

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In het promotieonderzoek dat wordt beschreven in dit proefschrift staan dementie, hart- en vaatziekten en vaatschade in de hersenen centraal. Voordat ik een samenvatting van de resultaten geef, zal ik de verschillende onderwerpen eerst kort inleiden.

Geheugenproblemen en dementie

Dementie wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang van het cognitief functioneren (het denkvermogen van de hersenen), die interfereert met het normale dagelijkse leven. Cognitieve stoornissen die we zien bij een dementie zijn een stoornis van het geheugen of leervermogen, maar ook stoornissen van bijvoorbeeld de taal (woordvindproblemen), aandacht of oriëntatie. Daarnaast zien we ook vaak neuropsychiatrische symptomen, zoals depressieve symptomen of apathie. Een voorstadium van dementie is het stadium 'milde cognitieve stoornissen' waarbij een achteruitgang van het cognitief functioneren reeds aanwezig is, maar zonder problemen in het dagelijks functioneren. Dementie kan worden veroorzaakt door verschillende soorten neurodegeneratieve hersenziekten. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer. De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door ophopingen van de eiwitten amyloid-beta en tau in de hersenen, wat leidt tot schade aan de hersencellen en het verlies van hersenweefsel (hersenkrimp).

Vascular cognitive impairment

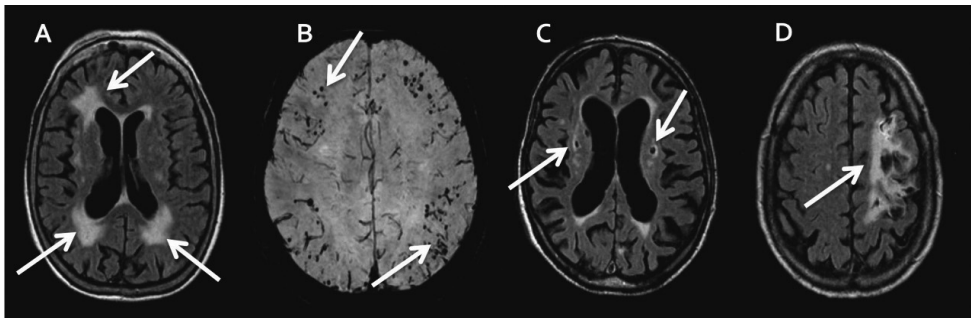
Naast de ziekte van Alzheimer, is vaatschade in de hersenen (schade aan de bloedvaten) een veelvoorkomende oorzaak van dementie. Ook laat onderzoek zien dat een groot deel van de patiënten met de ziekte van Alzheimer, naast de kenmerkende alzheimerschade, ook vaatschade in de hersenen heeft. De term 'vascular cognitive impairment' of VCI is een verzamelnaam voor alle vormen van vaatschade, die samenhangen met een achteruitgang van het cognitief functioneren, van milde cognitieve stoornissen tot een ernstige dementie. Opvallend is dat de aanwezigheid van vaatschade in de hersenen zich niet één op één vertaalt naar de individuele patiënt: de ene patiënt met ernstige vaatschade in de hersenen is cognitief intact, terwijl een andere patiënt gevorderd dement is. Deze discrepantie bemoeilijkt onderzoek naar de prognose en behandeling van patiënten met VCI. Vaatschade in de hersenen komt veel voor bij ouderen en is vaak gerelateerd aan de aanwezigheid van vasculaire risicofactoren, zoals een hoge bloeddruk, hoge cholesterol, roken of de aanwezigheid van suikerziekte (diabetes mellitus). Onderzoek naar vaatschade in de hersenen is belangrijk, omdat het momenteel de enige beïnvloedbare oorzaak is van cognitieve

stoornissen en dementie, in tegenstelling tot de ziekte van Alzheimer, waarvoor nu nog geen behandeling beschikbaar is.

Beeldvorming van de hersenen

Met behulp van 'magnetic resonance imaging' (MRI) is het mogelijk om de hersenen van patiënten af te beelden en de aanwezigheid van hersenschade te bestuderen. Daarnaast kan met MRI ook de functie van de hersenen worden onderzocht.

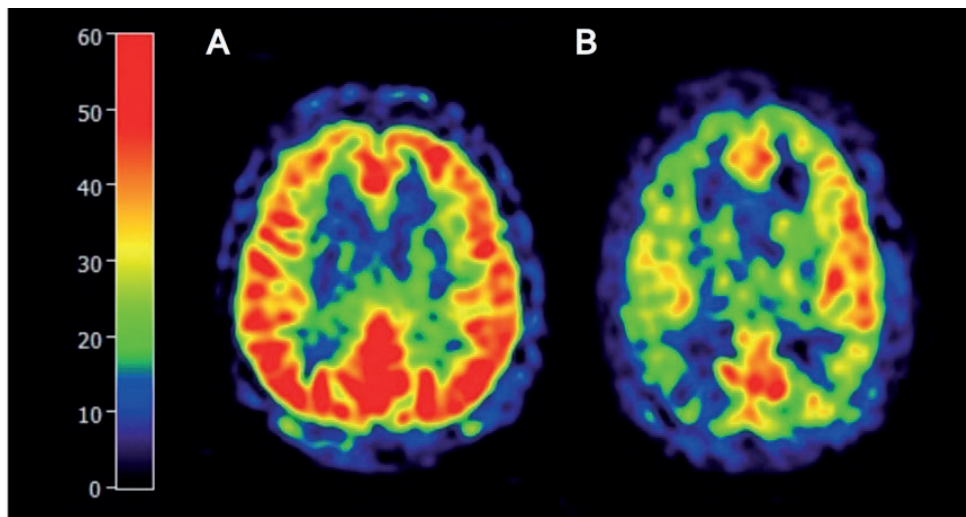
Met '*structurele MRI*' kunnen we onderzoeken of er sprake is van atrofie of hersenkrimp van de hersenen, maar daarnaast kunnen we ook de mogelijke aanwezigheid van vaatschade in de hersenen onderzoeken. Vaatschade in de hersenen kan worden onderverdeeld in twee verschillende soorten: 'large vessel disease' (schade aan de grote bloedvaten) en 'small vessel disease' (schade aan de kleine bloedvaten). Bij large vessel disease zien we (corticale) infarcten in het stroomgebied van een groot bloedvat. Bij small vessel disease zien we lacunaire infarcten (kleine infarcten), microbloedingen en witte stof afwijkingen (witte vlekjes op de MRI-scan waarvan de gedachte is dat zij veroorzaakt worden door het minder goed functioneren van de kleine bloedvatjes in de witte stof van de hersenen) (Afbeelding 1).



Afbeelding 1. Voorbeelden van vaatschade in de hersenen. A: witte stof afwijkingen; B: microbloedingen; C: lacunaire infarcten; D: corticaal infarct.

Met '*functionele MRI*' kunnen we veranderingen in de functies van de hersenen in kaart brengen. Een voorbeeld van een functionele maat is de hersendoorbloeding, ofwel de bloeddorstrooming in de hersenen. Bloed voorziet het hersenweefsel van voedingsstoffen en zuurstof. 'Arterial spin-labeling' (ASL) is een MRI-techniek waarmee hersendoorbloeding kan worden gemeten. Een MRI-scanner is in feite een grote magneet. Met ASL vindt er een korte verandering van het magnetisch veld plaats, waardoor er een magnetisch label wordt gegeven aan het bloed dat door de halsslagaderen stroomt. Vervolgens wordt er een foto van de hersenen gemaakt, waardoor je in kaart kunt brengen waar dit magnetisch gelabelde bloed naartoe is

gestroomd (Afbeelding 2). Doordat er bij ASL geen gebruik wordt gemaakt van een contrastvloeistof, is ASL een minder ingrijpende methode voor het in beeld brengen van functionele veranderingen bij patiënten met dementie.



Afbeelding 2. Voorbeelden van twee arterial spin labeling scans, waarbij de kleuren waarden aangeven van 0-60 ml/100gr/min. A: gezonde deelnemer; B: patiënt met dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. Een rode kleur betekent dat er een goede hersendoorbloeding is, terwijl blauw en groen staan voor een minder goede hersendoorbloeding. De patiënt met dementie heeft een minder goede hersendoorbloeding dan de gezonde deelnemer.

Samenvatting van de studies

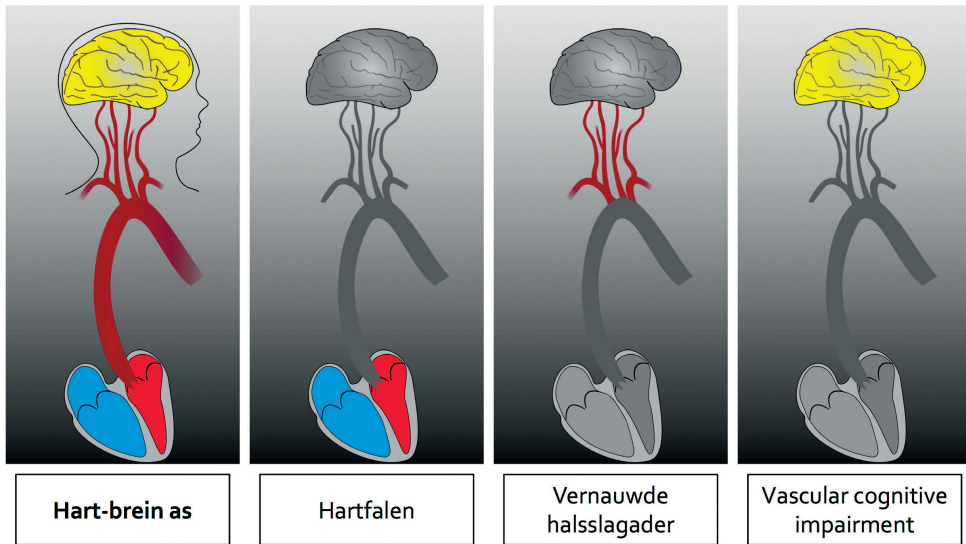
Het doel van dit proefschrift is het verder ontrafelen van de relatie tussen hersendoorbloeding, vaatschade in de hersenen, geheugenproblemen en depressieve symptomen. Het proefschrift bestaat uit drie delen. In het eerste deel introduceren we het concept van de hart-brein as. In het tweede deel onderzoeken we de relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren in het klinische spectrum van normale veroudering tot dementie. In het derde deel verkennen we de rol van vaatschade in de hersenen bij het voorkomen van depressieve symptomen bij patiënten met geheugenproblemen.

Deel I: De hart-brein as

Als gevolg van de vergrijzing in de Westerse wereld zal het voorkomen van hart- en vaatziekten en dementie de komende jaren sterk toenemen. Tot op heden is er weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen hart- en vaatziekten en dementie. Dit komt vooral door de monodisciplinaire organisatie van de gezondheidszorg,

dat wil zeggen: een patiënt met hart- en vaatziekten wordt naar een cardioloog of internist doorverwezen en een patiënt met geheugenklachten naar een neuroloog. Een cardioloog of internist is minder gericht op de functies van de hersenen, en een neuroloog heeft op zijn of haar beurt weer weinig aandacht voor het functioneren van het hart en de bloedvaten. Onderzoek van de laatste jaren geeft echter steeds meer aanwijzingen dat het hart en de hersenen aan elkaar gerelateerd zijn en dat hart- en vaatziekten ook schadelijk zijn voor de functies van de hersenen. Een deel van deze effecten kan mogelijk verklaard worden door een verandering van de bloeddorstrooming naar en in de hersenen. Als we de bloeddorstrooming zouden kunnen verbeteren, bijvoorbeeld door medicatie of door verandering van leefstijl, kunnen we mogelijk ook de functies van de hersenen verbeteren.

In 2012 is het Hart-Breïn consortium gestart, een onderzoekssamenwerking tussen neurologen, cardiologen, neuropsychologen, radiologen en fysici. Uitgangspunt van de Hart-Breïn studie is dat hart- en vaatziekten een belangrijke, maar ook beïnvloedbare oorzaak zijn van geheugenproblemen en dementie. Wij onderzoeken dit door de relatie tussen verstoringen in de bloeddorstrooming en het voorkomen van geheugenproblemen te bestuderen (**hoofdstuk 2**). Wij zoomen in op drie groepen patiënten, die elk een verstoring in de bloeddorstrooming langs de hartbreïn as hebben, namelijk patiënten met schade aan de hartpomp, patiënten met een vernauwde halsslagader en patiënten met vaatschade in de hersenen (Afbeelding 3). Deelnemers aan de Hart-Breïn studie worden gedurende een aantal jaar gevolgd en krijgen allen precies hetzelfde onderzoek. Dit onderzoek bestaat onder andere uit een neuropsychologisch onderzoek, een MRI van het hart en de hersenen en een uitgebreid lichamelijk onderzoek inclusief metingen van de bloeddruk. Een ander onderdeel van het Hart-Breïn consortium is het onderzoeken van mogelijke behandelingen om de bloeddorstrooming in de hersenen te verbeteren. Een voorbeeld daarvan is de ExCersion-VCI-studie (**hoofdstuk 3**), waarin wij onderzoek doen naar het effect van beweging op de hersendoorbloeding, bij patiënten met vaatschade in de hersenen. Met deze onderzoeken hopen wij in de toekomst patiënten met hart- en vaatziekten die een hoog risico hebben op de ontwikkeling van geheugenproblemen of dementie op te kunnen sporen en te kunnen behandelen.



Afbeelding 3. Schematische weergave van de hart-brein as.

Credentials: Gerrit Kracht, medisch fotograaf / grafisch vormgever, Afdeling Radiologie LUMC.

Deel II: Hersendoorbloeding en cognitief functioneren

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we onderzocht of hersendoorbloeding, gemeten met ASL, een geschikte maat is voor ziekteprogressie. Om dit te onderzoeken hebben we gebruik gemaakt van verschillende groepen deelnemers, namelijk gezonde deelnemers, patiënten met hart- en vaatziekten uit de Hart-Brein studie en patiënten in een geheugenpolikliniek-cohort.

In **hoofdstuk 4** hebben we de relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren in een geheugenpolikliniek-cohort met patiënten met subjectieve geheugenklachten (dat wil zeggen, klachten die we niet terugzien op de cognitieve testen), milde cognitieve stoornissen en dementie bij de ziekte van Alzheimer onderzocht. Wij vonden dat bij met name patiënten met dementie een lagere hersendoorbloeding was gerelateerd aan slechter cognitief functioneren. Hersendoorbloeding lijkt dus een maat voor ziekte-ernst te zijn, met name in patiënten met een gevorderd ziektestadium. In **hoofdstuk 5** hebben we de voorspellende waarde van een lage hersendoorbloeding onderzocht bij patiënten met dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. In deze studie onderzochten we of een lage hersendoorbloeding een goede indicator is om de snelheid van achteruitgang, gemeten met een korte cognitieve test, te kunnen voorspellen. Wij vonden dat patiënten met een lage hersenbloeding ten tijde van de diagnose, drie jaar later een snellere achteruitgang vertoonden in vergelijking met patiënten met een betere hersendoorbloeding ten tijde van de diagnose. Hersendoorbloeding lijkt dus een

voorspellende waarde te hebben voor de snelheid van achteruitgang bij patiënten met dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. In **hoofdstuk 6** hebben we de relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren in een Brits cohort met gezonde deelnemers met verschillende etnische achtergronden onderzocht. De deelnemers hadden een Europese, Aziatische of een Afrikaanse achtergrond. Met name de Aziatische en Afrikaanse deelnemers hadden relatief veel vasculaire risicofactoren, zoals een hoge bloeddruk of suikerziekte. We vonden een bescheiden relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren, welke het duidelijkst zichtbaar was in de Europese groep met deelnemers. De bescheiden relaties in deze nog cognitief normale deelnemers pasten bij onze eerdere bevinding dat de hersendoorbloeding met name van invloed lijkt te zijn op het cognitief functioneren in het stadium van dementie. In **hoofdstuk 7** hebben we het voorkomen van cognitieve stoornissen en het cognitieve profiel van deelnemers van de Hart-Brein studie onderzocht. Wij vonden dat meer dan de helft van de patiënten met vaatschade in de hersenen een cognitieve stoornis (milde of ernstige cognitieve stoornis) had, maar ook in de groep met patiënten met hartfalen en een vernauwde halsslagader vonden we dat een cognitieve stoornis in een vijfde tot een derde van de gevallen voorkomt. Daarnaast vonden wij dat het cognitieve profiel in alle drie de groepen van patiënten vergelijkbaar was, waarbij problemen met het geheugen en de aandacht op de voorgrond stonden. Deze resultaten ondersteunen het bestaan van een hart-brein as. In **hoofdstuk 8** hebben we onderzocht of de hersendoorbloeding mogelijk het onderliggende mechanisme was van de cognitieve stoornissen in de Hart-Brein studie. In deze studie hebben wij de relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren onderzocht. Wij vonden dat patiënten met een vernauwde halsslagader de meest slechte hersendoorbloeding hadden, ten opzichte van patiënten met vaatschade in de hersenen en patiënten met hartfalen. Wij vonden geen relatie tussen hersendoorbloeding en cognitief functioneren. Niet in de gehele groep deelnemers, maar ook niet in de patiëntgroepen afzonderlijk. Onze resultaten wijzen erop dat de hersendoorbloeding alléén niet de cognitieve stoornissen bij patiënten met stoornissen langs de hart-brein as verklaart.

Deel III: Vaatschade in de hersenen en depressieve symptomen

In het laatste deel van dit proefschrift hebben we de relatie tussen vaatschade in de hersenen en het voorkomen van depressieve symptomen onderzocht. Eerder onderzoek bij gezonde ouderen heeft aangetoond dat ouderen met somberheid of depressieve symptomen een grotere kans hebben op vaatschade in de hersenen. Andersom lieten gezonde ouderen met deze vaatschade een grotere kans op somberheid of depressie zien.

Deze wederkerige relatie tussen vaatschade in de hersenen en depressie heeft geleid tot de ‘vasculaire depressiehypothese’. De vasculaire depressiehypothese is tot op

heden alleen onderzocht bij gezonde ouderen, terwijl depressieve symptomen en vaatschade in de hersenen juist vaak voorkomen bij de ziekte van Alzheimer.

In **hoofdstuk 9** hebben we de vasculaire depressiehypothese onderzocht in meer dan 2000 patiënten met subjectieve geheugenklachten, milde cognitieve stoornissen en dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer. Wij bekeken de ernst van ‘small vessel disease’, op basis van witte stof afwijkingen, lacunes en microbloedingen, en bestudeerden de associatie met het voorkomen van depressieve symptomen. Wij vonden geen verschil in het voorkomen van depressieve symptomen in relatie tot de ernst van witte stof afwijkingen of de hoeveelheid lacunes in alle groepen. We vonden wel een relatie tot het hebben van microbloedingen (minuscule plekkjes van vaatlekkage) en meer depressieve symptomen bij patiënten met dementie bij de ziekte van Alzheimer. Dit suggereert dat depressieve symptomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer samenhangen met meer kwetsbare bloedvaten van de hersenen. In **hoofdstuk 10** onderzochten we of de locatie van witte stof afwijkingen een belangrijke rol speelt in de relatie met depressieve symptomen. Dit onderzoek hebben we verricht bij 680 patiënten met VCI die naar een geheugenpolikliniek waren verwezen. We vonden een relatie tussen witte stof afwijkingen in de corticospinale baan en de forceps minor (strategische witte stofbanen) en depressieve symptomen, onafhankelijk van de totale hoeveelheid witte stofafwijkingen. Deze relatie was het sterkst bij patiënten met subjectieve geheugenklachten. Dit betekent dat met name bij patiënten met subjectieve geheugenklachten, de hoeveelheid vaatschade in deze strategische gebieden belangrijker is dan de totale hoeveelheid vaatschade in de hersenen.

Conclusie

Op basis van dit proefschrift kunnen we allereerst concluderen dat een lagere hersendoorbloeding is gerelateerd aan slechter cognitief functioneren en een snellere achteruitgang bij patiënten met dementie. Hersendoorbloeding, gemeten met ASL, kan gebruikt worden als maat voor de ziekte-ernst. Deze maat is het meest gevoelig in meer gevorderde ziektestadia en lijkt met name te gelden voor patiënten met dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer en niet voor patiënten met verstoringen langs de hart-brein as. Ten tweede komen bij patiënten met hart- en vaatziekten regelmatig cognitieve stoornissen voor, wat het belang van een cognitieve screening in deze groepen benadrukt. Ten derde, depressieve symptomen zijn een veelgehoorde klacht op de geheugenpolikliniek. Bij patiënten met geheugenproblemen blijkt vaatschade in de hersenen, met name witte stofafwijkingen en microbloedingen, mogelijk een rol te spelen bij depressieve symptomen.

De resultaten van dit proefschrift dragen bij aan het ontrafelen van de relatie tussen hersendoorbloeding, vaatschade in de hersenen, geheugenproblemen en depressieve symptomen.