



Nederlandse
samenvatting

HET BEGRIJPEN VAN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ MULTIPLE SCLEROSE

Met focus op de thalamus, de hippocampus en de dorsolaterale prefrontale cortex

Wereldwijd lijden ongeveer 2.3 miljoen mensen aan de ziekte multiple sclerose (MS). In Nederland is de prevalentie van MS ongeveer 1 op 1000. MS is een neurodegeneratieve en inflammatoire aandoening van het centrale zenuwstelsel (de hersenen en het ruggenmerg) die zich meestal openbaart bij jongvolwassenen (25-32 jaar) in de bloei van hun leven. MS komt twee keer zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen. De exacte oorzaak voor de ziekte is helaas nog altijd onbekend. Er zijn echter aanwijzingen dat zowel omgevings- als genetische factoren een rol spelen in het ontstaan van de ziekte.

Pathologie

Onder de microscoop werd MS lange tijd primair herkend aan ontstekingen, uitgebreide demyelinisatie (het verdwijnen van de myeline laag rondom de axonen, de uitlopers van de zenuwcellen) en axonaal verlies in de witte stof. Deze gebieden van beschadiging worden ook wel 'plaques' of laesies genoemd. Met de komst van nieuwe immunohistochemische kleuringen werd duidelijk dat ook de grijze stof is aangetast bij mensen met MS. In extreme gevallen bleek 70% van de cortex (hersenschors, grijze stof) gedemyeliniseerd te zijn. Demyelinisatie werd tevens gezien in de diepe grijze stof structuren van de hersenen (zoals o.a. de thalamus), de kleine hersenen en in de grijze stof van het ruggenmerg.

Lichamelijke en cognitieve symptomen

Een grote verscheidenheid aan neurologische symptomen zijn kenmerkend voor MS. Problemen met het zicht, veelal veroorzaakt door een ontsteking van de oogzenuw (neuritis optica), verlamingsverschijnselen, spasmen en vermoeidheid komen vaak voor. Daarnaast krijgt ongeveer 70% van alle mensen met MS tijdens zijn/haar ziekte te maken met cognitieve problemen (problemen met o.a. aandacht, geheugen en concentratie). Deze cognitieve stoornissen veroorzaken problemen in (sociale) relaties en zijn de belangrijkste oorzaak voor arbeidsongeschiktheid. Het is pas sinds enkele jaren dat deze cognitieve symptomen worden erkend als een belangrijk onderdeel van de ziekte. De schade aan de grijze stof in de hersenen lijkt een belangrijkere rol te spelen bij de verklaring van deze klachten dan de schade door de witte stof.

Het doel van het onderzoek dat wordt beschreven in dit proefschrift was het beter begrijpen van cognitieve klachten bij mensen met multiple sclerose (MS). Onze nieuwe inzichten werden verworven door gebruik te maken van een combinatie van standaard MRI technieken (hoeveel laesies hebben mensen met MS, hoeveel atrofie (hersenkrimp) is er) en geavanceerde MRI technieken (hersenactiviteit tijdens een (geheugen) taak of in rust (functionele MRI), micro-structurele integriteit van de witte stof banen (diffusie MRI), grijze stof laesies). We hebben hierbij ‘ingezoomd’ op een drietal grijze stof structuren in de hersenen die op klinisch anatomische gronden een belangrijke rol spelen bij cognitie: de thalamus (aandacht), de hippocampus (geheugen) en de dorsolaterale prefrontale cortex (werkgeheugen).

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over de ziekte en bespreekt het belang van het inzoomen op deze drie structuren om cognitieve klachten bij MS beter te begrijpen.

De thalamus

Hoofdstuk 2 wordt volledige gewijd aan de thalamus. De thalamus is een belangrijke grijze stof structuur die centraal in de hersenen ligt. Uit de literatuur is bekend dat bij MS patiënten deze structuur atrofieert en dat deze atrofie gecorreleerd is aan cognitieve achteruitgang. In **Hoofdstuk 2.1** van dit proefschrift laten we zien dat door het toevoegen van diffusie MRI metingen in de thalamus, het cognitieve functioneren van de patiënt beter voorspelbaar wordt (7-13% nauwkeurigere voorspelling) dan wanneer alleen thalamus atrofie wordt gebruikt. In **Hoofdstuk 2.2** kijken we verder dan de thalamus zelf door ook de projectiebanen van de thalamus mee te nemen in de analyse. Tussen de hersenschors en de thalamus lopen verschillende witte stof banen die elk met specifieke hersenschorsgebieden zijn verbonden, die weer specifieke functies hebben. Schade aan de anterieure baan (de baan van de thalamus naar de frontaalkwab) bleek het meest specifiek voor zowel cognitieve stoornissen als voor disinhibitie (ontremming). In **Hoofdstuk 2.3** hebben we op basis van de hoeveelheid thalamus schade (atrofie van de thalamus, diffusieveranderingen in de thalamus, thalamus connectiviteit) geprobeerd om patiënten met *ernstige* cognitieve problemen te onderscheiden van patiënten met *milde* cognitieve problemen en patiënten *zonder* cognitieve problemen. Thalamus atrofie was aanwezig in alle drie de patiëntengroepen vergeleken met gezonde proefpersonen. Echter, de meeste atrofie werd gemeten bij de patiënten met *ernstige* cognitieve stoornissen. Afwijkende diffusie metingen en veranderingen in de connectiviteit van de thalamus werden eveneens alleen gevonden bij patiënten met *ernstige* cognitieve stoornissen. Er waren geen verschillen in thalamus schade tussen patiënten met *milde* cognitieve problemen en *zonder* cognitieve problemen.

De hippocampus

In **Hoofdstuk 3** zoomen we in op de hippocampus. De hippocampus (of 'het zeepaardje') ligt grotendeels en gekromd in de temporaalkwab en is belangrijk voor het geheugen. Veranderingen in het volume van de hippocampus, maar ook in de connectiviteit van de hippocampus met andere gebieden in het brein, kunnen al ontstaan voordat geheugenproblemen meetbaar zijn bij de patiënt aan de hand van neuropsychologisch onderzoek (**Hoofdstuk 3.1**). In **Hoofdstuk 3.2** laten we zien, op basis van taak-fMRI metingen, dat patiënten zonder cognitieve problemen (neuropsychologische scores vergelijkbaar aan die van de gezonde deelnemers) op MRI een toegenomen activiteit in de hippocampus hebben tijdens een geheugentaak. Deze toegenomen activiteit zou mogelijk een compensatiemechanisme zijn dat ervoor zorgt dat cognitieve functies behouden blijven. Bij patiënten mét cognitieve problemen is het tegenovergestelde aan de hand: zij hebben minder activiteit in de hippocampus en gerelateerde gebieden, wat mogelijk ten grondslag ligt aan de verminderde cognitieve functie. In **Hoofdstuk 3.3** worden verschillende metingen (diffusie MRI, functionele MRI en structurele MRI) gecombineerd in een model om de beste voorspeller voor geheugenfunctie te vinden. Hieruit blijkt dat de functionele maten van de hippocampus (activiteit in de hippocampus tijdens een taak en de connectiviteit van de hippocampus met andere delen van de hersenen) geheugenfunctie beter voorspellen dan de structurele veranderingen (volume van de hippocampus, laesies in de hippocampus) van de hippocampus.

De dorsolaterale prefrontale cortex

De thalamus en de hippocampus zijn beide structuren die duidelijk herkenbaar zijn op MRI met een duidelijke anatomische afgrenzing. **Hoofdstuk 4** focust op de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC). De demarcatie van deze structuur is veel minder duidelijk en de DLPFC kan daarom beter worden beschouwd als een 'functioneel gebied'. Wat betreft cognitie is de DLPFC vooral betrokken bij werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit en uitvoerende functies. In **Hoofdstuk 4.1** is de activiteit van de DLPFC onderzocht bij patiënten mét en patiënten zonder cognitieve stoornissen tijdens een werkgeugentaak. De patiënten zonder stoornissen hebben een toegenomen activiteit in de DLPFC in vergelijking tot gezonde deelnemers, terwijl de patiënten mét cognitieve stoornissen juist een verminderde activiteit tonen. Dit is in overeenstemming met wat we eerder zagen in de hippocampus (*Hoofdstuk 3.2*). In **Hoofdstuk 4.2** wordt een eerste stap gezet richting behandeling van cognitieve stoornissen door gebruik te maken van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) van de DLPFC. Na eenmalige stimulatie van 30 minuten, worden veranderingen in hersenactiviteit en connectiviteit gemeten bij MS patiënten. Dit zijn interessante en vernieuwende resultaten die erg waardevol zijn voor toekomstige studies naar cognitieve interventies. We zullen deze

resultaten echter eerst in een grotere groep moeten repliceren om de effecten van de behandeling op de cognitie beter te kunnen bestuderen.

Hoofdstuk 5 is afwijkend van de eerdere hoofdstukken doordat het zich niet focust op een specifiek gebied in de hersenen, maar kijkt naar het brein in zijn geheel. In **Hoofdstuk 5.1** wordt de integriteit van de witte stof banen bestudeerd. Het blijkt dat 49% van de witte stof reeds is beschadigd bij patiënten zonder cognitieve problemen. Bij de patiënten mét cognitieve problemen was 76% van de witte stof aangetast. De extra schade zat vooral in de gebieden die belangrijk zijn voor cognitie (in de buurt van corticale hersengebieden, in de thalamus, hersenstam en de kleine hersenen). Alle andere maten (atrofie, laesies) waren niet verschillend tussen de groepen, hetgeen wederom aantoont dat er voor een betere biologische verklaring van 'cognitief normaal' en 'cognitief abnormaal' meer geavanceerde MRI technieken en een multimodale aanpak nodig zijn. Omdat er vaak een grote discrepantie bestaat tussen objectieerbare cognitieve klachten (gemeten met neuropsychologische tests) en subjectieve klachten (beleving van de patiënt) hebben we in **Hoofdstuk 5.2** geprobeerd te snappen waardoor die discrepantie wordt veroorzaakt. Subjectieve cognitieve klachten bleken vooral de mate van vermoeidheid te reflecteren. Objectieerbare cognitieve klachten daarentegen hingen samen met het volume van de grijze stof, het opleidingsniveau en ook het geslacht. Dit geeft aan dat toekomstige cognitieve interventie studies duidelijk in kaart moeten brengen of de patiënt lijdt aan subjectieve of objectieve cognitieve klachten. De aanpak van het onderliggende probleem (vermoeidheid of verlies aan grijze stof volume) zal anders zijn.

Tenslotte worden de resultaten uit de *Hoofdstukken 2 t/m 5* in **Hoofdstuk 6** samengevat en in een kader geplaatst en worden suggesties gegeven waar het toekomstig onderzoek zich op moet richten.

'Op een dag zijn we in staat om cognitieve stoornissen bij mensen met MS te behandelen.'