



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Structure and function of the cerebral cortex in Huntington's disease

Coppen, E.M.

Citation

Coppen, E. M. (2019, June 5). *Structure and function of the cerebral cortex in Huntington's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74010>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74010>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/74010>

Author: Coppen, E.M.

Title: Structure and function of the cerebral cortex in Huntington's disease

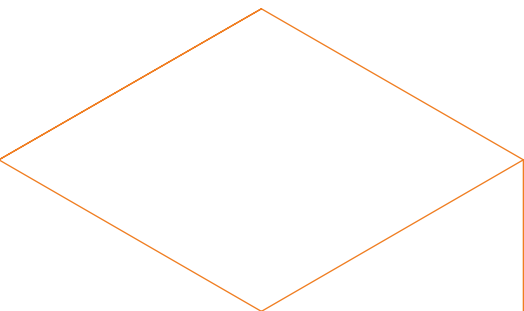
Issue Date: 2019-06-05

Nederlandse
samenvatting

List of publications

Dankwoord

Curriculum Vitae



SAMENVATTING

De ziekte van Huntington (Huntington's disease, HD) is een zeldzame autosomale dominante neurodegeneratieve aandoening. De ziekte wordt veroorzaakt door een abnormale CAG (cytosine-adenine-guanine) expansie in het huntingtine gen op chromosoom 4, coderend voor het huntingtine eiwit. Hoewel de exacte functie van het normale huntingtine eiwit niet geheel bekend is, is het eiwit betrokken bij de embryonale ontwikkeling en speelt het een belangrijke rol bij axonaal transport, regulatie van gentranscriptie en overleven van zenuwcellen. Het afwijkende huntingtine eiwit bij HD aggregereert in verschillende delen van zenuwcellen en veroorzaakt progressieve hersenschade.

In Nederland zijn er ongeveer 1.700 mensen met genetisch bevestigd HD en zijn er 6.000 tot 9.000 mensen potentieel drager van de genmutatie die zich nog niet hebben laten testen.

Klinisch kenmerkt de ziekte zich door een progressief beloop, zich uitend in bewegingsstoornissen (chorea, dystonie, rigiditeit, balansstoornissen), cognitieve achteruitgang (executieve functiestoornissen, geheugenstoornissen), en gedragsveranderingen (depressie, irritatie, apathie, en obsessief-compulsieve stoornissen). Hoewel symptomen tussen patiënten kunnen variëren in aard en ernst, en psychiatrische of cognitieve klachten al vroeg aanwezig kunnen zijn, wordt de ziekte gedefinieerd als klinisch manifest zodra er motorische symptomen zichtbaar zijn. De ziekte begint meestal rond een leeftijd van 30 tot 50 jaar met een gemiddelde ziekte duur van 17 tot 20 jaar. Ondanks de ontdekking van de chromosomale lokalisatie in 1983 en de specifieke genmutatie in 1993, is er momenteel nog geen genezing of remming van het ziekteproces mogelijk. De symptomatische behandeling is gericht op het verbeteren van de kwaliteit van leven van de patiënt en naasten en bestaat vaak uit medicamenteuze behandeling in combinatie met psychologische en paramedische ondersteuning.

Magnetic resonance imaging (MRI) is een niet-invasieve en objectieve methode om *in-vivo* veranderingen in hersenstructuur en -functie te onderzoeken. Eerdere MRI-studies in HD hebben aangetoond dat volume verlies in het striatum, het belangrijkste neuropathologische kenmerk van HD, al aantoonbaar is in de premanifeste fase, de fase wanneer er nog geen klinische motorische symptomen aanwezig zijn. Naast atrofie in het striatum zijn er ook aanwijzingen voor vroege veranderingen in de cerebrale cortex, maar dit is minder uitgebreid onderzocht (**hoofdstuk 1**).

Het doel van dit proefschrift was de neurodegeneratieve veranderingen in de cerebrale cortex in kaart te brengen in zowel de premanifeste als manifeste fase van de ziekte van Huntington. Met behulp van verschillende MRI-maten en neurofysiologisch onderzoek bieden wij meer inzicht in de structuur en functie van de hersenen in genmutatiedragers met HD ten opzichte van gezonde controles. Daarnaast hebben wij onderzocht of de mate van cerebrale atrofie in HD gerelateerd is aan stoornissen in de motoriek en cognitie.

Macrostructurele veranderingen in het volume van de cortex kunnen onderzocht worden middels diverse methodologische technieken. Standaard volume analyses zijn uitgevoerd met behulp van structurele T1 MRI-scans in een cohort van 79 HD patiënten in een vroeg stadium van de ziekte en 30 gezonde controles (**hoofdstuk 2**). Dit onderzoek toonde aan dat grijze stof veranderingen zichtbaar zijn in de somatosensible en motorische cortex in de frontoparietal kwabben, en in de associatieve visuele cortex in de temporo-occipitaal kwabben. Een toename van chorea was geassocieerd met een afname in volume van het striatum en pallidum, terwijl een toename van oogbewegingsstoornissen was gerelateerd aan afname in volume in corticale gebieden in de occipitale kwab. Dystonie en balansstoornissen waren niet gerelateerd aan volume verlies. Dit kan verklaard worden door het feit dat dystonie, hypokinesie en daaraan gerelateerde balansstoornissen vaker aanwezig zijn in meer vergevorderde stadia van de ziekte, terwijl ons cohort bestond uit patiënten in een vroeg ziektestadium.

Netwerkanalyse is een nieuwe methode om volume veranderingen in de hersenen te bestuderen en kijkt in tegenstelling tot de standaard volume analyse niet op regionaal niveau, maar naar interregionale hersengebieden. Structurele netwerken zijn opgebouwd uit hersengebieden die overeenkomsten in structuur vertonen, waardoor men meer inzicht kan krijgen in ziekte-specifieke veranderingen in de hersenen. Netwerken bestaande uit de precuneus, cortex cingularis anterior, somatosensibele cortex en motorische cortex, lieten een verminderde integriteit zien in premanifest HD (n=30) en manifest HD (n=30) ten opzichte van gezonde controles (n=30) (**hoofdstuk 3**). Verminderde netwerk integriteit van het visuele netwerk (cuneus, gyrus lingualis, cortex occipitalis lateralis) was alleen aanwezig in manifest HD en niet in premanifest HD. Dit betekent dat de overgang van de premanifest naar de manifeste fase wordt gekenmerkt door een toename in corticale veranderingen, met name in de posterior cerebrale cortex.

Globaal dagelijks functioneren wordt in HD onderzoek gemeten middels de totale functionele capaciteit (TFC) score. Op basis van deze score kunnen patiënten in de manifeste fase van de ziekte worden ingedeeld in verschillende ziektestadia, waarbij stadia 1 (HD1) en 2 (HD2) de vroege stadia zijn, en stadia 4 (HD4) en 5 (HD5) de meest gevorderde stadia.

In onze studie met 18 gezonde controles, 31 HD1 patiënten en 43 HD2 patiënten was in beide ziektestadia reeds uitgebreid volume verlies in het striatum aanwezig, met name in de nucleus caudatus (**hoofdstuk 4**). In vergelijking met gezonde controles was er een afname in volume van de nucleus caudatus met 31.1% en 31.4% voor respectievelijk HD1 en HD2 patiënten. Daarnaast toonde analyse van de corticale dikte een afname in de gemiddelde dikte van alle hersenkwabben in HD2 patiënten, met de grootste reductie in corticale dikte in de pariëtale en occipitale kwabben. HD1 patiënten lieten echter geen veranderingen in corticale dikte zien. In de gecombineerde HD1 en HD2 groep was er tevens geen associatie aantoonbaar tussen de mate van atrofie in het striatum en de cortex. Deze bevindingen suggereren dat degeneratie van het striatum onafhankelijk is van corticale degeneratie en dat er sprake is van twee afzonderlijke neurodegeneratieve processen.

Een overzicht van de bestaande literatuur toonde aan dat volumeveranderingen in de posterior cerebrale cortex al vroeg in het ziekte proces ontstaan terwijl fronto-temporale hersengebieden relatief gespaard blijven (**hoofdstuk 5**). Neuropathologische studies hebben aangetoond dat er specifiek verlies is van neuronen in het visuele systeem in het posterieure deel van de hersenen. Dit wordt bevestigd door MRI-studies, die uitgebreide atrofie en verminderde hersenfunctie in de posterior cerebrale cortex in HD laten zien, met name in de cuneus, gyrus lingualis en gyrus fusiformis.

Recente studies tonen tevens aan dat stoornissen van het visuele systeem frequent voorkomen in patiënten met HD, naast de veelvoorkomende symptomen zoals stoornissen in de motoriek, cognitieve achteruitgang en gedragsproblemen. Deze visuele stoornissen kunnen aanwezig zijn in verschillende ziektestadia en bestaan uit visuomotor en visuospatiële dysfunctie, gestoorde visuele attentie en stoornissen in het herkennen van visuele objecten.

Het visuele systeem in de hersenen is echter bij patiënten met HD niet eerder systematisch onderzocht. Daarom hebben wij een exploratieve, observationele studie uitgevoerd in 18 gezonde controles, 22 premanifest HD en 22 manifest HD om meer inzicht te krijgen in de structurele en functionele veranderingen van het visuele systeem. Uitkomsten van structurele en functionele MRI, neurofysiologisch onderzoek en visuele cognitieve neuropsychologische taken zijn verzameld en de bevindingen van deze studie zijn besproken in **hoofdstukken 6 en 7**.

Volume verlies en afname in corticale dikte in manifest HD was aanwezig in de secundaire visuele cortex en associatieve visuele cortex en niet in de primaire visuele cortex. Daarnaast was afname in corticale dikte in de associatieve visuele cortex geassocieerd met een verminderde visuele object perceptie. Structurele integriteit van de axonenbundels in de vezelbanen naar de visuele cortex werden gemeten met behulp van Diffusion Tensor Imaging (DTI). In manifest HD waren aangedane vezelbanen met name gelokaliseerd naar de thalamus en radiatio optica in de occipitaal kwab. Neurofysiologisch onderzoek middels Visual-Evoked Potentials (VEP) liet in premanifest en manifest HD normale geleidingsnelheden (latenties) maar lagere signaalintensiteiten (amplituden) zien na visuele stimulatie. DTI en VEP-onderzoek wijst dus op tekenen van axonale schade in de banen naar de visuele cortex in patiënten met HD.

Een opvallende bevinding was dat in alle groepen een normale neuronale activiteit van de primaire visuele cortex werd gemeten na visuele stimulatie middels functionele MRI, terwijl er afgenomen neuronale activiteit in manifest HD werd waargenomen in de associatieve visuele cortex in rust. De resultaten uit deze studie wijzen derhalve op een normale basale visuele functie ondanks tekenen van axonale schade in de vezelbanen naar de visuele cortex en een gestoorde visuele aandacht en object perceptie in HD patiënten.

Tot slot worden de belangrijkste bevindingen en implicaties voor toekomstige studies besproken in **hoofdstuk 8**. Samenvattend laten de studies beschreven in dit proefschrift zien dat er naast uitgebreide atrofie van het striatum ook corticale atrofie in vroege ziekte stadia kan worden aangetoond met behulp van verschillende methodologische technieken. Corticale atrofie lijkt met name gelokaliseerd in de somatosensibele en motorische cortex in de vroege (pre)klinische ziektestadia, waarna atrofie in het posterieure deel van de cortex meer uitgesproken wordt. Corticale degeneratie blijkt daarnaast ook bij te dragen aan klinische symptomen van HD, zoals oculomotor stoornissen en visueel cognitieve stoornissen. Systematisch onderzoek van de posterior cerebrale cortex toonde tevens dat neurodegeneratieve veranderingen in manifest HD zich met name lokaliseren in de associatieve visuele cortex waarbij de functie en structuur van de primair visuele cortex intact blijft.

Naar aanleiding van onze bevindingen vinden wij dat corticaal volume gebruikt moet worden als uitkomstmaat in klinische HD studies (zoals observationeel en placebo-gecontroleerd medicatie onderzoek), mede omdat de cortex in belangrijke mate bijdraagt aan specifieke stoornissen in de motoriek en cognitie. Naast motorische symptomen kunnen visuele cognitieve stoornissen van grote invloed zijn op algemeen

dagelijks functioneren. Visuele cognitieve achteruitgang kan mogelijk ook een negatief effect hebben op prestaties bij algemeen cognitief onderzoek. Daarom adviseren wij visueel cognitieve taken toe te voegen aan de standaard cognitieve taken die vaak gebruikt worden in klinisch onderzoek naar HD.

Dit onderzoek heeft zich met name gericht op veranderingen in de cerebrale cortex en de invloed daarvan op stoornissen in de motoriek en cognitie in HD. De onderliggende hersenveranderingen van gedragsproblemen in HD is echter niet onderzocht. Gezien de potentieel effectieve huntingtine verlagende geneesmiddelen die momenteel onderzocht worden, is meer observationeel onderzoek uiterst zinvol om de complexe pathologische mechanismen van de ziekte beter in kaart te brengen.