

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22209> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hart, Ellen Patricia 't

Title: Cognition in Huntington's disease : the influence of motor behaviour and time

Issue Date: 2013-11-14

Samenvatting

De ziekte van Huntington (ZvH) is een autosomale dominante neurodegeneratieve aandoening die wordt veroorzaakt door een abnormale expansie van het huntingtine gen, dat zich bevindt op chromosoom 4. Het klinisch beeld wordt getypeerd door een trias van symptomen: bewegingsstoornissen, gedragsveranderingen en cognitieve achteruitgang. De ziekte uit zich doorgaans ongeveer tussen de 30 en 50 jaar. In deze belangrijke periode van het leven heeft de ziekte dan ook een zeer ingrijpend effect op het werk, gezins- en persoonlijke leven van een persoon. Tot op heden is er geen genezing mogelijk en is er geen manier om de progressie van de ziekte te vertragen of veranderen. Het erven van het gen leidt dan ook onherroepelijk tot ziekte en een vroegtijdig overlijden. Met de chromosomale lokalisatie van de ziekte in 1983, en de ontdekking van het gen in 1993, is het mogelijk geworden om op de aanwezigheid van het gen te worden getest. Wanneer iemand het gen heeft, maar nog geen uiterlijke symptomen van de ziekte vertoont, noemen wij iemand een premanifeste gendragers. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat bij deze premanifeste gendragers subtiele veranderingen op motorisch, gedrags- en cognitief gebied al aanwezig kunnen zijn, en dat deze samengaan met vroege veranderingen in zowel structuur en functie van het brein.

Hoewel bijna alle cognitieve testen enige vorm van motorische respons vergen, vaak door verbaal of schriftelijk antwoord te moeten geven, is er weinig aandacht voor de invloed van motoriek op cognitieve test scores bij de ZvH. Bovendien is het bekend dat subtiele motorische afwijkingen al in de premanifeste fase van de ziekte aanwezig kunnen zijn. Dit maakt dat het onderzoeken en daarmee begrijpen van de mogelijk negatieve invloed van motoriek op cognitief functioneren noodzakelijk is wanneer we de progressie van cognitieve achteruitgang in alle stadia van de ZvH in kaart willen brengen.

Dit proefschrift beschrijft het onderzoek dat wij hebben uitgevoerd naar cognitief functioneren in zowel de premanifeste als de manifeste fase van de ZvH, waarbij we gebruik hebben gemaakt van diverse meettechnieken. Bovendien hebben wij de invloed van de (subtiele) stoornissen in de motoriek op cognitieve scores onderzocht door verschillende maten van motoriek in ogenschouw te nemen in onze

analyses.

De P300 is een 'event related potential', dat wil zeggen een potentiaal dat is gerelateerd aan een gebeurtenis, en kan worden afgeleid uit het EEG. Het is een positieve piek die ongeveer 300 milliseconden na de presentatie van een stimulus kan worden gezien op het EEG. Er wordt verondersteld dat het een neurofysiologische maat is voor diverse aandachtsprocessen. De latentie waarmee de piek zijn hoogste punt bereikt wordt gekoppeld aan de snelheid waarmee een stimulus wordt gevalueerd, of anders gezegd, aan de snelheid van aandachtsverwerking. De P300 amplitude wordt daarentegen gekoppeld aan de hoeveelheid aandacht die aan een stimulus wordt besteed. Een belangrijke eigenschap van de P300 is dat het een maat voor aandachtsprocessen is die onafhankelijk is van de invloed van motoriek. Wij hebben de P300 geregistreerd tijdens een aandachtstest, de Sustained Attention to Response test (SART), waarbij zeventien patiënten, 12 premanifeste gendragers en 15 controle personen werden onderzocht (**hoofdstuk 2**). Wij vonden dat de aandachtscontrole was aangedaan bij de patiënten, hetgeen bleek uit het hoge aantal fouten dat deze groep maakte. Uit verder onderzoek bleek dat er sprake was van een vertraging in reactietijd direct na het maken van een specifiek type fout. Dit kan het gevolg zijn van een bepaalde cognitieve compensatiestrategie genaamd 'speed-accuracy trade-off'. Bovendien ging dit gebrek aan aandachtscontrole gepaard met een verlaagde P300 amplitude en een vertraagde latentie, wat verder bewijs is voor verlaagde aandachtscapaciteiten.

In een longitudinale pilot-studie hebben wij de cross-sectionele resultaten van de SART met gelijktijdige P300 registratie verder onderzocht (**hoofdstuk 3**). Een deel van de deelnemers aan de cross-sectionele studie (vijf patiënten, negen premanifeste gendragers en 12 controles) werden na drie jaar nogmaals getest om de progressie van aandachtscontrole bij ZvH te onderzoeken. Nu maakten de patiënten wederom meer fouten en waren zij langzamer vergeleken met de andere twee groepen. Aanwijzingen voor compensatie strategieën in de vorm van speed-accuracy trade-off, zoals verondersteld in onze eerdere studie, werden nu echter niet gevonden. De vertraagde snelheid waarmee de patiënten reageerden voorkwam niet dat er fouten werden gemaakt. Een verklaring hiervoor kan zijn dat het gebruik van de strategie maximaal profijt heeft bereikt en geen voordelen meer oplevert vanwege de progressie van de ziekte in de groep patiënten. Aan de andere kant vonden we bij de premanifeste gendragers ook vertraging, en wel specifiek vlak voordat het maken van een fout werd vermeden. Omdat er verder geen vertraging in reactietijd werd gevonden, en omdat de geobserveerde vertraging niet samenging met het maken van meer fouten, concludeerden wij dat hier wel sprake kan zijn van een compensatiemechanisme.

De progressie van cognitief functioneren in de premanifeste fase van de ZvH hebben we onderzocht in een longitudinale studie (**hoofdstuk 4**). De analyses betreffen de

29 premanifeste gendragers en 43 controle deelnemers die de zeven jaar follow-up afmaakten. Zij werden vier keer getest met een uitgebreide batterij van cognitieve testen die bijna alle gebieden van het cognitief functioneren, zoals bijvoorbeeld geheugen en executief functioneren, omvatten. Wij vonden dat de premanifeste gendragers op de domeinen van geheugen en concentratie verslechterden over tijd. Deze verslechtering werd echter vooral veroorzaakt door de deelnemers die gedurende de studie manifest werden. Wanneer de analyses werden herhaald zonder deze zogenaamde 'converters' bleek dat de premanifeste gendragers over tijd alleen verslechterden op de concentratie sub-test van de Wechsler Memory Scale. Hieruit concludeerden wij dat de meeste cognitieve verandering waarschijnlijk vlak voor het begin van de ziekte plaatsvindt.

Verdere studie van dit cohort resulteerde in een tienjarige follow-up van patiënten en premanifeste gendragers (**hoofdstuk 5**). De testen die werden gebruikt in deze studie werden door middel van factor analyse samengebracht in vier factoren: drie cognitieve (globale cognitie, executief functioneren en geheugen) en een motor factor (motor snelheid). De progressie van de premanifeste gendragers (n=26), patiënten (n=19) en controle personen (n=87) op deze vier factoren over tien jaar werd onderzocht met behulp van multilevel regressie analyse. De patiënten lieten lagere baseline scores zien op alle cognitieve factoren. Toen de converters apart werden geanalyseerd van de deelnemers die premanifest bleven gedurende de studieperiode, bleek dat alleen de converters verslechterden over tijd op de executief functioneren factor, vergeleken met controles. Bovendien, toen de premanifeste groep werd verdeeld in deelnemers dichtbij en veraf van hun verwachte leeftijd waarop de ziekte zal beginnen, bleek dat er alleen een verslechtering op het gebied van executief functioneren werd gevonden voor de deelnemers dicht bij verwacht ziektebegin. Wij concludeerden dat executief functioneren het cognitieve domein is dat het meest sensitief is voor cognitieve veranderingen in de premanifeste fase, vooral rondom het begin van de ziekte. Een andere belangrijke bevinding van deze studie was dat er een substantiële invloed van motoriek op cognitieve test scores is en dat er rekening gehouden dient te worden met deze negatieve invloed bij het doen van cognitief onderzoek bij de ZvH.

Ook onderzochten wij de verschillen in de profielen met betrekking tot globaal en cognitief functioneren tussen twee motorische subgroepen in de ZvH: predominant choreatisch en predominant hypokinetisch-rigide (**hoofdstuk 6**). Wij verdeelden de deelnemers van de Europese REGISTRY studie in deze twee typen: dit resulteerde in 528 choreatische en 432 hypokinetisch-rigide deelnemers. Met behulp van regressie analyse vonden wij dat de hypokinetisch-rigide groep slechtere scores had op de maten voor globaal functioneren en op alle testen voor het cognitief functioneren. In de analyses werd gecontroleerd voor onder andere leeftijd en ziekteduur, en omdat het gebruik van neuroleptica in beide groepen gelijk was, concludeerden wij dat de twee motorische subtypen verschillen laten zien in cogni-

tief en globaal functioneren. Predominant choreatische patiënten zijn functioneel en cognitief beter dan de patiënten met het dominante hypokinetisch-rigide type. Dit verschil in klinisch profiel kan gevolgen hebben voor zowel de zorg als het wetenschappelijk onderzoek bij de ZvH.

Om de invloed van motoriek op cognitief functioneren te onderzoeken hebben wij voor twee testen van het executief functioneren (Symbol Digit Modalities test [SDMT] en Figure Fluency test [FFT]) een extra conditie ontwikkeld die hoofdzakelijk motoriek meet (**hoofdstuk 7**). Vervolgens hebben wij deze motorische conditie afgetrokken van de test score van de originele test, om een meer pure cognitieve score te meten. De scores van veertig patiënten en 21 premanifeste gendragers werden vergeleken met de scores van 28 controle deelnemers. Wij vonden een flinke negatieve invloed van motoriek op cognitie, vooral bij de patiënten. Maar ook in de premanifeste groep waren motorische stoornissen meetbaar. Isolatie van de cognitieve score resulteerde in een verslechtering voor alleen de SDMT, welke werd veroorzaakt door slechtere scores van de personen die dicht bij de leeftijd waren waarop voorspeld was dat de ziekte klinisch zou beginnen.

Tot slot worden de algemene discussie en toekomstperspectieven besproken (**hoofdstuk 8**). Samengevat pleiten wij ervoor dat toekomstig medicijn onderzoek zich het beste kan richten op executief functioneren, omdat dit het meest gevoelige domein is voor premanifeste cognitieve veranderingen. De SDMT wordt aangeraden als meest geschikte uitkomstmaat voor executief functioneren. Omdat de meest snelle premanifeste achteruitgang wordt gemeten in personen die dicht bij klinisch begin van de ziekte zitten, lijkt deze groep het best geschikt als onderzoeksgroep in medicatie onderzoek. Naar aanleiding van onze bevindingen dat er een substantiële negatieve invloed van motoriek op cognitie is, adviseren wij om altijd te controleren voor motorisch functioneren bij cognitief onderzoek, om beter in staat te zijn om de 'echte' cognitieve effecten te scheiden van andere invloedrijke factoren. Tot slot brengt het bestaan van twee verschillende motor fenotypen, namelijk predominant choreatisch en predominant hypokinetisch-rigide HD, met verschillende klinische profielen consequenties voor zowel zorg als wetenschappelijk onderzoek met zich mee.