

Universiteit Utrecht

juli 2008

THESIS

MASTER NEUROPSYCHOLOGIE

**De invloed van pijn en bloeddruk op het cognitief  
functioneren bij ouderen**

S.A.H.Vredeveld

0443743

Supervisor

Dr. J.M.Oosterman

# De invloed van pijn en bloeddruk op het cognitief functioneren bij ouderen

S.A.H.Vredeveld

Juli 2008

---

## Samenvatting

Het doel van dit onderzoek was te bepalen of de mate van pijn en de hoogte van bloeddruk voorspellers zijn voor cognitief functioneren bij ouderen. Drieëntwintig bewoners van een woonzorgcentrum in Amsterdam hebben deelgenomen aan het onderzoek. Hierbij zijn gedurende ongeveer anderhalf uur enkele cognitieve taken alsmede enkele vragenlijsten omtrent pijn afgenomen. Tevens is bij deze participanten een bloeddrukmeting verricht. Voor analyse zijn de data van negen personen uit een reeds bestaande dataset toegevoegd. De gemiddelde leeftijd van de totale populatie was 87.25 jaar. De resultaten wijzen uit dat er sprake is van een verband tussen bloeddruk en executief functioneren. Een verhoogde systolische bloeddruk ( $\geq 120$  mm Hg) lijkt een negatieve invloed op fluencycapaciteiten en mogelijk inhibitievermogens te hebben. Een verhoogde diastolische bloeddruk ( $\geq 80$  mm Hg) lijkt gepaard te gaan met verminderde semantische fluencycapaciteiten. In huidig onderzoek wordt bij participanten met pijn op het moment van onderzoek een verband gevonden tussen een verhoogde pijnrapportage en een slechtere prestatie op geheugentaken. Echter, dit effect is waarschijnlijk te wijten aan een aandachtseffect. Wanneer de resultaten van participanten met een chronische pijnconditie geselecteerd worden voor analyse, blijkt sprake van een verband tussen een afgenomen mate van pijn en een verminderde prestatie op enkele geheugentaken. Ook is er sprake. Tot slot kan huidig onderzoek het verwachte verband tussen een hogere rapportage van pijn bij een afgenomen mate van executief functioneren niet objectiveren. Wel is er sprake van enkele trends richting een dergelijk verband, wanneer de resultaten van participanten met pijn op het moment van onderzoek geselecteerd worden

---

## 1. Inleiding

De afgelopen decennia is het percentage ouderen, personen in de leeftijd van 65 jaar en ouder, in Nederland gestegen van 7.7% in 1950 naar 14.5% in 2007 (Centraal Bureau voor de Statistiek). De verwachting is dat dit percentage van 2007 tot 2050 zal stijgen van 14.5% naar 23.6%. Ouder worden gaat bij veel mensen gepaard met een toename in pijn, lichamelijke en cognitieve klachten. De wisselwerking tussen deze factoren is echter tot op heden grotendeels onbekend en daardoor is het van groot belang onderzoek hiernaar te verrichten.

### *1.1 Cognitie en pijn bij veroudering*

Een hogere leeftijd is een grote risicofactor voor cognitieve achteruitgang. Diverse hersenstructuren zijn betrokken bij het cognitief functioneren en in de afgelopen jaren hebben meerdere onderzoekers de relatie tussen de werking van deze hersenstructuren en het cognitief functioneren bij veroudering onderzocht.

De prefrontale cortex (PFC) en meer specifiek de Dorso Laterale Prefrontale Cortex blijkt bijvoorbeeld belangrijk voor adequaat cognitief functioneren, vooral executief functioneren. Onder het executieve functioneren vallen vaardigheden als inhibitie, planning, organisatie en responsinhibitie. Doordat de PFC belangrijk is voor het executief functioneren, kan schade aan dit gebied zorgen voor een afname in cognitief functioneren. De prefrontale cortex heeft veel witte stof connecties met andere hersengebieden. Het is bekend dat deze, als gevolg van het ouder worden, veranderen. Uit onderzoek van Oosterman (in press) bleek dan ook dat deze veranderingen in witte stof (WMC) een aantal executieve functies beïnvloedde, te weten, werkgeheugen, inhibitie, en planning.

Uit onderzoek van Reed et al. (2004) is bekend dat de witte stof heel belangrijk is voor het functioneren van de Dorso-Laterale Prefrontale Cortex (DLPFC). De DLPFC speelt naast een rol in cognitie ook een rol in pijninhibitie. Onderzoek heeft aangetoond dat de mate van activatie van de DLPFC invers gerelateerd was aan pijnvaring (Lorenz et al, 2003). Dit impliceert dat intact functioneren van de DLPFC nodig is voor zowel intacte pijninhibitie als executieve functies.

Later onderzoek heeft zich gericht op de relatie tussen witte stof veranderingen (Oosterman et al., 2006) en pijnvaring. Zelfrapportage pijnvragenlijsten werden afgenomen bij oudere mensen bij wie geen sprake was van een dementieel syndroom. Tevens werd bij deze mensen een MRI gemaakt om de mate en de locatie van WMC te beoordelen. De resultaten lieten zien dat de verandering in witte stof bij ouderen een mogelijke voorspeller was voor veranderingen in pijnvaringen. Zo bleek pijn affect positief gerelateerd aan de mate van WMC. Periventriculaire hypertensiteiten bleken de belangrijkste voorspellers. Er werd geen relatie gevonden tussen pijnintensiteit en de mate van WMC.

Gezien het feit dat de witte stof paden essentieel zijn voor het functioneren van de DLPFC, kan gespeculeerd worden dat WMC het functioneren van de DLPFC en daarmee het vermogen cognitief adequaat te functioneren en pijn te inhiberen verminderen.

## *1.2 Bloeddruk*

Het belang van gecontroleerde bloeddruk in relatie tot cognitie is door meerdere studies aangetoond.

Uit onderzoek van Oosterman et al. (2007) bleek een verband te bestaan tussen hypertensie en cognitie. De studie maakte onderscheid tussen systolische en diastolische bloeddruk en onderzocht of executieve functies als fluency, mentale flexibiliteit, inhibitie, planning en werkgeheugen beïnvloed werden door bloeddruk. De resultaten wezen uit dat er een relatie bestond tussen hypertensie en enkele executieve functies. Participanten met een normale systolische bloeddruk (<120 mm Hg) presteerden beter op taken voor mentale flexibiliteit en verbale fluency dan participanten met een hoge systolische bloeddruk (>140 mm Hg). Tevens bleken participanten met een normale systolische bloeddruk (<120 mm Hg) beter te presteren op het gebied van mentale flexibiliteit dan wanneer er sprake was van een licht verhoogde bloeddruk (120-139 mm Hg). Er werden geen effecten van diastolische bloeddruk gevonden.

Verdelho et al (2007) hebben gekeken naar de invloed van vasculaire risicofactoren en leeftijdsgerelateerde witte stof afwijkingen (Age Related White Matter Changes, ARWMC) op de neuropsychologische prestatie van een oudere populatie. Het doel van hun onderzoek was te evalueren of vasculaire risicofactoren de cognitie negatief beïnvloeden, in aanvulling op de effecten van ARWMC op cognitie. De onderzoekspopulatie bestond uit 638 patiënten in de leeftijd van 65-84 jaar. Door middel van een MRI werd de mate van ARWMC bepaald en het neuropsychologische functioneren werd met behulp van een uitgebreide testbatterij onderzocht. Verdelho et al. ontdekten dat de mate van ARWMC gerelateerd was aan de mate van cognitief functioneren. Patiënten met ernstige ARWMC presteerden significant slechter op verschillende maten van cognitie, namelijk, globale maten van cognitie, maten van executief functioneren, snelheid, geheugen en aandacht. Ze presteerden ook slechter op individuele testen van geheugen, taal en visuoconstructieve praxis. Wanneer de effecten van vasculaire risicofactoren bekeken werden, bleek ondermeer dat hypertensie ( $\geq 140$  mm Hg) van invloed was op cognitie. Uit analyses bleek dat de prestatie op executieve functie maten, de Trailmaking A-B en de symbol digit test werden beïnvloed door hypertensie. Er bleek uit deze studie, net als uit de studie van Oosterman (2007), een relatie te bestaan tussen hypertensie en enkele executieve functies. De resultaten van deze studie suggereerden dat de invloed van vasculaire risicofactoren onafhankelijk was van cerebrale schade als gemeten met radiologische methoden.

Een longitudinaal onderzoek, uitgevoerd door Tzourio et al. (1999), wees op een relatie tussen bloeddruk en cognitieve achteruitgang. Een groep participanten werd op drie momenten onderzocht; een baseline meting, een meting twee jaar later en een meting vier jaar na de baseline meting. Tzourio et al. vonden dat personen met een hoge bloeddruk een groter risico op cognitieve achteruitgang hadden over een periode van vier jaar. In de groep participanten met een hoge bloeddruk bleek dat de participanten die geen antihypertensiva gebruikten een groter risico hadden op cognitieve achteruitgang dan de participanten met een hoge bloeddruk die deze medicatie wel gebruikten.

### *1.3 Pijn*

De relatie tussen pijn en cognitieve veroudering wordt besproken in een artikel van McNamara et al. (2000). Dit artikel oppert de mogelijkheid dat chronische pijnervaring het gevolg is van een continue activatie van emotionele en autobiografische geheugensystemen, welk afhankelijk zijn van de rechter prefrontale netwerken. Omdat deze rechter frontale netwerken betrokken zijn bij negatieve affecten evenals episodische geheugenfuncties, is het volgens McNamara mogelijk dat continue activatie van deze rechter frontale netwerken perseveratieve retrieval van pijn herinneringen induceert. De implicatie dat chronische pijn bij sommige personen voortduurt door disfunctionerende geheugensystemen, leidt tot de verwachting dat pijnklachten afnemen wanneer geheugensystemen falen. Volgens de auteurs zijn er inderdaad studies die vonden dat pijnklachten afnemen wanneer leeftijd en cognitieve achteruitgang toenamen. Een studie van Parmelee (1996, in: McNamara, 2000)

bijvoorbeeld, vond dat cognitieve achteruitgang negatief gecorreleerd was met het aantal pijnklachten alsmede de intensiteit van de pijn.

Naast de relatie tussen cognitieve functies en pijnervaring, is ook bekend dat de aanwezigheid van chronische pijn leidt tot verminderd cognitief functioneren. Hart et al. (2000) presenteerden een review van studies die het cognitieve functioneren bij chronische pijnpatiënten onderzocht hadden. Uit al deze studies concludeerden ze dat er een aantal studies was die een relatie vond tussen chronische pijn en afgenomen cognitief functioneren. De aspecten van cognitief functioneren die het meest frequent aangedaan waren betroffen de aandachtscapaciteit en informatieverwerkingsnelheid. Ze vonden dat in sommige studies de cognitieve beperking gerelateerd was aan een grotere pijnintensiteit en de betrokkenheid van hoofd-en nek gebieden. Echter, de auteurs vonden ook steun voor een associatie tussen cognitieve achteruitgang en andere symptomen die vaak met pijn geassocieerd worden, als; stemmingsveranderingen, vermoeidheid, slaapproblemen en toegenomen somatisch bewustzijn. Hart et al. concludeerden dat verder onderzoek nodig is om de invloed van deze pijngelateerde variabelen op de relatie tussen pijn en neuropsychologisch functioneren te beoordelen.

Scherder et al. vermelden in hun artikel (2008) dat degeneratie van de hippocampus en de prefrontale cortex enkele kenmerken van Alzheimer zijn. Deze gebieden zijn betrokken bij de verwerking van affectieve aspecten van pijn, cognitieve-evaluatieve aspecten van pijn, pijn geheugen en de anticipatie op affectief pijnvolle stimuli. Beschadigingen in deze gebieden kunnen zo zorgen voor een afgenomen pijnervaring bij subgroepen van Alzheimer patiënten. Het fronto-hippocampale circuit speelt tevens een rol bij stemming en cognitieve processen als executieve functies en geheugen. Scherder et al. (2008) onderzochten de relatie tussen chronische pijn en cognitie bij cognitief intacte oudere personen en bij patiënten met dementie van het Alzheimer type. Hierbij controleerden ze voor stemming. Zij vonden geen correlatie tussen pijn intensiteit en pijn affect bij cognitief intacte oudere personen. Er werd wel een correlatie gevonden tussen executief functioneren, pijn intensiteit en pijn affect, gemeten met de Faces Pain Scale, bij patiënten met dementie van het Alzheimer type. Scherder et al. waarschuwden dat er altijd gecontroleerd moet worden voor depressieve symptomen, zelfs wanneer personen met een depressie geëxcludeerd worden.

#### *1.4 Huidig onderzoek*

In huidig onderzoek is gekeken naar de invloed van pijn en bloeddruk op cognitie bij cognitief intacte oudere mensen, woonachtig in het woonzorgcentrum St.Jakob te Amsterdam.

De algemene onderzoeksvraag van deze studie is:

*Zijn mate van pijn en de hoogte van de bloeddruk voorspellers van cognitief functioneren?*

Om antwoord te kunnen geven op deze onderzoeksvraag, zal het volgende onderzocht worden.

- De relatie tussen de mate van pijn en cognitie

- De invloed van de hoogte van de bloeddruk op cognitie

Het is bekend dat leeftijd van invloed is op zowel cognitief functioneren (Gunning-Dixon & Raz, 2000. Kramer et al., 2007) als pijnervaring (Boerlage et al., in press) en hoogte van bloeddruk (Joffres et al., 1992. Efstratopoulos et al., 2006.). Om de invloed van deze factor te bepalen en voor deze invloed te controleren, zal 'leeftijd' in de analyses betrokken worden.

Het literatuuronderzoek heeft geleid tot de volgende hypothesen.

- *Een hogere bloeddruk is gecorreleerd met een afname in cognitief functioneren, vooral executief functioneren.*

De artikelen van zowel Oosterman (2007), Verdelho (2007) als Tzourio (1999) hebben geleid tot deze hypothese. In deze artikelen werden relaties gevonden tussen hypertensie en mate van cognitief functioneren. Oosterman vond namelijk dat een te hoge systolische bloeddruk van negatieve invloed was op mentale flexibiliteit en verbale fluency. Verdelho et al. vonden dat er een relatie bestaat tussen hypertensie en de prestatie op executieve maten, de Trailmaking Test A-B en de symbol digit test. Het onderzoek van Tzourio et al. toonde tot slot aan dat chronische hypertensie was geassocieerd met een toegenomen risico op cognitieve achteruitgang. Uit deze verschillende onderzoeken blijkt steeds een relatie tussen een hoge bloeddruk en een afname in cognitief functioneren, en vooral executief functioneren.

- *Bij participanten die minder goed presteren op de geheugentaken, zal sprake zijn van een verminderde pijnrapportage.*

Gebaseerd op het artikel van McNamara (2000), kan verwacht worden dat chronische pijn bij sommige mensen voortduurt door disfunctionerende geheugensystemen en dat het daardoor aannemelijk is dat pijnklachten afnemen bij falen van deze geheugensystemen.

- *Een afname in executief functioneren gaat gepaard met een hogere mate van pijn.*

Reed stelt dat normaal functioneren van witte stof belangrijk is voor het functioneren van de Dorsolaterale Prefrontale Cortex (DLPFC). Uit een ander onderzoek (Lorenz et al., 2003) bleek dat de mate van activatie van de DLPFC invers gerelateerd was aan pijnervaring. Uit onderzoek van Oosterman (in press) bleek tevens dat witte stof schade in de (DL)PFC van invloed is op enkele executieve functievaardigheden. De resultaten van deze onderzoeken samen nemend, kan men verwachten dat wanneer er sprake is van een afgenomen mate van executief functioneren er sprake zal zijn van een toegenomen mate van pijn, aangezien beiden afhankelijk zijn van de DLPFC.

## **2. Methoden**

### *2.1 Participanten*

Het onderzoek heeft plaatsgevonden in het R.K.Zorgcentrum St.Jakob te Amsterdam. Om te bepalen welke bewoners in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek, werden de medische statussen van alle bewoners doorgekeken. Bewoners werden benaderd voor participatie wanneer hun medische voorgeschiedenis vrij was van: neurodegeneratieve ziekten (bijvoorbeeld dementie), psychiatrische stoornissen, beroerte, alcoholisme, cerebraal trauma, hydrocephalus, epilepsie en verstoringen van bewustzijn, en tenslotte ernstige cognitieve achteruitgang.

Uiteindelijk hebben 23 bewoners (10 mannen en 13 vrouwen) deelgenomen aan het onderzoek. De gemiddelde leeftijd van de participanten was 88.35 jaar ( $\pm 5.14$ ). Het gemiddelde niveau van cognitief functioneren (MMSE score) was 27.18 ( $\pm 1.68$ ). Het gemiddelde opleidingsniveau, uitgedrukt in een opleidingscode volgens het opleidingscoderingssysteem van Verhage (1964), was 4.17 ( $\pm 1.40$ ).

### *2.2 Taken*

Tijdens dit onderzoek werden pijn intensiteit, pijn affect en het cognitief functioneren gemeten door afname van pijnvragenlijsten en neuropsychologische functietests. De bloeddruk werd met behulp van een automatische bloeddrukmeter gemeten.

### *2.3 Pijn*

Pijn intensiteit werd gemeten door afname van de Coloured Analogue Scale (CAS). De CAS (McGrath et al., 1996) is een pijnschaal in de vorm van een thermometer, waarop pijnscores kunnen variëren van 0 (geen pijn) tot 100 (meeste pijn). Op de voorkant van de thermometer staat onderaan “geen pijn” en bovenaan “meeste pijn”. De kleur van de thermometer verloopt van wit (geen pijn) naar felrood (meeste pijn). Om de thermometer zit een plastic schuifje dat verticaal over de thermometer geschoven kan worden, zodat een horizontale streep op het schuifje de mate van pijn aangeeft. Eerst werd bepaald of er voldoende begrip was van de werking van de CAS. Hiertoe werd de participant gevraagd de thermometer zo te zetten dat deze helemaal geen pijn en zodat deze vervolgens de meeste pijn aangaf. Wanneer de participant voldoende inzicht in de werking van de meter toonde, werd hem/haar gevraagd de meter zo te zetten dat deze zijn/haar mate van pijn aangaf.

De mate van onplezierigheid van de pijn werd gemeten met de Number of Words Chosen (NWC) van de McGill Pain Questionnaire (Melzack, 1987). Van de NWC zijn de Affectieve en de Cognitief Evaluatieve schaal gebruikt. Deze schalen bestaan samen uit acht groepjes woorden die descriptief zijn voor pijn. Van deze 8 groepjes woorden behoren vijf groepjes tot de Affectieve schaal en drie groepjes behoren tot de Cognitief Evaluatieve schaal. Participanten werd gevraagd aan te geven of een woord passend was bij de pijn die zij ervaarden. De score werd per schaal bepaald door het optellen van de scores per groepje woorden behorende tot de betreffende schaal. De score per groepje was afhankelijk

van de positie van het laatste gekozen woord van het betreffende groepje. Bijvoorbeeld, van een groepje van drie woorden gaf de participant aan dat het eerste en het tweede woord de ervaren pijn omschreven. Dan kreeg de participant bij dit groepje woorden de score twee. Gekozen is enkel de laatste twee schalen van de NWC af te nemen, aangezien afname van de gehele NWC mogelijk te vermoeiend zou zijn voor de deelnemers.

#### *2.4 Cognitie*

De Mini Mental State Examination (MMSE) werd gebruikt om te bepalen of er bij een participant mogelijk sprake was van ernstige cognitieve achteruitgang. Dit was belangrijk aangezien huidig onderzoek zich richtte op oudere personen bij wie géén sprake is van een dergelijke achteruitgang. Een score van <24 werd gezien als indicatief voor cognitieve achteruitgang, met als gevolg dat participanten met een MMSE score <24 uitgesloten werden van verdere deelname.

De Stroop Taak is een maat voor executief functioneren, met name inhibitie en interferentiegevoeligheid. De taak bestaat uit drie kaarten. Kaart I is bedrukt met de namen van de kleuren rood, geel, blauw en groen. De participant werd bij deze kaart geïnstrueerd zo veel mogelijk kleurwoorden op te lezen in 45 seconden. Kaart II is bedrukt met vakjes in de kleuren rood, geel, blauw en groen. Hierbij moest de participant in 45 seconden van zoveel mogelijk vakjes benoemen welke kleur ze hadden. Op kaart III, tenslotte, staan kleurwoorden in een incongruente kleur gedrukt. Hier moest de participant in 45 seconden van zoveel mogelijk kleurwoorden benoemen in welke kleur inkt ze gedrukt stonden. Deze laatste kaart vormt de interferentieconditie waarmee gekeken werd of er sprake was van interferentiegevoeligheid en problemen met de inhibitie. Van elke kaart afzonderlijk werd bijgehouden hoeveel woorden/kleuren correct opgelezen/benoemd werden. Eveneens werd bij alledrie de kaarten afzonderlijk bijgehouden hoeveel fouten er gemaakt waren. De score op een kaart werd gevormd door het aantal correct opgelezen/benoemde woorden/kleuren. Bij de derde kaart van de Stroop werd de score gecorrigeerd voor de basale snelheid op de tweede kaart van de Stroop (zie 2.9 Analyses voor de berekening van de gecorrigeerde score).

De Trail Making- A test werd gebruikt om de mentale snelheid te meten. Deze test bestaat uit een vel papier van A4 formaat waarop verspreid de cijfers 1 tot en met 25 in cirkeltjes zijn gezet. De participant moest deze zo snel mogelijk in oplopende volgorde met elkaar verbinden. De tijd die hij / zij nodig had om deze taak te voltooien werd genoteerd, alsmede het aantal fouten dat hierbij gemaakt werd.

Om een beeld te vormen van de fluency-capaciteiten zijn zowel de Categorische fluency als de Letterfluency afgenomen.



Bij de Categorische fluency werd de participant gevraagd in een minuut tijd zoveel mogelijk ‘dieren’ op te noemen. Hierbij werd genoteerd hoeveel dieren de participant in de eerste 30 seconden opnoemde en hoeveel hij/ zij er in een minuut in totaal had opgenoemd. Tevens werd genoteerd of de participant meerdere keren hetzelfde dier opnoemde. De score werd gevormd door het aantal correct opgenoemde dieren.

Bij de Letterfluency werd de participant gevraagd zo veel mogelijk woorden op te noemen die begonnen met de letter ‘D’. Hiervoor kreeg de participant één minuut de tijd. Er waren een aantal regels van toepassing op deze taak, zo mocht de participant geen plaats- of persoonsnamen en getallen noemen. Tevens mochten woorden met een gelijk voorvoegsel niet achter elkaar opgenoemd worden. Deze regels werden aan de hand van de letter ‘S’ uitgelegd. Zo werd gezegd dat woorden als Scheveningen en Simone verboden waren en dat woorden als studiebeurs, studiehuis en studieboeken niet na elkaar opgenoemd mochten worden. Voor deze test werd bijgehouden hoeveel woorden de participant opnoemde, of een woord meerdere keren opgenoemd werd en of de participant zich aan de regels hield. De score voor de test bestond uit het totaal aantal correct opgenoemde woorden.

Wechsler Memory Scale – Verhaaltjes. Deze test is afgenomen om de onmiddellijke reproductie en uitgestelde reproductievermogens te beoordelen. De participant kreeg een krantenbericht te horen, welk nadat het hele bericht voorgelezen was zo goed mogelijk en zoveel mogelijk in dezelfde bewoordingen naverteld moest worden. Dit was de onmiddellijke reproductie. Na een interval van 15 minuten werd de participant opnieuw gevraagd zo goed mogelijk en zo veel mogelijk in dezelfde bewoordingen te vertellen wat er in het krantenbericht had gestaan. Deze conditie vormde de uitgestelde reproductie. Voor zowel de onmiddellijke reproductie als de uitgestelde reproductie werd gescoord hoeveel juiste elementen van het krantenbericht door de participant waren genoemd.

Cijferreeksen vooruit en achteruit (Digit Span forward/ Digit Span backward) vormen een maat voor respectievelijk het korte termijn geheugen en het werkgeheugen.

Bij de cijferreeksen vooruit werd telkens een in lengte toenemende reeks cijfers (minimaal twee cijfers en maximaal 8 cijfers) voorgelezen, welke direct daarna door de participant gereproduceerd moest worden. Elke reekslengte bestaat uit drie testitems, waarvan minimaal twee testitems correct gereproduceerd moeten worden om verder te gaan met een langere reekslengte. Wanneer per reekslengte twee van de drie items niet correct gereproduceerd waren, werd de test afgekap. De exacte antwoorden van de participant werden genoteerd. Eveneens werd genoteerd wat de maximale reproduceerbare reekslengte voor de participant was.

Deze procedure werd herhaald voor cijferreeksen achteruit, echter hierbij kreeg de participant de opdracht de genoemde reeks om te draaien. Dit hield in dat wanneer de proefleider de reeks 4-5-6 opnoemde, de participant 6-5-4 moest reproduceren.

De score voor elk van deze twee subtesten bestond uit de maximale reproduceerbare reekslengte, de spanne genaamd.

### 2.5 Bloeddruk

Aangezien de effecten van bloeddruk op cognitief functioneren eveneens beoordeeld werden in dit onderzoek, werd bij elke participant de bloeddruk gemeten. Dit werd gedaan met een gevalideerde, automatische bloeddrukmeter van het merk en type Omron 10 IT. De bloeddrukmeter verrichtte automatisch drie metingen met tussen elke meting een tussenpoze van een minuut. Hierdoor ontstond een betrouwbaar beeld van de hoogte van de bloeddruk. Na afloop van de drie metingen werden de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk en de gemiddelde pulse weergegeven op het display van de meter.

### 2.6 Overig

Om een beeld te vormen van het opleidingsniveau werd de participant gevraagd welke opleidingen hij/zij had afgerond. Het opleidingsniveau werd gecodeerd met behulp van het opleidingscoderingssysteem van Verhage (1964) (Zie tabel 1).

Tabel 1

Opleidingscodes gekoppeld aan afgeronde opleidingen volgens Verhage (1964).

---

Opleidingscodes volgens Verhage

---

1. minder dan lagere school/lagere school niet afgemaakt
  2. lagere school afgemaakt
  3. lagere school afgemaakt en verdere vervolgopleiding minder dan 2 jr
  4. lager dan MULO/MAVO-niveau, b.v. LTS, LEAO, LHNO
  5. MULO/MAVO/MEAO diploma
  6. HAVO/VWO/HEAO/HBS/HBO diploma
  7. VWO/universiteit diploma
- 

### 2.7. Testprocedure

Het onderzoek nam gemiddeld anderhalf uur in beslag en werd wanneer nodig over twee onderzoeksmomenten verdeeld. De taken werden bij alle participanten in dezelfde volgorde afgenomen om volgorde effecten in de resultaten te voorkomen.

Gekozen is het onderzoek in de eigen woonruimte van de bewoners af te nemen, aangezien het voor veel bewoners door verminderde mobiliteit vermoeiend was naar een andere ruimte te komen. Geprobeerd werd zo min mogelijk stoorfactoren van invloed te laten zijn op de testresultaten; de radio en televisie werden bijvoorbeeld uitgezet. De onderzoeksopstelling was zodanig dat de participant in staat was te lezen, schrijven en te tekenen. Wanneer nodig maakte de participant tijdens het onderzoek gebruik van een bril of een hoorapparaat.

Voor aanvang van het testonderzoek werd de participant uitgelegd wat het komende anderhalf uur zou gebeuren en dat hij/zij gedurende elk moment van het onderzoek mocht besluiten af te zien

van verdere deelname. De participant werd gevraagd een instemmingverklaring te ondertekenen. Hiermee gaf de participant aan dat hij/zij kennis genomen had van informatie over het onderzoek, dat deze informatie duidelijk was, dat bekend was dat hij/zij zich gedurende elk moment van het onderzoek mocht terugtrekken uit het onderzoek en dat toestemming gegeven werd medische gegevens bij de verpleeghuisarts op te vragen. Na ondertekening van de verklaring begon het testonderzoek.

Na afloop van het onderzoek werd even gesproken over hoe de participant het onderzoek ervaren had. Daarna werd hij/ zij bedankt voor de inzet en medewerking.

## 2.8. Volgorde Testafname

In tabel 2 staat in welke volgorde de taken afgenomen zijn.

Tabel 2

Volgorde waarin de diverse onderdelen zijn afgenomen tijdens het onderzoek.

Onderdelen onderzoek	
1 Instemmingverklaring	8 Letterfluency
2 MMSE	9 TMT-A
3 CAS	10 Stroop taak
4 Cijferreeksen / Digit Span Forward & Backward	11 De MPQ-DLV Number of Words Chosen
5 Categorische fluency	12 Voltooid onderwijs
6 WMS verhaaltje	13 Bloeddruk meting
7 WMS recall	

MMSE = Mini Mental State Examination. CAS = Coloured Analogue Scale. WMS = Wechsler Memory Scale. TMT-A = Trail Making Test versie A. MPQ-DLV= McGill Pain Questionnaire-Dutch Language Version.

## 2.9. Analyses

Aangezien de huidige participantenpopulatie klein was, is voor data-analyse met SPSS 14.0.2 besloten de resultaten van negen participanten uit een reeds bestaande dataset toe te voegen aan de huidige dataset.

### Invloed leeftijd

Om te kijken of de variabele ‘leeftijd’ in de huidige onderzoekspopulatie invloed had op de prestaties op de cognitieve taken, zijn non-parametrische correlaties tussen deze variabelen berekend met behulp van SPSS 14.0.2.

### Hypothese 1

Voor analyse is de participantenpopulatie, voor zowel systolische als diastolische bloeddruk, verdeeld in twee groepen. Hierbij is voor zowel systolische als diastolische bloeddruk een onderscheid gemaakt tussen participanten met een normale bloeddruk en participanten met een verhoogde bloeddruk. Voor systolische bloeddruk werd de groep verdeeld in normaal (<120 mmHg) en verhoogd

( $\geq 120$  mmHg). Bij diastolische bloeddruk werd een onderscheid gemaakt tussen normaal ( $<80$  mmHg) en verhoogd ( $\geq 80$  mmHg).

In de literatuur (Oosterman et al., 2007), komt vaak een verdeling in drie groepen (normaal, licht verhoogd, en erg verhoogd) voor. Echter, wanneer een dergelijke verdeling bij de data van dit onderzoek gebruikt zou worden, zouden met name bij diastolische bloeddruk zo weinig participanten in de groep met de erg verhoogde bloeddruk zitten dat op basis van een dergelijk kleine N geen goede uitspraken gedaan konden worden. Tevens bleek uit analyse met een verdeling in drie groepen, dat het verschil tussen de prestaties van participanten met een licht verhoogde en een erg verhoogde bloeddruk niet significant was, waarschijnlijk door de kleine N in de laatste groep.

Voor analyse van de resultaten is gebruik gemaakt van SPSS 14.0.2. De non-parametrische Mann-Whitney U test is gebruikt om eventuele verschillen in prestaties tussen de groep participanten met een normale bloeddruk (systolisch/diastolisch) en de groep met een verhoogde bloeddruk (systolisch/diastolisch) te analyseren. Bij voorbaat is gekozen voor een non-parametrische test, aangezien de data waarschijnlijk niet normaal verdeeld zouden zijn. Hierdoor is het niet toegestaan parametrische testen te gebruiken.

In SPSS zijn een aantal domeinscores berekend<sup>1</sup>. De verkregen domeinscores zijn;

*Z\_inhibitie* bestaande uit: gecorrigeerde z-score voor stroop 3<sup>2</sup> en z-fouten stroop 3<sup>3</sup>.

*Z\_fluency* bestaande uit: z-letter D en z-dieren.

*Z\_snelheid* bestaande uit: z-stroop 1, z-stroop 2 en gecorrigeerde z-scores TMT-A<sup>4</sup>.

*Zgeheugen wms* bestaande uit; wms verhaaltje immediate + wms verhaaltje delay

*Zgeheugen dsf\_dsb* = digit spanne forward spanne + digit spanne backward spanne

*Z\_pijn* bestaande uit: z-CAS intensiteit score, z-Number of Words Chosen- affectieve schaal en z-Number of Words Chosen- Cognitief Evaluatieve schaal.

De verschillen tussen de groepen met een normale en een verhoogde bloeddruk zijn zowel per domein als per subtest behorende bij de domeinen bekeken.

### *Hypothesen 2 en 3*

Voor analyse is wederom gebruik gemaakt van SPSS 14.0.2. Om verbanden tussen de verschillende variabelen te bekijken zijn Spearman rangcorrelaties berekend. Hierbij is gekozen de

---

<sup>1</sup> Domeinscores werden berekend met behulp van de SPSS functie Transform- Compute en zijn gebaseerd op gestandaardiseerde scores. In het 'compute' scherm werd de 'target variable name' gegeven gevolgd door de berekening: (z-variabele 1 + z-variabele 2 + .....+ z- variabele k) / aantal variabelen. Dit leverde een domeinscore op.

<sup>2</sup> De gecorrigeerde score voor stroop 3 is in SPSS berekend met de formule: Stroop interferentie = Stroop C/W - ((Stroop W \* Stroop C) / (Stroop W + Stroop C)). Waarbij Stroop C de kleurenkaart van de Stroop test is en Stroop W de woordkaart van de Stroop.

<sup>3</sup> De gecorrigeerde z-score voor de fouten bij stroop 3 betekent dat de z-score 'omgekeerd' is, dus van positief naar negatief en van negatief naar positief. Dit is gedaan omdat in tegenstelling tot bij de score op de andere taak in het inhibitiedomein, bij de fouten van stroop 3 geldt 'hoe meer hoe slechter'.

<sup>4</sup> De z-scores van TMT-A zijn gecorrigeerd (omgekeerd net als de z-scores voor de fouten van stroop 3) omdat ook hier geldt 'hoe meer hoe slechter', terwijl bij de andere testen in het snelheid domein geldt 'hoe meer hoe beter'.

gestandaardiseerde z-scores van de diverse testen met elkaar te vergelijken, omdat voor de hierboven beschreven domeinscores eveneens gestandaardiseerde scores gebruikt moesten worden.

Door middel van non-parametrische correlaties is gekeken naar de verbanden tussen domeinscores onderling, domeinscores en subtest-/vragenlijstscores en subtest-/vragenlijstscores onderling. Hierbij zijn eerst de resultaten van participanten met een pijn intensiteitsscore groter dan 0 op de cas geselecteerd, en in de analyses betrokken. Gekozen is eerst de resultaten van participanten met pijn te selecteren omdat tien participanten helemaal geen pijn rapporteerden en hierdoor geen antwoord konden geven bij enkele vragenlijsten. Daarnaast zouden de data van deze participanten zonder pijn de testresultaten mogelijk erg ‘verkleuren’. Tevens was het door het selecteren van participanten die op het moment van onderzoek pijn hadden mogelijk te kijken wat het verband tussen pijnintensiteit en cognitief functioneren is. Later is besloten eveneens te kijken naar het verband tussen chronische pijn en cognitief functioneren. Hiervoor zijn de resultaten van participanten met een chronische pijnconditie geselecteerd. Hiervoor is gekozen omdat uit literatuur blijkt dat er mogelijke verbanden tussen cognitief functioneren en chronische pijn bestaan (McNamara et al., 2000). Daarnaast is het mogelijk, door zowel naar het verband tussen pijnintensiteit en cognitie als naar het verband tussen chronische pijn en cognitie te kijken, eventuele verschillen hiertussen in kaart te brengen.

### **3. Resultaten**

#### *3.1. Participanten*

Eén persoon van de 23 participanten die deelgenomen hebben aan het onderzoek gaf geen toestemming voor afname van een bloeddruk meting en een tweede participant ervaarde te veel pijn tijdens de meting waardoor deze afgebroken is. Twee personen bleken door visusproblemen niet in staat de Trailmaking Test te volbrengen en drie participanten waren door gelijke problemen niet in staat deel te nemen aan de Stroop Taak. Van één participant zijn geen MMSE scores bekend.

Voor analyse van de resultaten zijn de data van negen personen uit een reeds bestaande dataset aan de huidige dataset toegevoegd. De hierdoor verkregen participantenpopulatie (n=32) bestond uit 20 vrouwen en 12 mannen. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 87.25 jaar ( $\pm 5.14$ ) met een gemiddelde MMSE-score van 27.16 ( $\pm 1.81$ ). Het gemiddelde opleidingsniveau van de 23 nieuw verkregen participanten, uitgedrukt in een opleidingscode volgens het opleidingscoderingssysteem van Verhage (1964), was 4.17 ( $\pm 1.40$ ). Van de toegevoegde participanten waren geen opleidingscodes bekend. Tevens is destijds bij deze participanten de NWC cognitief evaluatieve schaal niet afgenomen.

#### *3.2. Invloed leeftijd*

Er bleek geen sprake van significante non-parametrische correlaties tussen de variabele leeftijd en de gebruikte maten van cognitief functioneren. Hiermee lijkt er geen sprake van een versturende

invloed van de variabele leeftijd en kunnen de relaties tussen de variabelen pijn, bloeddruk en cognitie geanalyseerd worden zonder te controleren voor invloed van de variabele leeftijd.

Tabel 3

Non-parametrische correlaties tussen de variabele Leeftijd en maten voor inhibitie

<i>Variabele</i>	<i>n</i>	<i>Correlatie Coëfficiënt r</i>	<i>p</i>
Gecorrigeerde Stroop 3	29	-.012	.951
Gecorrigeerde fouten Stroop 3	29	-.316	.095

Gecorrigeerde Stroop 3 is de gecorrigeerde score op de derde kaart van de Stroop taak. Gecorrigeerde fouten stroop 3 is de gecorrigeerde score van het aantal fouten dat de participant maakte bij kaart 3 van de Stroop taak. De maten voor inhibitie kijken tevens naar interferentiegevoeligheid en doen een beroep op het executieve functioneren.

Tabel 4

Non-parametrische correlaties tussen de variabele Leeftijd en enkele fluency-maten

<i>Variabele</i>	<i>n</i>	<i>Correlatie Coëfficiënt r</i>	<i>p</i>
Letter d	32	-.045	.808
Dieren	32	-.032	.863

De hierboven weergegeven fluency-maten vormen een onderdeel van de in huidig onderzoek afgenomen taken die een beroep doen op het executieve functioneren. Letter d is onderdeel van de letterfluencytaak. Dieren is het subonderdeel 'dieren opnoemen' van de categorische fluencytaak.

Tabel 5

Non-parametrische correlaties tussen de variabele Leeftijd en enkele maten voor snelheid

<i>Variabele</i>	<i>n</i>	<i>Correlatie coëfficiënt r</i>	<i>p</i>
Stroop 1	29	.015	.938
Stroop 2	29	.112	.564
TMT-A gecorrigeerd	30	.016	.935

Stroop 1 en Stroop 2 zijn de eerste twee kaarten van de Stroop taak. TMT-A gecorrigeerd is de gecorrigeerde score voor de snelheid waarmee een participant de Trail Making taak A afgerond heeft.

Tabel 6

Non-parametrische correlaties tussen de variabele Leeftijd en enkele geheugenmaten

<i>Variabele</i>	<i>n</i>	<i>Correlatie Coëfficiënt r</i>	<i>p</i>
Digit Span forward spanne	32	.014	.941
Digit Span backward spanne	32	.067	.716
WMS verhaal 1 immediate	23	.044	.841
WMS verhaal 1 delay	23	.095	.665

Digit span forward span betreft de maximale voorwaarts reproduceerbare reekslengte en Digit span backward span betreft de maximale achterwaarts reproduceerbare reekslengte. WMS immediate bekeek hoeveel elementen van een verhaal direct gereproduceerd konden worden door de participant. WMS delay bekeek hoeveel elementen na een retentieperiode gereproduceerd konden worden.

### 3.3. Hypothese 1

*Een hogere bloeddruk is gecorreleerd met een afname in cognitief functioneren, vooral executief functioneren.*

De groep participanten met een verhoogde systolische bloeddruk presteerde minder goed op het fluencydomein dan de groep participanten met een normale bloeddruk ( $U=46.000$ ,  $N=32$ ,  $p=.012$ ). Kijkend naar de verschillen tussen de groepen op de subtesten, dan blijkt dat de participanten met een verhoogde systolische bloeddruk minder goed presteerden op het onderdeel 'Letter D' van een

letterfluencytaak ( $U=20.500$ ,  $N= 32$ ,  $p=.000$ ). Eveneens was er een trend richting een significant slechtere prestatie voor participanten met een verhoogde systolische bloeddruk zichtbaar bij de prestatie op de derde kaart van de Stroop taak, gecorrigeerd voor de basale snelheid op de tweede kaart, ( $U=49.500$ ,  $N=27$ ,  $p=.100$ ). Deze subtest behoort tot het inhibitie domein. De taken behorende bij het fluencydomein en het inhibitiedomein doen een beroep op het executieve functioneren.

Kijkend naar diastolische bloeddruk, blijkt dat de groepen eveneens significant verschillen in hun prestatie op het fluencydomein ( $U=34.500$ ,  $N=32$ ,  $p=.024$ ). Het verschil in prestatie bij de subtesten is hier echter te vinden op het onderdeel ‘dieren’ van de categorische fluencytaak ( $U=31.500$ ,  $N=32$ ,  $p=.016$ ). Bij deze taak geldt dat participanten met een verhoogde diastolische bloeddruk slechter presteren dan participanten met een normale diastolische bloeddruk.

Er blijkt bij zowel systolische als diastolische bloeddruk geen sprake van een significant verschil tussen de groepen op de domeinen ‘Geheugen\_wms’, ‘Geheugen\_dsf\_dsb’, ‘Snelheid’, ‘Inhibitie’ en ‘Pijn’. Op subtestniveau is er bij zowel systolische als diastolische bloeddruk geen sprake van een verschil in prestatie op de geheugentaken, snelheidstaken en pijnrapportagematen.

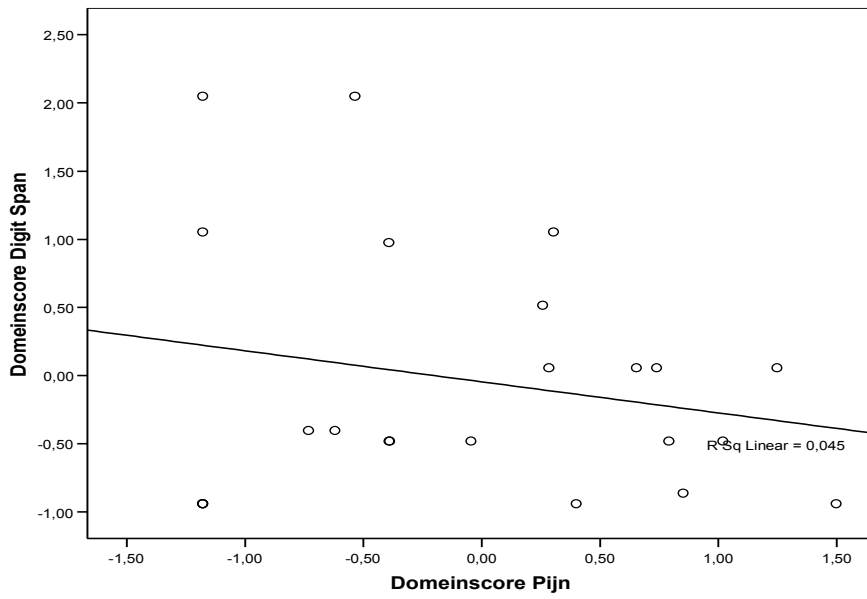
### *3.4. Hypothese 2*

*Bij participanten die minder goed presteren op de geheugentaken, zal sprake zijn van een verminderde pijnrapportage.*

Wanneer de resultaten van participanten met een pijn intensiteitscore  $>0$  op de Cas intensiteitschaal geselecteerd worden voor non-parametrische correlatie, blijkt sprake van een significant negatieve correlatie tussen de domeinscore Pijn en de domeinscore Geheugen\_dsf\_dsb ( $r_s=-.628$ ,  $N=14$ ,  $p=.016$ ) (zie figuur 1). Dit betekent dat er in het algemeen sprake is van een grotere pijnrapportage bij mensen die slechter presteren op de taken digit span forward-spanne en digit span backward-spanne, behorende tot het domein Geheugen\_dsf\_dsb.

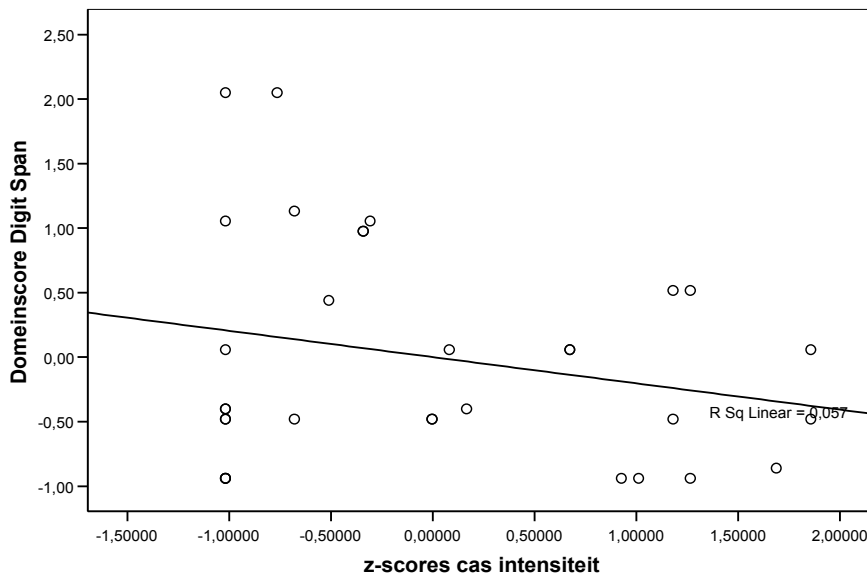
Eenzelfde verband tussen de pijnrapportage en de prestatie op een geheugentaak wordt zichtbaar bij het bekijken van de correlatie tussen de pijnrapportagemaat Cas intensiteit (onderdeel van het domein Pijn) en de domeinscore Geheugen-dsf\_dsb (zie figuur 2). Ook hier is sprake van een significant negatieve correlatie ( $r_s= -.526$ ,  $N=22$ ,  $p=.012$ ). De correlatie tussen de domeinscore Pijn en de geheugenmaat Digit span-forward spanne is eveneens significant negatief ( $r_s= -.700$ ,  $N=14$ ,  $p=.005$ ) (figuur 3).

**Correlatie tussen domeinscore Digit Span en de domeinscore Pijn**



Figuur 1. Bovenstaande figuur is de scattergramm van de correlatie tussen de gestandaardiseerde domeinscore Geheugen\_dsf\_dsb en de gestandaardiseerde domeinscore Pijn.

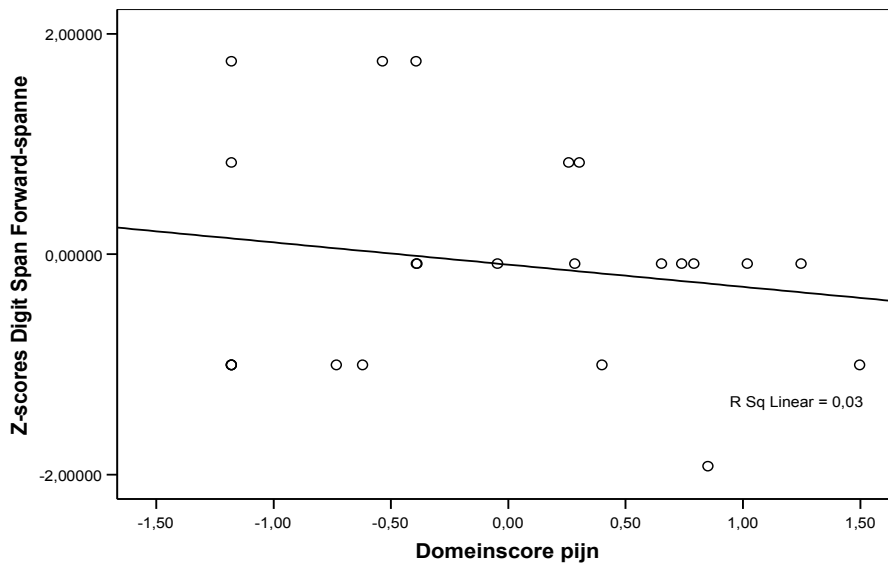
**Correlatie tussen z-Cas intensiteit en domeinscore Digit Span**



Figuur 2 Bovenstaande figuur is de scattergramm van de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de pijnrapportage maat Cas intensiteit en de gestandaardiseerde domeinscore Geheugen\_dsf\_dsb.



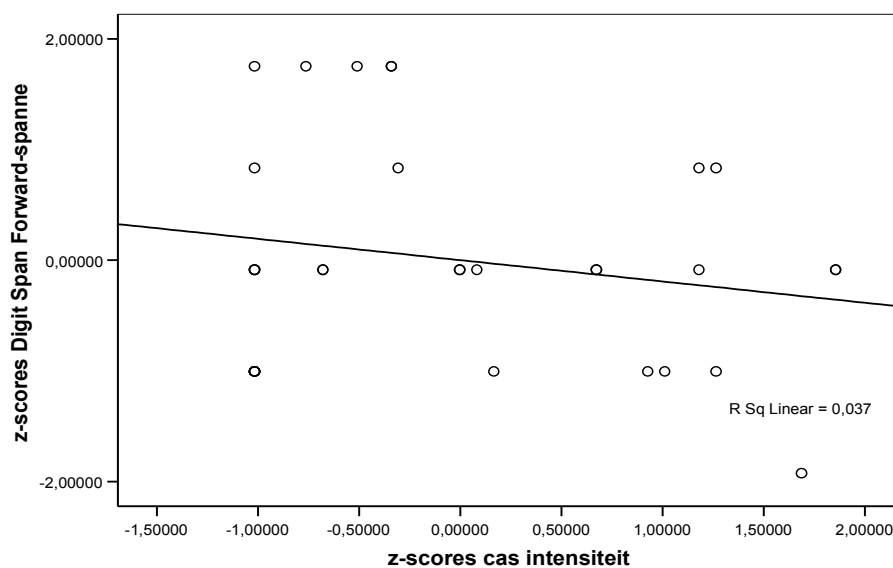
### Correlatie tussen domeinscore Pijn en z-scores Digit Span Forward-spanne



Figuur 3. Bovenstaande figuur is de scattergram van de correlatie tussen de gestandaardiseerde domeinscore Pijn en de gestandaardiseerde scores op de Digit Span Forward-spanne.

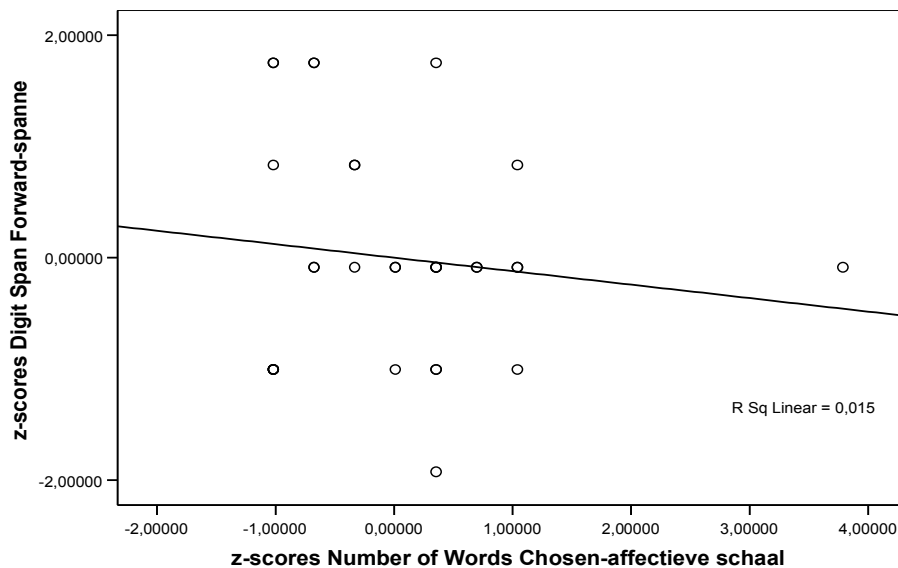
Wanneer gekeken wordt naar de subtestscores, blijkt de correlatie tussen Cas intensiteit en de prestatie op de digit span forward-spanne significant negatief ( $r_s = -.502$ ,  $N=22$ ,  $p=.017$ ) (figuur 4). Ditzelfde geldt voor de correlatie tussen de scores op de NWC-affectieve schaal en de scores op de Digit Span Forward-spanne ( $r_s = -.427$ ,  $N=22$ ,  $p=.048$ ) (figuur 5). Wederom blijkt sprake van een verband tussen een hogere score op een pijnrapportagemaat en een slechtere prestatie op een geheugentaak.

### Correlatie tussen de z-scores cas intensiteit en z-scores Digit Span Forward-spanne



Figuur 4. Scattergram van de correlatie tussen de gestandaardiseerde Cas intensiteit scores en de gestandaardiseerde Digit Span Forward-spanne scores.

**Correlatie tussen de z-scores Number of Words Chosen-affectieve schaal en z-scores Digit Span Forward-spanne**



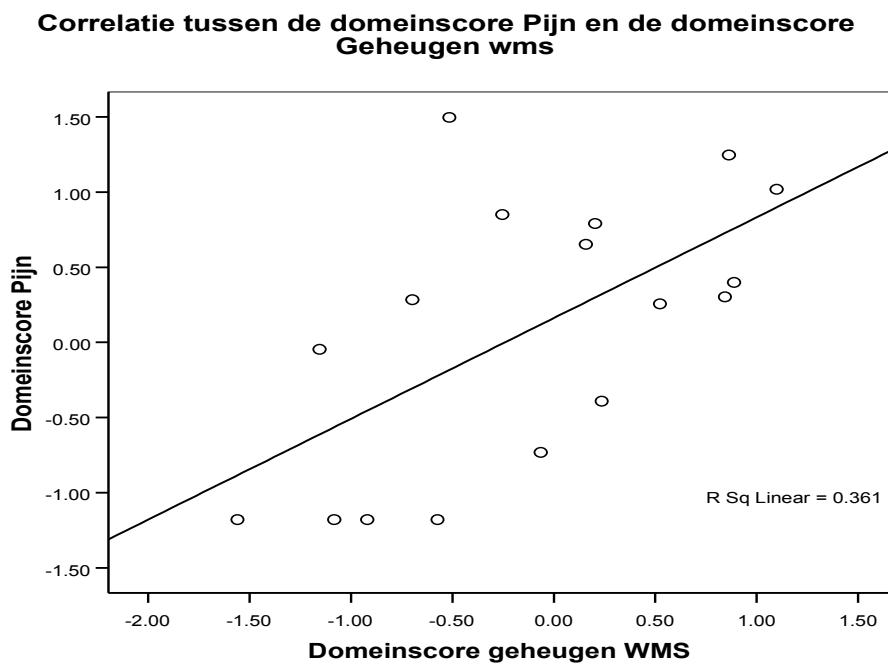
Figuur 5. Scattergram van de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen-affectieve schaal en de gestandaardiseerde scores op de Digit Span Forward-spanne.

Naast bovenstaande significante resultaten blijkt ook sprake van een tweetal correlaties die neigen naar significantie. De eerste is de negatieve correlatie tussen de pijnrapportagemaat Number of Words Chosen – cognitief evaluatieve schaal en de Digit Span Forward-spanne ( $r_s = -.479$ ,  $N=14$ ,  $p=.083$ ). Dit betekent dat participanten met een hogere score op de Number of Words Chosen- cognitief evaluatieve schaal slechter lijken te scoren op de Digit Span Forward-spanne. De tweede is de positieve correlatie tussen de pijnrapportagemaat Number of Words Chosen-affectieve schaal en de recall van de WMS ( $r_s = .477$ ,  $N=14$ ,  $p=.085$ ), wat wil zeggen dat participanten met een hogere score op de Number of Words Chosen- affectieve schaal neigen naar een betere prestatie op de recall van de WMS.

Wanneer de resultaten van participanten met een chronische pijnconditie geselecteerd worden voor non-parametrische correlatie blijkt sprake van significante correlaties tussen pijnmaten en de WMS geheugentaak. Deze significante correlaties wijzen allemaal op een verhoogde pijnrapportage bij een betere prestatie op de geheugentaak, en dus op een verminderde pijnrapportage bij een verminderde prestatie op de geheugentaak.

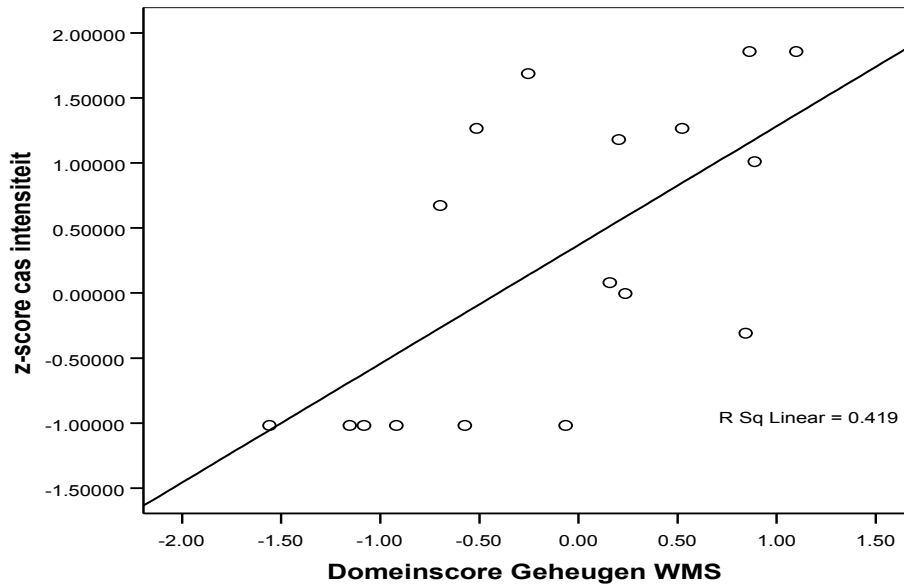
Zo is de positieve correlatie tussen de domeinscore Pijn en de domeinscore Geheugen WMS significant ( $r_s = .599$ ,  $N= 17$ ,  $p=.011$ ) (figuur 6). Tevens is er sprake van significante correlaties tussen de domeinscore Geheugen WMS en de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit ( $r_s = .679$ ,  $N=17$ ,  $p=.003$ ) (figuur 7), en tussen de domeinscore Geheugen WMS en de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen- Cognitief Evaluatieve schaal ( $r_s = .488$ ,  $N=17$ ,  $p=.047$ ) (figuur 8). De domeinscore Pijn correleert significant positief met de gestandaardiseerde scores op WMS immediate

( $r_s = .488$ ,  $N=17$ ,  $p=.047$ ) (figuur 9) en met de gestandaardiseerde scores op de WMS delay ( $r_s = .683$ ,  $N=17$ ,  $p=.003$ ) (figuur 10). Ook tussen de subtesten van de twee domeinen zijn significant positieve correlaties zichtbaar. Zo is de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit en de gestandaardiseerde scores op de WMS immediate significant ( $r_s = .550$ ,  $N=17$ ,  $p=.022$ ). Ditzelfde geldt voor de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit en de gestandaardiseerde scores van de WMS delay ( $r_s = .720$ ,  $N=17$ ,  $p=.001$ ). De positieve correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen affectieve schaal en de gestandaardiseerde scores van de WMS delay ( $r_s = .527$ ,  $N=17$ ,  $p=.030$ ) is eveneens significant. Tot slot is er sprake van een significant positieve correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen cognitief evaluatieve schaal en de gestandaardiseerde scores op de WMS delay ( $r_s = .587$ ,  $N=17$ ,  $p=.013$ ).



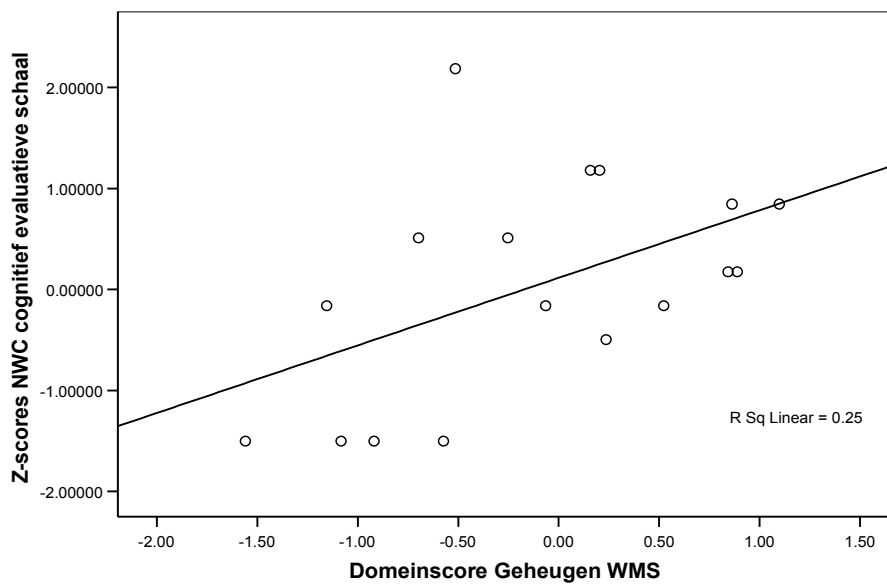
Figuur 6. Scattergram van de correlatie tussen de domeinscore Pijn en de domeinscore Geheugen WMS.

**Correlatie tussen de z-score Cas intensiteit en de domeinscore Geheugen wms**



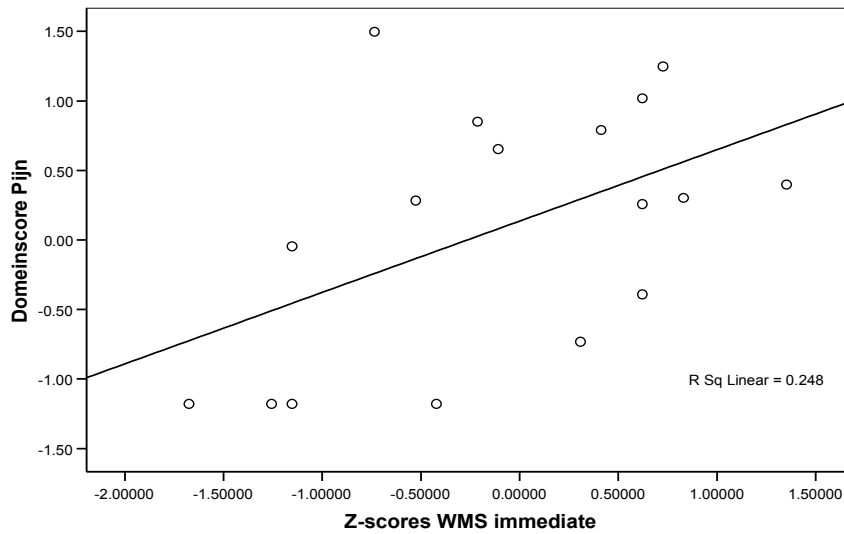
Figuur 7. Scattergramm van de correlatie tussen de domeinscore Geheugen WMS en de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit

**Correlatie tussen de domeinscore geheugen WMS en de z-scores Number of Words Chosen cognitief evaluatieve schaal**



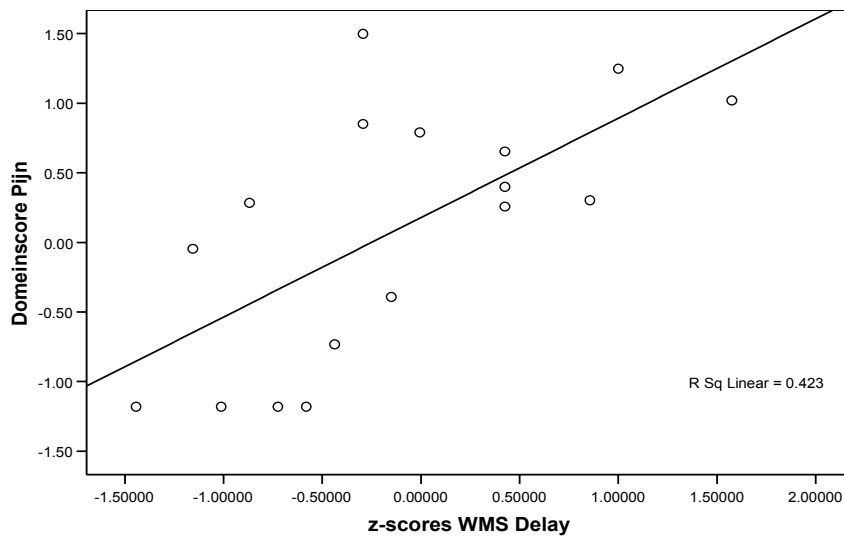
Figuur 8. Scattergramm van de correlatie tussen de domeinscore Geheugen WMS en de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen Cognitief Evaluatieve schaal.

**Correlatie tussen de z-scores WMS immediate en de domeinscore Pijn**



Figuur 9. Scattergram van de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de onmiddellijke reproductieconditie van de WMS en de domeinscore Pijn.

**Correlatie tussen de z-scores WMS delay en de domeinscore Pijn**



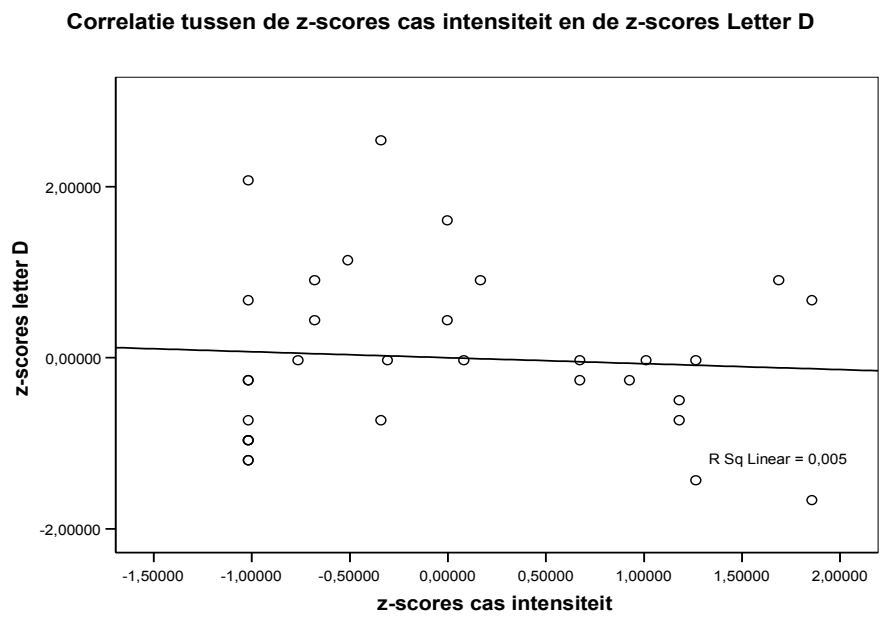
Figuur 10. Scattergram van de correlatie tussen de domeinscore Pijn en de gestandaardiseerde scores op de uitgestelde reproductieconditie van de WMS.

### 3.5. Hypothese 3

*Een afname in executief functioneren gaat gepaard met een hogere mate van pijn.*

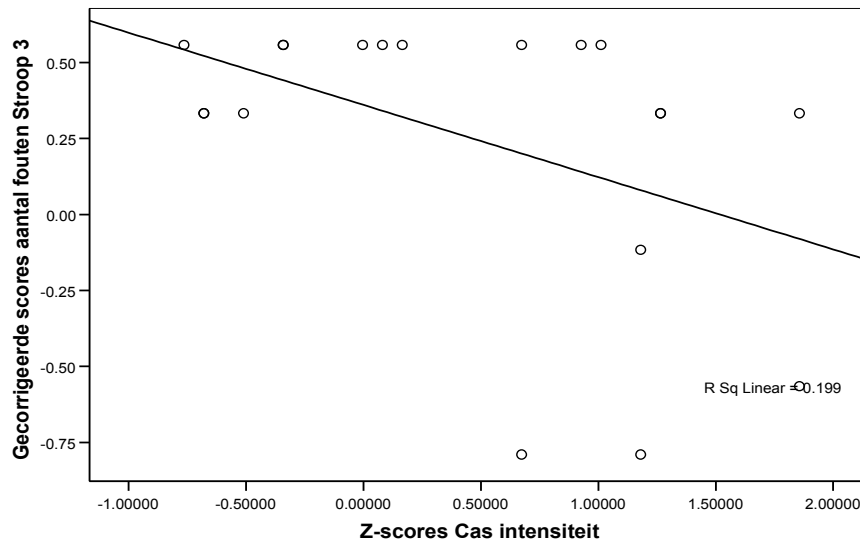
Wanneer de resultaten van participanten met een pijnscore van nul of groter op de Cas intensiteit geselecteerd worden voor non-parametrische correlatie blijkt er geen sprake van een significante correlatie tussen de domeinscore Pijn en de domeinscores Inhibitie en Fluency. Ook is er geen sprake van correlaties tussen de domeinscore Pijn en de subtestscores van de fluencytaken en de

inhibitie-maten, dan wel tussen de domeinscores Inhibitie en Fluency en subtest scores van de pijnrapportagematen. De subtest scores van de drie domeinen vertonen eveneens geen significante correlaties met elkaar. Er is wel sprake van een trend richting een significant negatieve correlatie tussen de gestandaardiseerde subtest scores van de pijnrapportage maat Cas intensiteit en de gestandaardiseerde executieve subtest scores letter D van de letterfluencytaak ( $r_s = -.414$ ,  $N=22$ ,  $p=.056$ ) (figuur 11). Hierbij lijken participanten met een slechtere prestatie op Letter D van de Letterfluencytaak meer pijn te rapporteren. Tevens is er een trend zichtbaar in de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit en de gestandaardiseerde, gecorrigeerde scores voor het aantal fouten op de derde kaart van de Stroop taak ( $r_s = -.422$ ,  $N=19$ ,  $p=.072$ ) (figuur 12).



Figuur 11 . Scattergramm van de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Cas intensiteit en de gestandaardiseerde scores Letter D van de Letterfluencytaak.

**Correlatie tussen de z-scores Cas intensiteit en de gecorrigeerde z-scores fouten stroop 3**



Figuur 12 . Scattergram van de correlatie tussen de gecorrigeerde scores op de Cas intensiteit en de gecorrigeerde scores voor het aantal fouten op de derde kaart van de Stroop taak.

Wanneer de resultaten van participanten met een chronische pijnconditie geselecteerd worden voor non-parametrische correlatie blijkt er geen sprake van significante correlaties tussen de domeinscores Pijn en Inhibitie dan wel tussen de domeinscores Pijn en Fluency. Er is eveneens geen sprake van significante correlaties tussen de domeinscore Pijn en de gestandaardiseerde subtestscores van de domeinen Inhibitie en Fluency of tussen de domeinscores Inhibitie en Fluency en de gestandaardiseerde subtestscores van het domein Pijn. Ook laten de resultaten geen significante correlaties tussen de subtestscores van de verschillende domeinen zien.

Naast het verband tussen executief functioneren en pijn is ook gekeken naar het verband tussen de prestatie op snelheidstaken en pijn. Wanneer de resultaten van participanten met een pijnscore groter dan nul op de Cas intensiteitschaal geselecteerd worden voor non-parametrische correlatie, blijkt dat meerdere trends zichtbaar zijn. Zo is er sprake van een trend in de negatieve correlatie tussen de domeinscore Pijn en de gestandaardiseerde scores op stroop 2 ( $r_s = -.555$ ,  $N=11$ ,  $p=0.77$ ). Dit lijkt te wijzen op een verband tussen een lagere snelheid op stroop 2 wanneer er sprake is van een hogere pijnrapportage. Eenzelfde verband werd gevonden bij de correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen-cognitief evaluatieve schaal en de gestandaardiseerde scores op stroop 2 ( $r_s = -.601$ ,  $N=11$ ,  $p=.051$ ). De correlatie tussen de gestandaardiseerde scores op de Number of Words Chosen-cognitief evaluatieve schaal en de gestandaardiseerde, gecorrigeerde scores op de Trailmaking test vertoonde echter een omgekeerd verband ( $U=.504$ ,  $N=12$ ,  $p=.094$ ). Deze correlatie wijst in de richting van een hogere snelheid bij een hogere pijnrapportage.

Wanneer gekeken wordt naar het verband tussen chronische pijn en de prestatie op snelheidstaken blijkt geen sprake van een significant verband tussen de domeinscore Pijn en de domeinscore Snelheid. Eveneens is er geen sprake van significante correlaties tussen de domeinscore Pijn en de subtestscores van het domein Snelheid dan wel tussen de domeinscore Snelheid en de subtestscores van het domein Pijn. Tenslotte bleken uit de resultaten geen significante correlaties tussen subtestscores van de twee domeinen.

#### **4. Conclusies en Discussie**

In dit onderzoek is gekeken naar de invloed van pijn en bloeddruk op cognitie bij ouderen, woonachtig in een woonzorgcentrum.

Allereerst is beoordeeld of hoogte van bloeddruk van invloed was op de prestaties van participanten op een aantal cognitieve domeinen te weten, inhibitie, fluency, geheugen, taal en snelheid. De resultaten lieten zien dat participanten met een verhoogde bloeddruk (systolische  $\geq 120$  mm Hg en diastolisch  $\geq 80$  mm Hg) minder goed presteerden op enkele maten voor cognitief functioneren.

Participanten met een verhoogde systolische bloeddruk presteerden minder goed op het fluency domein als geheel. De verschillen in prestatie werden op de subtesten zichtbaar bij de executieve maat letterfluency. Tevens was er sprake van een trend bij de inhibitie-conditie van de Stroop, welk eveneens een beroep doet op het executieve functioneren. De resultaten lieten geen negatieve invloed van een verhoogde systolische bloeddruk zien op de prestaties bij de cognitieve domeinen geheugen, inhibitie en snelheid als geheel dan wel op de subtesten behorende bij de domeinen geheugen en snelheid.

Participanten met een verhoogde diastolische bloeddruk presteerden eveneens minder goed op het cognitieve domein fluency. Het verschil in prestatie tussen de groepen participanten met een verhoogde en een normale diastolische bloeddruk werd op de subtesten zichtbaar bij een categorische fluencytaak. Er werden geen effecten van diastolische bloeddruk op andere executieve taken gevonden. Eveneens was er geen sprake van een effect van verhoogde diastolische bloeddruk op de overige geteste cognitieve domeinen en de subtesten behorende bij die domeinen.

Bovenstaande leidt tot de conclusie dat er sprake lijkt van een negatieve invloed van een verhoogde bloeddruk op cognitie en meer specifiek het executieve functioneren. Dit is in overeenstemming met de gestelde hypothese dat een verhoogde bloeddruk van invloed is op met name het executief functioneren.

De bevindingen uit huidig onderzoek zijn deels in overeenstemming met resultaten uit eerder onderzoek van Oosterman et al.(2007). In dat onderzoek werden ook effecten van een verhoogde bloeddruk op fluencycapaciteiten gevonden, echter bleek alleen een verhoogde systolische bloeddruk een voorspeller van verminderd executief functioneren. In huidig onderzoek lijkt er ook sprake van een effect van een verhoogde diastolische bloeddruk op het executief functioneren. Wel moet gezegd



worden dat de effecten voor systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk bij verschillende soorten fluencytaken zichtbaar worden. Letterfluency werd beïnvloed door systolische bloeddruk terwijl diastolische bloeddruk een effect had op de categorische fluency, welke meer een semantische fluencytaak is.

Zoals vermeld is uit dit onderzoek geen invloed van een verhoogde bloeddruk op snelheid en geheugen gebleken. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van een dergelijk effect valt op te maken uit het artikel van Oosterman et al. (2007). Daarin werden enkele artikelen aangehaald waaruit blijkt dat een verhoogde bloeddruk met name van invloed is op het functioneren van de frontale en temporale hersengebieden. Hierdoor lijkt het aannemelijk dat bij een verhoogde bloeddruk met name cognitieve vermogens verminderen die afhankelijk zijn van het goed functioneren van deze gebieden. Volgens Oosterman et al. (2007) zijn er onderzoeken die gevonden hebben dat deze beide gebieden bij fluency betrokken zijn. Hierdoor is het niet verrassend dat juist fluencycapaciteiten in huidig onderzoek aangedaan blijken door een verhoogde bloeddruk. Misschien wordt het ontbreken van een effect van een verhoogde bloeddruk op geheugen en snelheid dus veroorzaakt doordat deze cognitieve functies niet grotendeels afhankelijk zijn van frontale en temporale gebieden. In Oosterman et al. (2007), worden bijvoorbeeld enkele onderzoeken aangehaald die vonden dat werkgeheugen (als onderdeel van het geheugen) ook afhankelijk is van het goed functioneren van pariëtale gebieden. Het is denkbaar dat mentale snelheid ook afhankelijk is van andere gebieden dan frontale en temporale gebieden en dat er daarom geen effect van bloeddruk op snelheid gevonden is in huidig onderzoek.

Een punt van kritiek op huidig onderzoek is mogelijk dat in dit onderzoek met name gekeken is naar inhibitie en fluencycapaciteiten als onderdeel van het executief functioneren, waardoor niets gezegd kan worden over een eventuele invloed van bloeddruk op andere executieve vermogens.

Een tweede aspect van dit onderzoek betrof de verwachting dat bij participanten die minder goed presteerden op geheugentaken sprake zou zijn van een verminderde pijnrapportage. Deze verwachting was gebaseerd op het artikel van McNamara (2000). Hierin wordt gesteld dat men kan verwachten dat chronische pijn bij sommige mensen voortduurt door overactivatie van geheugensystemen en dat het daardoor aannemelijk zou zijn dan pijnklachten afnemen bij het falen van deze geheugensystemen.

In huidig onderzoek werd een dergelijk verband niet gevonden wanneer de resultaten van participanten met pijn op het moment van onderzoek geselecteerd werden voor analyse, zonder rekening te houden met de duur van de pijn. De resultaten van huidig onderzoek wezen bij een dergelijke selectiemethode op een verband tussen een verhoogde pijnrapportage en een slechtere prestatie op geheugentaken. Vooral de Digit Span forward en backward taken bleken negatief te correleren met pijnrapportagematen. Dit effect is waarschijnlijk te wijten aan een aandachtseffect. Het is namelijk denkbaar dat participanten die meer pijn ervaarden gedurende het onderzoek hun aandacht moeilijker bij de taken konden houden omdat de pijn een deel van hun aandacht opeiste en de participanten als gevolg daarvan minder presteerden op met name de Digit Span Forward taak. In het

artikel van Hart et al. (2000) worden bijvoorbeeld meerdere studies beschreven die een negatief effect van pijn op aandachts- en concentratiecapaciteiten vonden. Zo bleek uit een studie van Eccleston (1994) dat mensen met meer pijn slechter presteerden op een taak die een beroep deed op aandachtsvermogens. Het is bekend dat de Digit Span Forward en de Digit Span Backward maten voor respectievelijk het korte termijngeheugen en het werkgeheugen zijn, maar ook een beroep doen op aandachts- en concentratievermogens. Deze aandacht en concentratie zijn in huidig onderzoek mogelijk negatief beïnvloed door de pijn die de participanten ervaarden tijdens het onderzoek. Hierdoor is het niet ondenkbaar dat participanten die meer pijn rapporteerden en meer gehinderd werden door de pijn slechter presteerden op deze geheugen- en aandachtstaken.

Wanneer echter wordt gekeken naar het verband tussen chronische pijn en geheugen, blijkt sprake van een ander verband. Een betere prestatie op zowel de onmiddellijke reproductie als de uitgestelde reproductie van de WMS was namelijk gerelateerd aan een verhoogde pijnrapportage op enkele pijnrapportagematen. Gesteld kan dus worden dat bij participanten die minder goed presteerden op geheugentaken sprake was van een verminderde pijnrapportage. Dit komt overeen met de gestelde hypothese en lijkt niet te wijzen op een aandachtseffect, aangezien dan verwacht zou worden dat geheugenprestaties afnemen wanneer iemand meer pijn ervaart. De resultaten leveren hiermee mogelijk ook bewijs voor de veronderstelling van McNamara (2000) dat chronische pijn bij sommige personen voortduurt door disfunctioneren van geheugensystemen.

Een punt van kritiek op huidig onderzoek zou kunnen zijn dat bij het bekijken van de verbanden tussen zowel pijnintensiteit en geheugen als tussen chronische pijn en geheugen deels gebruik is gemaakt van de gegevens van dezelfde participanten uit de onderzoekspopulatie. Echter, wanneer dit de onderzoeksresultaten beïnvloed zou hebben, zou het waarschijnlijker zijn geweest dezelfde effecten bij beide analyses gevonden te hebben in plaats van tegenovergestelde effecten. Het lijkt hierdoor aannemelijk dat het deels selecteren van dezelfde participanten niet van invloed is geweest op de resultaten van huidig onderzoek.

Ten slotte is in dit onderzoek gekeken naar het verband tussen executief functioneren en pijn. Wederom werden voor analyse de resultaten geselecteerd van zowel participanten die pijn ervaarden op het moment van onderzoek als van participanten met een chronische pijnconditie. Verwacht werd dat een afgenomen mate van executief functioneren gepaard zou gaan met een toegenomen mate van pijn. Dit werd verwacht op basis van informatie beschikbaar uit artikelen van Reed (2004), Lorentz et al. (2003) en Oosterman (in press). Reed (2004) stelde dat normaal functioneren van witte stof belangrijk is voor het functioneren van de Dorsolaterale Prefrontale Cortex en Lorenz et al. (2003) vermeldden dat activatie van de DLPFC invers gerelateerd is aan pijnveraring. Oosterman (in press) suggereerde tot slot dat witte stof schade in de (DL)PFC van invloed is op enkele executieve functievaardigheden. Hieruit wordt de verwachting opgemaakt dat wanneer er sprake is van een afgenomen mate van executief functioneren, er sprake zal zijn van een toegenomen mate van pijn,

aangezien beiden afhankelijk zijn van de DLPFC. Uit de resultaten van huidig onderzoek moet echter geconcludeerd worden dat een dergelijk verband niet zichtbaar is in de prestaties van de huidige participantenpopulatie.

Wanneer gekeken wordt naar de resultaten van participanten met pijn op het moment van onderzoek zijn enkel een tweetal trends zichtbaar. Zo lijkt een slechtere prestatie op een onderdeel van de letterfluencytaak (executief) samen te hangen met een toegenomen pijnintensiteitscore op de Cas. Eveneens lijkt er een trend zichtbaar in het verband tussen het aantal gemaakte fouten op de Stroop interferentieconditie (executief) en de pijnintensiteitscore op de Cas. Echter, op basis van deze trends kan niet gesproken worden van een duidelijk en significant verband tussen een grotere mate van pijn bij een afgenomen mate van executief functioneren. Wanneer de resultaten van participanten met een chronische pijnconditie geselecteerd worden, wordt het veronderstelde verband tussen executief functioneren en mate van pijn ook niet gevonden. Er blijkt geen sprake van significante correlaties tussen executief functioneren en mate van pijn. Ook is er geen sprake van trends in de data. Huidig onderzoek is er aldus niet in geslaagd de gegevens uit bovengenoemde artikelen met elkaar te verbinden.

Naast executief functioneren is voor de laatste hypothese eveneens gekeken naar een mogelijk verband tussen snelheid en pijn. Wanneer de resultaten van mensen met pijn op het moment van onderzoek geselecteerd worden, blijkt sprake van een paar trends die neigen naar significantie, zonder dat er daadwerkelijk significante verbanden geobjectiveerd worden. Bij participanten met een chronische pijnconditie blijkt geen sprake van significante verbanden dan wel trends in de data. Geconcludeerd kan worden dat met huidig onderzoek geen duidelijke verbanden geobjectiveerd worden tussen pijn en snelheid.

Tot slot kan gezegd worden dat de resultaten van participanten met pijn op het moment van onderzoek bij deze laatste hypothese mogelijk wijzen op een aandachtseffect, aangezien de gevonden trends wijzen op een slechtere prestatie op executief gebied bij een toegenomen mate van pijn. Dit mogelijke aandachtseffect wordt niet gevonden bij participanten met een chronische pijnconditie.

Terugkijkend naar de algemene onderzoeksvraag; *Zijn mate van pijn en de hoogte van de bloeddruk voorspellers voor cognitief functioneren?*, kan gesteld worden dat dit deels het geval is. Zo is gebleken dat bloeddruk een voorspeller is voor cognitief functioneren, en met name het executieve functioneren. Echter, dit onderzoek heeft geen duidelijk verband tussen mate van pijn en het executief functioneren kunnen objectiveren. Wel heeft dit onderzoek aanwijzingen gevonden voor een mogelijk verband tussen het falen van geheugensystemen en het voortduren van pijn.

Op dit onderzoek zijn naast eerder vermelde punten van kritiek een aantal algemene punten van kritiek te leveren. Zo is het onderzoek in de eigen woonruimte van de participant afgenomen. Hierdoor was het niet mogelijk om alle omgevingsfactoren die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op de

testprestaties uit te schakelen en de onderzoekssituatie voor iedereen precies gelijk te houden. Echter, zoveel mogelijk factoren die een negatieve invloed zouden kunnen hebben op de testprestaties zijn, zoals in het methodendeel beschreven, uitgeschakeld waardoor elk onderzoek in een zo optimaal mogelijke situatie heeft plaatsgevonden.

Een tweede punt van kritiek kan zijn dat MMSE scores van 24 en hoger gezien werden als een indicator voor de afwezigheid van cognitieve problemen. Deze grens is mogelijk niet zo scherp te trekken, waardoor niet met zekerheid gesteld kan worden dat geen enkele participant (zeer) lichte cognitieve problemen had. Echter, de overall gemiddelde MMSE score van 27.16 lijkt dusdanig ver boven de grens van 24 te liggen dat aangenomen kan worden dat processen van sterke cognitieve achteruitgang geen invloed hebben gehad op de resultaten van huidig onderzoek.

Verder is nooit met zekerheid te stellen dat de in dit onderzoek gebruikte testen enkel de cognitieve functies gemeten hebben waarvoor ze gebruikt zijn. Zo is bekend dat de Digit Span forward en backward niet alleen een beroep doen op respectievelijk het korte termijngeheugen en het werkgeheugen, maar ook op concentratie en aandachtsvermogens.

Een andere kanttekening bij dit onderzoek is, dat door bij het analyseren van de data gebruik gemaakt te hebben van een selectie van de totale participantenpopulatie bij sommige analyses een erg kleine N (aantal participanten) overbleef. Hierdoor is het lastiger om gegronde conclusies te trekken op basis van de resultaten.

Bovenstaande kanttekeningen zijn punten waar bij eventueel toekomstig onderzoek rekening mee gehouden dient worden.

Dit onderzoek heeft echter wel gelet op een aantal belangrijke punten. Zo is beoordeeld of leeftijd van invloed was op de resultaten, wat niet zo bleek te zijn. Ook is rekening gehouden met de medische voorgeschiedenis; een aantal ziekten golden als exclusiecriteria waardoor geen negatieve invloed van medische problemen op de testresultaten aanwezig zou kunnen zijn. Daarnaast is gebruik gemaakt van een gevarieerde testbatterij met tests en vragenlijsten om een zo goed mogelijk beeld te verkrijgen van de capaciteiten (en klachten) van participanten op meerdere domeinen.

Tot slot lijkt het raadzaam in de toekomst verder onderzoek te verrichten naar de relatie tussen bloeddruk en het cognitieve functioneren bij ouderen, aangezien veel ouderen last hebben van een verhoogde bloeddruk en ook uit dit onderzoek blijkt dat een verhoogde bloeddruk van invloed is op het executieve functioneren. Daarbij is het belangrijk om, in tegenstelling tot bij dit onderzoek, meer taken af te nemen die een beroep doen op meer executieve functievaardigheden.

## Referenties

- Boerlage, A.A., Dijk van, M., Stronks, D.L., Wit de, R. & Rijt van der, C.C.D. (in press). Pain Prevalence and characteristics in three Dutch residential homes. *European Journal of Pain; in press*
- Eccleston, C. (1994). Chronic pain and attention: A cognitive approach. *British Journal of Psychiatry in Medicine*, 19: 291-297.
- Efstratopoulos, A. D., Voyaki, S. M., Baltas, A. A., Vratisstas, F. A., Kirlas, D. E., Kontoyannis, J. T., et al. (2006). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: The hypertension study in general practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *American Journal of Hypertension*, 19, 53–60.
- Gunning-Dixon, F.M. & Raz, N. (2000). The Cognitive correlates of white matter abnormalities in Normal Aging: A quantitative review. *Neuropsychology*. 14 (2): 224-232.
- Hart, R.P., Martelli, M.F. & Zasler, N.D. (2000). Chronic Pain and Neuropsychological Functioning. *Neuropsychology Review*. 10 (3); 131-149.
- Joffres, M.R., Hamet, P., Rabkin, S.W., Gelskey, D., Hogan, K. & Fodor, G. (1992). Prevalence, control and awareness of high blood pressure among Canadian adults. *Canadian Medical Association Journal*, 146 (11): 1997-2005.
- Kramer, J.H., Mungas, D. Reed, B.R., Wetzel, M.E., Burnett, M.M., Miller, B.L., Weiner, M.W. & Chui, H.C. (2007). Longitudinal MRI and Cognitive Change in Healthy Elderly. *Neuropsychology*. 21 (4): 412-418.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*;126:1079–91.
- McGrath, P. A., Seifert, C. E., Speechley, K. N., Booth, J. C., Stitt, L., & Gibson, M. C. (1996). A new scale for assessing children's pain: An initial validation study. *Pain*. 64, 435–443.
- McNamara, P., Oscar-Berman, M. & Albert, M. (2000). Frontal Lobe Function and Pain in the Elderly. *Journal of Adult Development*. 7(2); 113-119.
- Melzack, R. (1987). The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 30 ; 191–7
- Oosterman, J.M., Harten, B. van, Weinstein, H.C., Scheltens, P. & Scherder, E.J.A. (2006). Pain intensity and pain affect in relation to white matter changes. *Pain*, 125; 74-81.
- Oosterman, J.M., de Vries, K. & Scherder, E.J.A. (2007). Executive ability in relation to blood pressure in residents of homes for the elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 22; 731-738.
- Oosterman, J.M., Vogels, R.L.C., van Harten, B., Gouw, A.A., Scheltens, P., Weinstein, H.C., & Scherder, E.J.A. The role of white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in age-related executive dysfunctioning. *Brain and Cognition*, In press

- Parmelee, P.A. (1996). Pain in cognitively impaired older persons. *Clinical and Geriatric Medicine*, 12 (3); 473-487.
- Reed, B.R., Eberling, J.L., Mungas, D. Weiner, M., Kramer, J.H. & Jagust, W.J. (2004). Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Archives of Neurology*, 61; 1545-1550.
- Scherder, E.J.A., Eggermont, L., Plooij, B., Oudshoorn, J., Vuijk, P.J., Pickering, G., Lautenbacher, S., Achterberg, W. & Oosterman, J. (2008). Relationship between Chronic Pain and Cognition in Cognitively Intact Older Persons and in Patients with Alzheimer's Disease. *Gerontology*, 1-9.
- Tzourio, C., Dufouil, C., Ducimetière, P. & Alperovitch, A. (1999). Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology*, 53(9) 1948-1952.
- Verdelho, A., Madureira, S. & Ferro, J.M. (2007). Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78; 1325-1330.
- Verhage, F. (1964). *Intelligentie en leeftijd: Onderzoek bij Nederlanders van twaalf tot zeventenzeventig jaar*. Proefschrift. Assen: Van Gorcum.

### **Internetsites**

www.cbs.nl Zoekhandelingen: cijfers → prognose; bevolking