



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Premanifest Huntington's disease : a study of early biomarkers**

Jurgens, C.K.

### **Citation**

Jurgens, C. K. (2011, February 1). *Premanifest Huntington's disease : a study of early biomarkers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16439>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16439>

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

Samenvatting

De ziekte van Huntington (ZvH) is een erfelijke neurodegeneratieve aandoening die zich openbaart op middelbare leeftijd. De ziekte kenmerkt zich door progressieve motorische afwijkingen, cognitieve stoornissen en gedragsveranderingen.<sup>1</sup> De klinische diagnose van de ZvH wordt doorgaans gesteld op basis van de eerste motorische verschijnselen in combinatie met een positieve familieanamnese en bevestigd door een DNA-test. Echter, subtiele veranderingen in motoriek, cognitie en gedrag lijken vooraf te gaan aan de evidente klinische manifestatie van de ziekte.<sup>2-4</sup> Ook vroege veranderingen in structuur en functie van de hersenen zijn aangetoond in deze premanifeste fase van de ziekte.<sup>5-9</sup>

Het is van belang om objectieve biologische markers te identificeren die meer inzicht geven in vroege klinische veranderingen en structurele en neurofysiologische afwijkingen in de hersenen. Deze markers kunnen bijdragen aan de vroege detectie van verandering, de ontwikkeling van neuroprotectieve therapieën, en aan het monitoren van ziekteprogressie en behandeling. Voor de klinische praktijk kunnen zij helpen bij het bepalen van betere criteria voor het definiëren van het 'ziektebegin'.

De doelstelling van het onderzoek beschreven in dit proefschrift, was om te onderzoeken of klinische veranderingen en functionele en structurele markers in de hersenen konden worden aangetoond bij dragers van het gen voor de ZvH die nog geen manifeste motorische afwijkingen hadden. Aanvullend hebben wij mogelijke verbanden onderzocht tussen klinische variabelen en verscheidene kwantitatieve MRI en EEG karakteristieken.

#### *Het detecteren van afwijkingen in de hersenen bij de premanifeste ZvH door middel van verschillende MRI technieken*

Kwantitatieve MRI beeldvormende technieken bieden de mogelijkheid om instrumenten te ontwikkelen die in staat zijn om veranderingen in de hersenen te detecteren en te volgen bij dragers van het ZvH gen (gendrager) voordat de motorische verschijnselen tot uiting komen. In **hoofdstuk 2** onderzochten wij of afwijkingen in de basale ganglia konden worden aangetoond in de premanifeste fase van de ZvH door gebruik te maken van handmatige segmentatie van de basale ganglia op T1-gewogen MRI scans. Wij onderzochten de volumes van de nucleus caudatus, putamen, globus pallidus en thalamus. Tevens werd het motorisch, cognitief en gedragsmatig functioneren in kaart gebracht door middel van de Unified Huntington's Disease rating Scale (UHDRS). Zestien gendragers zonder motorische afwijkingen werden vergeleken met veertien controles zonder het ZvH gen (niet-gendrager). De resultaten lieten zien dat de nucleus caudatus, het putamen en de globus pallidus significant kleiner waren bij gendragers dan bij niet-gendragers, terwijl geen verschillen werden gevonden bij klinisch onderzoek. Bij gendragers werd een kleiner volume van de globus pallidus in verband gebracht met meer motorische abnormaliteiten. Verder bleek een kleiner putamen volume samen te hangen met een slechter psychomotorisch functioneren. Deze resultaten suggereren dat motorische en psychomotorische maten geschikte klinische markers kunnen zijn voor toekomstige neuroprotectieve studies, wanneer deze gecombineerd worden met volumemetingen middels beeldvormende technieken.<sup>10</sup>

Magnetisation Transfer Imaging (MTI) is gevoelig gebleken voor de eerste microstructurele veranderingen in de hersenen bij verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson, zelfs voordat veranderingen in hersenvolumes konden worden aangetoond.<sup>11-14</sup> In **hoofdstuk 3** bestudeerden wij of diffuse hersenschade kon worden aangetoond bij premanifeste gendragers van de ZvH door gebruik te maken van MTI. MTI histogramanalyses van het gehele brein, de grijze stof en de witte stof werden vergeleken tussen gendragers en niet-gendragers en de associaties met klinische variabelen en de lengte van de CAG-herhaling werden onderzocht. Een lagere MTR piekhoogte was gerelateerd aan meer motorische abnormaliteiten op de UHDRS en met een langere CAG-herhaling. Wij hebben laten zien dat, ondanks dat de MTI karakteristieken niet verschilden tussen groepen, de MTR piekhoogte in de premanifeste fase van de ZvH een mogelijke afspiegeling is van genetische en subklinische ziektestatus en van waarde kan zijn bij het monitoren van verdere ziekteprogressie en inzicht kan geven in de klinische heterogeniteit.<sup>15</sup>

IJzerstapeling in de hersenen wordt verondersteld een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van verschillende neurodegeneratieve ziekten en is in verband gebracht met hypointense gebieden op T2-gewogen MRI-scans.<sup>16-21</sup> **Hoofdstuk 4** beschrijft een exploratief onderzoek naar het verschil tussen premanifeste gendragers en niet-gendragers in de mate van hypointensiteit in de basale ganglia. Bij gendragers vonden wij een groter aantal hypointensiteiten in de basale ganglia vergeleken met niet-gendragers, met name in de globus pallidus. Een groter aantal hypointensiteiten was bovendien sterk geassocieerd met meer motorische abnormaliteiten op de UHDRS, een langere CAG-herhaling en het dichter bij de geschatte beginleeftijd van de ziekte zijn. Deze resultaten wijzen erop dat overmatige ijzerstapeling aanwezig kan zijn in de premanifeste fase en een rol zou kunnen spelen in vroege neuropathologie gerelateerd aan de ZvH. Hypointensiteiten in de basale ganglia kunnen door deze bevindingen beschouwd worden als een biomarker voor de ZvH.<sup>22</sup>

#### *Hersenfunctie tijdens cognitieve activatie in de premanifeste fase van de ZvH*

EEG biedt de mogelijkheid om functionele veranderingen te bestuderen ten gevolge van veranderde hersenmorfologie. In de meeste klinische EEG studies bleef registratie beperkt tot standaard rustcondities. In EEG studies van het spectrum van cognitieve achteruitgang is aangetoond dat cognitieve activatie tijdens het EEG afwijkingen liet zien bij milde cognitieve stoornissen (MCI), terwijl conventionele EEG condities dat niet lieten zien.<sup>23</sup>

In **hoofdstuk 5** onderzochten wij of het EEG tijdens geheugenactivatie afwijkingen liet zien in de premanifeste fase van de ZvH. Zestien gendragers en 13 niet-gendragers ondergingen neurologisch, neuropsychologisch en EEG onderzoek. Het EEG werd geregistreerd tijdens rust met ogen dicht en geheugenactivatie. Het EEG tijdens geheugenactivatie toonde verminderde relatieve en verminderde absolute alfa-power bij gendragers vergeleken met niet-gendragers, terwijl de geheugenprestatie vergelijkbaar was. Er werden geen correlaties gevonden met fenotypische of genotypische karakteristieken. Wij concludeerden dat geheugenactivatie functionele hersenveranderingen laat zien bij de ZvH voordat evidente klinische symptomen aanwezig zijn.<sup>24</sup>

In **hoofdstuk 6** bestudeerden wij de P3 Event –Related Potential (ERP) tijdens de Sustained Attention to Response Task (SART), a Go/ No go taak die gevoelig is voor problemen in de aandacht. De P3 wordt gebruikt om de neuronale basis te onderzoeken van cognitieve veranderingen en wordt verondersteld deels door de basale ganglia te worden gegenereerd. Wij onderzochten of er sprake was van veranderde P3 componenten in de premanifeste ZvH en waren speciaal geïnteresseerd in een mogelijke associatie met volumes van de basale ganglia. Bij gendragers lieten wij uitzonderlijk sterke verbanden zien tussen een langere P3 latentie enerzijds en een kleiner striatum, een langere CAG-herhaling en meer motorische abnormaliteiten anderzijds. De P3 amplitude en latentie zelf of de resultaten op de SART aandachtstaak verschilden niet tussen gendragers en niet-gendragers. Deze bevindingen suggereren dat een combinatie van structurele MRI-maten en de P3 een effectieve en vrij gevoelige maat zou kunnen zijn om therapeutische interventies te evalueren. Tevens zouden zij meer inzicht kunnen geven in de structurele afwijkingen die onderliggend zijn aan de veranderende P3 karakteristieken.

*Motorisch, cognitief en gedragsmatig functioneren bij de premanifeste ZvH*

Het vinden van geschikte instrumenten om vroege klinische symptomen van de ZvH te detecteren is van belang om klinische achteruitgang of verbetering te kunnen meten (bv voor therapeutische studies), om meer inzicht te verkrijgen in de ziekte voor een beter beleid rond gendragers en familieleden en om betere criteria vast te stellen ter bepaling van het ziektebegin. In **hoofdstuk 7** richtten we ons op de relaties tussen het motorisch functioneren, het cognitief functioneren en stemmings- en gedragsvariabelen bij 34 patiënten van de ZvH, 46 premanifeste gendragers en 88 niet-gendragers. Het voornaamste doel was om te onderzoeken of de relaties die wij zouden vinden bij patiënten al aanwezig waren in de premanifeste fase van de ZvH. Wij lieten zien dat patiënten significante afwijkingen hadden op alle onderzochte domeinen vergeleken met gendragers en niet-gendragers. In de patiëntengroep was de ziekte duur geassocieerd met chorea terwijl de functionele capaciteit in het bijzonder correleerde met gewilde motoriek, cognitief functioneren en psychomotorische snelheid. Bij gendragers was een verminderde functionele capaciteit sterk gerelateerd aan klachten over stemming en gedrag. Het cognitief en motorisch functioneren correleerde in gelijke mate met psychomotorische snelheid bij zowel patiënten als gendragers. Deze bevindingen benadrukken dat psychomotoriek een sleutelkenmerk is in (de vroege fase van) de ZvH. Er lijkt sprake van een parallelle ontwikkeling van specifieke motorische afwijkingen en specifieke cognitieve tekorten, terwijl gedragsveranderingen meer variabel lijken te zijn.

Longitudinale studies bieden de mogelijkheid om te onderzoeken of instrumenten die hebben aangetoond gevoelig te zijn voor premanifeste abnormaliteiten, ook een achteruitgang laten zien in de tijd en om te volgen of gendragers die het klinische ziektebegin naderen afwijkingen laten zien op specifieke domeinen. **Hoofdstuk 8** beschrijft een longitudinale studie waarin wij onderzochten hoe het motorisch, cognitief en gedragsmatig functioneren veranderde over een periode van zeven jaar bij premanifeste gendragers vergeleken met niet-gendragers. Negenentwintig gendragers en 43 niet-gendragers werden vier keer onderzocht met de UHDRS en een uitgebreide

neuropsychologische testbatterij. Gendragers presteerden telkens significant slechter in het executief functioneren (Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Stroop colour word test, Trail making Test (TMT) en WAIS-R rekenen). Over de jaren lieten gendragers een achteruitgang zien in de geheugenfunctie en de concentratie (Wechsler Memory Scale (WMS)) en in het motorisch functioneren (UHDRS motorische schaal). Veranderingen over de tijd konden met name worden toegeschreven aan de gendragers die tijdens de follow-up overgingen van de premanifeste naar de manifeste ziekte ZvH. Wij concludeerden dat gestandaardiseerd motorisch onderzoek en objectieve geheugen- en concentratietaken gevoelig zijn voor verandering over een periode van zeven jaar, met name bij gendragers bij wie de ziekte zich openbaarde. Executieve taken lieten ook subtiele cognitieve afwijkingen zien in de premanifeste fase van de ZvH, maar een achteruitgang over de tijd kon niet worden aangetoond. Vanwege discrepanties tussen studies en de discontinue ontwikkeling van klinische veranderingen is er uniformiteit nodig in het internationale onderzoek door binnen samenwerkende instellingen gebruik te maken van dezelfde onderzoeksmodellen. Dit zal het onderzoek naar de premanifeste ZvH substantieel verbeteren en leiden tot een selectie van specifieke klinische markers die gevoelig zijn voor verandering in de premanifeste fase van de ZvH.

In **hoofdstuk 9** worden de wetenschappelijke en klinische implicaties van de kernbevindingen besproken en worden suggesties gedaan voor verder onderzoek.