

## Nederlandse samenvatting

### Van normale veroudering tot dementie;

Risicofactoren en klinische verschijnselen in relatie tot vasculaire veranderingen op MRI van de hersenen. Het aantal ouderen in de westerse wereld neemt met de vergrijzing snel toe. Als gevolg van deze vergrijzing stijgt ook de prevalentie van bepaalde ziekten, zoals bijvoorbeeld cardiovasculaire ziekte (=hart- en vaatziekte) en dementie. Het is duidelijk dat het hart en de hersenen aan elkaar gerelateerd zijn, en dat een tekort aan bloedtoevoer zal leiden tot schade in de hersenen. Een belangrijke manier om de aanwezigheid van cerebrovasculaire ziekte gedurende het leven te visualiseren en te onderzoeken, is met behulp van magnetic resonance imaging (MRI).

MRI onderzoek kan op verschillende manieren toegepast worden. Zo kan met behulp van een 2D phase-contrast MRI de bloed flow (volume van het bloed dat per tijdseenheid stroomt [eenheid = mL/min]) in de twee arteriae carotes (hals slagaderen) en de arteria basilaris (derde slagader die naar het achterste deel van de hersenen gaat) bepaald worden. Door de flow uit deze slagaderen op te tellen kan men de totale bloed flow naar de hersenen berekenen. Daarnaast kan structurele MRI gebruikt worden om de aanwezigheid van large vessel disease (schade aan de grote bloedvaten) en small vessel disease (schade aan de kleine bloedvaten) aan te tonen. Bij large vessel disease is er sprake van een (corticaal) infarct in het stroomgebied van een groot bloedvat. Belangrijke maten van small vessel disease zijn lacunaire infarcten (kleine infarcten met een maximale grootte van 1cm), microbloedingen en ischemische (ischemie=onvoldoende doorbloeding) witte stof afwijkingen (oplichtende vlekjes op de MRI scan waarvan de gedachte is dat zij veroorzaakt worden door het minder goed functioneren van de kleine bloedvaatjes in de witte stof van de hersenen, in het Engels white matter hyperintensities [WMH]). Cerebrovasculaire afwijkingen op MRI komen veel voor bij ouderen. Verder is er aangetoond dat de prevalentie van deze vasculaire afwijkingen hoger is bij patiënten met dementie, alhoewel de klinische implicaties niet geheel duidelijk zijn.

Dementie wordt gekarakteriseerd door een verkregen stoornis van het cognitief functioneren (met betrekking tot het denkvermogen) in ten minste twee domeinen, die interfereren met het normale dagelijkse leven. Het meest voorkomende type dementie is de ziekte van Alzheimer (in het Engels Alzheimer's disease [AD]), gevolgd door vasculaire dementie (VaD; dementie veroorzaakt door schade aan de bloedvaten in de hersenen). De ervaring leert dat VaD moeilijk is te definiëren. Vroeger nam men aan dat large vessel disease de belangrijkste oorzaak was van VaD, maar het wordt steeds duidelijker dat ook juist small vessel disease een belangrijke rol speelt. De criteria van de 'National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et al'Enseignement en Neurosciences' (NINDS-AIREN) zijn op dit moment de criteria die het meest gebruikt worden voor de definitie van VaD. Mogelijk door de strikte criteria en de moeilijkheden met de definitie is er relatief weinig onderzoek verricht in de groep VaD patiënten naar bijvoorbeeld risicofactoren en klinische verschijnselen. Het idee bestaat dat dementie zich vaak langzaam ontwikkelt en dat dit vooraf gegaan kan worden door cognitieve stoornissen die nog niet voldoen aan de criteria voor dementie. Dit stadia wordt ook wel mild cognitive impairment (MCI) genoemd. Omgekeerd bestaat het idee dat mensen die voldoen aan de criteria voor MCI, een verhoogd risico lopen op het krijgen van dementie, maar de invloed van vasculaire factoren is hierbij niet duidelijk.

Het klinisch beeld van dementie bestaat per definitie voor een belangrijk deel uit cognitieve stoornissen, zoals een stoornis van het geheugen, maar ook stoornissen van bijvoorbeeld aandacht, oriëntatie of taal komen veel voor. Daarbij wordt het de laatste tijd steeds duidelijker dat ook andere klinische symptomen belangrijk zijn bij dementie, zoals lichamelijke afwijkingen die gevonden kunnen worden bij neurologisch onderzoek, of neuropsychiatrische symptomen, zoals depressieve symptomen of agressief gedrag. Er is echter nog weinig onderzoek verricht naar de mate van voorkomen van deze symptomen bij dementie, of om welke specifieke symptomen het gaat.

Het doel van dit proefschrift was om verschillende cerebrovasculaire MRI maten te onderzoeken, zoals cerebrale bloed flow, small vessel en large vessel disease, in het klinische spectrum van normale

veroudering tot dementie en om te zoeken naar relaties tussen deze MRI afwijkingen en mogelijke risicofactoren voor het krijgen van deze afwijkingen. Tevens wilden we een beter beeld krijgen van het klinische beeld van dementie, met betrekking tot het voorkomen van neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek en neuropsychiatrische symptomen, waarbij ook de relatie met verschillende MRI maten werd onderzocht.

## Cerebrale bloed flow in ouderen

In de eerste studies onderzochten we de totale bloed flow naar de hersenen in een oudere populatie in IJsland. Met gebruik van 2D-phase contrast MR angiografie werd de bloed flow gemeten in de arteriae carotes en in de arteria basilaris en opgeteld om totale cerebrale bloed flow (tCBF) te verkrijgen. Overeenkomstig met de literatuur, vonden we dat het toenemen van de leeftijd geassocieerd was met een afname van tCBF (**hoofdstuk 2.1**). Verder bleek tCBF op oudere leeftijd af te hangen van verschillende cardiovasculaire factoren, zoals factoren gerelateerd aan hematologie, hemodynamica en metabole en cardiale ziekte. Enkele van deze omgekeerde associaties met tCBF konden zelfs gevonden worden met cardiovasculaire factoren die bepaald waren op middelbare leeftijd. Deze bevindingen benadrukken het belang om cardiovasculaire risicofactoren vroeg in het leven te herkennen. Naast cardiovasculaire factoren lijkt het duidelijk dat ook karakteristieken van de hersenen zelf de bloed flow kunnen beïnvloeden door een verandering in vraag en behoefte. Het is bekend dat tCBF afhangt van het totale hersenvolume, en met veroudering neemt het hersenvolume af, terwijl bijvoorbeeld ischemische vaatschade zich juist kan ontwikkelen. In de volgende studie hebben we ons daarom gericht op de relatie tussen longitudinale maten van hersenvolume, zoals volumes van grijze en witte stof en ischemische witte stof afwijkingen, en tCBF (**hoofdstuk 2.2**). We vonden relaties tussen de hoeveelheid atrofie (=afname van volume) van de grijze stof en van het globale hersenvolume per jaar, en een lagere tCBF en een lagere perfusie van de hersenen. Ook was de jaarlijkse progressie van ischemische witte stof afwijkingen omgekeerd gerelateerd aan de totale hersenperfusie, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en vasculaire risicofactoren. Deze bevindingen suggereren dat schade aan hersenweefsel leidt tot een afname van de vraag naar bloed, wat een cirkel van afname van vraag en hersenschade doet vermoeden.

## Vasculaire maten op MRI bij MCI en dementie

Volgend op veroudering in de algemene populatie zoals hierboven beschreven, waren we geïnteresseerd in cerebrovasculaire MRI veranderingen in ouderen met cognitieve problemen. Alhoewel eerdere studies reeds hebben laten zien dat zowel atrofie van de mediale temporaalkwab (MTA; de mediale temporaalkwab is een structuur aan de zijkant van het hoofd die een belangrijke rol speelt bij het functioneren van het geheugen) en globale hersenatrofie onafhankelijke voorspellers zijn van progressie naar dementie bij patiënten met MCI, is de impact van vasculaire ziekte op progressie naar dementie minder duidelijk. Wij onderzochten patiënten met MCI om de voorspellende waarden van cerebrovasculaire ziekte op MRI op progressie naar dementie te bepalen (**hoofdstuk 3.1**). MCI patiënten van onze polikliniek werden geïncludeerd in de studie en gedurende 2 jaar gevolgd. De aanwezigheid van MTA en vasculaire ziekte (aanwezigheid van lacunes, microbloedingen, infarcten, ernst van ischemische witte stof afwijkingen) werd bepaald op de baseline MRI's. We vonden dat in MCI patiënten, MTA en de maten voor cerebrovasculaire ziekte progressie naar verschillende type dementie voorspelden. MTA was een risicofactor voor progressie van MCI naar AD, terwijl de aanwezigheid van cerebrovasculaire afwijkingen onafhankelijk was geassocieerd met progressie van MCI naar een non-Alzheimer dementie, met name naar VaD.

Er wordt aangenomen dat VaD de op een na meest voorkomende dementie is. Echter, er zijn nauwelijks grote studies in deze patiëntengroep beschreven, over bijvoorbeeld klinische maten of MRI karakteristieken. Om dit gat te vullen hebben wij de baseline karakteristieken van een grote populatie VaD patiënten (n=706) onderzocht die participeerden aan een multi-center klinische trial naar de effecten van rivastigmine in VaD (**hoofdstuk 3.2**). Op basis van de MRI werden patiënten geclassificeerd als large vessel VaD (vasculaire dementie op basis van schade aan de grote bloedvaten), small vessel VaD (vasculaire dementie op basis van schade aan de kleine bloedvaten), of een combinatie van beide. We lieten zien dat de diagnose VaD in driekwart van de patiënten gebaseerd was op small vessel disease, in vergelijking met ongeveer één vijfde van de patiënten die voldeden aan de criteria voor large vessel VaD en één op de tien die voldeden aan de criteria voor beide type VaD. Patiënten met small vessel disease

waren ouder en hadden minder onderwijs gevolgd, en ze lieten meer corticale atrofie en meer MTA zien op de MRI dan patiënten met large vessel disease. Daarentegen, patiënten met large vessel disease hadden vaker hypercholesterolemie en vaker cardiale risicofactoren in vergelijking met patiënten met small vessel disease, wat de heterogeniteit illustreert tussen small vessel en large vessel VaD.

## Neurologische symptomen bij dementie in relatie tot MRI maten

Vervolgens onderzochten we klinische verschijnselen in dementie (anders dan cognitie) en bepaalden we de relaties tussen deze klinische symptomen en verschillende MRI maten. Om te beginnen bepaalden we de aanwezigheid van extrapyramidale en unilaterale symptomen in patiënten die onze geheugen polikliniek bezochten, waaronder patiënten met AD, VaD, MCI en patiënten met subjectieve klachten (= patiënten die met klachten naar de geheugenpolikliniek komen, maar waarbij de onderzoeken niet afwijkend zijn) (**hoofdstuk 4.1**). Tevens werden op MRI van de hersenen de volumes bepaald van ischemische witte stof afwijkingen. We vonden extrapyramidale symptomen in 10% en unilaterale symptomen in 12% van de patiënten. Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, werden er meer extrapyramidale symptomen gevonden in VaD in vergelijking met patiënten met subjectieve klachten. Unilaterale symptomen hadden een hogere prevalentie in alle groepen in vergelijking met patiënten met subjectieve klachten. Daarbij vonden we dat als unilaterale symptomen aanwezig waren, patiënten met subjectieve klachten en VaD ook meer ischemische witte stof afwijkingen hadden, terwijl er geen relatie was in AD en MCI.

Vervolgens hebben we de aanwezigheid van neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek uitgebreider onderzocht in VaD (**hoofdstuk 4.2**). Hiervoor hebben we de aanwezigheid van een groot aantal symptomen onderzocht in een grote groep VaD patiënten en de prevalentie van symptomen vergeleken aan de hand van onderliggende cerebrovasculaire afwijkingen op MRI. Literatuur over dit interessante onderwerp is zeldzaam, terwijl volgens de huidige criteria voor VaD de aanwezigheid van neurologische afwijkingen vereist is. Wij vonden een mediaan aantal van 4.5 symptomen per patiënt, met asymmetrische peesreflexen als meest voorkomende bevinding. Maten van small vessel disease waren geassocieerd met een verhoogde prevalentie van de volgende symptomen: dysarthrie, dysfagie, parkinsonachtige loopstoornis, rigiditeit en hypokinesie en ook hemimotore dysfunctie. Daarentegen, in de aanwezigheid van een cerebraal infarct werden afasie, hemianopsie, hemimotore dysfunctie, hemisensorische dysfunctie, asymmetrie van de peesreflexen en een hemiplegische loopstoornis vaker gevonden.

## Neuropsychiatrische symptomen bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie

In het laatste deel van dit proefschrift hebben we de prevalentie van neuropsychiatrische symptomen onderzocht, eerst in AD (**hoofdstuk 5.1**) en daarna in VaD (**hoofdstuk 5.2**). De prevalentie van neuropsychiatrische symptomen was in beide gevallen hoog, en zowel in AD als in VaD was apathie het symptoom wat het meeste voorkwam. In AD vonden we geen verschil in het voorkomen van symptomen in relatie tot het hebben van MTA of ischemische witte stof afwijkingen op MRI, wat suggereert dat de symptomen in AD afhankelijk zijn van andere factoren, zoals bijvoorbeeld genetische factoren. Aan de andere kant zou het ook zo kunnen zijn dat neuropsychiatrische symptomen gerelateerd zijn aan een specifieke verdeling/ specifieke locaties van atrofie of ischemische witte stof afwijkingen. Toekomstige studies zijn nodig om deze hypothese te bevestigen. In VaD vonden we dat patiënten met small vessel VaD en met large vessel VaD verschillende profielen van neuropsychiatrische symptomen lieten zien. Zo werd er vaker apathie gemeld in small vessel VaD en meer agitatie/agressie in large vessel VaD.

## Conclusies

Gebaseerd op de studies uit dit proefschrift kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. De totale bloed flow naar de hersenen bij ouderen is afhankelijk van verschillende cardiovasculaire karakteristieken waarvan de waarde van hemoglobine en hematocrit, diastolische bloeddruk en aanwezigheid van cardiale ziekte het belangrijkste zijn. Daarbij kunnen de associaties met tCBF teruggevoerd worden tot cardiovasculaire karakteristieken op middelbare leeftijd.
2. Longitudinale MRI maten, zoals atrofie van het globale hersenvolume en van de grijze stof, en progressie van ischemische witte stof afwijkingen per jaar voorspellen de totale bloed flow naar de hersenen bij ouderen.
3. Bij patiënten met MCI voorspellen MTA en maten van cerebrovasculaire ziekte progressie naar verschillende type dementie. MTA is een risicofactor voor progressie van MCI naar AD, terwijl de aanwezigheid van cerebrovasculaire afwijkingen geassocieerd is met progressie van MCI naar een non-Alzheimer dementie, met name VaD.
4. Onderliggende cerebrovasculaire afwijkingen bij VaD bestaan in de meerderheid uit small vessel disease en in ongeveer één vijfde uit large vessel disease. Er bestaat heterogeniteit tussen deze twee groepen met betrekking tot risicofactor profiel en atrofie scores op MRI, waarbij de atrofie ernstiger is bij patiënten met small vessel disease in vergelijking met large vessel disease. Daarentegen, patiënten met large vessel disease hebben meer cardiale risicofactoren in vergelijking met patiënten met small vessel disease.
5. Neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek worden vaak gevonden bij patiënten die een geheugenpolikliniek bezoeken, maar ze zijn maar matig gerelateerd aan het voorkomen van ischemische witte stof afwijkingen op MRI.
6. Bij patiënten met VaD verschillen de neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek aan de hand van de cerebrovasculaire afwijkingen op MRI. Bij small vessel disease worden vaak meer subtiele symptomen gevonden, waaronder extrapyramidale symptomen, terwijl large vessel disease vaker gerelateerd is aan gelateraliseerde sensorische en motorische symptomen en afasie.
7. Neuropsychiatrische symptomen komen vaak voor bij AD, maar er is geen verschil in prevalentie van deze symptomen aan de hand van het voorkomen van MTA of ischemische witte stof afwijkingen op MRI.
8. In VaD komen neuropsychiatrische symptomen veel voor. Small vessel VaD en large vessel VaD zijn gerelateerd aan een verschillend profiel van symptomen, met name meer apathie in small vessel VaD en meer agitatie/agressie in large vessel VaD.