

Nederlandse samenvatting proefschrift Renée Walhout

## **Veranderingen in de hersenen bij Amyotrofische Laterale Sclerose**

Cerebral changes in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Renée Walhout, 5 september 2017, UMC Utrecht

### **Inleiding**

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) is een ziekte waarbij de motorische zenuwcellen worden aangetast, ook wel motor neuron ziekte genoemd. De zenuwcellen die de spieren aansturen sterven hierbij langzaam af. Hierdoor krijgen patiënten spierzwakte in de armen of benen en moeite met spreken, slikken of ademen. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 400 mensen de diagnose ALS gesteld. Naast spierzwakte kunnen ook cognitieve problemen en gedragsveranderingen optreden. Bij 5-10% van de patiënten gaat ALS gepaard met frontotemporale dementie, een vorm van dementie waarbij karakterveranderingen optreden. Bij een klein gedeelte van de patiënten (5%) is sprake van een erfelijke vorm. Er zijn verschillende genen bekend die in afwijkende vorm een verhoogd risico geven op ALS. De belangrijkste hiervan is een afwijking in het C9orf72-gen. De gemiddelde levensverwachting van een patiënt met ALS is drie tot vijf jaar na het ontstaan van de eerste symptomen. Patiënten overlijden meestal door uitval van de ademhalingsspieren. De oorzaak van ALS is nog niet opgehelderd. Waarschijnlijk spelen zowel genetische factoren als leefstijl- en omgevingsfactoren een belangrijke rol. De ziekte is vooralsnog niet te genezen.

ALS is de meest voorkomende motor neuron ziekte. Bij ALS zijn twee typen motorische zenuwcellen aangedaan: de centrale motorische zenuwcellen, die vanuit de hersenschors (cortex) door de hersenstam en het ruggenmerg lopen, en de perifere motorische zenuwcellen, die vanaf de hersenstam en het ruggenmerg naar de verschillende spieren lopen. Naast ALS bestaan er ook andere vormen van motor neuron ziekte, zoals Primaire Laterale Sclerose (PLS) en Progressieve Spinale Musculaire Atrofie (PSMA). Deze aandoeningen komen minder vaak voor.

### **Symptomen en verspreiding van ziekte**

ALS is een progressieve aandoening. Dat betekent dat de ziekte zich geleidelijk uitbreidt en patiënten in de loop van de tijd steeds verder achteruit gaan. De snelheid waarmee dit gebeurt, verschilt per persoon. Op dit moment is het nog niet duidelijk waarom de motorische zenuwcellen te gronde gaan en hoe de ziekte zich in de loop van de tijd door het zenuwstelsel verspreidt. Eén van de theorieën is dat de ziekte lokaal in het zenuwstelsel begint en zich langzaam uitbreidt via de zenuwbanen naar andere delen van het zenuwstelsel. De manier waarop symptomen zich in het lichaam verspreiden zou inzicht kunnen geven in het onderliggende ziekteproces.

In hoofdstuk 2 onderzochten we bij patiënten met verschillende typen motor neuron ziekten op welke manier de symptomen zich door het lichaam verspreiden in de loop van de tijd. Uit

vragenlijsten van 470 patiënten bleek dat de symptomen zich niet willekeurig verspreiden, maar dat hier een patroon in zit. Zowel bij patiënten met ALS, PLS als PSMA verspreiden de symptomen zich vaak als eerste naar de arm of het been aan de andere zijde van het lichaam. Dit patroon suggereert dat het ziekteproces, dat ten grondslag ligt aan de symptomen, zich via de verbindingen tussen verschillende delen van het zenuwstelsel verspreidt. Daarnaast werd in een substantieel deel van de patiënten ook verspreiding gevonden naar niet-aangrenzende lichaamsdelen. Het lijkt er dus op dat er ook andere manieren van verspreiding betrokken zijn bij het ontstaan van de symptomen.

### **MRI -onderzoek**

De diagnose ALS wordt gesteld op grond van lichamelijk onderzoek en zenuwonderzoek. Alléén betrokkenheid van de perifere motorische zenuwcellen kan worden gemeten door zenuwonderzoek. Voor betrokkenheid van centrale motorische zenuwcellen is momenteel geen onderzoek beschikbaar en wordt louter het lichamelijk onderzoek gebruikt. Het vinden van tekenen die duiden op betrokkenheid van de centrale motorische zenuwcellen is echter moeilijk. Dit kan het stellen van de diagnose ALS, en het onderscheid met andere neurologische aandoeningen, moeilijk maken. Momenteel duurt het zo'n negen tot twaalf maanden voordat de diagnose uiteindelijk gesteld wordt. Onderzoek waarmee de betrokkenheid van de centrale motorische zenuwcel betrouwbaar kan worden vastgesteld, zou daarom bijdragen aan het stellen van de diagnose en het verminderen van de onzekerheid in de dagelijkse praktijk.

Magnetisch resonantie onderzoek (magnetic resonance imaging, MRI) is een beeldvormende techniek, die momenteel bij de diagnostiek van ALS wordt gebruikt voor het uitsluiten van andere ziekten. Door verbetering van beeldvormende technieken is men echter steeds beter in staat om ook ziektespecifieke veranderingen in de hersenen van patiënten met ALS te bestuderen. Zo werd eerder beschreven dat de motorische cortex bij patiënten met ALS dunner is. MRI-onderzoek zou daarom wellicht ook kunnen worden ingezet als hulpmiddel voor het stellen van de diagnose of voor het voorspellen van de prognose en het effect van behandeling.

Het doel van het onderzoek beschreven in hoofdstukken 3 tot en met 7 van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in veranderingen in de hersenen bij ALS. Er zijn hiervoor verschillende MRI-technieken gebruikt om de hersenen van patiënten te bestuderen.

Om te beginnen is gekeken naar de dikte van de cortex bij patiënten met verschillende motor neuron ziekten. Uit eerdere studies is gebleken dat de motorische cortex, het gedeelte van de hersenen dat de spieren aanstuurt, dunner is bij patiënten met ALS. Het was echter onduidelijk of deze verandering specifiek is voor ALS. In hoofdstuk 3 onderzochten we de dikte van de cortex bij verschillende motor neuron ziekten (ALS, PSMA, PLS) en vergeleken die met de dikte van de cortex bij patiënten met vergelijkbare klachten die geen ALS bleken te hebben ('ALS mimics') en met die van gezonde proefpersonen. De studie laat zien dat verdunning van de motorische cortex alleen optreedt bij motor neuron ziekten met betrokkenheid van de centraal motorische zenuwcel, dus ALS en PLS. Daarnaast laten we zien dat er bij patiënten met ALS een relatie is tussen de plaats binnen de motorische cortex waar de verdunning optreedt en het lichaamsdeel waar de klachten ontstaan

(mond, armen of benen). Dit toont aan dat verdunning de aantasting van de centraal motorische zenuwcel weerspiegelt en dat MRI-onderzoek kan helpen om betrokkenheid van de centrale motorische zenuwcel aan te tonen.

Uit verschillende studies is gebleken dat er naast de cortex meerdere gebieden in de hersenen zijn aangedaan bij ALS. In hoofdstuk 4 onderzochten we de betrokkenheid van de dieper gelegen hersenstructuren: de basale ganglia, de hippocampus en de hersenholtes (ventrikels). We onderzochten of de grootte van deze structuren afweek vergeleken met gezonde proefpersonen. Ook volgden we patiënten door de tijd om te zien of er veranderingen optraden. Uit ons onderzoek blijkt dat de hippocampus kleiner is bij patiënten met ALS en dat de bepaalde ventrikels groter zijn. Daarnaast vonden we lokale veranderingen in de thalamus. De resultaten van deze studie ondersteunen dat er naast de motorische cortex ook andere hersenstructuren betrokken zijn bij ALS.

### **Ziekteprogressie**

ALS is een progressieve ziekte, waarbij de klachten van patiënten in de loop van de tijd geleidelijk toenemen. Uit hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4 bleek dat dit ook gepaard gaat met veranderingen in de hersenen: door de tijd heen worden naast de motorische cortex ook andere gebieden dunner en nemen de ventrikels in grootte toe. Dit suggereert dat de ziekte zich verspreidt naar andere hersengebieden. Meer inzicht in hoe de ziekte zich in de hersenen verspreidt, zou bij kunnen dragen aan betrouwbare maten voor hersenverandering bij ALS en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

In hoofdstuk 5 werden progressieve veranderingen in de hersenen onderzocht met meerdere MRI-technieken. Er werd zowel gekeken naar de cortex en de dieper gelegen hersenstructuren (grijze stof) als de verbindingen tussen de hersengebieden (witte stof). Hiervoor werd een grote groep van 292 ALS-patiënten bestudeerd, van wie 150 patiënten ook één of meerdere vervolgscaans ondergingen op een later moment. De studie laat zien dat we met MRI in staat zijn om progressieve veranderingen in de hersenen van patiënten met ALS te detecteren. Bij het vergelijken van opeenvolgende scans van dezelfde patiënt zien we uitbreiding naar frontale en temporale gebieden van de cortex. Deze gebieden zijn waarschijnlijk betrokken bij het ontstaan van cognitieve problemen bij ALS. Ook bleken de basale ganglia kleiner te worden en de ventrikels groter. Op het gebied van de witte stof zagen we dat de verbindingen tussen de motorische hersengebieden aangedaan zijn, maar dat er slechts weinig uitbreiding is van wittestofafwijkingen door de tijd heen.

De ernst en het type afwijkingen dat gezien wordt op de MRI-scans blijkt niet alleen afhankelijk van de gebruikte techniek, maar hangt ook samen met patiënt-kenmerken, zoals de ziekteduur, de lichaamsregio waarin de ziekte zich manifesteert en de aanwezigheid van een afwijking in het C9orf72-gen (mutatie). Zo blijkt uit ons onderzoek dat verdunning van de cortex vooral optreedt in het begin van de ziekte, terwijl veranderingen in de witte stof later in het beloop van de ziekte ontstaan. Bepaalde veranderingen treden eerder op bij patiënten met de bulbair vorm (moeite met spreken en slikken). Bij patiënten met een mutatie in het C9orf72-gen worden bovendien uitgebreidere veranderingen gezien vergeleken met patiënten zonder deze mutatie. Toekomstige

MRI-studies zullen daar rekening mee moeten houden. Om de vroegste veranderingen te kunnen detecteren, moeten patiënten zo kort mogelijk na het stellen van de diagnose onderzocht worden. Klinische informatie kan bovendien benut worden om gericht MRI-parameters te kiezen om de ziekteprogressie bij ALS, en het effect van toekomstige (experimentele) behandelingen, nauwkeuriger te bestuderen.

### **Genetische effecten**

Zoals reeds in hoofdstuk 5 beschreven, blijken afwijkingen in de hersenen bij patiënten met een mutatie in het C9orf72-gen uitgebreider te zijn dan bij patiënten zonder deze mutatie. Uit eerdere studies is gebleken dat deze categorie patiënten vaker cognitieve problemen en gedragsveranderingen heeft die samenhang vertonen met de uitgebreidheid van deze afwijkingen. Het is echter onduidelijk of dit patroon van uitgebreide afwijkingen ook voorkomt bij patiënten zonder mutatie in het C9orf72-gen.

In hoofdstuk 6 zijn ALS-patiënten met en zonder mutatie in het C9orf72-gen daarom met elkaar vergeleken. Hieruit blijkt dat een deel van de patiënten zonder mutatie in het C9orf72-gen toch even uitgebreide afwijkingen heeft en dat deze afwijkingen geassocieerd zijn met meer cognitieve problemen en gedragsveranderingen. Mogelijk spelen andere, nog onbekende, erfelijke factoren en omgevingsfactoren hierbij een rol. De resultaten van deze studie laten dus zien dat er een complexe samenhang is tussen erfelijke factoren, hersenveranderingen en cognitie. Hersenveranderingen vormen een schakel tussen enerzijds de risicofactoren voor ALS en anderzijds de klinische kenmerken van deze ziekte en MRI onderzoek van de hersenen kan daar meer inzicht in geven. In vervolgonderzoek zal de cognitie van patiënten met ALS uitgebreider in kaart worden gebracht om meer inzicht te krijgen in deze relatie tussen cognitieve problemen en de onderliggende hersenveranderingen.

Nu we met beeldvormende technieken in staat zijn om specifieke hersenveranderingen bij patiënten met ALS aan te tonen, is het interessant om te weten op welk moment deze veranderingen beginnen. Is er een zekere aanleg of gevoeligheid vanaf de geboorte? Of treden de veranderingen pas kort voor het ontstaan van de eerste symptomen op? En welk effect heeft de aanwezigheid van een C9orf72-mutatie op de hersenen? Om deze vraag te beantwoorden, onderzochten we in hoofdstuk 7 asymptomatische dragers, dat wil zeggen dragers van een mutatie in het C9orf72-gen zonder klachten. Deze dragers werden geselecteerd uit een familie met meerdere patiënten met ALS. De MRI-scans van deze dragers werden vergeleken met scans van familieleden die de mutatie niet hadden. Hieruit blijkt dat er inderdaad verschillen zijn tussen dragers en niet-dragers. De betekenis van deze verschillen is nog onduidelijk. Onze voornaamste gedachte is dat het de dragers gevoelig maakt voor aantasting van de motorische zenuwcellen later in het leven. Specifieke veranderingen van de motorische gebieden, zoals we die vonden bij ALS-patiënten, waren namelijk niet aanwezig bij dragers. Het lijkt aannemelijk dat dergelijke veranderingen pas kort voorafgaand aan de eerste symptomen ontstaan.

**Conclusies**

Door verbeterde beeldvormende technieken is in de afgelopen jaren steeds meer bekend geworden over veranderingen in de hersenen bij ALS. De studies beschreven in dit proefschrift dragen bij aan de kennis hierover. Het onderzoek heeft meer inzicht gegeven in de specifieke veranderingen bij ALS, de relatie met klinische kenmerken en de karakterisering van ziekteprogressie. MRI-onderzoek stelt ons beter in staat om tijdens het leven de betrokkenheid van de hersenen te objectiveren en biedt hiermee aanvullende mogelijkheden om potentiële effecten van experimentele behandelingen in klinische studies te bestuderen. Het ultieme doel is om de ziekte uiteindelijk te kunnen genezen. Het ontrafelen van het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de progressieve aantasting van de motorische zenuwcellen is een essentiële stap in deze richting.