

VU Research Portal

Type 1 Diabetes and the Brain

van Duinkerken, E.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Duinkerken, E. (2012). *Type 1 Diabetes and the Brain: A Bittersweet Relationship?*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

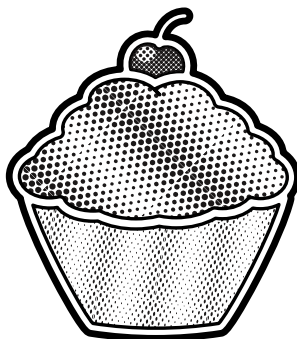
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING



Het is bekend dat diabetes mellitus type 1 als gevolg van hyperglykemie (hoge bloedsuikers) kan leiden tot microangiopathie (schade aan de kleine bloedvaten). Deze microangiopathie kan zich uiten in de ogen (retinopathie), in de nieren (nefropathie) en in de perifere zenuwen (perifere neuropathie). De laatste jaren laten steeds meer onderzoeken zien dat diabetes type 1 ook gepaard gaat met veranderingen in de hersenen. Hierbij gaat het om veranderingen in de cognitieve functies, zoals in de snelheid waarmee informatie verwerkt wordt, het tegelijk uitvoeren van verschillende handelingen en soms ook het geheugen. Daarnaast blijkt dat er ook veranderingen zijn in de structuur en in de functie van de hersenen. Ook deze veranderingen in het brein lijken samen te hangen met hyperglykemie en microangiopathie. Onderzoek naar hersenveranderingen in diabetes type 1 zijn schaars, hebben vaak weinig deelnemers onderzocht, een beperkt aantal onderzoeken gedaan of niet gekeken naar de onderliggende mechanismen. In dit proefschrift zijn de resultaten beschreven van een groot onderzoek naar het effect van diabetes type 1 en bijkomende microangiopathie op het brein in 51 diabetes type 1 patiënten met microangiopathie als marker voor langdurige hyperglykemie, 57 patiënten zonder microangiopathie en in 51 controle deelnemers zonder diabetes die verder gezond zijn. Daarbij is gekeken naar de cognitieve functies, de structuur van en de communicatie in het brein en naar de invloed van genetica en veranderingen in de grote bloedvaten op deze hersenveranderingen.

In hoofdstuk 2 worden de resultaten van eerdere studies op het gebied van diabetes type 1 en de hersenen besproken en in kaart gebracht. De conclusies die daaruit getrokken kunnen worden zijn dat er in diabetes type 1 al vanaf de jeugd veranderingen gevonden worden in zowel cognitief functioneren als structuur en communicatie in de hersenen en dat deze veranderingen ook in volwassenen aanwezig zijn. Er zijn veel aanwijzingen dat langdurige hyperglykemie en niet hypoglykemie (lage bloedsuikers) ten grondslag liggen aan deze veranderingen. Echter er ontbreekt nog de nodige informatie als het gaat om het beloop van de veranderingen, hoe veranderingen in communicatie en structuur van de hersenen het cognitief functioneren beïnvloeden en de exacte onderliggende mechanismes.

Zo is bijvoorbeeld niet bekend of perifere microangiopathie gepaard gaat met microangiopathie in het brein. Daarom hebben we dat onderzocht in hoofdstuk 3. In die studie hebben we met behulp van Magnetic Resonance Imaging (MRI) gekeken naar de aanwezigheid van microbloedingen en witte stof beschadigingen, beide uitingen van microangiopathie in het brein. De mi-

crobloedingen, maar niet witte stof beschadigingen, bleken vaker aanwezig bij patiënten met microangiopathie dan in patiënten zonder microangiopathie en controle deelnemers. Echter ze waren niet bij iedereen met perifere microangiopathie aanwezig. Het bleek verder dat de aanwezigheid van beide vormen van microangiopathie in het brein samenhangt met een verhoogde communicatie in rust in het brein, dat weer correleerde met het slechter uitvoeren van geheugen taken. Dit laat zien dat perifere microangiopathie samenhangt met centrale microangiopathie en dat deze centrale microangiopathie al dan niet direct invloed heeft op het cognitief functioneren van patiënten.

In hoofdstuk 4 en 5 is vervolgens gekeken naar de veranderingen in communicatie tussen verschillende gebieden in de hersenen in rust gemeten en hoe die communicatie samenhangt met cognitief functioneren. Communicatie in rust geeft de mogelijkheid om zonder invloed van cognitieve processen de basale communicatie te meten. Deze rust communicatie hangt goed samen met het uitvoeren van cognitieve functies. Het kan op verschillende manier onderzocht worden. In hoofdstuk 4 hebben we gebruik gemaakt van Magnetoencefalografie (MEG). MEG is een methode om fluctuatie in het magnetisch veld rondom het brein te registreren. Deze fluctuaties in magnetisch veld ontstaan doordat neuronen in de hersenen afwisselend actief en in rust zijn. Deze fluctuaties worden over verschillende frequenties gemeten, wat een goed inzicht verschaft in zowel langzame als snelle frequenties. Een ander groot voordeel van deze methode is dat MEG heel goed veranderingen in de tijd kan registreren, tot op milliseconden. Uit de resultaten blijkt dat communicatie in de hersenen afneemt in de meeste frequentiebanden in patiënten met microangiopathie vergeleken met de andere groepen. In patiënten zonder microangiopathy zagen we een verhoging van de communicatie, maar alleen in 1 frequentieband. In beide groepen was een hogere communicatie gecorreleerd aan een beter cognitief functioneren.

MEG heeft een lage spatiële resolutie, het is lastig te bepalen waar in het brein de veranderingen precies plaatsvinden. Functionele MRI (fMRI) is weer heel geschikt om veranderingen te lokaliseren. fMRI 'meet' communicatie met behulp van het Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) signaal. Dit houdt in dat wanneer er meer zuurstof naar een bepaald hersengebied vervoerd wordt de ratio tussen zuurstofarm en zuurstofrijk bloed veranderd. Hierdoor veranderd ook het magnetisch signaal en dat registreert de fMRI. De gangbare gedachte is dat wanneer hersengebieden actief zijn er meer zuurstof nodig is. Het BOLD signaal vertoont in rust natuurlijke fluctuaties die met elkaar sa-

menhagen. Met speciale analysesoftware is het mogelijk om deze fluctuaties te identificeren en te scheiden van ruis, zoals hartslag, ademhaling en hoofdbeweging. Uiteindelijk vonden wij 10 netwerken die ook eerder beschreven zijn in andere aandoeningen. Deze netwerken zijn geassocieerd met hersengebieden waarvan gedacht wordt dat ze betrokken zijn bij aandacht, geheugen, motorische en visuele functies, taal en auditieve functies en uitvoerende taken. Ook bij de fMRI gemeten rust communicatie bleek dat patiënten met microangiopathie een lagere communicatie hadden in vergelijking met de andere groepen en dat patiënten zonder microangiopathie een verhoogde communicatie lieten zien ten opzichte van controles. Tevens hing hier een hogere communicatie weer samen met betere cognitieve functies. Deze studies geven aan dat er belangrijke veranderingen optreden in de manier waarop hersengebieden met elkaar communiceren in diabetes type 1 en dat die veranderingen mogelijk ook invloed hebben op de cognitieve functies, al kan oorzaak en gevolg in deze studies niet van elkaar onderscheiden worden.

De vertraging in het verwerken van nieuwe informatie duidt erop dat de witte stof van de hersenen, die verantwoordelijk is voor het doorgeven van informatie tussen hersengebieden, zou kunnen zijn aangedaan. Echter hebben we laten zien dat de witte stof beschadigingen die zichtbaar zijn op MRI niet vaker voorkwamen bij patiënten vergeleken met controles. Daarom zijn we in hoofdstuk 6 dieper gedoken in de structuur en kwaliteit van de vezelbanen van de witte stof met behulp van MRI. Dit doen we met behulp van de verplaatsing van waterstofatomen. Wanneer namelijk de vezelbanen van goede kwaliteit zijn zullen de waterstofatomen zich vooral verplaatsen in de richting van de vezelbanen. Echter wanneer er sprake is van verminderde kwaliteit zullen waterstofatomen vrijelijk in meerdere richtingen bewegen. Deze schade kan direct aan de vezels zelf zijn, maar ook aan de myeline (het omhulsel om de vezels die zorgt dat signalen sneller verwerkt worden).

De algemene kwaliteit van de witte stof was, verspreid door de hersenen, verminderd in patiënten met microangiopathie ten opzichte van de andere groepen. Dit was ook het geval in patiënten zonder microangiopathie, al was de afname zeer lokaal. De resultaten laten verder zien dat deze afname in kwaliteit in het begin, zonder microangiopathie, vooral lijkt samen te hangen met afname van de kwaliteit van de vezels, terwijl later in de ziekte, met microangiopathie, er sprake lijkt van beschadigde myeline. Echter om oorzaak en gevolg te kunnen ontrafelen is longitudinaal onderzoek nodig. In patiënten hing een beter kwaliteit van de witte stof samen met betere cognitieve functies.

De laatste 2 hoofdstukken beslaan de effecten van veranderingen in de grote bloedvaten naar de hersenen en het effect van genetica op de hersenveranderingen in diabetes type 1.

In hoofdstuk 7 werden de dikte van de vaatwand en stijfheid van de rechter slagader naar de hersenen met behulp van echo in kaart gebracht. Zowel de dikte van de vaatwand als de stijfheid van het vat leken toe te nemen naarmate er sprake was van diabetes type 1 en additioneel microangiopathie. In patiënten zonder microangiopathie, maar niet in patiënten met microangiopathie waren zowel toegenomen vaatwanddikte als stijfheid geassocieerd met slechtere cognitieve functies, verminderde witte stof kwaliteit en verminderde communicatie in de hersenen. Het kan gedacht worden dat het effect van microangiopathie op het brein dusdanig groot is dat de meer subtiele effecten van veranderingen in de grote vaten niet meer zichtbaar zijn.

In het laatste hoofdstuk, hoofdstuk 8, is gekeken naar het effect van een specifieke genetische marker voor slechtere cognitieve functies, apolipoproteïne E (APOE). Deze genetische marker komt voor in 3 verschillende vormen, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ en $\epsilon 4$. De laatste vorm, APOE $\epsilon 4$ wordt geassocieerd met het groter risico op verslechtering van cognitieve functies. Deze variant was aanwezig in ongeveer 39.2% van de patiënten met en 26% van de patiënten zonder microangiopathie en in 30% van de controles. De groep patiënten met APOE $\epsilon 4$ verschilde nauwelijks van de patiënten zonder deze vorm, al was de geschatte intelligentie iets lager en kwam een jonge onset van de diabetes vaker voor. In patiënten was APOE $\epsilon 4$ geassocieerd met slechtere informatieverwerkingsnelheid, terwijl de hoeveelheid grijze stof van de hersenen juist toenam. Deze effecten waren vooral zichtbaar in mannen en niet in vrouwen. Er zullen longitudinale studies nodig zijn om het effect van APOE $\epsilon 4$ beter in kaart te brengen.

Deze studie geeft een goed beeld van veranderingen die de hersenen van diabetes type 1 patiënten ondergaan als gevolg van de ziekte en de aanwezigheid van microangiopathie. Toch blijft er nog veel onduidelijk over bijvoorbeeld het beloop van deze hersenveranderingen over de tijd, de causaliteit tussen cognitieve en hersenveranderingen en welke door hyperglykemie veroorzaakte metabole en hormonale veranderingen de hersenproblematiek veroorzaken. Longitudinaal onderzoek zal dit duidelijk moeten maken. Als de oorzaken beter bekend zijn kan er vervolgens onderzoek gedaan worden naar mogelijke behandelingen van hersencomplicaties bij diabetes type 1.