

VU Research Portal

Visualizing the Shrinking Brain: Longitudinal MR Studies in the Spectrum of Cognitive Decline

Sluimer, J.D.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Sluimer, J. D. (2011). *Visualizing the Shrinking Brain: Longitudinal MR Studies in the Spectrum of Cognitive Decline*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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 visualiseren van de krimpene hersenen: Longitudoaal MRI onderzoek in het spectrum van cognitieve achteruitgang

Dementie is een groeiend sociaal, maatschappelijk en economisch probleem, als gevolg van een toename van het aantal mensen en de langere levensverwachting. De ziekte van Alzheimer begint jaren voordat de klinische diagnose gesteld kan worden. Neuropathologisch wordt stapeling gezien van eiwitten in de hersenen, de zogenaamde amyloid-beta plaques buiten de cellen en tau-fosfaat kluwen binnen de neuronen. De huidige opvatting is dat deze eiwitstapeling leidt tot schade aan neuronen, de functionele eenheden van de hersenen. Deze neuronen worden geacht zich nauwelijks te kunnen herstellen of vermenigvuldigen. Daarom is het van belang in een zo vroeg mogelijk stadium het neuronverlies te beperken en de hersenen te beschermen. Er is dus behoefte aan middelen voor vroegdiagnostiek. Er is echter niet één diagnosticum om altijd in vroeg stadium de juiste diagnose te stellen.

Beeldvorming is de laatste jaren een steeds prominere rol gaan spelen bij de diagnostiek van dementie. Waar het eerst met name gebruikt werd om andere oorzaken van cognitieve stoornissen uit te sluiten, wordt beeldvorming steeds vaker gebruikt om het met dementie samenhangende celverlies (atrofie) aan te tonen. Meestal wordt beeldvorming cross-sectioneel gebruikt -op een tijdstip vergeleken met leeftijdsgenoten-, echter dit heeft zijn beperkingen. Er zijn namelijk grote verschillen in hersenstructuur en de normale veroudering tussen individuen. Longitudoaal onderzoek heeft veel minder last van deze beperkingen.

De doelstelling van dit proefschrift is inzicht te verschaffen in de bruikbaarheid van longitudinale globale en regionale structurele beeldvorming van de hersenen met behulp van MRI (Magnetic Resonance Imaging) bij de vroege detectie, nosologische diagnostiek en prognose van de ziekte van Alzheimer. Bovendien onderzoekt het de wijze waarop deze atrofie markers met klinische,

genetische en hersenvocht biomarkers samenhangen, met als doel het ontwikkelen van een beter begrip van het verloop van de ziekte, en uiteindelijk het verbeteren van de patientzorg.

In hoofdstuk 2 hebben we met voxel-based morphometry uitgezocht of structurele verschillen van de hersenen op MRI bij patienten met amnestische MCI (mild cognitive impairment), inzicht kunnen geven in het ontwikkelen van klinische ziekte van Alzheimer na 3-jaar follow-up. Door het bestuderen van de naar de ziekte van Alzheimer converterende versus de niet-converterende MCI populatie, vonden we dat de atrofie buiten de mediale temporaal kwab het kenmerk is van patienten met MCI, die het risico hebben om op kortere termijn dementie te ontwikkelen. Atofie van structuren als de linker laterale temporaalkwab en linker parietale cortex voorspelden onafhankelijk conversie naar de ziekte van Alzheimer.

In hoofdstuk 3 bepaalden we prospectief het hersenvolume op baseline -bij het begin van het onderzoek- en de snelheid van atrofie van de hersenen -over de tijd gemeten-, met respectievelijk SIENAX en SIENA. Wij hebben het verband met cognitieve achteruitgang onderzocht, en het risico op progressie naar klinische dementie berekend op basis van het hersenvolume op baseline en snelheid van atrofie van de hersenen bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek niet dement waren. We toonden aan dat de longitudinaal gemeten snelheid van atrofie beter discrimineert tussen gezonde controles, patiënten met subjectieve klachten, MCI en de ziekte van Alzheimer, dan hersenvolume op één tijdstip. Bovendien was snelheid van atrofie van de hersenen sterk geassocieerd met cognitieve achteruitgang. In op baseline niet-demente deelnemers was een hoge snelheid van atrofie geassocieerd met een verhoogd risico om dementie te ontwikkelen. De correlatie met cognitieve achteruitgang geeft aan dat snelheid van atrofie als marker voor ziekteprogressie kan worden gebruikt. Bovendien kan de atrofie snelheid worden gebruikt om conversie naar klinische dementie te voorspellen.

In hoofdstuk 4 gebruikten we fluid, een niet-lineair registratie algoritme, om robuust en nauwkeurig de regionale atrofie snelheid te berekenen. Onze doelstelling was om het regionale lobaire atrofie patroon vast te leggen in de progressie van normaal veroudering naar de ziekte van Alzheimer. We concluderen op basis van deze gegevens dat atrofie zich volgens een specifiek patroon verspreidt door de hersenen gedurende het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer: MCI wordt gekenmerkt door temporaalkwab atrofie. In de ziekte van Alzheimer blijft de mediale temporaalkwab atrofie vergelijkbaar met MCI, terwijl de atrofie van de extra-mediale temporaalkwab nog verder versnelt. Bovendien versnelt atrofie ook in de pariëtale, frontale, insulaire en occipitale kwabben. Ten slotte bleek dat in niet-demente ouderen, atrofie van de mediale temporaalkwab het meest voorspellend was voor progressie naar de ziekte van Alzheimer, wat wederom het belang van deze regio in de vroegtijdige opsporing van de ziekte van Alzheimer aantoont.

In hoofdstuk 5 keken we naar de toegevoegde waarde van hippocampus atrofie metingen ten opzichte van totale hersenatrofie metingen. Door het onderscheidend vermogen tussen controles, MCI en de ziekte van Alzheimer te vergelijken, onderzochten we de bruikbaarheid van de verschillende soorten metingen van regionale hippocampusatrofie en totale hersenatrofie, en hun vermogen om progressie naar de ziekte van Alzheimer in controles en MCI te voorspellen. Tot slot, vergeleken we de cross-sectionele en longitudinale meting van de hippocampus en de hele hersenen. We toonden aan dat hippocampus atrofie maten, met name snelheid van hippocampus atrofie, het beste discrimineren tussen MCI en controles. Totale hersenatrofie discrimineert de ziekte van Alzheimer van MCI. Regionale hippocampus atrofie maten zijn de sterkste predictoren van progressie naar de ziekte van Alzheimer. We concluderen dat hippocampus atrofie maten meerwaarde hebben boven totaal hersenen volume metingen in de vroegdiagnostiek van de ziekte van Alzheimer.

We evalueerden in hoofdstuk 6 welke klinische en MRI maten op baseline van invloed zijn op progressie in de ziekte van Alzheimer, met als uitkomstmaat snelheid van totale hersenatrofie, berekend van seriële MRI's met SIENA. Onze resultaten suggereren dat er een subgroep van Alzheimer-patiënten

is, die het risico heeft sneller hersenvolume te verliezen. Patiënten met meer gegeneraliseerde in plaats van focale hippocampusatrofie, die vaak een begin hebben vóór de leeftijd van 65, en APOE ϵ 4 negatief zijn, lijken het risico te hebben van een snellere hersenatrofie dan de meer voorkomende Alzheimer-patiënten, die ouder zijn, APOE ϵ 4 positief zijn en uitgesproken hippocampusatrofie hebben. Dit impliceert dat er zijn verschillende fenotypen binnen de ziekte van Alzheimer zijn.

Wij onderzochten in hoofdstuk 7 de samenhang tussen cross-sectionele en longitudinale hersenvocht eiwit spiegels ($A\beta_{1-42}$, tau en P-tau₁₈₁) en op MRI gebaseerde hersenatrofie maten in MCI en de ziekte van Alzheimer. We vonden dat tussen groepen, basis baseline $A\beta_{1-42}$ en tau matig geassocieerd waren met hersenatrofie maten. Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en diagnose, vonden we geen verband tussen $A\beta_{1-42}$, tau en hersenatrofie snelheid. Daarentegen toonde een hoog P-tau₁₈₁ in de hersenvloeistof een milde associatie met een lagere snelheid van hersenatrofie in de ziekte van Alzheimer, maar niet in controles of MCI patiënten. Tot slot de snelheid van hersenatrofie correleerde met verandering in MMSE, maar verandering in hersenvocht biomarker spiegels niet. Wij concludeerden dat snelheid van hersenatrofie en spiegels van $A\beta_{1-42}$, tau of P-tau₁₈₁ in hersenvocht complementaire informatie bij patiënten met MCI en de ziekte van Alzheimer geven. De snelheid van atrofie is beter te gebruiken voor het vervolgen van de ziekte van Alzheimer, terwijl de eiwitten in hersenvloeistof sensitiever zijn voor het stellen van een vroege diagnose.

Aan de hand van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat longitudinale regionale atrofie maten door hun onderscheidend vermogen, de samenhang met cognitieve achteruitgang, en het hiermee geassocieerde risico op ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer in niet-dementen, een belangrijke rol kunnen gaan spelen; zowel in wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld bij het selecteren voor, en het vervolgen van het effect bij medicatie trials, als in de klinische praktijk, bij de vroegdiagnostiek en het geven van een accurate prognose.