

Nederlandse samenvatting

BLOED-HERSEN BARRIÈRE P-GLYCOPROTEÏNE FUNCTIE IN VEROUDERING EN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is een neurodegeneratieve aandoening en de meest voorkomende vorm van dementie. Het is een aandoening die klinisch gekenmerkt wordt door progressieve achteruitgang van cognitieve functies. Er ontstaan vaak stoornissen in geheugen, denken, handelen en taal, en ook neuropsychiatrische symptomen kunnen voorkomen. Neuropathologisch kenmerkt de ziekte van Alzheimer zich door opeenhopingen in de hersenen van het eiwit amyloid-beta ($A\beta$) in de zogenaamde amyloid plaques, en door neurofibrillaire tangles bestaande uit het tau eiwit. Een ander neuropathologisch kenmerk van de ziekte van Alzheimer is de vorming van $A\beta$ op de wanden van de bloedvaten in de hersenen, genaamd cerebrale amyloid angiopathie (CAA). De heersende gedachte is dat de amyloid plaques leiden tot andere schadelijke processen in de hersenen, zoals verminderd metabolisme, ontstekingsprocessen en neurotransmitter stoornissen, welke uiteindelijk resulteren in celdood en afname van het hersenvolume.

De amyloid plaques in de hersenen ontstaan door een disbalans tussen productie en klaring van $A\beta$. In de genetische, erfelijke vormen van de ziekte van Alzheimer, welke tezamen minder dan 5% van alle gevallen vormen, is er levenslang een verhoogde productie van $A\beta$. In de meest voorkomende, niet-genetische variant van de ziekte van Alzheimer is waarschijnlijk verminderde klaring van $A\beta$ uit de hersenen de oorzaak van het ontstaan van amyloid plaques in de hersenen. Er zijn verschillende routes voor de klaring van $A\beta$ uit de hersenen bekend, waarbij transportroutes vanuit de hersenen over de bloed-hersen barrière naar het bloed een belangrijke rol spelen. Er is aangetoond dat een belangrijke transporter in de bloed-hersen barrière, P-glycoproteïne (Pgp) genaamd, in staat is om $A\beta$ uit de hersenen te transporteren. Vanwege de hoge expressie van Pgp in de bloed-hersen barrière, en de opmerkelijke capaciteit van Pgp om een grote variëteit aan stoffen, met verschillende eigenschappen en structuren, vanuit de hersenen de bloedbaan in te kunnen transporteren, wordt Pgp beschouwd als een van de belangrijkste transporters. Met behulp van positron emissie tomografie (PET) scans en het radioactief gelabelde Pgp substraat (R)- $[^{11}\text{C}]$ verapamil kan de Pgp functie worden gemeten.

Doel

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van de Pgp functie in de bloed-hersen barrière bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Een tweede doel was om meer inzicht te krijgen in veranderingen in Pgp functie die optreden tijdens normale veroudering, alsmede de invloed van geslacht hierop. Alvorens deze vraagstellingen te kunnen beantwoorden, moesten eerst de methodes om bloed-hersen barrière Pgp functie te meten met behulp van PET gevalideerd worden.

Opzet

In het kader van dit onderzoek zijn een groot aantal proefpersonen onderzocht, te weten gezonde mannen en vrouwen in verschillende leeftijdsgroepen en patiënten met de ziekte van Alzheimer. Voor deelname aan het onderzoek ondergingen alle proefpersonen een uitgebreide screening, welke bestond uit lichamelijk en neurologisch onderzoek, bloed- en urineonderzoek, neuropsychologisch onderzoek en een MRI scan van de hersenen. Na het afronden van deze screening ondergingen de proefpersonen vaak meerdere PET scans, afhankelijk van de specifieke studie waaraan zij meededen. Alle patiënten met de ziekte van Alzheimer ondergingen een [^{11}C]PIB PET scan waarmee de amyloid plaques in de hersenen in beeld kunnen worden afgebeeld en gekwantificeerd, en een (*R*)-[^{11}C]verapamil PET scan om de Pgp functie in de bloed-hersen barrière te kunnen meten. Alle (*R*)-[^{11}C]verapamil PET scans en een deel van de [^{11}C]PIB PET scans gingen gepaard met het aanbrengen van een infuuscatheter in de polslagader voor arteriële bloedafname tijdens de scans. Dit was nodig om nauwkeurige metingen en berekeningen uit te kunnen voeren.

Resultaten per hoofdstuk

Als eerste stap zijn een aantal methodologische aspecten van het meten van Pgp functie met behulp van (*R*)-[^{11}C]verapamil PET onderzocht. In **hoofdstuk 2** werd gekeken naar de reproduceerbaarheid van verschillende farmacokinetische modellen die worden gebruikt voor de analyse van (*R*)-[^{11}C]verapamil data, waarbij met name werd onderzocht wat het optimale farmacokinetische model is voor het analyseren van (*R*)-[^{11}C]verapamil data. Dit bleek een twee-compartmenten model met randvoorwaarden, waarbij niet specifieke binding werd gefixeerd, te zijn.

Zowel toenemende leeftijd als vrouwelijk geslacht zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. Veranderingen in Pgp functie met het stijgen van de leeftijd en eventuele geslachtsverschillen hierin, zouden hierbij een rol kunnen spelen. Daarom werd in **hoofdstuk 3** Pgp functie onderzocht in een grote groep gezonde proefpersonen. Deze groep was verdeeld in drie verschillende leeftijdsgroepen, een jonge groep (± 25 jaar), een groep van middelbare leeftijd (± 45 jaar), en een oudere groep (± 65 jaar). Uit deze studie bleek dat het distributievolume van (*R*)-[^{11}C]verapamil toeneemt tijdens normale veroudering, hetgeen suggereert dat de Pgp functie in de bloed-hersen barrière afneemt. Verder bleek dat het patroon van afname van de Pgp functie verschillend is voor mannen en vrouwen.

Vervolgens, in **hoofdstuk 4**, werd de Pgp functie onderzocht in [^{11}C]PIB positieve Alzheimerpatiënten en gezonde oudere proefpersonen. De globale bindingspotential van (*R*)-[^{11}C]verapamil was significant hoger in Alzheimerpatiënten vergeleken met gezonde ouderen. Ook op regionaal niveau werden hogere (*R*)-[^{11}C]verapamil bindingspotentialwaarden gevonden in Alzheimerpatiënten, nl. in de frontale, parietale, temporale and occipitale cortex, alsmede in het posterieure en anterieure cingulum, suggestief voor verminderde Pgp functie. In de medio-temporaal kwab en het cerebellum werden geen verschillen gevonden in Pgp functie. Dit is opmerkelijk omdat in deze regio's

vaak ook weinig tot geen amyloid pathologie gevonden wordt. De bevindingen in dit hoofdstuk ondersteunen de hypothese dat verminderde Pgp functie een mogelijke rol speelt bij amyloid accumulatie in de hersenen en als zodanig betrokken is bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.

In **hoofdstuk 5** werden de verschillen in Pgp functie tussen Alzheimerpatiënten met en zonder microbloedingen in de hersenen onderzocht. Microbloedingen zijn hele kleine bloedinkjes in het hersenweefsel, die je op een MRI scan zichtbaar kunt maken met behulp van een speciale opnamesequentie. Microbloedingen zijn waarschijnlijk een uiting van onderliggende CAA, wat vaak wordt gezien bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Pgp dysfunctie is eerder in verband gebracht met het ontwikkelen van CAA. De hypothese dat in Alzheimerpatiënten met microbloedingen dysfunctie van Pgp ernstiger zou zijn dan in Alzheimerpatiënten zonder microbloedingen werd niet bevestigd. In deze pilot studie werden namelijk geen verschillen in bindingspotentiaal en distributievolume van (R)-[¹¹C] verapamil gevonden tussen beide groepen Alzheimerpatiënten.

Pgp wordt gecodeerd door het ABCB1 gen, waarvan bekend is dat er veel genetische variaties, polymorfismen genaamd, in voorkomen. De effecten van verschillende varianten van drie veelvoorkomende polymorfismen (C1236T, G2677A/T, C3435T) in het ABCB1 gen op Pgp functie werden onderzocht in **hoofdstuk 6**, in zowel gezonde proefpersonen als patiënten met de ziekte van Alzheimer. Deze studie toonde aan dat bepaalde varianten van deze drie polymorfismen in het ABCB1 gen gerelateerd zijn aan veranderingen in Pgp functie in de bloed-hersen barrière bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Echter, in gezonde proefpersonen werden deze effecten niet gevonden. Dit impliceert dat genetische variaties in ABCB1 de Pgp functie kunnen beïnvloeden als er al amyloid pathologie in de hersenen aanwezig is.

Tenslotte werden in **hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift samengevat, gevolgd door een algemene discussie en aanbevelingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

CONCLUSIE

Dit proefschrift laat zien dat de Pgp functie in de bloed-hersen barrière, zoals gemeten met (R)-[¹¹C]verapamil en PET, afneemt bij gezonde veroudering en nog verder in patiënten met de ziekte van Alzheimer. Deze resultaten suggereren dat Pgp mogelijk betrokken is bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. Dit is nog niet eerder aangetoond.

Toekomstig (PET) onderzoek zal zich moeten richten op het verder onderzoeken van de rol van Pgp in de bloed-hersen barrière bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer in een vroeger stadium van de ziekte. Ook de invloed van variaties in het ABCB1 gen op bloed-hersen barrière Pgp functie en het ontstaan van de ziekte van Alzheimer zal verder moeten worden onderzocht.