Bishnu, P., Salit, J., Buro-Auriemma, L. J., Wilson, T., Rogalski, A. M., ... & Harvey, B. G. (2014). Smoking accelerates aging of the small airway epithelium. *Respiratory research*, *15*(1), 94.
- Weismann, A., (1891) *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, 1, Oxford, UK: Clarendon Press.
- Wiegant, F., (2018). Genen & gezondheid – College 5 – veroudering - deel 1 [powerpoint]. Geraadpleegd van https://uu.blackboard.com/bbcswebdav/pid-2886270-dt-content-rid-15864801_2/courses/BETA-2017-4-B-B1GENG16-V/College%205_Veroudering-deel1.pdf
- Zhang, H., Ryu, D., Wu, Y., Gariani, K., Wang, X., Luan, P., ... & Schoonjans, K. (2016). NAD⁺ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science*, *352*(6292), 1436-1443.

Zhu, Y., Tchkonina, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., ... & O'Hara, S. P. (2015). The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging cell*, *14*(4), 644-658.

Cognitieve en Neurobiologische Psychologie: Gezond Ouder Worden

Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008).

Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews*, *3*, 1-95.

Ashburner, J., Csernansky, J. G., Davatzikos, C., Fox, N. C., Frisoni, G. B., & Thompson, P. M. (2003). Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains. *The Lancet Neurology*, *2*(2), 79-88.

Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., ... & Willis, S. L. (2002).

Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, *288*(18), 2271-2281.

Beason-Held, L. L., Kraut, M. A., Resnick, S. M. (2008). II. Temporal patterns of longitudinal change in aging brain function. *Neurobiology of Aging*, *29*, 497-513.

Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., & Wang, Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, *9*, 204-218.

Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, *132*, 1323-1338.

Brown, L. A., Riby, L. M., & Reay, J. L. (2009). Supplementing Cognitive Aging: A Selective Review of the Effects of Ginkgo Biloba and a Number of Everyday Nutritional Substances. *Experimental Aging Research*, *36*(1), 105-122.

- Buckner, R. L. (2004). Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. *Neuron*, *44*, 195-208.
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, *46*, 462-473.
- Colle, M.-A., Hauw, J.-J., Crespeau, F., Uchihara, T., Akiyama, H., ... & Duykaerts, C. (2000). Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behaviour. *Neurobiology of Aging*, *21*, 695-704.
- Cotman, C. W., Head, E., Muggenburg, B. A., Zicker, S., & Milgram, N. W. (2002). Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging*, *23*, 809-818.
- Dai, J., Buijs, R., & Swaab, D. (2004). Glucocorticoid hormone (cortisol) affects axonal transport in human cortex neurons but shows resistance in Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, *143*, 606-610.
- Daviglus, M. L., Bell, C. C., Berrettini, W., Bowen, P. E., Connolly Jr., E. S., ... & Trevisan, M. (2010). National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer Disease* and Cognitive Decline. *Annals of Internal Medicine*, *153*(3), 176-181.
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., ... & Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, *92*, 136-152.
- Dishman, R. K., Berthoud, H.-R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, R., ... & Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of Exercise. *Obesity*, *14*, 345-356.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., ... & Kramer, A. F. (2009). Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus*, *19*, 1030-1039.

- Farr, S. A., Poon, H. F., Dogrukol-Ak, D., Drake, J., Banks, W. A., ... & Morley, J. E. (2003). The antioxidants α -lipoic acid and *N*-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *Journal of Neurochemistry*, *84*, 1173-1183.
- Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., & Rossor, M. N. (1999). Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology*, *52*(8), 1687-1689.
- Fox, N. C., & Scott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet*, *363*, 392-394.
- Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *The Lancet*, *355*, 1315-1319.
- Garcia-Segura, L. M., Azcoitia, I., & DonCarlos, L. L. (2001). Neuroprotection by estradiol. *Progress in Neurobiology*, *63*, 29-60.
- Gates, N., & Valenzuela, M. (2010). Cognitive Exercise and Its Role in Cognitive Function in Older Adults. *Current Psychiatry Report*, *12*, 20-27.
- Gearing, M., Tigges, J., Mori, H., & Mirra, S. S. (1997). B-Amyloid ($A\beta$) Deposition in the Brains of Aged Orangutans. *Neurobiology of Aging*, *18*(2), 139-146.
- Greenwood, P. M. (2007). Functional Plasticity in Cognitive Aging: Review and Hypothesis. *Neuropsychology*, *21*(6), 657-673.
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*, 109-117.
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., ... & Hyman, B. T. (1997). Neuronal Loss Correlates with but Exceeds Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, *41*, 17-24.

- Gordon, M. N., King, D. L., Diamond, D. M., Jantzen, P. T., Boyett, K. V., ... & Arendash, G. W. (2001). Correlation between cognitive deficits and A β deposits in transgenic APP+PS1 mice. *Neurobiology of Aging*, *22*, 377-386.
- Grieve, S. M., Clark, C. R., Williams, L. M., Peduto, A. J., & Gordon, E. (2005). Preservation of Limbic and Paralimbic Structures in Aging. *Human Brain Mapping*, *25*, 391-401.
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, *28*(2), 226-235.
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, *297*, 353-356.
- Hugenschmidt, C. E., Pfeiffer, A. M., Kraft, R. A., Casanova, R., Deibler, A. R., ... & Leaurienti, P. J. (2007). Relating imaging indices of white matter integrity and volume in healthy older adults. *Cerebral Cortex*, *18*(2), 433-442.
- Ishiguro, K., Ohno, H., Arai, H., Yamaguchi, H., Urakami, K., ... & Imahori, K. (1999). Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *270*, 91-94.
- Issa, A. M., Rowe, W., Gauthier, S., & Meaney, M. J. (1990). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Aged, Cognitively Impaired and Cognitively Unimpaired Rats. *The Journal of Neuroscience*, *10*(10), 3247-3254.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., ... & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, *9*, 119-128.
- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., ... & Petersen, R. C. (2003). Neuropathology of Cognitively Normal Elderly. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *62*(11), 1087-1095.

- Lahiri, D. K. (2012). Brain Aging: Influence of Warly-Life Events on Late-Life Brain Disorders. In *Brain Aging and Therapeutic Interventions* (pp.67-78). Dordrecht, Nederland: Springer.
- Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*, 1-7.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., ... & Almeida, O. P. (2008). Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA*, *300*(9), 1027-1037.
- Løkkegaard, E., Pedersen, A. T., Laursen, P., Loft, I. P., Larsen, S., & Jørgensen, T. (2002). The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance. Analysis based on a Danish cohort study. *Maturitas*, *42*, 209-218.
- Lu, T., Pan, Y., Kao, S.-Y., Li, C., Kohane, I., Chan, J., & Yankner, B. A. (2004). Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, *429*, 883-891.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., ... & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, *1*(1), 69-73.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 434-445.
- Mahncke, H. W., Connor, B. B., Appelman, J., Ahsanuddin, O. N., Hardy, J. L. (2006). Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study. *PNAS*, *102*(33), 12523-12528.
- Maki, P. M., Zonderman, A. B., & Resnick, S. M. (2001). Enhanced Verbal Memory in Nondemented Elderly Women Receiving Hormone-Replacement Therapy. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 227-233.

- Masters, C. L., Cappai, R., Barnham, K. J., & Villemagne, V. L. (2006). Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *Journal of Neurochemistry*, *97*, 1700-1725.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., ... & Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*, 32-37.
- Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2009). Promising Strategies for the Prevention of Dementia. *Archives of Neurology*, *66*(10), 1210-1215.
- Mitchell, K. J., & Johnson, M. K. (2009). Source Monitoring 15 Years Later: What Have We Learned From fMRI About the Neural Mechanisms of Source Memory? *Psychological Bulletin*, *135*(4), 638-377.
- Mohanty, J. G., Nagababu, E., & Rifkind, J. M. (2014). Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1-6.
- Montezano, A. C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A. M., & Touyz, R. M. (2015). Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Canadian Journal of Cardiology*, *31*, 631-641.
- Morcom, A. M., Li, J., & Rugg, M. D. (2007). Age Effects on the Neural Correlates of Episodic Retrieval: Increased Cortical Recruitment with Matched Performance. *Cerebral Cortex*, *17*, 2491-2506.
- Morley, J. E., Kaiser, F. E., Perry III, H. M., Patrick, P., Morley, P. M. K., ... & Garry, P. J. (1997). Longitudinal Changes in Testosterone, Luteinizing Hormone, and Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Older Men. *Metabolism*, *46*(4), 410-413.
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., & Wilson, R. S. (2002). Vitamin E and Cognitive Decline in Older Persons. *Archives of Neurology*, *52*, 1125-1132.

- Näslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K. L., Davies, P., Greengard, P. & Buxbaum, J. D. (2000). Correlation Between Elevated Levels of Amyloid β -Peptide in the Brain and Cognitive Decline. *JAMA*, 283, 1571-1577.
- Navarro, A., Gómez, C., Sánchez-Pino, M.-J., González, H., Báñez, M. J., Boveris, A. D., & Boveris, A. (2005). Vitamin E at high doses improves survival, neurological performance and brain mitochondrial function in aging male mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289, R1392-R1299.
- Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult Age Differences in Memory Performance: Tests of an Associative Deficit Hypothesis. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory, and Cognition*, 26(5), 1170-1187.
- Nilsson, A., Tovar, J., Johansson, M., Radeborg, K., & Björck, I. (2013). A diet based on multiple functional concepts improves cognitive performance in healthy subjects. *Nutrition & Metabolism*, 10(49), 1-13.
- Oswald, W. D., Rupperecht, R., Gunzelmann, T., & Tritt, K. (1996). The SIMA-project: effects of 1 year cognitive and psychomotor training on cognitive abilities of the elderly. *Behavioural Brain Research*, 78, 67-72.
- Paxton, J. L., Barch, D. M., Racine, C. A., & Braver, T. S. (2008). Cognitive Control, Goal Maintenance, and Prefrontal Function in Healthy Aging. *Cerebral Cortex*, 18, 1010-1028.
- Perrig, W. J., Perrig, P., & Stähelin, H. B. (1997). The Relation Between Antioxidants and Memory Performance in the Old and Very Old. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 718-724.
- Plassman, B.L., Williams Jr., J. W., Burke, J. R., Holsinger, T., & Benjamin, S. (2010). Systematic Review: Factors Associated With Risk for and Possible Prevention of Cognitive Decline in Later Life. *Annals of Internal Medicine*, 153, 182-193.

- Prohovnik, I., Perl, D. P., Davis, K. L., Libow, L., Lesser, G., & Haroutunian, V. (2006). Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology*, *66*, 49-55.
- Ravaglia, G., Forti, P., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., Bianchin, M., & Dalmonte, E. (2008). Physical activity and dementia risk in the elderly findings from a prospective Italian study. *Neurology*, *70*, 1786-1794
- Raz, N., Lindernberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., ... & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*, 1676-1689.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. M. (2007). Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1097*, 84-93.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, *23*(8), 3295-3301.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human Neuroscience and the Aging Mind: A New Look at Old Problems. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *65B*(4), 405-415.
- Rockwood, K., & Middleton, L. (2007). Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimer's & Dementia*, *3*, S38-S44.
- Rosario, E. R., Chang, L., Head, E. H., Stanczyk, F. Z., & Pike, C. J. (2011). Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *32*, 604-613.
- Rosario, E. R., & Pike, C. J. (2008). Androgen regulation of β -amyloid protein and the risk of Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*, *57*, 444-453.

- Rosner, B., Cook, N. R., Daniels, S., & Falkner, B. (2013). Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors for High Blood Pressure. *Hypertension*, *62*, 247-254.
- Rusinek, H., De Santi, S., Frid, D., Tsui, W.-H., Tarshish, C. Y., Convit, A., & de Leon, M. J. (2003). Regional Brain Atrophy Rate Predicts Future Cognitive Decline: 6-Year Longitudinal MR Imaging Study of Normal Aging. *Radiology*, *229*(3), 691-696.
- Rypma, B., Eldreth, D. A., & Rebbelchi, D. (2007). Age-related Differences in Activation-Performance Relations in Delayed-Response Tasks: A Multiple Component Analysis. *Cortex*, *43*, 65-76.
- Savva, G. M., Wharton, W. B., Path, F. R. C., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Age, Neuropathology, and Dementia. *The New England Journal of Medicine*, *360*, 2302-2309.
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, *60*, 989-994.
- Schulze, E. T., Geary, E. K., Susmaras, T. M., Paliga, J. T., Maki, P. M., & Little, D. M. (2011). Anatomical Correlates of Age-Related Working Memory Declines. *Journal of Aging Research*, *2011*, 1-9.
- Schumacher, M., Weill-Engerer, S., Liere, P., Robert, F., Franklin, R. J. M., ... & Akwa, Y. (2003). Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Progress in Neurobiology*, *71*, 3-29.
- Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's Disease Is A Synaptic Failure. *Science*, *298*, 789-791.
- Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., ... & Trojanowski, J. Q. (2009). Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Subjects. *Annals of Neurology*, *65*, 403-413.

- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, A. W. (2001). Mapping Continued Brain Growth and Gray Matter Density Reduction in Dorsal Frontal Cortex: Inverse Relationships during Postadolescent Brain Maturation. *The Journal of Neuroscience* 21(22), 8819-8829.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of Aging*, 25, 185-192.
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion Tensor Imaging and Aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 749-761.
- Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Kazunori, S., Goto, R., Kawashima, R., & Fukuda, H. (2011). Correlations among Brain Gray Matter Volumes, Age, Gender, and Hemisphere in Healthy Individuals. *PLoS ONE*, 6(7), 1-13.
- Tapiola, T., Overmyer, M., Lehtovirta, M., Helisalmi, S., Ramberg, J., ... & Soininen, H. (1997). The level of cerebrospinal fluid correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 8(18), 3961-3963.
- Thakur, M. K., Konar, A., & Gautam, A. (2012). Brain Aging: A Critical Reappraisal. In *Brain Aging and Therapeutic Interventions* (pp.1-18). Dordrecht, Nederland: Springer.
- Thakur, M. K., & Rattan, S. I. S. (2012). *Brain aging and therapeutic interventions*. Dordrecht, Nederland: Springer.
- Van Binsbergen, J. J., Langens, F. N. M., Dapper, A. L. M., Van Halteren, M. M., Glijsteen, R., ... & Van Avendonk, M. J. P. (2010). NHG-Standaard Obesitas. *Huisarts en Wetenschap*, 53(11), 609-625.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 441-456.
- Veiga, S., Melcangi, R. C., DonCarlos, L. L., Garcia-Segura, L. M., Azcoitia, I. (2004). Sex hormones and brain aging. *Experimental Gerontology*, 39, 1623-1621.

- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., ... & Buschke, H. (2003). Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 348, 2508-2516.
- Vijg, J., & Suh, Y. (2005). Genetics of Longevity and Aging. *Annual Review of Medicine*, 56, 193-212.
- Waegemans, T., Wilsher, C. R., Danniau, A., Ferris, S. H., Kurz, A., & Winblad, B. (2002). Clinical Efficacy of Piracetam in Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 217-224.
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barret-Connor, E., Quesenberry Jr., C. P., & Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, 330(7504), 1360-1369.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack Jr., C. R. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 1777-1786.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., ... & Wright, E. (2006). Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. *JAMA*, 296(23), 2805-2814.
- World Health Organization. (2015). *World Report on Ageing and Health*. Geneva, Zwitserland: World Health Organization.
- Zahr, N. M., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2009). Problem solving, working memory, and motor correlates of association and commissural fiber bundles in normal aging: a quantitative fiber study. *Neuroimage*, 44(3), 1050-1062.

Een Leven Volwaardig Volbrengen door Sociale Isolatie te Beperken

- Abdi, J., Al-Hindawi, A., Ng, T., & Vizcaychipi, M. P. (2018). Scoping Review on the Use of Socially Assistive Robot Technology in Elderly Care. *BMJ open*, 8(2), 1-20.
- Argyle, M. (2017). *Social Interaction: Process and Products* (2). New York, Verenigde Staten: Routledge.
- Banks, M. R., Willoughby, L. M., & Banks, W. A. (2008). Animal-Assisted Therapy and Loneliness in Nursing Homes: Use of Robotic versus Living Dogs. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(3), 173-177.
- Bennett, R. (1973). Living Conditions and Everyday Needs of the Elderly with Particular Reference to Social Isolation. *The International Journal of Aging and Human Development*, 4(3), 179-198.
- Botsis, T., Demiris, G., Pedersen, S., & Hartvigsen, G. (2008). Home Telecare Technologies for the Elderly. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 14(7), 333-337.
- Broekens, J., Heerink, M., & Rosendal, H. (2009). Assistive Social Robots in Elderly Care: a Review. *Gerontechnology*, 8(2), 94-103.
- Cacioppo, J. T., Hawkley, L.C. and Thisted, R. A. (2010) Perceived Social Isolation Makes Me Sad: 5-year Cross-Lagged Analyses of Loneliness and Depressive Symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychology and Aging* 25: 453–463
- Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, Social Support, and the Buffering Hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98(2), 310.
- Cornwell, B. (2009). Network Bridging Potential in Later Life: Life-Course Experiences and Social Network Position. *Journal of Aging and Health*, 21(1), 129-154.

- Cornwell, E. Y., & Waite, L. J. (2009). Social Disconnectedness, Perceived Isolation, and Health among Older Adults. *Journal of Health and Social Behavior*, 50(1), 31-48.
- Galjart, B. (2003). Sociaal kapitaal, Vertrouwen en Ontwikkeling. *Sociologische gids*, 50(1), 26-51.
- Garcia, H. & Miralles, F. (2016). *Ikigai, Het Japanse Geheim voor een Lang en Gelukkig Leven*. Amsterdam, Nederland: Meulenhoff Boekerij
- Gollan, J. K., Hoxha, D., Hunnicutt-Ferguson, K., Norris, C. J., Rosebrock, L., Sankin, L., & Cacioppo, J. (2016). Twice the Negativity Bias and Half the Positivity Offset: Evaluative Responses to Emotional Information in Depression. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 52, 166-170.
- Han, S. H., Kim, K., & Burr, J. A. (2018). Stress-Buffering Effects of Volunteering on Salivary Cortisol: Results from a Daily Diary Study. *Social Science & Medicine*, 201, 120-126.
- Khosravi, P., Rezvani, A., & Wiewiora, A. (2016). The Impact of Technology on Older Adults' Social Isolation. *Computers in Human Behavior*, 63, 594-603.
- Liu, L., Gou, Z., & Zuo, J. (2016). Social Support Mediates Loneliness and Depression in Elderly People. *Journal of Health Psychology*, 21(5), 750-758.
- Machielse, A. (2011). Sociaal Isolement bij Ouderen: een Typologie als Richtlijn voor Effectieve Interventies. *Journal of Social Intervention: Theory and Practice*, 20(4), 40-61.
- McQuaid, R. J., McInnis, O. A., Paric, A., Al-Yawer, F., Matheson, K., & Anisman, H. (2016). Relations Between Plasma Oxytocin and Cortisol: The Stress Buffering Role of Social Support. *Neurobiology of Stress*, 3, 52-60.
- Mellor, D., Firth, L., & Moore, K. (2008). Can the Internet Improve the Well-Being of the Elderly?. *Ageing International*, 32(1), 25-42.

- Merton, R. K. (1948). The Self-Fulfilling prophecy. *The Antioch Review* 8 (2), 193-210.
- Pinquart, M., & Sörensen, S. (2000). Influences of Socioeconomic Status, Social network, and Competence on Subjective Well-Being in Later Life: a Meta-Analysis. *Psychology and Aging*, 15(2), 187.
- Puts, M. M., & Deeg, D. M. (2006). Welke Aspecten van Kwaliteit van Leven Vinden Kwetsbare Ouderen Zelf van Belang?. *Bijblijven*, 22(9), 378.
- Schiffirin, H. H., & Nelson, S. K. (2010). Stressed and Happy? Investigating the Relationship between Happiness and Perceived Stress. *Journal of Happiness Studies*, 11(1), 33-39.
- Tomaka, J., Thompson, S., & Palacios, R. (2006). The Relation of Social Isolation, Loneliness, and Social Support to Disease Outcomes among the Elderly. *Journal of Aging and Health*, 18(3), 359-384.
- United Nations. World Population Ageing. (2017). Report of the United Nations Department of Economic and Social Affairs. *United Nations Publications*. 2-39.
- Wang, X. (2016). Subjective Well-Being Associated with Size of Social Network and Social Support of Elderly. *Journal of Health Psychology*, 21(6), 1037-1042.
- Wilson, T. D., & Gilbert, D. T. (2003). Affective Forecasting. *Advances in Experimental Social Psychology*, 35(35), 345-411.

Het Belang van Relaties met Anderen: het Leven Verlengen in San Junipero

Nozick, R., (1974). *Anarchy, State and Utopia*. Oxford, Verenigd Koninkrijk: Blackwell.

Nozick, R. (1989). *The examined self*. Oxford, Verenigd Koninkrijk: Blackwell.

Daraiseh, I., & Booker, M. K. (2019). *Unreal City: Nostalgia, Authenticity, and Posthumanity in "San Junipero"*. In McSweeney, T. & S. Joy. (2019) *Through the Black Mirror*. Londen, Verenigd Koninkrijk: Palgrave Macmillan, Cham

Weijers, D. (2014). Nozick's experience machine is dead, long live the experience machine!. *Philosophical Psychology* 27(4), 513-535.

Daubman, B en L. Rosenberg (2017). Book and Media Reviews: San Junipero. *Journal of palliative medicine*. 20(9). p.1045.

Elder, A. (2017). 'Finding out who your real friends are' in Experience machines: The philosophy of virtual worlds (p. 87-98). London, Verenigd Koninkrijk: Rowman & Littlefield.

Conclusie

Keller, A., Litzelman, K., Wisk, L. E., Maddox, T., Cheng, E. R., Creswell, P. D., & Witt, W. P. (2012). Does the perception that stress affects health matter? The association with health and mortality. *Health Psychology*, 31(5), 677.

Repko, A. F. & Szostak, R. (2017). *Interdisciplinary Research: Process and Theory* (3e ed.). Los Angeles, Verenigde Staten: Sage.

Salim, S. (2016). Oxidative stress: a potential link between emotional wellbeing and immune response. *Current opinion in pharmacology*, 29, 70-