



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **A multifaceted approach to understand cognitive impairment in MS: exploring the nonlinearity of cognition**

Dam, M. van

### **Citation**

Dam, M. van. (2025, October 22). *A multifaceted approach to understand cognitive impairment in MS: exploring the nonlinearity of cognition.*

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4279485>

Version: 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/1887/4279485>

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



A

## Appendix



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### **“De vele gezichten van cognitieve stoornissen bij MS: inzicht in het onvoorspelbare beloop van cognitie”**

#### **MULTIPLE SCLEROSE**

Multiple sclerose (MS) is een chronische aandoening van het centrale zenuwstelsel, gekenmerkt door ontstekingen (inflammatie), schade aan de isolatielaag rond zenuwen (demyelinisatie) en uiteindelijk verlies van zenuwcellen (neurodegeneratie). Deze processen verstoren de communicatie in de hersenen en leiden tot diverse klachten zoals spierzwakte, vermoeidheid, stemmingsproblemen en cognitieve stoornissen. MS treft wereldwijd 2,8 miljoen mensen, waarvan circa 25.000 in Nederland. De diagnose wordt vaak gesteld rond de leeftijd van 32 jaar, en vrouwen worden driemaal vaker getroffen dan mannen.

#### **Cognitieve stoornissen bij MS**

Cognitieve stoornissen, zoals een vertraagde informatieverwerking en geheugenproblemen, zijn een veelvoorkomend maar relatief onderbelicht aspect van MS. Deze klachten kunnen al in een vroeg stadium optreden, soms zelfs voordat duidelijke lichamelijke symptomen zichtbaar zijn, en nemen toe bij progressieve vormen van MS. Schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 34% tot 65%, afhankelijk van hoe en wanneer cognitieve stoornissen worden gemeten. Cognitieve functies worden doorgaans gemeten met een neuropsychologisch onderzoek, bestaande uit gestandaardiseerde tests voor bijvoorbeeld geheugen, aandacht en snelheid van informatieverwerking. Daarnaast rapporteren mensen met MS soms zelf klachten, zoals moeite met concentreren tijdens gesprekken of het vergeten van afspraken. Opvallend is dat objectieve testresultaten en zelf-gerapporteerde klachten vaak niet goed overeenkomen. Factoren zoals stemming, vermoeidheid of ziekte-inzicht spelen mogelijk een rol bij deze discrepantie. Cognitieve achteruitgang heeft een ingrijpende impact op het dagelijks leven (zoals bij het onderhouden van sociale relaties en het uitvoeren van werk) en bijdragen aan verlies van autonomie. Ondanks deze impact bestaan er momenteel weinig effectieve behandelingen voor cognitieve achteruitgang bij MS, wat het belang benadrukt van beter begrip en vroegtijdige signalering.

#### **DOEL EN OPZET VAN DIT PROEFSCHRIFT**

Dit proefschrift had als doel cognitieve stoornissen bij MS beter te signaleren, meten en begrijpen. Met een multidimensionale aanpak zijn onder andere MRI, biomarkers, neuropsychologische tests en patiëntervaringen gecombineerd om zo bij te dragen aan vroegtijdige herkenning en gepersonaliseerde zorg.

De hoofdstukken richtten zich op:

- Het onderzoeken van biomarkers zoals neurofilament light (NfL) en glial fibrillary acidic protein (GFAP).
- Het begrijpen van hersennetwerken via structurele en functionele MRI.
- Het in kaart brengen van verschillende profielen van cognitieve achteruitgang.
- Het combineren van objectieve prestaties, klachten en psychologische factoren in een symptoomnetwerk.
- En het ontwikkelen van een nieuw meetinstrument om de impact van de ziekte op het dagelijks functioneren vast te leggen: de MS-IADL-Q.

## RESULTATEN

### Hoofdstuk 2: De waarde van diagnostische biomarkers voor cognitie

Vroege herkenning van cognitieve achteruitgang bij MS blijkt in de praktijk vaak lastig, omdat klachten vaak subtiel zijn en niet altijd samengaan met andere neurologische symptomen. In dit hoofdstuk onderzochten we of biomarkers in bloed of hersenvocht (vloeibare biomarkers) kunnen bijdragen aan het signaleren van cognitieve stoornissen, eventueel gecombineerd met volumematen van hersenstructuren op MRI.

In **hoofdstuk 2.1** richtten we ons op twee veelbelovende biomarkers: *neurofilament light* (NfL), dat schade aan zenuwbanen weerspiegelt, en *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), een eiwit dat duidt op activatie van steunweefsel in de hersenen. Mensen met MS en cognitieve stoornissen bleken verhoogde NfL- en GFAP-waarden in het bloed te hebben, wat samenhangt met een vertraagde informatieverwerkingssnelheid. Van de twee biomarkers, bleek NfL bleek het meest veelbelovend als screeningsinstrument voor cognitieve stoornissen, wat de hypothese ondersteunt dat neuro-axonale schade een rol speelt bij cognitieve achteruitgang. GFAP liet minder duidelijke verbanden zien en lijkt mogelijk relevanter bij progressieve vormen van MS. De diagnostische waarde nam verder toe wanneer NfL werd gecombineerd met volumeverlies van grijze hersenstof op MRI. Deze zogenoemde *multimodale marker* liet een hoge sensitiviteit (85%) zien voor het detecteren van cognitieve stoornissen. De specificiteit bleef echter beperkt (50,8%), wat betekent dat sommige mensen zonder stoornis onterecht als aangedaan werden geclassificeerd. Deze aanpak lijkt daardoor vooral geschikt als brede, eerste screening.

Beeldvormende markers, zoals afname van grijze stof op MRI, bleken sterker gerelateerd aan cognitieve functies dan de vloeibare biomarkers. Dit suggereert dat cognitieve stoornissen eerder het gevolg zijn van geleidelijke, wijdverspreide veranderingen in de hersenen dan van kortstondige ziekteprocessen die via bloed of hersenvocht zichtbaar zijn. Tegelijkertijd moeten conclusies met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd: de analyses zijn gebaseerd op een relatief kleine, cross-

sectioneel gemeten onderzoeksgroep en op een selectief aantal onderzochte biomarkers.

### **Hoofdstuk 3: Het belang van netwerkveranderingen voor cognitie**

Hoewel cognitieve achteruitgang bij MS samenhangt met hersenschade, is de relatie tussen hersenstructuur en cognitief functioneren niet eenduidig. Klassieke MRI-afwijkingen, zoals laesies in witte of grijze stof en atrofie van de hersenschors, laten doorgaans een matige samenhang zien met cognitieve prestaties. Dit fenomeen staat bekend als de *klinisch-radiologische paradox*: sommige mensen met uitgebreide hersenschade functioneren cognitief relatief goed, terwijl anderen met weinig zichtbare afwijkingen toch aanzienlijke problemen ervaren. In dit proefschrift benaderden we deze paradox vanuit een netwerkperspectief. De centrale hypothese luidt daarbij dat cognitieve problemen niet alleen voortkomen uit lokale schade, maar ook uit verstoringen in de communicatie tussen hersengebieden: de structurele en functionele connectiviteit. Tegelijkertijd blijkt het brein over een zekere mate van flexibiliteit te beschikken: sommige mensen met MS vertonen tekenen van compensatie, waarbij andere hersengebieden functies overnemen en zo cognitieve achteruitgang (tijdelijk) kunnen opvangen.

In **hoofdstuk 3.1** en **hoofdstuk 3.2** analyseerden we de overlap in structurele (directe wittestofbanen) en functionele connectiviteit (hersenactiviteit gemeten in rust), een concept dat bekend staat als de *structuur-functie koppeling*. We formuleerden in **hoofdstuk 3.1** de hypothese dat een verhoogde koppeling duidt op verminderde netwerkflexibiliteit, oftewel een minder adaptief brein. In lijn hiermee vonden we in **hoofdstuk 3.2** dat mensen met cognitieve stoornissen een verhoogde koppeling vertoonden, vooral in netwerken voor aandacht, motoriek en cognitieve controle. Daarnaast waren deze verbindingen instabieler bij mensen met cognitieve achteruitgang, wat kan wijzen op toenemende kwetsbaarheid van hersennetwerken naarmate de ziekte vordert. Deze bevindingen suggereren dat cognitieve achteruitgang bij MS mede wordt aangedreven door verstoringen in de organisatie en aanpasbaarheid van hersennetwerken. Hoewel veelbelovend, vragen de resultaten om bevestiging in grotere, longitudinale cohorten en in studies die ook indirecte verbindingen meenemen. Ze vormen daarmee vooral een aanzet tot verdere hypothesevorming over de rol van netwerkeigenschappen bij cognitieve achteruitgang in MS.

### **Hoofdstuk 4: Een fijnmazige blik op cognitie**

Cognitieve achteruitgang bij MS is geen uniform proces: de aard en ernst van de klachten verschillen sterk tussen mensen. In dit hoofdstuk onderzochten we hoe cognitieve stoornissen zich op verschillende manieren kunnen uiten, of onderliggende patronen van stoornissen leiden tot zinvolle subgroepen binnen de populatie mensen met MS, en hoe dit samenhangt met hersenstructuren.

### **Isoleren van cognitieve domeinen**

In **hoofdstuk 4.1** onderzochten we of cognitieve stoornissen zich kunnen beperken tot één specifiek domein en hoe dergelijke geïsoleerde stoornissen zich over vijf jaar ontwikkelen. Bij aanvang van de studie had ruim 30% van de deelnemers een stoornis in slechts één domein: executief functioneren. Dit was opvallend, omdat executief functioneren meestal als 'laat aangedaan' wordt beschouwd in het ziekteverloop. In de groep met stoornissen in meerdere domeinen bleek informatieverwerkingssnelheid het vaakst aangedaan. Een geïsoleerde stoornis in dit domein gepaard ging met een driemaal verhoogde kans op verdere cognitieve achteruitgang over vijf jaar, vergeleken met andere geïsoleerde stoornissen. Geheugenstoornissen daarentegen bleken relatief stabiel, wat aanknopingspunten biedt voor gerichte interventies.

Tevens onderzochten we of de geïsoleerde stoornissen samenhangen met beeldvormende markers. Hoewel we voor aandacht en executief functioneren geen duidelijke verbanden zagen, bleek afname van grijze stof in de hersenschors gerelateerd aan een vertraagde informatieverwerking en geheugenproblemen. Dit suggereert dat sommige cognitieve domeinen gevoeliger zijn voor structurele hersenveranderingen dan andere, en onderstreept het belang van domeinspecifieke analyse in relatie tot hersenstructuur. Het voorkomen van geïsoleerde stoornissen roept tegelijkertijd de vraag op in hoeverre cognitieve functies bij MS werkelijk los van elkaar staan, of dat dit vooral samenhangt met de manier waarop we meten en classificeren. Dit benadrukt de noodzaak tot zorgvuldige interpretatie en validatie van domein-specifieke classificaties.

### **Cognitieve profielen als aanvulling op de traditionele indeling**

In **hoofdstuk 4.2** identificeerden we met behulp van latente profielanalyse zes *cognitieve profielen* binnen een grote groep mensen met MS. Een cognitief profiel beschrijft het specifieke patroon van sterke en zwakke cognitieve functies bij een persoon of groep, gebaseerd op prestaties binnen meerdere domeinen. Deze zes profielen varieerden van relatief intact cognitief functioneren tot brede, ernstige stoornissen in verschillende cognitieve functies. Visuospatiële geheugen speelde een opvallend onderscheidende rol tussen de profielen, ondanks dat informatieverwerkingssnelheid het vaakst aangedaan was.

Het combineren van domeinen vormden een waardevolle aanvulling op traditionele classificaties, met potentieel voor meer gepersonaliseerde diagnostiek en behandeling. Zo kunnen ze helpen bij het voorspellen van beloop, het identificeren van risicogroepen en het afstemmen van behandeldoelen. Eerder onderzoek liet zien dat mensen met stoornissen in slechts één domein beter lijken te reageren op cognitieve training dan mensen met bredere stoornissen. Tegelijkertijd is voorzichtigheid geboden: cognitieve profielen zijn sterk afhankelijk van de

gekozen domeindefinities, gebruikte tests en gehanteerde afkapwaarden. Ook is nog weinig bekend over de stabiliteit van deze profielen over de tijd of over hun generaliseerbaarheid naar andere MS-populaties. Vervolgonderzoek is nodig om hun klinische toepasbaarheid verder te onderbouwen.

## **Hoofdstuk 5: Cognitie vanuit een multidimensionaal perspectief**

In **hoofdstuk 5.1** onderzochten we hoe objectieve cognitieve prestaties, zelf-gerapporteerde cognitieve problemen en psychologische factoren zoals stemming en vermoeidheid zich tot elkaar verhouden binnen één geïntegreerd symptoomnetwerk. Een *symptoomnetwerk* is een analysekader waarin klachten en symptomen worden weergegeven als onderling verbonden knooppunten in een netwerk, waarbij niet wordt uitgegaan van één onderliggende oorzaak, maar van een dynamisch systeem waarin symptomen elkaar wederzijds kunnen beïnvloeden. De sterkte en richting van de verbanden geven inzicht in de structuur en mogelijke interacties binnen het klachtenpatroon. Het doel van dit hoofdstuk was om meer inzicht te krijgen in de samenhang tussen deze verschillende dimensies van functioneren, en zo bij te dragen aan het beter begrijpen van de zogenoemde *subjectief-objectieve discrepantie*: het eerder beschreven fenomeen waarbij cognitieve klachten niet altijd overeenkomen met testresultaten.

Uit de netwerkanalyse bleek dat objectieve cognitieve functies en psychologische of subjectieve klachten grotendeels aparte clusters vormden binnen het symptoomnetwerk. De verbindingen tussen deze clusters waren zwak, maar wel aanwezig. Binnen het cognitieve cluster hingen prestaties op verschillende tests (zoals informatieverwerkingssnelheid, geheugen en executief functioneren) sterk met elkaar samen. Binnen het subjectief-psychologische cluster zagen we dat stemming en vermoeidheid vooral samenhangen met zelf-gerapporteerde cognitieve klachten. Daarnaast bleek dat mensen met een stoornis in informatieverwerkingssnelheid een minder sterk verbonden symptoomnetwerk hadden dan mensen zonder deze stoornis. Dit zou kunnen wijzen op verminderde integratie tussen symptomen, of op een bredere desorganisatie van het cognitieve en psychologische functioneren binnen deze groep. Deze bevindingen suggereren dat cognitieve klachten bij MS niet losstaan van psychologisch functioneren, maar onderdeel zijn van een multidimensionaal, mogelijk deels ontregeld symptoomnetwerk. Cognitieve achteruitgang bij MS moet dan ook niet uitsluitend worden begrepen op basis van testprestaties, maar vraagt om een integrale benadering waarin zowel objectieve, subjectieve als psychologische aspecten van functioneren worden meegenomen.

## **Hoofdstuk 6: De impact van cognitieve stoornissen op het dagelijks leven**

Cognitieve achteruitgang bij MS is lastig te vangen met alleen objectieve tests of biomarkers. Toch heeft ze een grote invloed op het dagelijks functioneren. Mensen met MS ervaren regelmatig problemen met complexe activiteiten als boodschappen

doen, koken, agendabeheer of werk. Deze zogenoemde instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (IADL's) vereisen het gelijktijdig inzetten van meerdere cognitieve vaardigheden, zoals plannen, geheugen en het flexibel schakelen tussen taken (ook wel 'multitasking' genoemd). Bestaande meetmethoden brengen deze impact vaak onvoldoende in kaart: neuropsychologisch onderzoek richt zich op testsituaties, terwijl zelfrapportagevragenlijsten doorgaans geen onderscheid maken tussen cognitieve en lichamelijke beperkingen. In dit hoofdstuk onderzochten we hoe cognitieve problemen zich uiten in het dagelijks leven en ontwikkelden we een meetinstrument dat hier beter op aansluit.

### **Ontwikkeling van de MS-IADL-Q**

Om dit gat te vullen, ontwikkelden we in **hoofdstuk 6.1** de *Multiple Sclerosis Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire* (MS-IADL-Q): een vragenlijst die specifiek kijkt naar het cognitief functioneren in het dagelijks leven van mensen met MS. De vragenlijst werd gebaseerd op bestaande IADL-instrumenten uit andere populaties, zoals mensen met dementie of hersentumoren, maar is aangepast aan de unieke context van MS. De eerste versie van de MS-IADL-Q werd inhoudelijk geëvalueerd op relevantie en duidelijkheid door mensen met MS, hun naasten, en (inter)nationale zorgprofessionals. Op basis van hun feedback werd de vragenlijst aangescherpt: items werden samengevoegd, herformuleerd of toegevoegd om beter aan te sluiten bij de dagelijkse uitdagingen van mensen met MS.

### **Validatie en verfijning van de MS-IADL-Q**

In **hoofdstuk 6.2** hebben we de vragenlijst psychometrisch geëvalueerd. De uiteindelijke vragenlijst omvatte 32 goed werkende activiteiten, met behoud van inhoudelijke dekking. De vragenlijst bleek betrouwbaar en valide, en onderscheidde twee subschalen: één voor cognitieve en één voor fysieke beperkingen. Daarmee is dit het eerste meetinstrument dat deze scheiding expliciet maakt binnen het dagelijks functioneren bij MS. Activiteiten als werk, multitasking, zelfstandig boodschappen doen en autorijden werden het vaakst als belastend ervaren. De ervaren moeilijkheden bleken het sterkst samen te hangen met gerapporteerde cognitieve klachten, vermoeidheid en beperkingen in armfunctie. De relatie tussen de MS-IADL-Q en objectieve cognitieve prestaties of lichamelijke beperkingen wordt verder onderzocht in vervolgonderzoek.

## **CONCLUSIE**

Cognitieve achteruitgang bij MS is grillig en verloopt zelden lineair. De veranderingen zijn vaak subtiel, individueel verschillend en zelden te herleiden tot één enkele oorzaak. Juist deze heterogeniteit is veelzeggend en weerspiegelt de complexe aard van cognitieve problemen bij MS. Dit proefschrift onderstreept het belang van een multidimensionale benadering waarin biologische markers, hersennetwerken,

cognitieve profielen, psychologische factoren en dagelijks functioneren in samenhang worden bekeken. De resultaten tonen aan dat objectieve tests en subjectieve klachten slechts gedeeltelijk overlappen, dat netwerkverstoringen aanvullend zijn op structurele schade, en dat vroege cognitieve problemen kunnen uitgroeien tot bredere achteruitgang. Door deze perspectieven te verbinden biedt dit proefschrift aanknopingspunten voor gepersonaliseerde cognitieve zorg. Niet alleen de aandoening, maar ook de mens erachter verdient een centrale plek in diagnostiek en behandeling.