

Cover Page



Universiteit Leiden



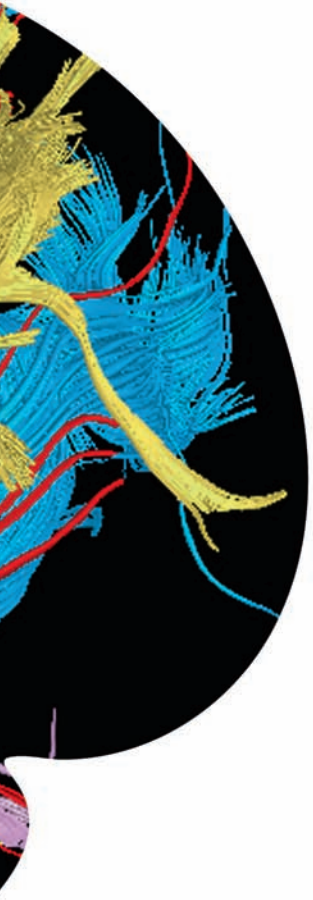
The handle <http://hdl.handle.net/1887/20126> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Dumas, Eve Marie

**Title:** Huntington's disease : functional and structural biomarkers

**Issue Date:** 2012-11-14

# Dutch Summary



## Samenvatting

De doelstellingen van het onderzoek beschreven in dit proefschrift waren om meer inzicht te krijgen in de ziekte processen van de ziekte van Huntington (HD) en kandidaat biomarkers te identificeren. Om deze doelstellingen te behalen zijn zowel de cognitieve functies als structurele en functionele aspecten van de hersenen onderzocht van premanifeste gendragers en patiënten in een vroeg stadium van de ziekte.

Een overzicht van bestaande literatuur (**hoofdstuk 2**) toonde aan dat de deficiënties in de verschillende cognitieve domeinen een gedifferentieerd beloop laten zien. In de latere stadia van de ziekte laten alle cognitieve domeinen in meer of mindere mate afwijkingen zien. Het cognitieve profiel van premanifeste gendragers laat subtiele deficiënties zien in de psycho-motore snelheid, negatieve emotie herkenning en executieve functies. In de manifeste stadia van de ziekte verergeren deze afwijkingen en worden er tevens stoornissen van het geheugen waargenomen. Globale cognitieve en taalvaardigheden zijn de laatste domeinen die een achteruitgang tonen. Uiteindelijk leiden deze cognitieve deficiënties bij HD tot een gegeneraliseerde dementie.

Het visueel-spatieel werkgeheugen toonde niet alleen afwijkingen aan bij HD patiënten in een vroeg stadium maar ook bij premanifeste gendragers (**hoofdstuk 3**). In tegenstelling tot onze verwachtingen vonden wij bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte een 'worse-worse' fenomeen met een verminderde accuratesse en een verminderde snelheid. Over een periode van twaalf maanden laten stadium twee HD patiënten een aantoonbare achteruitgang zien in visueel-spatieel werkgeheugen.

Door gebruik te maken van geautomatiseerde MRI analyses demonstreerden wij dat atrofie van de subcorticale grijze stof een gedifferentieerd profiel laat zien (**hoofdstuk 4**). Hierbij vonden wij dat er bij premanifeste gendragers sprake is van atrofie van de hippocampus, nucleus accumbens, globus pallidus, thalamus, hersenstam, putamen en nucleus caudatus. In de vroeg manifeste stadia van de ziekte vonden wij meer atrofie van deze hersenstructuren, waarbij de sterk toegenomen atrofie van de hippocampus opvallend was.

Met behulp van 'magnetic resonance spectroscopy' toonden wij aan dat zowel de nucleus caudatus als het putamen een reductie laten zien in de hoeveelheid aanwezige creatine (**hoofdstuk 5**). Dit suggereert dat er sprake zou kunnen zijn van verminderd energetisch metabolisme. Ook suggereert de afname van N-acetylaspartaat in deze kernen dat de integriteit en vitaliteit van neuronen in vroeg manifeste HD is aangedaan.

Een afname in de integriteit van de witte stof banen van de sensorimotor cortex in premanifeste gendragers werd aangetoond met behulp van 'diffusion tensor imaging'

**(hoofdstuk 6).** In vroege manifeste HD observeerden wij een uitgebreider patroon van integriteitafname in meerdere witte stof banen.

Toegenomen inhomogeniteiten van het magnetische veld, duidend op toegenomen ijzer, werden aangetoond in het putamen en de nucleus caudatus in vroeg manifest HD **(hoofdstuk 7)**. Deze verhoogde ijzerconcentratie lijkt een onafhankelijk proces te reflecteren van atrofie van deze kernen. In premanifeste gendragers werd er in geen van de onderzochte subcorticale hersenstructuren een verhoogde ijzerconcentratie gevonden.

Door gebruik te maken van 'resting state fMRI' toonden wij een afname aan in intrinsieke functionele connectiviteit van; het mediale visuele netwerk met de linker mediale frontale en precentrale gyri, en de rechter postcentrale gyrus in premanifeste gendragers **(hoofdstuk 8)**. In vroeg manifeste HD werd een vergelijkbaar maar uitgebreider patroon van afgenomen intrinsieke functionele connectiviteit gevonden.

Wanneer al deze structurele en functionele veranderingen samen worden genomen, vormt zich er een breder zicht op de deficiënties op meerdere niveaus. Corticaal, subcorticaal en de tussenliggende witte stof laten aanwijzingen zien voor functionele en structurele achteruitgang. Wij vonden dat meerdere ziekteprocessen, zoals veranderd metabolisme, toegenomen ijzer en verlies van cellen, een rol spelen in de waargenomen veranderingen. Wij concluderen dat veranderingen in de hersenen voorkomen vanaf het vroegste moment in het ziekteproces. Daarom zou premanifeste en manifeste HD niet moeten worden beschouwd als een ziekte van de basale kernen alleen, maar als een ziekte die de gehele hersenen aangaat.

Kandidaat biomarkers die het vermogen hebben om op een objectieve manier de vroege veranderingen en de progressieve aard van de ziekte te weerspiegelen zijn maten van subcorticale atrofie, integriteitsmaten van de witte stof banen en van intrinsieke functionele connectiviteit. IJzer, creatine, en N-acetylaspartaat concentraties zouden toepasbaar kunnen blijken voor het objectiveren van de transitie van premanifeste naar manifeste HD. Visueel-spatieel werkgeheugen zou kunnen worden toegepast als een maat voor stadium twee HD.

Er zullen waarschijnlijk meer klinische interventie studies voor HD komen en daarom wordt de behoefte aan objectieve en sensitieve biomarkers steeds relevanter. Om beter begrip te krijgen in de complexe ziekteprocessen van HD is het van belang om in toekomstig onderzoek een alomvattende aanpak toe te passen. Observationeel onderzoek van jonge premanifeste gendragers is belangrijk om de gevolgen van het mutante huntingtin-eiwit op de ontwikkelende hersenen beter te begrijpen. Daarom is het van belang om bij observationeel onderzoek het breedste scala aan gendragers te includeren.

