

Journal Scan

Een neurologische basis voor verzamelgedrag van mensen

Bron: Anderson SW, Damasio H, Damasio AR. *A neural basis for collecting behaviour in humans. Brain 2005;128:201-12.*

Door: Prof. dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Rotterdam.

Verzamelen is in de algemene populatie normaal gedrag. Bij mensen is er echter weinig onderzoek verricht naar de neurologische basis hiervan. De observatie dat verzamelgedrag pathologische proporties kan aannemen bij patiënten met bepaalde patronen van hersenbeschadiging leidde de auteurs naar de volgende hypothese. Een systeem waarvan de mesiale prefrontale cortex deel uitmaakt, stuurt het normale verzamelgedrag. Disfunctie van dit systeem verklaart abnormaal verzamelgedrag (pathologische verzamelwoede).

Deze hypothese werd bij 86 personen met focale laesies van het telencephalon getest door de neuroanatomische lokalisatie van de laesies te relateren aan de aanwezigheid van repetitieve en ongenueerde verzamelwoede en verminderd opruimgedrag. De personen hadden geen verleden met psychiatrische ziekten of abnormale verzamelwoede voor het ontstaan van de laesies. De laesies werden geanalyseerd met hoge resolutie driedimensionale MRI. De verzamelwoede werd beoordeeld met een gestandaardiseerde vragenlijst die ingevuld werd door een nauwe verwant van elke persoon.

Dertien personen vertoonden een abnormale verzamelwoede die gekarakteriseerd werd door massale en het normale leven versturende verzamelen van onbruikbare objecten. In alle gevallen was de afwijking van de verzamelwoede ernstig en persistent ondanks interventiepogingen en duidelijk negatieve consequenties. Er waren geen verschillen tussen de pathologische verzamelaars en de niet-verzamelaars bij tests van uitvoerende functies of het anterograde geheugen. Alle personen met een pathologische verzamelwoede hadden een beschadiging aan het mesiale frontale gebied (inclusief het rechter polaire gebied en het voorste deel van de gyrus cinguli). Er werden echter geen beschadigingen gevonden in de meerderheid van de subcorticale gebieden die, bij species zoals knaagdieren, verantwoordelijk zijn voor het vergaren en verzamelen van spullen.

Deze gegevens suggereren dat schade aan de mesiale frontale gebieden een mechanisme verstoort dat de subcorticaal aangedreven neiging tot vergaren en verzamelen reguleert en deze neiging aan de omgevingsomstandigheden aanpast.

Cognitieve sequelae van traumatisch hoofdletsel: betrokkenheid van basale voorhersenen en geassocieerde structuren

Bron: Salmond CH, Chatfield DA, Menon DK, Pickard JD, Sahakian BJ. *Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. Brain 2005;128:189-200.*

Door: Prof. dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Rotterdam.

Traumatisch hersenletsel is de meest voorkomende oorzaak van overlijden en invaliditeit bij jonge mensen. Overlevenden lijden vaak aan chronische cognitieve gebreken. Postmortem en cognitief onderzoek, en onderzoek bij dieren ondersteunen in toenemende mate de hypothese dat afwijkingen in het cholinerge systeem mogelijk de onderliggende oorzaak kunnen zijn van deze gebreken. Dit artikel beschrijft een studie waarin deze hypothese onderzocht wordt bij een patiëntengroep die een gemiddeld tot zwaar hoofdletsel hadden overleefd (n=31).

De patiënten ondergingen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek en een MRI. Vergeleken met een controlegroep (met vergelijkbare leeftijd, geslacht en premorbide intelligentiecoëfficiënt) lieten de patiënten gebreken zien in het vasthouden van de aandacht, het leren van gepaarde associaties en de reactietijd. De patiënten en de controlegroep hadden een vergelijkbaar uitgebreid praktisch geheugen. Voxelgebaseerde morfometrie liet reductie van de dichtheid van de grijze stof in de basale voorhersenen, de hippocampus en gebieden van de neocortex zien bij de hersenletselgroep. Deze cognitieve en structurele bevindingen zijn consistent met cholinerge disfunctie.

Deze preliminaire resultaten suggereren dat versterking van de cholinerge functie mogelijk een effectieve behandeling kan zijn voor cognitieve gebreken na een hoofdletsel.

Commentaar:

Twee op elkaar volgende artikelen in *Brain* belichten overtuigend de rol van (delen van) de frontale kwabben bij het tot stand komen van persoonlijkheid en gedrag, aan de hand van verschijnselen die ontstaan als lokale beschadiging optreedt.

In het ene artikel wordt een fraaie klinische beschrijving gegeven en de lokalisatie van een weinig genoemde vorm van spontane ontremming, die gespeend is van ieder kritisch zelfinzicht, beschreven die op kan treden na lokale beschadiging van vooral de mesiale kant van de basale voorhersenen. In het andere artikel wordt een onderzoek beschreven dat voorzichtig poneert dat bij beschadiging van de basale voorhersenen door traumatisch hersenletsel vooral het cholinerge systeem niet meer optimaal functioneert. Verschillende niveaus van het functioneren van het brein komen in deze studies aan de orde: persoonlijkheid, gedrag, hogere corticale functies, neuronale netwerken en neurotransmittersystemen.

Velen zullen patiënten kennen of verhalen hebben gehoord over personen met een pathologische verzamelwoede. De verzamelwoede van de patiënt met een prefrontale laesie heeft de volgende kenmerkende eigenschappen. De verzamelwoede is excessief en staat niet in verband met de omstandigheden waaronder de persoon leeft. De verzamelde items zijn zonder uitzondering (vrijwel) waardeloos. De verzamelwoede interfereert met het normale dagelijkse leven, hetzij door de enorme hoeveelheid verzamelde objecten of door de handeling van het verzamelen zelf. Men zou daaraan kunnen toevoegen dat de persoon na het verzamelen geen enkele interesse meer in de verzamelde objecten vertoont en soms zelfs geen bezwaar heeft tegen het weer opruimen van de rommel door de omgeving. Zelf zal hij dit echter nooit doen. De persoon staat volkomen kritiekloos tegenover zijn eigen handelen, niet ziend wat dit voor hem of haar voor ernstige, soms gevaarlijke gevolgen heeft (bijvoorbeeld brandgevaarlijkheid bij een huis dat tot de nok vol ligt met oud papier).

Anderson et al. tonen overtuigend aan dat dergelijk gedrag te maken heeft met beschadiging van het mesiale inferieure gedeelte van de prefrontale schors, vooral aan de rechterzijde. De beschreven patiënten (enerzijds mensen met op volwassen leeftijd verworven hersenschade en anderzijds kinderen en jongvolwassenen met een beschadiging die pre-/perinataal of in de vroegste jeugd was ontstaan) hadden ook stoornissen in

planning, organisatie, het nemen van beslissingen en impulscontrole. Van belang is dat het gaat om een volstrekte ontsporing van normaal en evolutionair zinnig gedrag: het verzamelen van voedsel en eerste levensbehoeften. Bij de mens is dat geëvolueerd tot de neiging om ook niet-elementaire dingen te verzamelen bijvoorbeeld antiek, postzegels et cetera, echter steeds binnen sociaal geaccepteerde grenzen. Het wegvallen van de controle veroorzaakt de pathologie.

Terwijl de laesies in het artikel van Anderson et al. niet traumatisch van aard waren (vanwege het vaak toch meer diffuse karakter van traumatisch hersenletsel) werden in de studie uit Cambridge (Salmond et al.) juist wel patiënten onderzocht die enige tijd daarvoor een ernstig traumatisch hersenletsel hadden gehad. Het criterium was opname op de neurologische en neurochirurgische intensievecare-unit. Met behulp van voxelgebaseerde morfometrie, in driedimensionale MRI verkregen met een 'spoiled gradient-echo' (SPGR)-sequentie, werd de densiteit van de grijze en witte stof in verschillende hersengebieden bepaald en vergeleken met die van een groep gemachte controles.

Afname van de densiteit van de grijze stof werd gevonden in de kernen van de basale voorhersenen, en beiderzijds in de hippocampus, de insula en de thalamus. Afname van de densiteit van de witte stof werd gevonden in de capsula interna en externa. Dit patroon kan eigenlijk alleen goed worden verklaard door een afname van cholinerge neuronen en hun projecties aan te nemen. De cholinerge disfunctie werd bevestigd door de resultaten van het neuropsychologische onderzoek, waarbij in vergelijking met de controles significante defecten werden aangetoond in reactietijden, volgehouden aandacht, patroonherkenning, en het verwerken van visuele en spatiale informatie. Bij de beide laatste betrof het vooral de langere responstijden en niet zozeer het aantal gemaakte fouten. Deze functies hangen samen met de integriteit van het cholinerge systeem.

Ondanks de evidente beperkingen die aan dit soort onderzoek verbonden zijn, is dit toch een forse stap naar het onbloedig bij mensen onderzoeken van neurotransmitterstoornissen die betrokken zijn bij gedrag en cognitie en door ziekteprocessen veroorzaakte veranderingen daarin. Bovendien zijn de resultaten, zoals de auteurs aangeven, een belangrijk argument om spoedig te starten met trials met cholinomimetica voor de behandeling van cognitieve stoornissen na een traumatisch hersenletsel.

Behandeling van 'unruptured' cerebrale aneurysma's door embolisatie met 'Guglielmi detachable coils': mortaliteit, morbiditeit en effectiviteit van bloedingenpreventie. Een systematisch review van de literatuur

Bron: *Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD, Birolini F. Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with Guglielmi detachable coils: case-fatality, morbidity, and effectiveness in preventing bleeding--a systematic review of the literature. Neurosurgery 2004;55:767-75.*

Door: *Dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leiden.*

Doel: 'Guglielmi detachable coils' (GDC's) worden in toenemende mate gebruikt voor de behandeling van 'unruptured cerebral aneurysms' (UCA's). De auteurs hebben een systematische literatuurstudie verricht om vast te stellen wat de mortaliteitsratio is en de permanente morbiditeitsratio van GDC-embolisatie van UCA's en de mate van postembolisatiebloedingen.

Methoden: Door een zoekopdracht in Medline, van januari 1990 tot december 2002, van de Engels-, Italiaans- en Franstalige literatuur werden studies gevonden van GDC-embolisatie van aneurysma's en werden gegevens van UCA's geëxtraheerd. De inclusiecriteria waren: 1) poging tot GDC-embolisatie bij ten minste vijf opeenvolgende patiënten met een UCA, en 2) gerapporteerd percentage van ten minste mortaliteitsratio of permanente morbiditeitsratio of ruwe data die een onafhankelijke berekening mogelijk maken. Indien de UCA-gegevens niet met zekerheid konden worden geëxtraheerd uit de gegevens over andere laesies dan werd de studie uitgesloten. **Resultaten:** Dertig studies werden geïncludeerd. Voor de berekening van de mortaliteitsratio waren 1.379 patiënten beschikbaar, voor de permanente morbiditeitsratio 794 patiënten en voor de berekening van de bloedingratio waren 703 patiënten beschikbaar. De mortaliteitsratio was 0,6% (95% BI 0,2-1), de permanente morbiditeitsratio 7% (95% BI 5,3-8,7) en de bloedingratio was 0,9% (95% BI 0,41-1,4). Uitsluitend niet-compleet geëxtraheerde UCA's van 10 mm of groter droegen bij aan de bloedingen. De morbiditeitsratio daalde van 8,6

naar 4,5% ($p < 0,05$) indien het gemiddelde studiejaar van de behandeling 1995 of later was.

Conclusie: GDC-embolisatie van UCA's is relatief veilig en het resultaat wordt in toenemende mate beter. Partiële embolisatie van UCA's van 10 mm of groter lijkt niet in staat een acceptabele bescherming te bieden. De meeste publicaties hebben echter een methodologische tekortkoming. Prospectieve studies met langere follow-upperiodes zijn nodig om de effectiviteit van de GDC-behandeling voor UCA's definitief vast te stellen.

Commentaar:

Dit literatuurreview geeft een goed overzicht van de huidige stand van zaken van de behandeling van 'unruptured' cerebrale aneurysma's. De auteurs geven heel goed aan wat de tekortkomingen zijn van hun studie. Deze zijn met name te wijten aan de tekortkomingen in de gehanteerde methodologie van de tot dusver uitgevoerde studies over dit onderwerp. De effectiviteit van coiling van een 'unruptured' aneurysma lijkt gunstig af te steken ten opzichte van clippen maar of dat ook geldt voor bijvoorbeeld partieel geëmboliseerde aneurysma's op langere termijn is nog niet te zeggen.

Interferon- β -1a vertraagt hersenweefselverlies bij patiënten die zich presenteren met syndromen verdacht voor multiple sclerose: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie

Bron: *Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:1489-96.*

Door: *Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Breda.*

Achtergrond: Bij patiënten die zich presenteren met klinisch geïsoleerde syndromen met een verdenking op multiple sclerose (MS) is interferon-

bèta-1a effectief in de vertraging van de ontwikkeling tot klinisch uitgesproken ziekte en effectief in de reductie van MRI-gemeten ziekteactiviteit. De auteurs probeerden bij patiënten die deelnamen aan de 'early treatment of multiple sclerosis' (ETOMS)-studie vast te stellen of dit geneesmiddel ook de mate van hersenvolumeafname verminderde.

Methoden: MRI-gegevens van hersenvolumemetingen op de baseline, maand 12 en 24 waren beschikbaar van respectievelijk 131, 111 en 112 patiënten die behandeld werden met 22 µg interferon-bèta-1a en van 132, 98 en 99 patiënten die placebo toegediend kregen. 'Normalised brain parenchymal volume' (NBV) op de baseline en 'percentage brain volume changes' (PBVC) werden gemeten met een volledig geautomatiseerde segmentatietechniek. Het primaire eindpunt was conversie naar klinisch uitgesproken MS door een klinische relaps. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van een 'intention to treat' analyse.

Resultaten: Eenenvertig van de 131 (31%) interferon-bèta-1a-behandelde patiënten en 62 van de 132 (47%) personen die placebo toegediend kregen, converteerden naar klinisch uitgesproken MS (OR 0,52; 95% BI 0,31-0,86; p=0,0115). De gemiddelde PBVC van patiënten die placebo toegediend kregen, was 0,83% gedurende het eerste jaar, -0,67% gedurende het tweede jaar en -1,68% gedurende de gehele studieperiode. De respectievelijke waarden van de interferon-bèta-1a-behandelde patiënten waren -0,62, -0,61 en -1,18%. In beide groepen en op alle tijdstippen waren de veranderingen in het hersenvolume significant. Een significant behandel-effect werd vastgesteld op waarden van maand 24 versus baselinewaarden (p=0,0031). Het aantal nieuwe T2-laesies die zich ontwikkelde tijdens het eerste jaar correleerde zwak met PBVC gedurende het tweede jaar.

Conclusie: Vroege behandeling met interferon-bèta-1a is effectief in de reductie van conversie naar klinisch uitgesproken MS en voor de vertraging van hersenweefselverlies bij patiënten met klinisch geïsoleerde syndromen. De bescheiden correlatie tussen nieuw gevormde laesies en hersenvolumeafname suggereert dat inflammatoire en neurodegeneratieve processen, op z'n minst gedeeltelijk, gescheiden zijn vanaf het vroegste klinische stadium van MS.

Commentaar:

Bij de behandeling van MS met immuunmodulerende therapieën is het van belang dat er een goede meetmethode is om het effect van de therapie vast

te stellen. Klinisch is het afnemen van momenten van verslechtingen een redelijk vast te stellen parameter. Een exactere maat is de toe- of afname van het aantal actieve of niet-actieve, met gadolinium aankleurende laesies bij MRI-onderzoek. (T1- en T2-gewogen opnamen). Bovendien is het totale volume van het aantal laesies bij MRI-onderzoek vast te stellen. Deze MRI-parameters associëren echter matig met de klinische MS-verschijnselen. Het is daarom niet verwonderlijk dat er pogingen worden gedaan om betere en gevoeliger markers en maten voor ziekteprogressie te vinden. Zo'n maat zou dan het liefst ook iets moeten zeggen over de te verwachten prognose van het ziektebeeld.

Actieve dan wel niet-actieve laesies op de MRI zijn een slechte maat voor de mate van het totale weefselverlies. Het weefselverlies dat ontstaat door axonschade is wel goed na te gaan bij het vaststellen van zogenoemde 'black holes' en ook bij het vaststellen van centrale dan wel corpus callosum-atrofie. Dit heeft te maken met het feit dat axonverlies niet alleen optreedt in de wittestof-laesies maar ook in normaal lijkende witte en grijze stof. De mate van hersenatrofie kan een uiting zijn van het globale axonverlies. Indien dit waar is dan is atrofie ook een maat voor de irreversibele weefsel-schade.

In de studie van Filippi et al. blijkt dat bij patiënten die behandeld zijn met interferon-bèta-1a het ontwikkelen van atrofie vertraagd is in vergelijking met placebo-behandelde patiënten. De studie maakt gebruik van het patiëntenmateriaal van de eerder gepubliceerde ETOMS-studie in The Lancet van 2001. Omdat de studie van Filippi et al. een prospectieve gerandomiseerde studie betreft, kon er van maand 12 en 24 een hersenvolumemeting verricht worden.

Het feit dat Filippi et al. laten zien dat interferon-bèta-1a hersenatrofie tegengaat, pleit er voor om in de toekomst wellicht de parameter atrofie in trials te betrekken. Het verminderen van het aantal actieve en niet-actieve MRI-laesies zou dan niet alleen een maat zijn, maar daarnaast ook de mate van cerebrale, perifere en corpus callosumatrofie. Dit laatste ondanks het feit dat er nog geen goede associatie bestaat tussen de mate van atrofie, die zich ontwikkelt tijdens het ziekteproces MS, en de uiteindelijke invaliditeit. Hiervoor heeft ook de ETOMS-studie te kort geduurd. Aangenomen wordt dat er ten minste een vervolperiode van 5 jaar nodig is om de mate van atrofie te kunnen associëren met eventuele ontwikkelde functionele invaliditeit.