

Universiteit Utrecht
Master psychologie, neuropsychologie

THESIS

**De relatie tussen het APOE ϵ 4-allel en geheugen- en executieve functies
in de gezonde populatie**

Francis van den Eeckhout, Bsc
Studentnummer: 3159167
Faculteit Sociale Wetenschappen – Universiteit Utrecht
24 juni 2011

Begeleider vanuit Universiteit Utrecht:
Dr. H.C. Dijkerman

Begeleider vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht:
Dr. M.F. Aukes

Samenvatting

Uit recent onderzoek onder mensen met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer is tussen $\epsilon 4$ -dragers en niet-dragers een dissociatie gevonden in geheugen- en executieve functies (Van der Vlies et al., 2007; Wolk et al., 2010). In het huidige onderzoek is getracht meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen het APOE $\epsilon 4$ -allel enerzijds en geheugen- en executieve functies anderzijds in een relatief jonge en gezonde populatie. De cognitieve functies zijn gemeten middels negen neuropsychologische taken. De dissociatie die bij mensen met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer zijn gevonden, zijn niet teruggevonden in de huidige populatie. In het huidige onderzoek werd er geen verband tussen APOE-status en geheugenfunctie gevonden. Wel werd er tussen APOE-status en executief functioneren een relatie gevonden, waarbij de leeftijd een belangrijke rol speelt. Dragers met een leeftijd van boven de 46 jaar presteerden beter dan niet dragers op dit gebied, jongere dragers presteerden echter minder goed dan niet-dragers. Er is vervolg onderzoek nodig, waarin de beperkingen van het huidige onderzoek worden aangepast, zodat er meer duidelijkheid verkregen kan worden over het verband tussen het hebben van één of meerdere $\epsilon 4$ -allelen, cognitieve functies en leeftijd.

Inleiding

De ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is wereldwijd de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening (Jellinger, 2006). In Nederland zijn er naar schatting 200.000 patiënten (Jelicic & Verhey, 2008 in Eling, De Haan, Hijman & Schmand red.). Karakteristiek voor de ziekte is de atrofie van de hersenen en de microscopische verschijning van seniele plaques (neerslagen van amyloïde-eiwitfragmenten) en neurofibrillaire tangles (kluwen van eiwitten in het cellichaam van de neuronen) (Jelicic & Verhey, 2008). Overeenkomend met deze wijdverspreide neuropathologische veranderingen, is de belangrijkste klinische manifestatie van de ziekte een progressief dementiesyndroom gekarakteriseerd door aanzienlijke geheugenproblematiek in combinatie met een of meerdere stoornissen in de taal, semantische kennis, uitvoerende functies, aandacht, constructionele en visuo-spatiële vaardigheden (Salmon & Bondi, 1999). Deze stoornissen veroorzaken elk een significante verslechtering in het sociaal of beroepsmatig functioneren en betekenen een significante achteruitgang ten opzichte van het vroegere niveau van functioneren (American Psychiatric Association, 2000). Daarnaast zijn gedragsmatig controleverlies (euforie, disinhibitie, slaap- en eetproblemen), psychose (wanen en hallucinaties), stemmingsproblemen (depressie, angstigheid en apathie) en agitatie (agressie en prikkelbaarheid) veel voorkomend (Hollingworth et al., 2006). Het beloop wordt gekenmerkt door een geleidelijk begin en progressieve, cognitieve achteruitgang met uiteindelijk de dood als gevolg (Jellinger, 2006).

Door de verhoogde levensverwachting en het toenemend aantal ouderen zal het aantal dementiepatiënten drastisch toenemen. Het voorkomen van de ziekte hangt samen met leeftijd: boven het 60^{ste} levensjaar treedt elke vijf jaar een verdubbeling van de prevalentie op (Ott, Breteler, Birkenhäger-Gillesse, Van Harskamp, De Koning & Hofman, 1996 in Eling, De Haan, Hijman & Schmand red.). Ongeveer twintig procent van alle personen van 85 jaar en ouder lijdt aan de ziekte van Alzheimer (Jelicic & Verhey, 2008).

De ziekte van Alzheimer is een genetisch complexe aandoening, waarvan de precieze oorzaak nog onbekend is (Jellinger, 2006). Er kan wel een leeftijdgerelateerde tweedeling in de etiologie gemaakt worden. Enerzijds is er de vroege, familiale vorm van Alzheimer bij mensen jonger dan 65 jaar. Hierbij wordt de ziekte veroorzaakt door een zeldzame, maar zeer invloedrijke mutatie in een van de drie risicogenen: het amyloïde β -proteïne precursor gen (APP), presenilin 1

(PSEN1) op chromosoom 14 of presenilin 2 (PSEN2) op chromosoom 1 (Tanzi, 1999; Jellinger, 2006). Anderzijds is er de late vorm van Alzheimer (vanaf 65 jaar), welke waarschijnlijk door meerdere genetische polymorfismen wordt gemoduleerd. Een voorbeeld van zo een genetische risicofactor is het apolipoproteïne E gen (APOE), waarvan de codering is gelegen in de lange arm van chromosoom 19 (Tanzi, 1999). Het eiwit APOE, waarvoor het APOE gen codeert, speelt een belangrijke rol in het transporteren van cholesterol in het lichaam.

De invloed van APOE

De drie meest voorkomende haplotypen (combinatie van allelen op een uniek chromosoom) van APOE zijn: ϵ 2, ϵ 3 en ϵ 4. Deze worden gedefinieerd door twee 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs), variaties in het DNA van een enkele nucleotide lang. De APOE haplotypen worden gedefinieerd door de SNPs rs429358 en rs7412 (Zuo et al., 2006) en vormen zes genotypen (zie tabel 1).

Tabel 1

Codering van zes genotypen door de SNPs rs429358 en rs7421 en frequenties in de steekproef

Rs7412	Rs429358	Genotype	Frequentie
CC	CC	ϵ 4 ϵ 4	19 (8,4%)
CT	CC	ϵ 3 ϵ 4	59 (26,2%)
CT	CT	ϵ 2 ϵ 4	16 (7,1%)
TT	CC	ϵ 3 ϵ 3	107 (47,6%)
TT	CT	ϵ 2 ϵ 3	24 (10,7%)
TT	TT	ϵ 2 ϵ 2	0 (0%)

In de Europese populatie is het ϵ 3-allel het meest voorkomende allel, welke voorkomt in meer dan 75% van de chromosomen. De gemiddelde frequenties van de ϵ 2- en ϵ 4-allelen zijn respectievelijk 8% en 15% (Farrer, 1997). Het APOE ϵ 4-allel is een belangrijke factor in het ontstaan van de ziekte van Alzheimer (Small, Rosnick, Fratiglioni & Bäckman, 2004). Hoewel het hebben van één of twee ϵ 4-allelen niet noodzakelijk, noch voldoende is om de ziekte van Alzheimer te krijgen, vergroot het de kans wel aanzienlijk. Mensen met één ϵ 4-allel (heterozygote dragers) hebben ongeveer drie maal meer kans om te ziekte te krijgen dan niet- ϵ 4-dragers. Bij mensen met twee ϵ 4-allelen (homozygote dragers) is dat risico zelfs veertien keer zo groot (Farrer, 1997). Dit ϵ 4 ϵ 4-genotype komt bij 1 à 2% van de bevolking voor.

De pathofysiologische mechanismen achter de werking van het ϵ 4-allel zijn slecht begrepen, er zijn echter wel enkele hypothesen over opgesteld. Het is mogelijk dat het ϵ 4-allel een faciliterende werking heeft op (1) de formatie van bèta-amyloïde

plaque (Ghebremedhin, Schultz, Braak & Braak, 1998; Fagan, et al., 2005), dan wel (2) de vorming van neurofibrillaire tangels (NFT) (Strittmatter, 1994; Engelborghs, 2007). Een derde hypothese is dat het APOE-eiwit de groei van neuronen in respons op hersenbeschadiging en degeneratie stimuleert (Fagan, Bu, Sun, Daugherty, & Holtzman, 1996), maar dat het ϵ 4-allel tekort schiet bij dit herstelmechanisme en zelfs interfereert met de normale, beschermende werking van het ϵ 3-allel (Buttini et al., 2000). Het gevolg hiervan is een progressieve afname in de effectiviteit van het neuronale netwerk, wat is geassocieerd met cognitieve belemmeringen (Turic et al., 2001).

Dissociaties

Tot op heden is het nog niet bekend hoe het APOE ϵ 4-allel de anatomie van de hersenen precies beïnvloedt. Wel zijn er, bij zowel mensen met de ziekte van Alzheimer als gezonde personen, verschillen in anatomische en functionele veranderingen tussen ϵ 4-dragers en niet-dragers gerapporteerd. ϵ 4-dragers met de ziekte van Alzheimer hebben meer atrofie in specifieke regionen, met name in de mediotemporale kwab, waardoor het volume van de hippocampus en de amygdala bij dragers kleiner is (Hashimoto et al., 2001; Lehtovirta et al., 1995). Hier tegenover staat dat bij deze ϵ 4-dragers het volume van het hele brein relatief gespaard blijft in vergelijking tot bij de niet-dragers (Hashimoto et al., 2001) en dat de frontale kwabben bij dragers zelfs groter zijn (Geroldi et al., 1999). Een verminderd volume van de mediotemporale kwab is ook bij gezonde personen, zonder de ziekte van Alzheimer, waargenomen (Donix et al., 2010). Tevens is er in dit gebied bij gezonde ϵ 4-dragers ook minder activiteit en connectiviteit is waargenomen, in vergelijking tot de functionaliteit bij niet- ϵ 4-dragers (Dennis et al., 2010; Trivedi et al., 2006).

In recent Amerikaans onderzoek onder mensen met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer werden neuro-anatomische en cognitieve dissociaties gevonden. Dragers van het ϵ 4-allel toonden, in overeenstemming met eerder genoemd onderzoek, meer atrofie in de mediotemporale kwab en hadden een kleiner hippocampaal volume dan niet-dragers, terwijl niet-dragers meer aangedaan waren in de frontopariëtale kwab (Wolk et al., 2010). In overeenkomst met deze neuro-anatomische dissociatie vonden zij ook een dissociatie in het cognitief functioneren. Dragers toonden namelijk significant meer belemmering op (retentie-) metingen van het geheugen dan niet-dragers, terwijl niet-dragers slechter scoorden op testen met betrekking tot het werkgeheugen, de executieve controle en lexicale toegang. Deze

dissociatie is ook gevonden in het onderzoek van Van der Vlies et al. (2007) onder Nederlanders met de ziekte van Alzheimer. Niet alle onderzoekers vinden echter dit resultaat. Small et al. (2004) tonen belemmeringen aan in zowel het episodisch geheugen als het executieve functioneren bij gezonde $\epsilon 4$ -dragers, terwijl in andere onderzoeken met een gezonde populatie geen relatie tussen het APOE $\epsilon 4$ -allel en cognitieve prestatie is aangetoond (Savitz, Solms & Ramesar, 2006).

Leeftijd

Geheugenproblematiek is de vroegste cognitieve verandering ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. Uit eerder onderzoek zijn aanwijzingen gevonden dat al vijf tot tien jaar voor het ontstaan van andere symptomen van de ziekte, achteruitgang in het geheugen waar te nemen is (Caselli, Chen, Lee, Alexander & Reiman, 2008). Schultz et al. (2008) en Caselli et al. (2009) beschrijven APOE- $\epsilon 4$ gerelateerd geheugenverval bij mensen vanaf 60-jaar die geen preklinische symptomen van dementie hebben. Behalve vroege tekenen van geheugenproblematiek is er bij deze leeftijdsgroep ook pre-klinisch verval zichtbaar in het executief functioneren (Small et al., 2004). Hierbij moet in acht worden genomen dat deze resultaten voornamelijk gebaseerd zijn op steekproeven met een gemiddelde leeftijd van minimaal 55 jaar. Er is geen consensus over een mogelijk effect van het APOE $\epsilon 4$ -allel op het cognitief functioneren van gezonde, relatief jonge volwassenen (Caselli et al., 2009). Er zijn onderzoekers die bij $\epsilon 4$ -dragers, tussen de dertig en veertig jaar, vaker en ernstigere neuropathologie gelijkende op die van de ziekte van Alzheimer vinden, in vergelijking tot niet-dragers (Ghebremedhin et al., 1998; Morishima-Kawashima et al., 2000). Ook op het gebied van geheugenfuncties is er een negatieve relatie met het $\epsilon 4$ -allel gevonden in een populatie met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar (Flory, Manuck, Ferrell, Ryan & Muldoon, 2000). Maar andere onderzoekers vinden vóór 50 jarige leeftijd geen verschil in cognitief presteren tussen $\epsilon 4$ -dragers en niet-dragers (Caselli et al., 2002; Yip, 2002). Het overzichtsartikel van Savitz et al. (2006) geeft een opsomming van onderzoeken naar de relatie tussen APOE-genotypen en cognitie. Zij concluderen dat bovengenoemde neuropsychologisch kenmerken beschreven bij gezonde $\epsilon 4$ -dragers waarschijnlijk resulteren uit een aanvangende ziekte van Alzheimer.

Vraagstelling en hypothesen

In de huidige studie is getracht meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen het APOE $\epsilon 4$ -allel enerzijds en geheugen- en executieve functies anderzijds in een relatief jonge en gezonde populatie. Dit betreft een populatie waarbij de gemiddelde leeftijd lager is dan 55 jaar en de deelnemers geen klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer hebben. Dit onderzoek maakt het mogelijk om eventuele cognitieve veranderingen op relatief jonge leeftijd te onderzoeken, maar er zijn geen directe klinische implicaties aan verbonden.

Op basis van de resultaten van Wolk et al. (2010) en Van der Vlies et al. (2007) kan een dissociatie in de prestaties op de cognitieve gebieden verwacht worden. Ten eerste kan verwacht worden dat dragers van het APOE $\epsilon 4$ -allel minder goed zullen presteren op de geheugentaak in vergelijking met niet-dragers. Ten tweede kan verwacht worden dat dragers beter zullen presteren op taken met betrekking tot de executieve functies in vergelijking tot niet-dragers.

Methoden

Design

Het onderzoeksontwerp betreft een design met twee nonequivalente groepen: $\epsilon 4$ -dragers ($\epsilon 2\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 4$ en $\epsilon 4\epsilon 4$) en niet-dragers ($\epsilon 3\epsilon 3$). Van de onderzoekspopulatie ($n=3200$) zijn voor het onderzoek naar APOE, 332 mensen uitgenodigd aan de hand van een 'forward genetics' benadering (Boks, Derks, Dolan, Kahn & Ophoff, 2010). Hierbij worden de personen geselecteerd op basis van hun APOE-genvariant. Dit is van belang aangezien de verschillende genotypen niet in dezelfde mate voorkomen in de populatie. Door te selecteren op genotype kan het maximale aantal mensen met de zeldzamere genotypen ($\epsilon 2\epsilon 4$ en $\epsilon 4\epsilon 4$) uitgenodigd worden, zonder dat er een overvloed aan mensen met het meest voorkomende type ($\epsilon 3\epsilon 3$) onderzocht wordt.

Onderzoeksgroep

Dit onderzoek maakt gebruik van gegevens die zijn verzameld in het kader van het onderzoek naar 'Bouwstenen van emotie, cognitie en gedrag', waarin de relatie tussen verschillende genetische factoren (waaronder de APOE-genotypen) en emotie, cognitie en gedrag wordt bestudeerd. De onderzoekspopulatie is afkomstig van het 'Leidsche Rijn Gezondheidsproject', een project van het Julius Centrum, gevestigd in het Universitair Medisch Centrum te Utrecht (UMCU), wat zich bezig houdt met onderwijs en onderzoek op het gebied van gezondheidswetenschappen.

De volgende exclusiecriteria zijn gehandhaafd: (a) diagnose van dementie of andere vorm van geheugenproblematiek, (b) diagnose van een andere aandoening die gepaard gaat met cognitief verval (zoals de ziekte van Parkinson of HIV), (c) het hebben van een mogelijke hersenbeschadiging (bijvoorbeeld ten gevolge van een hersenbloeding, herseninfarct, langdurig zuurstoftekort of ander trauma). Deelnemers die aan één of meer exclusiecriteria voldeden zijn niet geïncludeerd in het onderzoek.

Procedure

De middels de 'forward genetics' benadering geselecteerde mogelijke deelnemers worden eerst door hun huisartsen gescreend. Personen die ernstig ziek zijn, verhuisd of overleden worden er uit gefilterd. De overgebleven potentiële deelnemers ontvangen een informatiebrief over het onderzoek, een informed consent formulier (IC) en retourenvelop. Men heeft zo de mogelijkheid om aan te geven of men wel of niet wil deelnemen aan het onderzoek. Mensen die hierop niets retour sturen worden twee weken na het verzenden van de brief telefonisch benaderd. Wanneer men aangeeft mee te willen doen wordt er een afspraak gemaakt om naar de afdeling Volwassenen Psychiatrie in het UMCU te komen. Hier worden een aantal neuropsychologische taken afgenomen, wat gemiddeld 1,5 à 2,0 uur duurt. Hiervoor ontvangt men €40,00 en een reiskostenvergoeding. De resultaten van de taken worden gecodeerd opgeslagen in de database, zodat de anonimiteit gewaarborgd blijft. Het onderzoek is dubbelblind: zowel de onderzoeker als de deelnemers zelf weten niet welk genotype de deelnemer heeft.

Instrumenten

- *Vijftien Woordentest*

Om het (semantisch) geheugen te meten wordt de Vijftien Woordentest (15WT) (Rey, 1964) gebruikt. Deze taak bestaat uit twee delen. Als eerste is er de encodeerfase welke bestaat uit vijf trials waarin vijftien ongerelateerde woorden worden voorgelezen. De deelnemer wordt steeds na de presentatie gevraagd om zo veel mogelijk van de voorgelezen woorden op te noemen, wat resulteert in de mate van 'directe herinnering' (totaal aantal woorden dat men correct heeft herinnerd). Ongeveer twintig minuten na de laatste trial, wordt de deelnemer gevraagd wederom zoveel mogelijk woorden op te noemen, maar deze keer zonder auditieve presentatie van tevoren. Dit leidt tot een maat van 'uitgestelde herinnering'. Door het

aantal woorden bij de uitgestelde herinnering te delen door het aantal woorden van de best gemaakte trial van de directe herinnering en dit te vermenigvuldigen met honderd ontstaat de mate van retentie. Retentie is dus het percentage woorden dat daadwerkelijk is onthouden na het encoderen en deze maat wordt gebruikt als de uitkomstmaat van de Vijftien Woordentest (Rey, 1964) en representeert het construct 'geheugenfunctie'.

- *Werkgeheugen*

Als maat voor het werkgeheugen zijn het onderdeel Rekenen (hoofdrekenen) van de WAIS-III-NL (Wechsler, 2000), afgekort als 'WAIS RK' en de N-back taak (Callicot et al., 1998) gebruikt. Het rekenonderdeel van de WAIS bestaat uit een aantal verhaalsommen, welke uit het hoofd opgelost moeten worden. Hierbij is de uitkomstmaat het aantal correct gemaakte sommen. Bij de N-back taak worden vier rode cirkels getoond op het scherm van de laptop. Na een 'stap' (een periode van drie seconden) kleurt een van deze vier cirkels geel. De deelnemer moet, in vijf sessies van elk 20 trials, aangeven welke cirkel van kleur is veranderd op dat moment (nul stappen terug), of was veranderd respectievelijk één, twee, drie of vier stappen terug. Bij deze taak is de score op de eerste sessie (nul stappen terug) niet meegerekend, aangezien hierbij geen beroep wordt gedaan op het werkgeheugen. Als uitkomstmaat is daarom gekozen voor het totaal aantal correcte responsen op de overgebleven vier sessies.

- *Executief functioneren (E.F.)*

In de literatuur bestaat over de precieze definitie van executief functioneren nog geen consensus. In het huidige onderzoek wordt E.F. gezien als een verzamelterm voor cognitieve functies die nodig zijn voor het doelgericht uitvoeren van taken.

Bij de Brixton Anticipation Task (Burgess & Shallice, 1997), afgekort als 'Brixton', krijgt de deelnemer steeds een plaat met tien cirkels te zien. Eén van deze cirkels is volgens een bepaalde regel zwart gekleurd. Het is aan de deelnemer te voorspellen welke cirkel op de volgende tekening zwart zal zijn. Hiermee wordt beoogd het redeneervermogen en de mate van zelf-monitoring, als onderdeel van het executief functioneren, te meten. De uitkomstmaat is het aantal correcte responsen.

De Stroop kleur-woord test (Stroop, 1935), kortweg 'Stroop', bestaat uit het lezen van drie kaarten. Op kaart I staan de namen van vier kleuren in zwarte inkt gedrukt. Op kaart II zijn de kleuren gerepresenteerd door gekleurde balkjes. Op de derde kaart staan de namen van de kleuren gedrukt in een andere kleur inkt. Hierbij moeten deelnemers de neiging om de woorden voor te lezen onderdrukken en alleen de kleur inkt noemen. Hiermee wordt beoogd de zelf-inhibitie en mentale flexibiliteit als onderdeel van het executieve functioneren te meten. Als uitkomstmaat is de benodigde tijd (in seconden) om kaart III voor te lezen gebruikt. Omdat hierbij een hogere behaalde score een minder goede prestatie betekent, wordt deze uitkomstmaat geïnverteerd.

Bij de Visual Elevator taak (VE) (Visuele lift taak), een onderdeel van de Test of Everyday Attention (Robertson, Ward, Ridgeway & Nimmo-Smith, 1994), dient men door het volgen van plaatjes van liften en pijlen bij te houden op welke verdieping de lift zich bevindt. De richting van de lift kan veranderen, 'switchen', (hij gaat naar boven of naar beneden). Hiermee wordt beoogd de mentale flexibiliteit als onderdeel van het executieve functioneren te meten. De uitkomstmaat is de totale tijd die nodig is voor het geven van de correcte responsen gedeeld door het aantal switchen in deze opgaven. Omdat hierbij een hogere behaalde score, een minder goede prestatie betekent, wordt deze uitkomstmaat geïnverteerd.

De Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994) bestaat uit vier stapels kaarten. Door kaarten te trekken kan de deelnemer geld verdienen of geld verliezen. Sommige stapels hebben echter een groter risico dan andere stapels. Hiermee wordt beoogd de zelf-monitoring en het verkrijgen van inzicht in het eigen handelen als onderdeel van het executieve functioneren te meten.

De uitkomstmaat is het aantal keuzes dat de deelnemer maakt voor de goede stapels (C+D) minus de keuzes voor de ongunstige stapels (A+B).

- *Verbale vloeiendheid*

De deelnemers krijgen één minuut de tijd om zoveel mogelijk woorden uit bepaalde categorieën te noemen (alles behalve eigennamen). De categorieën zijn fonemisch (begin letters N en A) en semantisch (beroepen en dieren) (Lezak, 1995). Het aantal woorden genoemd op de eerste twee metingen vormen samen de verbale vloeiendheid 'letters' (VV letters) uitkomstmaat. Het aantal woorden genoemd op de laatste twee metingen vormen samen de verbale vloeiendheid 'categorieën' (VV categorieën) uitkomstmaat.

Statistische analyses

Van de leeftijd worden het gemiddelde, de standaarddeviatie en het bereik bepaald; voor sekse en opleidingsniveau worden de frequenties en percentages vastgesteld. Vervolgens worden mogelijke verschillen in demografische kenmerken tussen de twee onderzoeksgroepen getoetst. Het verschil in leeftijd wordt nagegaan middels een t-toets voor onafhankelijke groepen, het verschil in sekseverdeling met een Chi-kwadraattoets en het verschil in opleidingsniveau met een Mann-Whitney U test.

De normaliteit van de verdelingen van de prestaties op de neuropsychologische taken wordt nagegaan en indien nodig aangepast middels log-transformatie of 'square root'-transformatie. Dit is noodzakelijk om er parametrische toetsen op uit te kunnen voeren. Verder worden het gemiddelde en de standaarddeviatie van de prestaties op de diverse taken bepaald voor de twee groepen en is aan de hand van t-toetsen voor onafhankelijke groepen nagegaan in hoeverre de twee groepen in hun scores van elkaar verschillen.

Executief functioneren wordt gemeten door verschillende testen. Om de gedeelde executieve component te kunnen gebruiken als uitkomstmaat voor het meten van executief functioneren wordt er een factoranalyse uitgevoerd op deze acht neuropsychologische taken. Als eerste worden de voorwaarden om factoranalyse te mogen doen getoetst. Hierbij dienen de variabelen onderling redelijk, maar niet te sterk, samen te hangen. Wanneer één variabele geheel niet samenhangt met andere variabelen dient deze verwijderd te worden. Gelijkertijd moet nagegaan worden of er sprake is van te sterke samenhang (multicollineariteit) tussen variabelen. Wanneer

de determinant groter is dan .00001 is hier geen sprake van (Field, 2009). Ook wordt nagegaan of de Kaiser-Meyer-Olkin maat voor steekproefadequaatheid voldoende is.

De factoranalyse wordt uitgevoerd met oblique, direct oblimin rotatie omdat er verwacht kan worden dat geheugenfunctie en executief functioneren niet geheel onafhankelijk van elkaar zijn. Bovendien is deze vorm van rotatie de standaard wanneer het gaat om psychologische constructen (Field, 2009). Als criterium voor factor extractie wordt gebruik gemaakt van Kaiser's criterium dat alleen componenten met een eigenwaarde van meer dan 1 worden geëxtraheerd. De betrouwbaarheid van de 'executieve factor' wordt nagegaan middels de berekening van Cronbach's alpha.

Er worden twee covariantie-analyses (ANCOVA's) met leeftijd, sekse en opleidingsniveau als covariaten uitgevoerd om te toetsen of er sprake is van interactie-effecten en om te onderzoeken of de dragers en de niet-dragers verschillen op de geheugen- en executieve functie component.

Alle analyses worden uitgevoerd met behulp van SPSS 17.0 (SPSS Inc.), met tweezijdige toetsing. Een alpha van lager dan .05 is gehanteerd als indicatie voor significantie, tenzij anders aangegeven.

Resultaten

Demografische gegevens

Van de 332 geselecteerde mensen namen 167 deel aan het onderzoek. Echter waren nog niet van iedereen de testgegevens beschikbaar voor analyse. Er zijn tevens gegevens gebruikt van mensen die zijn uitgenodigd op basis van andere genvarianten, maar waarvan wel de APOE-status bekend was. De uiteindelijke onderzoeksgroep bestaande uit 168 deelnemers, bestaande uit 73 $\square 4$ -draggers ($\square 2\square 4$, $\square 3\square 4$ en $\square 4\square 4$) en 95 niet-dragers ($\square 3\square 3$). De $\square 2\square 3$ -groep is niet meegenomen in de analyses om eventuele beïnvloeding van het $\square 2$ -allel in de groep niet-dragers te voorkomen. Er zijn geen mensen afgevallen door toedoen van de exclusiecriteria.

De gemiddelde leeftijd en frequentieverdelingen van sekse en opleidingsniveau zijn weergegeven in tabel 2. Ook zijn mogelijke verschillen in demografische kenmerken tussen de twee onderzoeksgroepen getoetst en de resultaten hiervan zijn ook weergegeven in tabel 2. In beide groepen is de gemiddelde leeftijd ongeveer 44 jaar ($t(166) = -.389, p = .697$) en was er geen verschil in de verdeling van mannen en vrouwen ($\chi^2(1, N = 168) = .815, p = .367$). Ook was er

geen significant verschil in de verdeling van het opleidingsniveau tussen de twee groepen ($U = 3245.000$, $N_1 = 71$, $N_2 = 92$, $p = .937$).

Normaliteit

De normaliteit van de verdeling van de prestaties op de taken is weergegeven in tabel 3. Door middel van een log-transformatie kon er een normale verdeling van de 'verbale vloeiendheid letters' verkregen worden. Een transformatie was onvoldoende voor de Visual Elevator taak, de Brixton en de Stroop. Omdat deze verdelingen sterk beïnvloed werden door enkele uitbijters is ervoor gekozen om deze ruwe waarden handmatig aan te passen. Dit is gedaan door de waarden boven een Z-score van 3.29 te verlagen naar een Z-score van 3.29. Voor de Brixton is er één en voor de Visual Elevator zijn er twee extreme waarden op deze manier aangepast. Voor de Stroop zijn er drie waarden aangepast en is er daarna een log-transformatie op toegepast.

Tabel 2

Demografische karakteristieken van dragers en niet-dragers

	Dragers (□2□4, □3□4, □4□4)	Niet- dragers (□3□3)	Toetswaarde	<i>p</i>
<i>Leeftijd</i>	n = 73	n = 95		
Reikwijdte (jaar)	25-70	29-74		
Gemiddelde (SD)	44.86 (9.97)	44.52 (9.84)	<i>t</i> = -.389	.697
<i>Sekse</i>				
Man	31 (42.5 %)	47 (49.5 %)	$\chi^2 = .815$.367
Vrouw	42 (57.5 %)	48 (50.5 %)		
<i>Opleidingsniveau*</i>				
Laag	8 (11.3 %)	8 (8.7 %)	U = 3245.000	.937
Middel	24 (33.8 %)	34 (37.0 %)		
Hoog	39 (54.9 %)	50 (54.9 %)		

*Laag: LO<8 jaar, ULO 1 jaar, HAVO 2 jaar, VGLO, VBO, MAVO 2 jaar, LTS 1 jaar, VWO 2 jaar, LTS (A/B), MAVO 3 jaar. Middelmatic: MULO, LTS (C), HAVO of VWO 3 jaar, MAVO 4, MBO, MEAO. Hoog: VMO, HTS, HAVO, VWO, HBS, HBO, WO.

Tabel 3

Normaalverdelingen van de neuropsychologische taken

	Waarden voor aanpassingen		Waarden na transformatie en event aanpassingen	
	Skewness	Kurtosis	Skewness	Kurtosis
15 WT	-.197	.954	-	-
WAIS RK	-.372	-.493	-	-
N-back	-.718	.263	-	-
IGT	-.205	-.554	-	-
Stroop	3.000*	16.844*	.426	.314
Brixton	-1.570*	5.767*	-.838	.953
VE	1.458*	5.012*	.686	.802
VV letter	.633	1.047*	-.500	.133
VV cat.	.297	-.278	-	-

*Deze schalen moeten aangepast worden omdat de waarden van de skewness en kurtosis meer dan 1.00 of -1.00 zijn.

Het gemiddelde en de standaarddeviatie van de prestaties op de negen neuropsychologische taken van de dragers en de niet-dragers staan vermeld in tabel 4. Om te bepalen of zij hierop verschillend gepresteerd hebben zijn er t-toetsen uitgevoerd, waarbij een, aan meervoudig testen aangepaste, *p*-waarde van .0056 als significantiewaarde werd aangehouden. De gebruikte maten in tabel 4 zijn

respectievelijk het percentage woorden dat daadwerkelijk is onthouden na het encoderen, het aantal correct gemaakte sommen, het aantal correcte responsen, het aantal gunstige keuzes minus de ongunstige keuzes, tijd in seconden, het aantal correcte responsen, de benodigde tijd in verhouding tot het aantal switchen en de hoeveelheid genoemde woorden.

Tabel 4
Prestatie op de neuropsychologische taken van dragers en niet-dragers

	Dragers (□2□4, □3□4, □4□4)	Niet- dragers (□3□3)	Toetswaarde	<i>p</i> -waarde
15 WT	81.52 (15.05)	79.05 (17.36)	<i>t</i> (164) = -.963	.337
WAIS Rekenen	13.63 (3.79)	14.02 (4.29)	<i>t</i> (166) = .615	.539
N-back	45.92 (12.88)	45.35 (13.22)	<i>t</i> (167) = -.278	.928
IGT	16.66 (30.73)	16.69 (28.99)	<i>t</i> (158) = .339	.995
Stroop	.012 (.003)	.012 (.003)	<i>t</i> (166) = .455	.650
Brixton	38.84 (5.04)	40.00 (6.30)	<i>t</i> (166) = 1.293	.198
Visual Elevator	3.82 (1.00)	3.83 (0.94)	<i>t</i> (165) = .034	.973
VV letter	3.24 (0.41)	3.24 (0.37)	<i>t</i> (165) = -.051	.959
VV categorie	45.26 (10.07)	45.77 (9.91)	<i>t</i> (166) = .962	.744

Gemiddelden en standaard deviaties op de neuropsychologische taken gemeten in de desbetreffende uitkomstmaat en de bijbehorende *t*-waarden met vrijheidsgraden en significantie waarden.

Factoranalyse

Er is voldaan aan de voorwaarden om factoranalyse te kunnen doen: er is voldoende onderlinge samenhang tussen de variabelen (zie appendix 1), variërend van $r = .159$ tot $-.609$, en er is geen sprake van multicollineariteit (determinant $= .096$). De retentiemaat van de Vijftien Woordentest correleert echter enkel en slechts met lage correlatiecoëfficiënten met de Stroop en verbale vloeiendheidschalen. Ook is er geen significante correlatie tussen de IGT en de Brixton. Wel blijkt uit de waarde op de Kaiser-Meyer-Olkin maat voor steekproef adequaatheid ($KMO = .805$) dat de data goed geschikt is voor factoranalyse.

Tabel 5
Overzicht van eigenwaarden en verklaarde variantie

Component	Initiële eigenwaarden			Eigenwaarden na rotatie
	Totaal	% Variantie	Cumulatief %	Totaal
1	3.472	38.573	38.573	3.303
2	1.110	13.335	50.908	1.547
3	.985	10.945	61.852	
4	.838	9.308	71.160	
5	.715	7.945	79.106	
6	.662	7.353	86.459	
7	.507	5.632	92.091	
8	.387	4.299	96.390	
9	.325	3.610	100.000	

Extractiemethode: Principal Component Analyse

Er zijn twee componenten waarbij de eigenwaarde (verklaarde variantie) groter is dan 1 (zie tabel 5). In tabel 6 en figuur 1 zijn de ladingen, uit de patroon matrix van de neuropsychologische taken, op de twee bovenstaande componenten weergegeven. De N-back, het rekenonderdeel van de WAIS, de Visual Elevator taak, de Stroop kleur-woord test, de Iowa Fumbling Test en de Brixton anticipatie taak laden op de eerste component. Al deze taken bevatten elementen horende bij het executieve functioneren zoals zelfcontrole, werkgeheugen (N-back, het rekenonderdeel van de WAIS), flexibiliteit (Visual Elevator taak, Brixton anticipatie taak), respons inhibitie (Stroop kleur-woord test) en het nemen van beslissingen (Iowa Gambling Task). Deze eerste component zou dus gezien kunnen worden als de mate van onderliggend executief functioneren. Daarom zullen de hieruit verkregen

factorscores gebruikt worden als de maat voor executief functioneren, wat een betrouwbare maat lijkt te zijn (Cronbach's Alpha = .754).

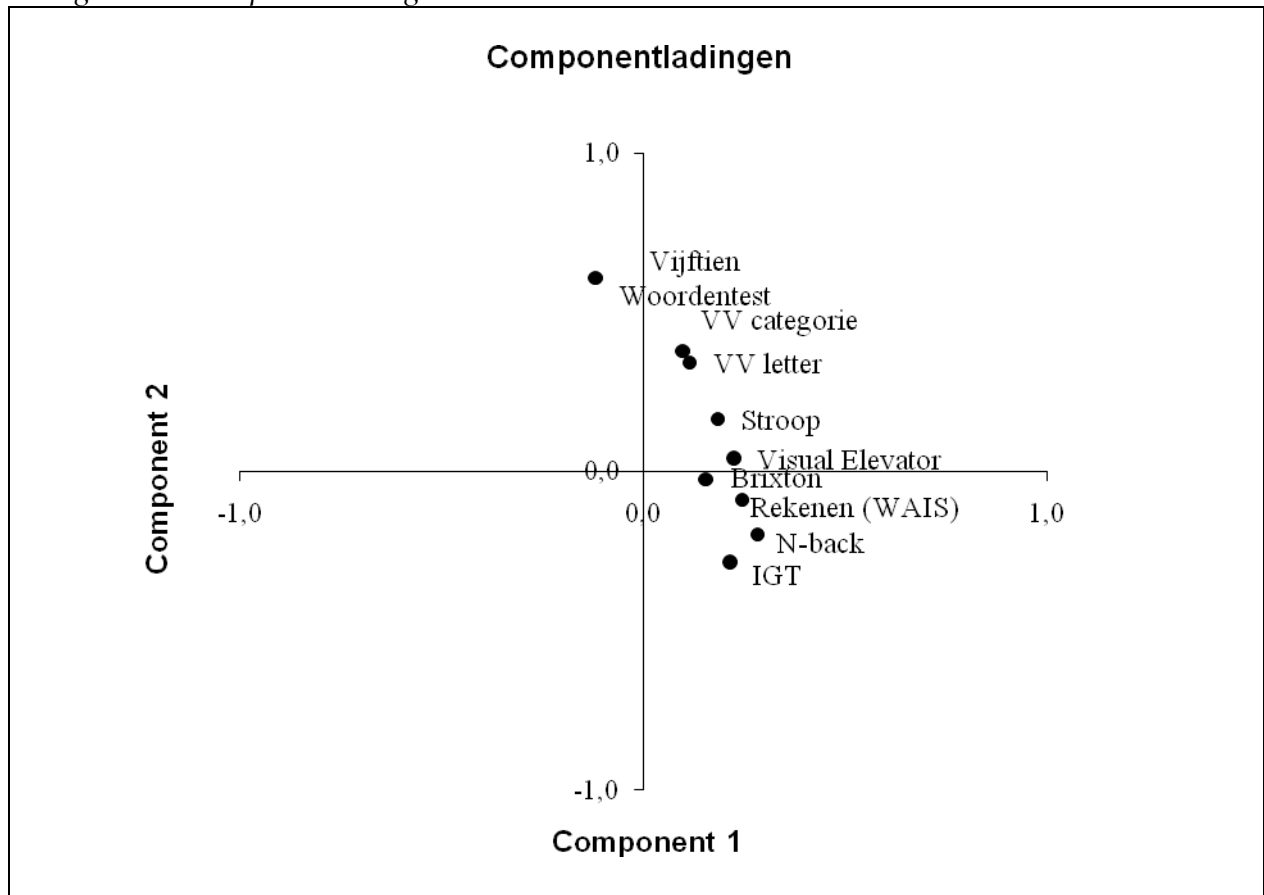
De tweede component bestaat uit de Vijftien Woorden test en de twee verbale vloeïendheidsschalen, en zou dus een verbale component kunnen representeren. Omdat de factoranalyse bedoeld was om na te gaan welke neuropsychologische testen gebruikt kunnen worden voor het construct 'executief functioneren' wordt de tweede component verder buiten beschouwing gelaten. Als maat voor 'functioneren van het geheugen' wordt enkel de Vijftien Woordentest gebruikt.

Tabel 6
Lading op de geëxtraheerde componenten

	Component 1	Component 2
N-back	.811	
Rekenenonderdel WAIS	.730	
Visual Elevator taak	.720	
Stroop kleur-woord taak	.645	
Iowa Gambling Task	.561	
Brixton anticipatie taak	.474	
Vijftien Woordentest		.757
Verbale vloeïendheid lettertaak		.496
Verbale vloeïendheid categorietaak		.536

Figuur 1

Weergave van componentladingen



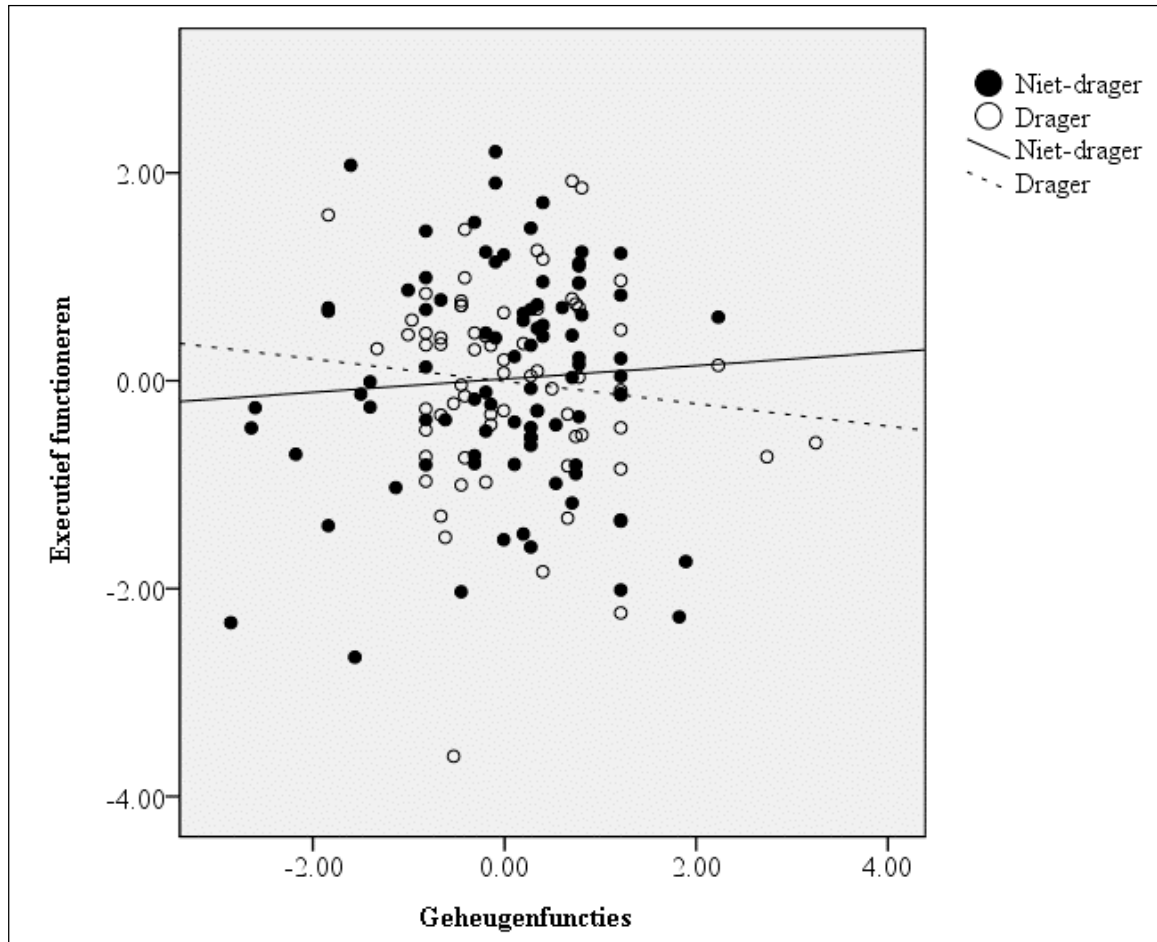
De N-back, het rekenonderdeel van de WAIS, de Visual Elevator taak, Stroop kleur-woord taak, Iowa Gambling Task (IGT) en de Brixton anticipatie taak (Brixton) hebben de hoogste lading op component 1. De Vijftien Woordentest en de verbale vloeiendheid letter- en categorietaak laden het hoogst op component 2.

Dissociatie tussen geheugen en executief functioneren

Er was geen significant verschil tussen dragers en niet-dragers in de prestatie op de geheugentaak en de executieve taken (Pillai's $T(2, 144) = 0.28, p = 0.130$). In figuur 2 zijn de prestaties op de twee cognitieve gebieden tegen elkaar afgezet. Daarnaast was er geen interactie effect tussen APOE-status (drager of niet-drager) en leeftijd (Pillai's $T(2,144) = 0.27, p = 0.137$) gevonden.

Figuur 2

Weergave van de prestatie in Z-scores, van dragers en niet-dragers, op het executief functioneren en de geheugenfuncties



Covariantie-analyses

Er waren voor de 'geheugenfuncties' geen significante interactie-effecten tussen APOE-status (of men wel of geen drager is) en de covariaten leeftijd, sekse en opleidingsniveau. In tabel 7 zijn de resultaten van de ANCOVA weergegeven. Hieruit blijkt dat APOE-status geen significante relatie heeft met de prestatie op de geheugentaak ($F(1, 145) = .006, p = .939$). Wel presteerden vrouwen beter dan mannen op de Vijftien Woordentest ($F(1,145) = 4.659, p = .033$).

In tabel 8 zijn de resultaten van de covariantie-analyse weergegeven voor het 'executieve functioneren'. Hieruit blijkt dat APOE-status een significante relatie heeft met het presteren op de executieve functies ($F(1, 145) = 4.095, p = .045$) en dat deze relatie samenhangt met de leeftijd van de participanten ($F(1,45) = 3.894, p = .050$). Het interactie-effect tussen APOE-status en leeftijd wordt weergegeven in Figuur 3.

Tabel 7

Covariantie-analyse voor 'geheugenfunctie'

Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
-------------------------	----	-------------	---	------

Corrected Model	11.477	6	1.913	2.050	.063
Intercept	.103	1	.103	.110	.741
Sekse	4.346	1	4.346	4.659	.033*
Leeftijd	.040	1	.040	.043	.836
Opleidingsniveau	4.790	2	2.395	2.567	.080
APOE-status	.005	1	.005	.006	.939
APOE*Leeftijd	.049	1	.049	.053	.819
Error	135.283	145	.933		
Total	146.973	152			
Corrected Total	146.760	151			

R Squared = .078 (Adjusted R Squared = .040)

* $p < .05$

Tabel 8

Covariantie-analyse voor 'executieve functies'

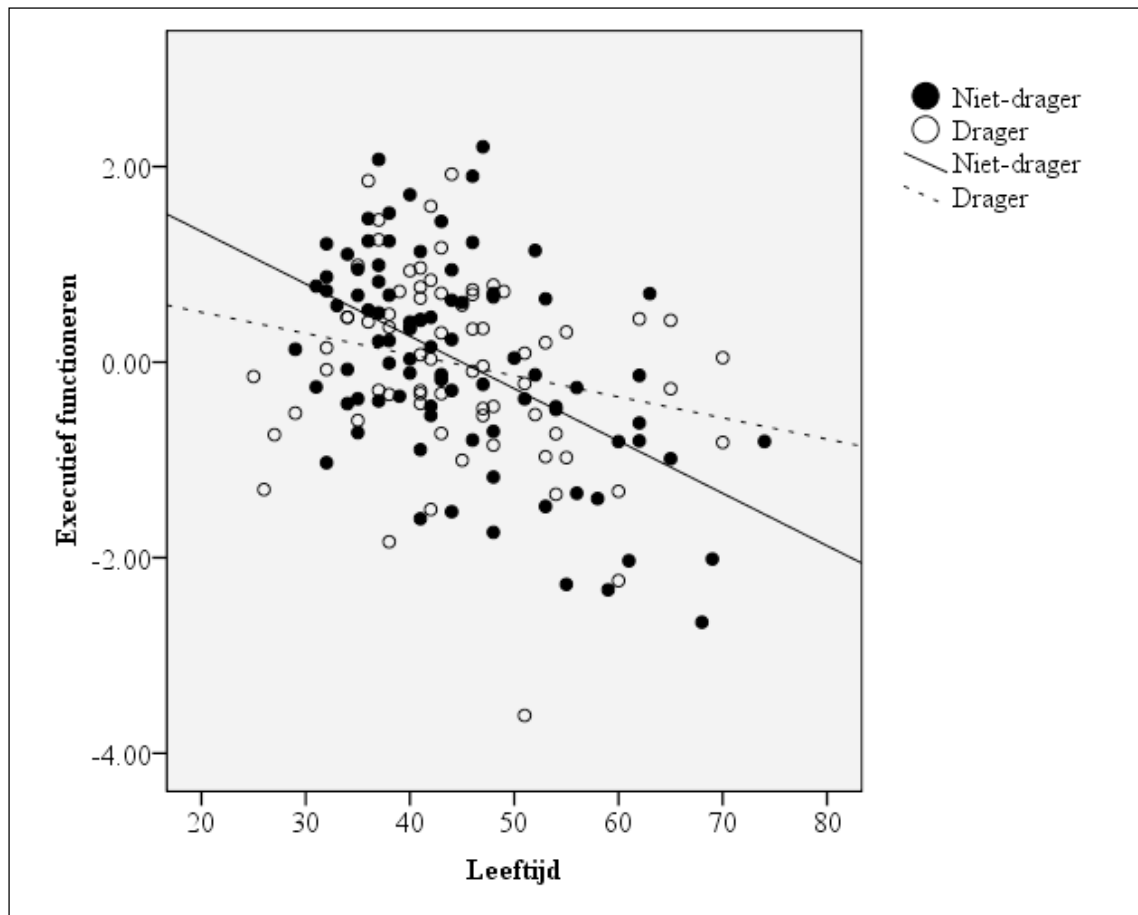
	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	74.587	6	12.431	23.372	.000
Intercept	2.111	1	2.111	3.968	.048
Sekse	1.070	1	1.070	2.012	.158
Leeftijd	5.965	2	5.965	11.215	.001
Opleidingsniveau	43.722	1	21.861	41.102	.000
APOE-status	2.178	1	2.178	4.095	.045
APOE*Leeftijd	2.071	1	2.071	3.894	.050
Error	77.122	145	.532		
Total	151.730	152			
Corrected Total	151.709	151			

R Squared = .492 (Adjusted R Squared = .471)

* $p < .05$

Figuur 3

Weergave van het interactie-effect tussen APOE-status en leeftijd, bij dragers en niet-dragers



De

prestatie op het executief functioneren is weergegeven in Z-scores.

Discussie

In dit onderzoek is getracht na te gaan hoe de relatie tussen het APOE ϵ 4-allel enerzijds en geheugen- en executieve functies anderzijds is in een relatief jonge en gezonde populatie.

Er is geen significante dissociatie in de prestatie op de geheugen- en executieve taken tussen dragers en niet-dragers gevonden. Dit is niet in overeenkomst met de hypothesen gebaseerd op de resultaten van Wolk et al. (2010) en Van der Vlies et al. (2007). Deze onderzoekers ondervonden ten eerste dat dragers van het APOE ϵ 4-allel minder goed presteerden op de geheugentaak in vergelijking met niet-dragers. Ten tweede vonden zij dat dragers juist beter presteerden op de executieve taken dan niet-dragers. Hoewel deze dissociatie in het huidige onderzoek niet significant was, toonden de resultaten wel een trend in overeenkomst met de hypothesen aan. Draggers presteerden wat minder goed op de geheugentaken dan niet-dragers, maar presteerden wat beter op de executieve taken.

APOE-status en geheugenfunctie

Wanneer er gekeken wordt naar de relatie tussen APOE-status en de prestaties op de geheugentaak, lijkt APOE-status geen significante invloed te hebben. Dit betekent dat het hebben van één of meerdere $\epsilon 4$ -allelen niet samenhangt met minder goede prestaties op de geheugentaak. Dit is in tegenstelling tot het onderzoek van Flory et al. (2000). Zij vonden in hun relatief jonge onderzoeksgroep wel een significant effect van het $\epsilon 4$ -allel op de testen van geheugenfuncties. Flory et al. (2000) gebruikten echter zeven taken om het geheugen- en leerprocessen te meten en niet alleen een verbale, semantische geheugentaak.

APOE-status en executieve functies

De relatie tussen APOE-status en de prestaties op de taken gericht op het executieve functioneren, blijkt significant te zijn en samen te hangen met leeftijd. Van de deelnemers met een leeftijd van onder de 46 jaar, presteerden $\epsilon 4$ -dragers minder goed op de taken die het executief functioneren meten. Dit is in tegenstelling tot de hypothesen en de onderzoeken van Wolk et al. (2010) en Van der Vlies et al. (2007). De oudere $\epsilon 4$ -dragers, met een leeftijd van boven de 46 jaar, presteerden echter wel beter op deze taken, wat in overeenkomst is met de bevindingen van deze onderzoekers. Het huidige onderzoek lijkt er op te wijzen dat er tussen dragers en niet-dragers, op jongere leeftijd, nog geen dissociatie bestaat in het functioneren op de geheugen- en executieve taken. Boven de 46 jaar zou dit wel het geval zijn. Dit resultaat draagt bij aan de hypothesen van Wolk et al. (2010) en Van der Vlies et al. (2007) dat het APOE $\epsilon 4$ -allel mogelijk andere gebieden in de hersenen beïnvloedt dan het $\epsilon 3$ -allel en daarmee de cognitieve symptomatologie van de ziekte van Alzheimer beïnvloed. Hoewel het $\epsilon 4$ -allel bekend staat als risicofactor voor de ziekte van Alzheimer, heeft het wellicht ook een positieve eigenschap. Op basis van het huidige onderzoek zou namelijk gespeculeerd kunnen worden, dat het $\epsilon 4$ -allel mogelijk een beschermende werking heeft tegen verval van het executieve functioneren. Dit zou verklaren waarom er op relatief jonge leeftijd geen verschil in executief functioneren is tussen $\epsilon 4$ -dragers en niet-dragers, maar dat dit op latere leeftijd wel tot uiting kan komen. Het is immers niet zo dat de uitvoerende functies van dragers op latere leeftijd beter worden, maar dat niet-dragers slechter presteren.

Sterke en zwakke punten van het onderzoek

Een sterk punt van dit onderzoek is dat de gemiddelde leeftijd aanzienlijk lager ligt dan in voorgaande onderzoeken naar de relatie tussen het APOE $\epsilon 4$ -allel en cognitieve functies. Doordat de gemiddelde leeftijd 44 jaar is in tegenstelling tot 55 jaar of ouder, konden eventuele cognitieve verschillen tussen dragers en niet-dragers op jongere leeftijd onderzocht worden. Een ander sterk punt is dat het construct 'executief functioneren', dat bestaat uit verschillende facetten, is gemeten middels meerdere neuropsychologische testen. Hierdoor wordt de onderliggende executieve component gemeten.

Dit onderzoek draagt ook een aantal beperkingen met zich mee. Zo zijn er alleen ruwe scores in plaats van geschaalde scores van de neuropsychologische taken gebruikt. Hierdoor heeft er geen directe correctie voor leeftijd, sekse en opleidingsniveau plaatsgevonden, waardoor de resultaten nu moeilijker te vergelijken zijn met onderzoeken die wel geschaalde scores gebruikt hebben. Ook zijn sommige metingen niet gecorrigeerd voor de 0-meting. Voorbeelden hiervan zijn de Stroop kleur-woord taak en de N-back taak. Hierdoor wordt behalve wat de taak beoogt te meten ook de snelheid van informatieverwerking gemeten. Ten tweede is een belangrijk minpunt van dit onderzoek dat er maar één taak om het geheugen te meten gebruikt is. Het brede construct van 'geheugenfuncties' zou beter gemeten kunnen worden met meerdere geheugentaken, zodat de verschillende aspecten van geheugen vertegenwoordigd zijn. Hierbij kan, zoals uitgevoerd in het onderzoek van Flory et al. (2000), gedacht worden aan een verbale associatief leren taak en de verlate recall hiervan; de verlate recall van een complexe figuur, zoals de figuur van Rey (1964); een herkenningstaak waarbij aangegeven moet worden of een item nieuw of oud is zoals bij de Vijftien Woordentaak; een digit symbool recall taak en digit spanne vooruit en achteruit. Hier kan dan, zoals bij het construct 'executief functioneren', middels factoranalyse de onderliggende geheugencomponent uit gefilterd kunnen worden. Een derde beperking van het huidige onderzoek is dat de groep homozygote dragers ($\epsilon 4/\epsilon 4$), door de geringe frequentie van dit genotype in de bevolking, te klein was om als aparte groep onderzocht te worden. Hierdoor was het niet mogelijk om de verschillen tussen niet-dragers ($\epsilon 3/\epsilon 3$), heterozygote dragers ($\epsilon 4/\epsilon 3$) en homozygote dragers ($\epsilon 3/\epsilon 4$), het zogenoemde 'doseringseffect', na te gaan. Bovendien is het mogelijk dat de bijdrage van de homozygote dragers wordt overschaduwd door het grote aantal heterozygote dragers (waarvan de meeste de $\epsilon 3/\epsilon 4$ variant hadden). Met andere woorden zou het zo kunnen zijn, dat in het

huidige onderzoek met name het verschil tussen $\epsilon 4/\epsilon 4$ en $\epsilon 3/\epsilon 3$ gemeten is, in plaats van het beoogde verschil tussen dragers en niet-dragers.

Toekomst

In toekomstig onderzoek kunnen de beperkingen van het huidige onderzoek verbeterd worden. Ten eerste dienen in het vervolg de geschaalde scores van de neuropsychologische taken gebruikt te worden. Hierdoor worden eventuele correcties voor leeftijd, sekse en opleidingsniveau toegepast en zullen de resultaten daardoor beter te vergelijken zijn met andere onderzoeken. Ook dient er gecorrigeerd te worden voor het meten van andere aspecten door gebruik te maken van 0-metingen. Daarnaast is het van belang dat het functioneren van het geheugen gemeten wordt met meerdere taken, omdat het construct 'geheugen' uit meerdere facetten bestaat. Tot slot is het wenselijk om meer homozygote dragers te onderzoeken, zodat er nagegaan kan worden of er sprake is van het zogenoemde 'doserings-effect'.

Naast het aanpakken van beperkingen van het huidige onderzoek, zou er vervolgonderzoek gedaan kunnen worden naar de relatie tussen APOE-status en leeftijd. In de inleiding van het huidige onderzoek staat vermeld dat er nog geen consensus bestaat over een mogelijk effect van het APOE $\epsilon 4$ -allel op het cognitieve functioneren van gezonde, jongere volwassenen (Caselli et al., 2002). Dit wordt bevestigd door de discrepantie tussen de onderzoeken van Flory et al. (2000) en de onderzoeken van Schultz et al. (2008) en Caselli et al. (2009). De eersten vonden wel verschillen in geheugenfuncties tussen dragers en niet-dragers op jonge leeftijd. Schultz et al. (2008) en Caselli et al. (2009) vonden echter verschillen tussen dragers en niet-dragers in geheugenfuncties pas vanaf 60 jaar. In het huidige onderzoek werd er geen relatie tussen leeftijd, APOE-status en geheugenfuncties gevonden, hoewel leeftijd wel een rol leek te spelen in de relatie tussen APOE-status en het executieve functioneren. Er kan zelfs gespeculeerd worden over een beschermende werking tegen verval van uitvoerende functies door het $\epsilon 4$ -allel. Met de eerder genoemde aanpassingen van de beperkingen van dit onderzoek zou een relatie tussen leeftijd, APOE-status en het functioneren van het geheugen mogelijk wel gemeten worden. Door in de toekomst meer ouderen te includeren, kan bijgedragen worden aan dit vraagstuk.

Theoretische en praktische implicaties

In dit onderzoek is nagegaan hoe de relatie is tussen het APOE ϵ 4-allel enerzijds en geheugen en executieve functies anderzijds, in een relatief jonge en gezonde populatie. Hierbij werd met name beoogd om een bijdrage te leveren aan de theoretische kennis over deze factoren. Door de beperkingen in voornamelijk het meten van de geheugenfunctie, werd er in het huidige onderzoek geen relatie gevonden tussen APOE-status en geheugenfunctie. Wel werd er een relatie gevonden tussen APOE-status en executief functioneren. Mensen die drager zijn presteren beter op executieve taken dan niet-dragers, maar wel na de leeftijd van 46 jaar. Hier voor presteerden de niet-dragers beter op dit cognitieve gebied. Door de verschillende beperkingen van het onderzoek, kan er echter geen duidelijk antwoord gegeven worden op hoe de relatie tussen het APOE ϵ 4-allel en de cognitieve functies is in de relatief jonge en gezonde populatie en kunnen er dus geen theoretische en praktische implicaties aan toegeschreven worden. Wel zijn er handreikingen gedaan voor toekomstig onderzoek, waaruit mogelijk wel theoretische of praktische implicaties verkregen kunnen worden.

Referentielijst

- American Psychiatric Association (2000). Beknopte handleiding bij de Diagnostische Criteria van de DMS-IV-TR. *Harcourt Book Publishers*.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Burgess, P.W. & Shallice, T. (1997) *The Hayling and Brixton Tests. Test manual*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Buttini, M., Akeefe, H., Lin, C., Mahley, R.W., Pitas, R.E., Wyss-Coray, T. & Mucke, L. (2000). Dominant negative effects of apolipoprotein E4 revealed in transgenic models of neurodegenerative disease.
- Boks, M.P.M., Derks, E.M., Dolan, C.V., Kahn, R.S. & Ophoff, R.A. (2010). "Forward genetics" as a method to maximize power and cost-efficiency in studies of human complex traits. *Behavior Genetics*, 40, 564-571.
- Caselli, R.J., Hentz, J.G., Osborne, D., Graff-Radford, N.R., Barbieri, C.J., Alexander, G.E., ... Saunders, A.M. (2002). Apolipoprotein E and intellectual achievement. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 49-54.
- Caselli, R.J., Reiman, E.M., Locke, D.E.C., Hutton, M.L., Hentz, J.G., Hoffman-Snyder, C., ... Osborne, D. (2007). Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein e ϵ 4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 64, 1306-1311.
- Caselli, R.J., Chen, K., Lee, W., Alexander, G.E. & Reiman, E.M. (2008). Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 65, 1231-1236.
- Caselli, R.J., Dueck, A.C., Osborne, D., Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Ahern, G.L., ... Reiman, E.M. (2009). Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE ϵ 4 effect. *The New England Journal of Medicine*, 361, 255-264.
- Callicott, J.H., Ramsey, N.F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M., Coppola, R., ... Weinberger, D.R. (1998) fMRI brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18, 186-196.
- Dennis, N.A., Brownhyke, J.N., Stokes, J., Need, A., Burke, J.R., Welsh-Bohmer, K.A., & Cabeza, R. (2010). Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE ϵ 4 carriers. *Alzheimer's Dementia*, 6, 303-311.

- Donix, M., Burggren, A.C., Suthana, N.A., Siddarth, P., Ekstrom, A.D., ...
 Bookheimer, S.Y. (2010). Family history of Alzheimer's disease and hippocampal structure in healthy people. *American Journal of Psychiatry*, 167, 1399-1406.
- Engelborghs, S., Sleegers, K., Cras, P., Brouwers, N., Serneels, S., De Leenheir, E., ...
 De Deyn, P.P. (2007). No association of CSF biomarkers with APOE ϵ 4, plaque and tangle burden in definite Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 2320-2326.
- Fagan, A.M., Bu, G., Sun, Y., Daugherty, A., Holtzman, D.M., (1996). Apolipoprotein E containing high density lipoprotein promotes neurite outgrowth and is a ligand for the low density lipoprotein receptor related protein. *Journal of biological chemistry*, 271, 30121–30125.
- Fagan, A.M., Watson, M., Parasadianian, M., Bales, K.R., Paul, S.M. & Holtzman, D.M. (2002). Human and murine ApoE markedly alters A β metabolism before and after plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 9, 305–318.
- Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, ... Van Duijn, C.M., (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 278, 1349–1356.
- Field, A.P. (2009). *Discovering statistics using SPSS: and sex and drugs and rock 'n'roll* (third edition). Londen: SAGE Publications .
- Flory, J.D., Manuck, S.B., Ferrell, R.E., Ryan, C.M. & Muldoon, M.F. (2000). Memory performance and the apolipoprotein E polymorphism in a community sample of middle-aged adults. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 96, 707-711.
- Geroldi, C., Pihlajamäki, Laakso, M.P., DeCarli, C., Beltramello, A., Bianchetti, A., ... Frisoni, G.B. (1999). APOE-epsilon4 is associated with less frontal and more medial temporal lobe atrophy in AD. *Neurology*, 53, 1825-1832.
- Ghebremedin, Schultz, Braak & Braak (1998). High frequency of apolipoprotein E ϵ 4 allele in young individuals with very mild Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Experimental Neurology*, 153, 152-155.
- Hashimoto, M., Yasuda, M., Tanimukai, S., Matsui, M., Hirono, N., Kazui, H. & Mori, E. (2001). Apolipoprotein E ϵ 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 1461-1466.
- Hollingsworth, P., Hamshere, M.L., Moskvina, V., Dowzell, K., Moore, P.J., Foy, C., ...

- Williams, J. (2006). Four component describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54, 1348-1354.
- Jelicic, J. & Verhey, F. (2008). Cognitieve neuropsychologie van de ziekte van Alzheimer. In Eling, P., De Haan, E., Hijman, R. & Schmand, B. (red.). *Cognitieve neuropsychiatrie* (p. 315). Amsterdam: Boom.
- Jelinger, K.A. (2006). Historical Alzheimer 100 – highlights in the history of Alzheimer research. *Journal of neural transmission*, 113, 1603-1623.
- Lambert, J-C., Mann, D., Richard, F., Tian, J., Shi, J., Thaker, U., ... Amouyel, P. (2005). Is there a relation between APOE expression and brain amyloid load in Alzheimer's disease? *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 76, 928-933.
- Lehtovirta, M., Laakso, M.P., Soininen, H., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Helkala, E.L., ... Riekkinen, P.J., (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience* 67, 65–72.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, Oxford.
- Morishima-Kawashima, M., Oshima, N., Ogata, H., Yamaguchi, H., Yoshimura, M., Sugihara, I. & Ihara, Y. (2000). Effect of apolipoprotein E allele e4 on the initial phase of amyloid b-protein accumulation in the human brain. *American Journal of Pathology*, 157, 2093-2099.
- Ott, A., Breteler, M.M.B., Birkenhäger-Gillesse, E.B., Harskamp, van F. Koning, de, I., Hofman, A.. (1996). De prevalentie bij ouderen van de ziekte van Alzheimer. Vasculaire dementie en dementie bij de ziekte van Parkinson: het ERGO-onderzoek. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 140, 200-205.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*, Presses Universitaires de France, Paris.
- Robertson, I.H., Ward, T., Ridgeway, V. & Nimmo-Smith, I. (1994). *The test of everyday attention*. Thames valley test company, Bury St. Edmunds.
- Salmon, D.P. & Bondi, M.W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual review of psychology*, 60, 257-282.
- Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. (2006). Apolipoprotein E variants and cognition in healthy individuals: a critical opinion. *Brain research reviews*, 51, 125-135.
- Schultz, M.R., Lyons, M.J., Franz, C.E., Grant, M.D., Boake, C., Jacobs, K.C., ... Kremen, W.S. (2008). Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth

- decade of life. *Neurology*, 70, 1771-1777.
- Small, B.J., Graves, A.B., McEvoy, C.L., Crawford, F.C., Mullan, M. & Mortimer, J.A. (2000). Is APOE- ϵ 4 a risk factor for cognitive impairment in normal ageing? *Neurology*, 54, 2082-2088.
- Small, B.J., Rosnick, C.B., Fratiglioni, L. & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychology and aging*, 19, 592-600.
- SPSS 15.0 Command Syntax Reference (2006), SPSS Inc., Chicago Ill.
- Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Goedert, M., Saunders, A.M., Huang, D., Corder, E.H., ... Roses, A.D. (1994). *Experimental Neurology*, 125, 163-171.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643-662.
- Tanzi, R.E. (1999). A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *Journal of clinical investigation*, 104, 1175-1179.
- Trivedi, M.A., Schmitz, T.W., Ries, M.L., Torgerson, B.M., Sagar, M.A., Hermann, B.P., ... Johnson, S.C. (2006). Reduced hippocampal activation during episodic encoding in middle-aged individuals at genetic risk of Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Medicine*, 4, 1741-7015.
- Turic, D., Fisher, P.J., Plomin, R. & Owen, M.J. (2001). No association between apolipoprotein E polymorphisms and general cognitive ability in children. *Neuroscience Letters*, 299, 97-100.
- Van der Vlies, A.E., Pijnenburg, Y.A.L., Koene, T., Klein, M., Kok, A., Scheltens, P. & Van der Flier, W.M. (2007). *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24, 98-103.
- Wechsler, D. (2004). *WAIS-III Nederlandstalige bewerking*. Technische Handleiding. Lisse: Swets Test Publishers.
- Wolk, D.A., Dickerson, B.C. & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 107, 10256-10261.
- Zuo, L., van Dyck, C.H., Luo, X., Kranzler, H.R., Yang, B. & Gelernter, J. (2006). Variation at APOE and STH loci and Alzheimer's disease. *Behavioral and Brain Functions*, 2, 13-22.

