

Een blijvende herinnering

Oratie

Uitgesproken bij de aanvaarding

van het ambt van hoogleraar in de Neurologie

met aandachtsgebied cerebrovasculaire ziekten en cognitie

aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht

op 12 juni 2013

door Geert-Jan Biessels



“omdat gezonde vaten
helpen dementie
beheersbaar te
houden”

Inhoudsopgave

Cerebrovasculaire ziekten en cognitie	5
Out of the box	7
Levensloopperspectief	9
Windows of opportunity	12
De “Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group”	15
Diabetes en cognitie	16
Stil en onzichtbaar?	18
Vascular Cognitive Impairment poli	22
Waar staan we over 5 jaar?	24
Dankwoord	26

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collega's, beste vrienden en familie, waarde toehoorders,

Herinneringen moeten blijven.

Geheugen, denkvermogen, communicatie. Dit zijn vitale functies die noodzakelijk zijn om ons leven te leven. Zij stellen ons in staat om activiteiten te initiëren, uit te voeren en te evalueren. Dementie tast deze functies aan en raakt daarmee de kern van ons bestaan. Onze mogelijkheden om dementie te behandelen zijn helaas nog veel te beperkt.

Vandaag wil ik uw aandacht vragen voor vaatziekten als oorzaak van dementie, maar ook als aangrijpingspunt voor behandeling en preventie. Ik ben ervan overtuigd dat een juiste aanpak van vaatziekten dementie kan uitstellen en mogelijk ook afremmen. Hier liggen kansen, maar ook nog belangrijke uitdagingen. Om die kansen te benutten is het in mijn ogen noodzakelijk dat we onze denkbeelden over de diagnose van dementie bijstellen, dat we meer grip krijgen op de processen die tot dementie leiden en dat we behandelingen gericht op die processen ontwikkelen.

Ik zal mijn rede beginnen met het toelichten van een aantal basisbegrippen. Vervolgens zal ik ingaan op de diagnose dementie en pleiten voor een meer gedifferentieerde kijk op oorzaken. Ik zal u voorhouden dat het ontstaan van dementie beschouwd moet worden vanuit een levensloopperspectief en dat juist dit perspectief ons aanknopingspunten voor behandeling biedt. Ik zal stilstaan bij ons eigen onderzoek en laten zien hoe onze huidige kennis al in de praktijk wordt toegepast.

Cerebrovasculaire ziekten en cognitie

De naam van mijn leerstoel is “Cerebrovasculaire ziekten en cognitie”. “Cerebrovasculair” staat voor hersenen – cerebrum- en bloedvaten – vasculair. Cerebrovasculaire ziekten zijn aandoeningen van de bloedvaten die problemen in de hersenen geven. Bij een beroerte ontstaan die problemen vaak van de ene op de andere tel. Er is dan sprake van een plotse afsluiting van een bloedvat, een herseninfarct, of een lekkend bloedvat, een hersenbloeding. Een beroerte geeft acute uitvalsverschijnselen zoals een halfzijdige verlamming. Vaatziekten kunnen echter ook sluipende schade in de hersenen geven. Die sluipende schade is vooral het gevolg van ziekten van de kleine hersenvaatjes, “small vessel disease” (1). Dit komt heel veel voor, meer nog dan acute beroertes. Bijna iedereen die de middelbare leeftijd is gepasseerd heeft het in meer of mindere mate. Small vessel disease hoeft geen klachten te geven. Er wordt daarom ook wel van “stille vaatschade” gesproken. Die stille schade is echter niet onschuldig. Ze maakt de hersenen minder efficiënt en doet een aanslag op de reservecapaciteit.

Het tweede element van de naam van mijn leerstoel is “cognitie”. Dat is een breed begrip met verschillende betekenissen. De Dikke Van Dale omschrijft cognitie als het kenvermogen, het leren kennen. In de neurologie en psychologie worden met “cognitieve functies” de processen bedoeld die betrokken zijn bij het verwerven en verwerken van informatie. Een voorbeeld is de verwerking van visuele informatie. Die informatie kan om een onmiddellijke reactie vragen, bijvoorbeeld op de vlucht slaan wanneer u in het bos een beer ontmoet. Wanneer u diezelfde beer op tv tegen zou komen blijft u lekker op de bank zitten. Als u dan een maandje later in de dierentuin bent haalt u de herinneringen aan dat tv-programma weer op.

Problemen in de hersenen kunnen zich uiten in cognitieve stoornissen. Wanneer de stoornissen zo erg zijn dat ze het normale dagelijkse functioneren belemmeren is er sprake van dementie, een cognitieve handicap. Vaatschade in de hersenen is een veel voorkomende oorzaak van cognitieve stoornissen. Een paar getallen ter verduidelijking. In Nederland krijgen jaarlijks zo'n 40.000 mensen een beroerte (2;3). Zo'n 10 tot 20% van die mensen ontwikkelt binnen een jaar na de beroerte dementie. Zoals ik eerder aangaf komt vaatschade in de hersenen ook voor bij mensen die nooit een beroerte gehad hebben. Juist de stille sluipende vaatschade lijkt een grote rol te spelen bij het ontstaan van dementie. Bij mensen die boven hun 70e verschijnselen krijgen van dementie – zo'n 90% van alle patiënten – is vrijwel altijd sprake van vaatschade in de hersenen. Vaatschade biedt daarom een belangrijk aanknopingspunt voor dementiepreventie.

Zaterdag 22 december jongstleden gaf de Volkskrant een overzicht van belangrijke ontwikkelingen in 2012. Onder de kop “De dementie-epidemie heeft haar top al bereikt” werd bevolkingsonderzoek van het Erasmus Medisch Centrum aangehaald. Er was gevonden dat de kans op het ontwikkelen van dementie de afgelopen jaren af lijkt te nemen (4). Dit ondanks een toename van vaatrisicofactoren. Het lagere dementierisico werd toegeschreven aan een betere behandeling van deze factoren. 1-0 voor vaatrisicobehandeling tegen dementie? Zeker een veelbelovende bevinding. Ik hoor dan ook wel eens: “We weten toch al lang hoe we vaatziekten moeten behandelen? Waarom zo ingewikkeld doen over de vaatcomponent in dementie?” Dat is denk ik toch te kort door de bocht. De bevindingen uit Rotterdam suggereren dat dementie nu al een graantje meepikt van onze huidige succesvolle aanpak van andere hart- en vaatziekten. In mijn ogen is het echter moeilijk voorstelbaar dat een aanpak die ontwikkeld is voor ziekten van de grote vaten in het lichaam ook meteen optimaal is voor de kleine vaatjes in de hersenen. Gaan we in de preventie van dementie voor “een zesje”, of gaan we voor “een tien? We moeten wat mij betreft op zoek naar de optimale aanpak. In die zoektocht wil ik u vandaag graag meenemen.

Out of the box

De beeldvorming rond dementie wordt naar mijn mening te veel bepaald door hokjesdenken. Een patiënt is dement óf is het niet, heeft de ziekte van Alzheimer óf heeft vasculaire dementie. Diagnostische criteria waarmee dementie in verschillende vormen wordt vastgesteld lijken sterk op checklists. De arts vinkt de aan- of afwezigheid van kenmerken bij een patiënt af, telt de vinkjes op en stelt zo vast of er sprake is van dementie en om welk type het gaat. Is die aanpak wel juist?

Belangrijke componenten voor het stellen van een diagnose zijn enerzijds de verschijnselen van de patiënt, de symptomen, en anderzijds de oorzaak, de etiologie. Bij cognitieve stoornissen en dementie was het meestal onmogelijk om de oorzaak gedurende het leven met zekerheid vast te stellen. Die zekerheid kon pas worden verkregen door hersenobductie, waarbij de hersenen na overlijden onder de microscoop worden onderzocht. Wijsheid achteraf. In de klinische praktijk is het daarom gemeengoed om de oorzakelijke diagnose van dementie grotendeels te baseren op symptomen. Zo voldoet een patiënt met toenemende invaliderende geheugenproblemen en problemen van ten minste nog één ander cognitief domein aan de meest gangbare diagnostische criteria voor de ziekte van Alzheimer. Er wordt daarmee een veronderstelling over de oorzaak gedaan, zonder dat deze daadwerkelijk is aangetoond. Die veronderstelling blijkt regelmatig niet te kloppen. Een hersenobductie toont lang niet altijd de oorzaak die bij leven verondersteld werd. Nog veel belangrijker is dat hersenobducties bij veruit de meeste mensen meerdere oorzaken van dementie aantonen, waaronder vaatschade. Het is dus een optelsom. In aanwezigheid van vaatschade is bijvoorbeeld minder Alzheimer-pathologie nodig om dement te worden. Hoe meer vormen van vaatschade, hoe groter de kans op dementie. Omgekeerd lijkt bij mensen die een beroerte hebben gehad de kans op dementie juist mede bepaald te worden door bijkomende Alzheimer schade. De oorzaken van dementie zijn dus complexer dan de diagnostische hokjes suggereren.

Ondertussen richt de zoektocht naar medicijnen tegen dementie zich vooral op het aanpakken van de oorzaak. Een oorzakelijke behandeling werkt echter logischerwijs alleen bij een patiënt die de bewuste oorzaak ook heeft. Maar hoe stel je dat vast? Zoals gezegd kunnen we niet slechts op symptomen varen. Die zijn niet specifiek genoeg. Dat geldt al helemaal in vroege stadia van dementie. De trend is echter juist om nieuwe behandelingen in de vroegste stadia op effectiviteit te onderzoeken. Idealiter moeten we dus bij een individuele patiënt al vroeg in het ziekteproces kunnen vaststellen of een bepaalde oorzaak aanwezig is. Toekomstmuziek? Niet helemaal. De afwijkende eiwitten die verondersteld worden de ziekte van Alzheimer te veroorzaken kunnen tegenwoordig in het ruggenmergvocht of met een speciale hersenscan worden aangetoond. Dergelijke objectieve maten voor specifieke ziekteprocessen worden ook wel biomarkers genoemd. In het Alzheimer veld worden biomarkers inmiddels gebruikt om mensen te selecteren voor behandeling met experimentele geneesmiddelen die zich op specifieke ziekteprocessen richten (5). Ook voor de vasculaire component van dementie bestaan biomarkers. De belangrijkste daarvan zijn aantoonbaar met MRI-scans van de hersenen. Deze markers zijn echter nog onvoldoende ontwikkeld om precies te zeggen welke vormen van vaatschade nu bij een individuele patiënt de symptomen verklaren en, belangrijker nog, welke processen bepalend zijn voor verdere achteruitgang. Ik vertel u straks over onze zoektocht naar nieuwe markers.

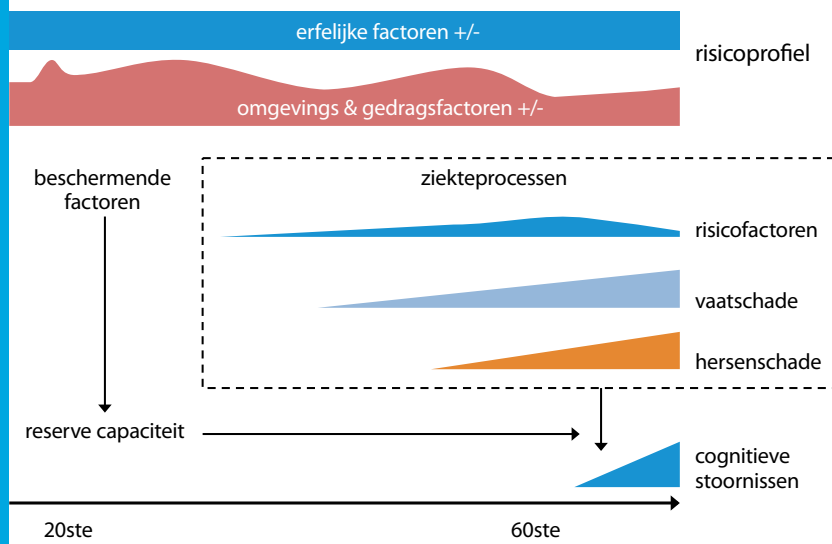
Wat mij betreft laten deze ontwikkelingen zien dat het hoog tijd is het hokjesdenken over dementie op de helling te zetten. Natuurlijk zijn sommige vormen van dementie herleidbaar tot één specifieke oorzaak. Ik realiseer me ook terdege dat het voor patiënten essentieel is dat de aandoening waaraan zij lijden een naam heeft. Ik denk echter dat we de noodzakelijke ontwikkeling van behandeling afremmen als we blijven proberen iedere patiënt in één oorzakelijk hokje te persen. We moeten erkennen dat bij het gros van de patiënten meerdere oorzaken spelen.

Levenslopperspectief

Ik houd van construeren. Een concept bedenken. Een viergangen diner verzinnen en bereiden voor vrienden. Of een houthok bouwen in de tuin. Mijn schoonvader, met wie ik vorig jaar dat houthok heb “geconstrueerd”, zal kunnen beamen dat het mentale framework dat ik voor dit construct had best wel redelijk klopte. Hij zal echter ook zeggen dat het handig was geweest als de plannen vooraf op papier hadden gestaan. Toen het klaar was, wisten we precies hoe we het aan hadden moeten pakken.

Zo heb ik ook een framework in mijn hoofd voor vaatschade en dementie. Het is niet af. Er komen over de jaren delen bij en er vallen ideeën af. Er zijn onderdelen met gedetailleerde invulling, maar ook grijze gebieden. Net als bij het houthok zal achteraf moeten blijken of dit framework klopt. De basis is dat de rol van vaatschade bij dementie beschouwd moet worden vanuit een levenslopperspectief (*figuur 1*). De balans tussen beschermende en schadelijke factoren over de loop van het leven is bepalend. Op grond van erfelijke aanleg en blootstelling aan omgevings- en leefstijlfactoren ontwikkelt zich in de loop van het leven een vaatrisicoprofiel, dat kan bijdragen aan vaatschade. Op die vaatschade volgt schade aan de hersenen zelf en uiteindelijk dementie.

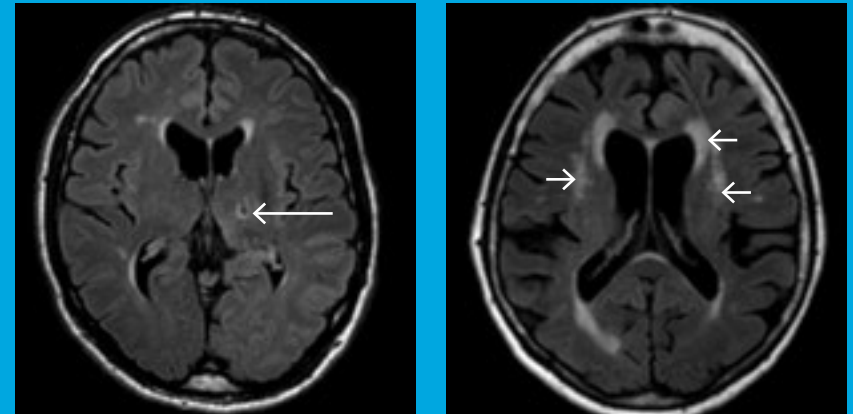
Erfelijke aanleg vormt het startpunt, in de vorm van beschermende en ongunstige genen. Bij de meeste mensen zal het gaan om een samenspel van tientallen, zo niet honderden, genen. In wisselwerking met leefstijl- en omgevingsfactoren beïnvloeden deze de ontwikkeling van de hersenen. Optimaal ontwikkelde hersenen lijken een buffer te bieden – reservecapaciteit – om schade later in het leven op te vangen. Ook bij het ontstaan van een vasculair risicoprofiel en bij verouderingsprocessen speelt de wisselwerking tussen genen en omgeving.



Figuur 1: levenslooperspectief op vaatschade bij dementie

De balans tussen beschermende en schadelijke factoren over de loop van het leven is bepalend voor het ontstaan van dementie door vaatschade. Erfelijke aanleg en blootstelling aan omgevings- en leefstijlfactoren bepalen het risicoprofiel. In de context van dit profiel ontstaan in de loop van het leven vaatrisicofactoren die leiden tot schade aan bloedvaten. Op die vaatschade volgt schade aan de hersenen zelf. Pas als de balans tussen beschermende factoren en hersenschade naar de verkeerde kant doorslaat ontstaan cognitieve stoornissen en uiteindelijk dementie.

Vaatrisicofactoren ontstaan meestal vanaf middelbare leeftijd en zetten processen in gang die leiden tot schade aan bloedvaten. Deze processen ontwikkelen zich langzaam, over vele jaren. Het kan gaan om atherosclerose – aderverkalking – in de grote bloedvaten, maar ook om afwijkingen in de allerkleinste bloedvaatjes van de hersenen. De gevolgen van die schade zijn zichtbaar te maken met MRI-scans. U ziet voorbeelden in *figuur 2*.



Figuur 2: vaatschade in de hersenen

Schade ten gevolge van ziekten van de kleine hersenvaatjes, “small vessel disease”, is zichtbaar te maken met MRI-scans.

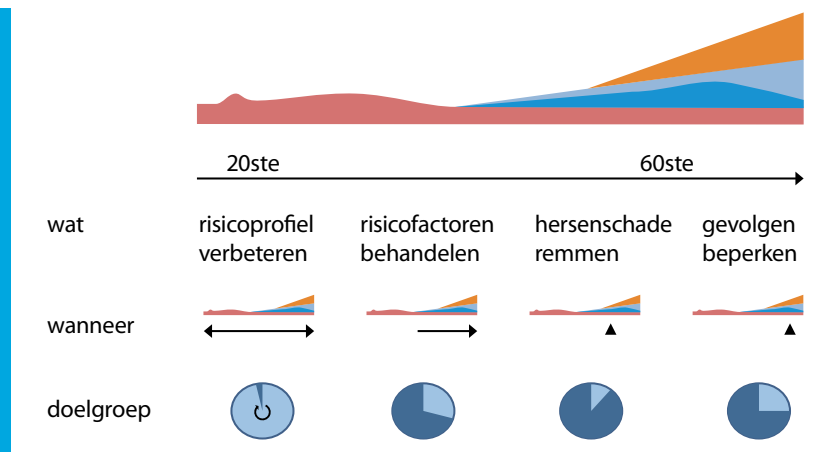
Links een klein infarct in de thalamus, een belangrijk informatie-schakelcentrum van de hersenen. Rechts zogenaamde “witte stofafwijkingen”.

Waarschijnlijk is het zo dat zich heel wat hersenschade kan opstapelen voordat klachten ontstaan. De balans tussen enerzijds reservecapaciteit en anderzijds schadelijke processen zoals vaatschade en Alzheimer-pathologie is bepalend. Pas als die balans naar de verkeerde kant doorslaat ontstaan klachten. Tegen de tijd dat mensen op een geheugenpoli komen is er dus al heel wat gebeurd.

Windows of opportunity

Waar liggen dan de kansen om deze schadelijke processen te stoppen of af te remmen? Kinderneuroloog professor Kees Braun hield hier vorige week zijn oratie over epilepsie bij kinderen, getiteld “Beter genezen dan voorkomen”. Voor vaatschade en dementie is het waarschijnlijk net andersom.

Het levenslopperspectief dat ik u schetste is nog eens samengevat in *figuur 3*. Leefstijlfactoren kunnen wisselen over het leven. Vaatrisicofactoren variëren ook, mede onder invloed van leeftijd en eventuele behandeling. Vaatschade neemt toe met het ouder worden en hersenschade ook. Terugdraaien van schade in de vaten en zeker in de hersenen is voornamelijk niet goed mogelijk. We moeten dus voorkomen dat schade ontstaat.



Figuur 3: kansen voor preventie en behandeling

Leefstijlfactoren - hier in rood -, kunnen wisselen over het leven. Vaatrisicofactoren - in donkerblauw - variëren ook, mede onder invloed van leeftijd en eventuele behandeling. Vaatschade - in lichtblauw - neemt toe met het ouder worden en hersenschade - in oranje - ook. Pas aan het einde van dit traject worden de functionele gevolgen merkbaar. Het figuur toont in welke fasen van het leven en het ziekteproces deze factoren te beïnvloeden zouden zijn en geeft een indruk van de grootte van de potentiële doelgroep voor verschillende behandelingen.

Verschillende leefstijlfactoren blijken samen te hangen met cognitieve achteruitgang en dementie (6). Gebruik van een mediterraan dieet, matig alcoholgebruik en fysieke activiteit hangen bijvoorbeeld samen met verlaagd risico, roken daarentegen juist met verhoogd risico. De potentiële doelgroep voor leefstijlinterventies is groot. Interventies met bescheiden effecten in een individu kunnen zo op bevolkingsniveau toch belangrijke winst geven, zeker als ze langdurig worden volgehouden. In potentie beperkt de gezondheidswinst zich ook niet tot het voorkomen van dementie. Helaas is het in de praktijk niet zo simpel. Een centraal punt is causaliteit – oorzaak en gevolg. Dat gebruik van een mediterraan dieet samenhangt met een verlaagd risico betekent niet automatisch dat we minder vaak dement worden als we massaal onze aardappelen, vlees, groente inruilen voor pasta bolognese. Harde bewijzen dat leefstijlinterventies daadwerkelijk ziekten van de oude dag – in het bijzonder dementie – voorkomen zijn moeilijk te verkrijgen. En hoe motiveer je mensen hun leefstijl aan te passen? Eigen verantwoordelijkheid? Gezond gedrag stimuleren, of juist ongezond gedrag bestraffen? “Vettax”? Leefstijl afhankelijke ziekteverzekeringspremies? Moeten we dan jaarlijks op de weegschaal bij de zorgverzekeraar en zijn sigaretten straks nog uitsluitend op vertoon van burgerservice-nummer verkrijgbaar? Stimuleren van gezond leven. De kranten staan er de laatste tijd vol van. Een thema met veel potentie, waarover zeker geen gebrek aan visies bestaat, maar waar de realiteit weerbarstig is.

Een volgend aanknopingspunt zijn de vaatrisicofactoren zelf. Zo’n 20-50% van alle gevallen van dementie lijkt herleidbaar tot hoge bloeddruk, hoog cholesterol, overgewicht en diabetes (7). De doelgroep voor behandeling van deze factoren is omvangrijk. We hebben daar al veel ervaring mee bij andere vormen van hart- en vaatziekten. Maar werkt het ook voor dementie? Tot nu toe is met name bloeddrukverlagende therapie onderzocht. Een paar jaar extra intensieve

behandeling van bloeddruk laat het dementierisico al met 10-15% afnemen (8). Over behandeling van andere risicofactoren bestaat nog onzekerheid. Bij de studies die tot nu toe zijn verricht zijn wel kanttekeningen te plaatsen. De behandelduur was relatief kort vanuit het levensloopperspectief. Daarnaast was de behandeling niet gericht op mensen met een hoog dementierisico.

Ook als er al schade is ontstaan heeft behandeling van vaatrisicofactoren waarschijnlijk nog nut. Echter, niet bij iedereen. Alleen als progressieve vaatschade voor een patiënt bepalend is voor zijn prognose zal afremmen van die schade de prognose gunstig beïnvloeden. Zo blijkt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en small vessel disease intensieve vaatrisicobehandeling niet meer in staat het tij te keren (9). Het klakkeloos toepassen van behandelstrategieën die ontwikkeld zijn voor mensen met TIA's lijkt bij deze patiënten zelfs niet zonder risico (10).

Voor de vaatziekten en de hersenschade zelf bestaat nog geen effectieve behandeling. Dit is een belangrijk onderwerp voor verder onderzoek. Wat zijn in deze fasen de processen die het verdere beloop bepalen? Kunnen we die processen aantonen bij individuele patiënten en vervolgens afremmen met gerichte behandeling? De potentiële doelgroep wordt hier steeds kleiner. Het gaat nu alleen nog om mensen bij wie een specifiek beïnvloedbaar ziekteproces aantoonbaar aanwezig is. Overigens is het, los van de oorzaak, vaak mogelijk de functionele gevolgen van de schade enigszins te beperken. Adviezen, steun en zorg zijn daarbij essentieel.

Uit het voorgaande blijkt wat mij betreft heel duidelijk dat vaatschade belangrijke kansen biedt voor preventie en behandeling van dementie, maar ook dat we nog niet weten hoe we die kansen optimaal kunnen benutten. Het levensloopperspectief toont de dynamiek van het proces. Naast het identificeren van het juiste aangrijppunt voor behandeling zijn timing en het bepalen van de doelgroep van fundamenteel belang. Daar wil ik met mijn onderzoek meer grip op krijgen.

De “Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group”

Mijn werk is mijn hobby. Ik heb het geluk die hobby uit te mogen oefenen met een team van mensen, een geweldige onderzoeksgroep, waarvan de promovendi de kern vormen. Hun werk vormt de hoeksteen voor mijn benoeming en ik ben hun daar zeer erkentelijk voor. We noemen het gebied waaraan we werken “Vascular Cognitive Impairment” – vasculair bepaalde cognitieve stoornissen – kortweg VCI. Kenmerk en kracht van mijn onderzoeksgroep is het multidisciplinaire karakter. Onderzoekers met – onder andere – neurologische, neuropsychologische, radiologische, geriatrische of huisartsgeneeskundige achtergrond bundelen hun kennis met die van experts op het gebied van medische beeldanalyse, MRI-techniek, neuropathologie en epidemiologie. We profiteren hierbij van de onderzoekstructuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, waarvan ons onderzoek de speerpunten “Hersenen” en “Circulatie” in zich bindt.

Vanzelfsprekend houdt ons onderzoek niet op bij de muren van het UMC. Huisartsen en specialisten uit de regio helpen ons bij het vinden van deelnemers voor onderzoek. Ik werk ook al enige jaren met genoeg samen met collega's van het Alzheimer Centrum van het VUMC en sinds kort ook van het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis. Daarnaast is met steun van de Nederlandse Hartstichting recent een uniek samenwerkingsproject van zes academische ziekenhuizen gestart. Daarin wordt gestoorde hersendoorbloeding als oorzaak en aanknopingspunt voor behandeling van VCI onderzocht. Ook internationaal hebben we belangrijke partners. Mijn hoop is dat dit netwerk van VCI-onderzoekers zich de komende jaren nog verder zal uitbreiden en versterken.

Ons huidige onderzoeksprogramma richt zich op een aantal kern-doelen. We willen beter kunnen voorspellen wie door vaatschade cognitieve problemen krijgt en ontwikkelen steeds betere technieken om vaatschade en de gevolgen daarvan te meten en zo beter te begrijpen. Ook behandelstudies krijgen een plek. In het volgende deel van mijn oratie wil ik een paar van onze onderzoeksprojecten aan u presenteren.

Diabetes en cognitie

Een onderwerp waar we veel aan hebben gewerkt is diabetes mellitus – suikerziekte. Dat begon met mijn promotieonderzoek bij professoren Willem Hendrik Gispen en Willem Erkelens. Destijds, begin jaren '90, was al veel bekend over effecten van diabetes op perifere zenuwen. Wij vroegen ons af wat diabetes voor effecten op de hersenen heeft. Toen een nog vrij onontgonnen gebied. Wel was al duidelijk dat diabetes de hersenen niet spaart en gepaard kan gaan met cognitieve beperkingen. Wij werkten aan een diermodel, om onderliggende mechanismen te identificeren, en toonden daarbij als eersten in de wereld aan dat bij ratten met diabetes de geheugenproblemen hand in hand gaan met een verstoorde communicatie tussen hersencellen (11).

Ook in onderzoek bij mensen werd in die periode belangrijke vooruitgang geboekt. Verschillende omvangrijke bevolkingsonderzoeken lieten zien dat diabetes gepaard gaat met een verhoogd dementierisico (12). Daar ben ik mij na mijn promotie op gaan richten. Ik wilde achterhalen wat de cognitieve beperkingen bij diabetes veroorzaakt en hoe die beperkingen uiteindelijk kunnen leiden tot dementie. Samen met professor Jaap Kappelle zette ik een eerste onderzoekproject op. We zochten naar veranderingen op MRI-scans die samenhangen met de cognitieve beperkingen. Daarnaast wilden we risicofactoren opsporen. Samen met “promovendi van het eerste uur” Sanne Manschot, Ineke Brands en Esther van den Berg togen we aan het werk. Het Diabetes Fonds leverde de onmisba-

re financiële ondersteuning. We stelden vast dat mensen met type 2 diabetes op cognitieve tests gemiddeld slechter scoren dan leeftijdsgenoten zonder diabetes (13). Deze cognitieve beperkingen gaan gepaard met small vessel disease op MRI-scans, maar tevens met atrofie – een afname van het hersenvolume. Risicofactoren liggen zowel op het vasculaire vlak als in de glucosehuishouding (14). Er kunnen bij diabetes dus meerdere vormen van hersenschade spelen, waarschijnlijk met meerdere oorzaken. Ook hier laten oorzaken zich dus niet in een enkel hokje stoppen.

Ons volgend doel was te achterhalen hoe de cognitieve beperkingen zich over de tijd ontwikkelen. Het levensloop perspectief toegepast op diabetes. We kwamen er achter dat de veranderingen in cognitieve functies zich doorgaans heel langzaam voltrekken. In aanzet ontwikkelen ze zich al in voorstadia van diabetes. De verdere achteruitgang is vervolgens heel geleidelijk en maar nauwelijks sneller dan normale cognitieve veroudering. Op MRI-scans vonden we dezelfde geleidelijke veranderingen (15). Er is dus sprake van een sluipend proces, dat zich over jaren afspeelt en al voor de diabetes zelf begint. De oorzaak moet dus mede worden gezocht in factoren die al in die voorstadia aanwezig zijn. Het bleek echter niet goed mogelijk om op basis van de snelheid van cognitieve achteruitgang mensen met een verhoogd dementierisico te identificeren.

We hebben het daarom vervolgens over een heel andere boeg gegooid, en met succes. Mijn hypothese was dat kwetsbaarheid voor dementie samenhangt met kwetsbaarheid voor schade elders in het lichaam, met name in de bloedvaten. Die schade elders komt veelal eerder aan het licht dan die in de hersenen. Zo zou je dementie kunnen voorspellen niet door naar de hersenen zelf te kijken, maar juist door schade elders in kaart te brengen. Dit project doen we samen met Rachel Whitmer, van Kaiser Permanente Northern California, in San Francisco. Zij heeft beschikking over enorme databestanden met gezondheidsgegevens van duizenden mensen met type 2 diabetes. Die gegevens boden de mogelijkheid om een voorspellingsmodel – of risicoscore – voor dementie te ontwikkelen

specifiek voor mensen met diabetes. Een van de promovendi, Lieza Exalto, toog naar San Francisco. Al snel kwamen we verschillende dementievoorspellers op het spoor. Het betroffen uitingen van vaatschade en diabetesontregeling die eigenlijk standaard in het huisartsdossier van elke patiënt worden vastgelegd. Geen noodzaak tot ingewikkelde tests of dure scans dus. Het lukte om op basis van acht voorspellers een model op te stellen waarmee bij patiënten met diabetes boven de 65 het tien-jaars risico op dementie op individuele basis geschat kan worden. In het beste geval was dat een kans van 5%, maar bij een ongunstige score liep dat risico op tot boven de 70% (16).

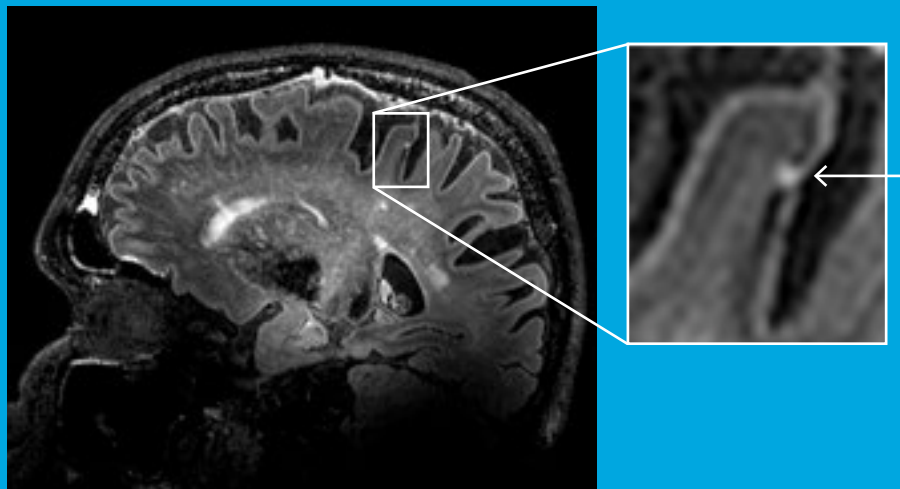
Volgende stappen zijn om de risicoscore te gebruiken om mensen met een hoog risico vroeg te onderzoeken. Waarin verschillen bijvoorbeeld hun MRI-scans van mensen met een lager risico? Dat kan inzicht in oorzaken geven. Een andere belangrijke toepassing is het selecteren van hoog-risicopatiënten voor behandeling. Dat is een beproefde aanpak gebleken bij behandeling van andere vaatziekten. Binnenkort start een groot onderzoek van het farmaceutisch bedrijf Boehringer Ingelheim, waar wij in participeren. In dat onderzoek worden mensen met diabetes met een nieuw bloedsuikerverlagend middel behandeld. Wij kijken of dit middel ook versneld cognitief verval tegengaat. In de duizenden deelnemers zullen we nagaan of het effect van behandeling mede bepaald wordt door het dementierisico bij aanvang.

Stil en onzichtbaar?

Ik wil vandaag ook graag ons onderzoek aan MRI-scans aan u presenteren. Ik liet u al scans zien met infarcten en witte stofafwijkingen. Witte stofafwijkingen worden veroorzaakt door vaatschade, maar er zijn ook andere oorzaken. Lastig is dat de scan vaak geen zekerheid over de oorzaak geeft. Ook is de betekenis van witte stofafwijkingen voor het cognitief functioneren van een individuele patiënt vaak onduidelijk. Desondanks worden witte stofafwijkingen,

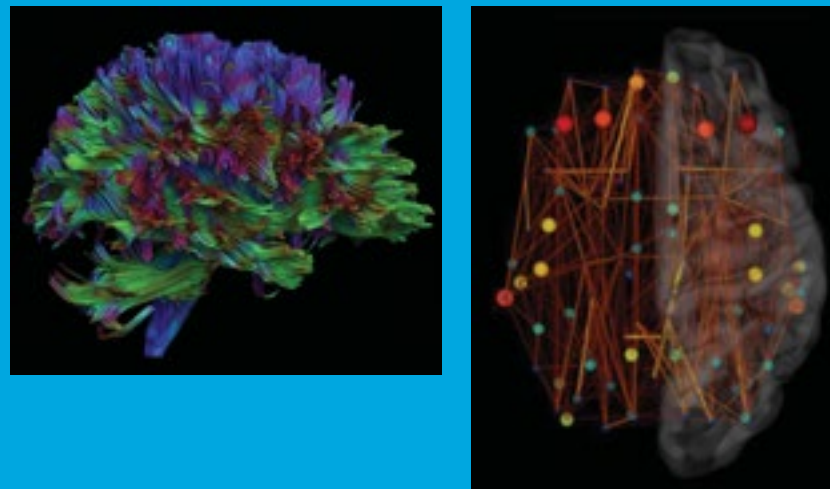
mogelijk mede dankzij hun opvallende voorkomen, vaak gezien als prototype van small vessel disease. Als we echter aan een neuropatholoog zouden vragen een prototype te noemen, krijgen we waarschijnlijk een ander antwoord. De typische neuropathologische kenmerken van small vessel disease zijn onder andere afwijkingen aan de kleine bloedvaatjes zelf, of microscopisch kleine herseninfarctjes, zogenaamde microinfarcten. Deze afwijkingen zijn echter voor normale MRI-scans onzichtbaar.

Ons onderzoek richt zich op het vinden van nieuwe MRI-markers voor small vessel disease, die mogelijk specifiekere zijn voor oorzakelijke processen en op individuele basis beter samenhangen met functie. We verkeren daarbij in de gelukkige omstandigheid dat het UMC Utrecht beschikt over een zogenaamde 7Tesla MRI-scanner. Dat is een moderne en zeer krachtige scanner, waarvan er over de hele wereld pas een paar echt actief voor hersenonderzoek kunnen worden ingezet. Het 7Tesla-programma, geleid door professor Peter Luijten, biedt ons unieke kansen. We stelden ons tot doel microinfarcten, die tot nu toe onzichtbaar waren voor MRI, zichtbaar te maken. Dit idee kwam voort uit obductiestudies, die op het belang van die microinfarcten voor cognitie wezen (17). Maar hoe toon je een afwijking aan waarvan nog niemand weet hoe hij er op MRI uitziet? Verschillende onderzoekers, onder wie de promovendi Susanne van Veluw en Manon Brundel, gingen aan het werk samen met de technische experts van de 7Tesla-groep, in het bijzonder Jaco Zwanenburg. Na het bekijken van vele scans kwamen we een afwijking op het spoor die een microinfarct zou kunnen zijn (*Figuur 4*). Vervolgens moest nog bewezen worden dat die vlekjes ook daadwerkelijk microinfarcten zijn. We scanden daarom hersenmateriaal van overleden patiënten. Susanne vond in dat materiaal precies dezelfde vlekjes die we eerder hadden gezien. Met de microscoop kon vervolgens worden vastgesteld dat het inderdaad om microinfarcten ging (18). Een belangrijke mijlpaal, die ons de komende jaren zal helpen de relatie tussen vaatschade en dementie verder te ontrafelen.



Figuur 4: een microinfarct op een 7Tesla-MRI-scan van de hersenen

Het microinfarct is op de scan zichtbaar als een 1-2 mm groot wit vlekje in de hersenschors (zie pijl bij uitvergroting).



Figuur 5: glasvezelnetwerk van de hersenen in beeld

Met zogenaamde Diffusion Tensor Imaging MRI-scans kunnen de vezelbundels in de hersenen worden afgebeeld.

Op basis van die vezels kan het "glasvezelnetwerk" van de hersenen worden gereconstrueerd

(gereproduceerd uit Reijmer et al, Neurology 2013 (19)).

De 7Tesla-MRI plaatst ons echter ook voor uitdagingen. De scans bevatten meer details dan het menselijk oog kan bevatten. Een heel waardevol onderdeel in ons programma is daarom de samenwerking met het Image Sciences Institute. Hugo Kuijf, promovendus aldaar, en zijn begeleider Koen Vincken verzinnen nieuwe slimme beeldanalyse-methodes die ons helpen zo veel mogelijk informatie uit de scans te halen.

Een andere MRI-techniek die in mijn ogen heel waardevol is voor VCI is "Diffusion Tensor Imaging". Deze techniek meet de bewegingsvrijheid van watermoleculen in de hersenen. Watermoleculen die zich in de witte stof bevinden bewegen het makkelijkst parallel aan de vezelbundels die daar lopen. Door de voorkeursrichting van die beweging te meten kunnen de vezelbundels worden gereconstrueerd en kan het glasvezelnetwerk van de hersenen worden afgebeeld (Figuur 5). In de afgelopen jaren zijn analysetechnieken beschikbaar gekomen die het mogelijk maken de kwaliteit en efficiëntie van dat netwerk in kerngetallen uit te drukken. Hoe goed zijn de onderdelen van het netwerk onderling verbonden? In hoeveel stappen kan je van

A naar B komen? Yael Reijmer heeft in haar promotieonderzoek, mede onder begeleiding van Alexander Leemans, deze techniek geïntroduceerd in de VCI-groep. De netwerkmaten blijken een sterke samenhang met cognitieve functie te hebben (19). Ze kunnen een indruk geven van hersenschade, maar ook van de kwaliteit van de hersenverbindingen die in aanleg bij mensen aanwezig zijn. Een vorm van reservecapaciteit. We onderzoeken nu hoe de netwerkmaten in verschillende patiëntengroepen samenhangen met cognitie en vaatschade.

Vascular Cognitive Impairment poli

Ik heb u verteld over mijn visie op VCI en over onderzoek dat moet leiden tot oplossingen voor de patiënt van morgen. Gelukkig hebben we de patiënt van vandaag ook al wat te bieden.

In het UMC utrecht zijn we 3 jaar geleden een VCI-poli gestart. Op die poli implementeren we kennis uit onderzoek in de praktijk. We streven naar optimale diagnostiek en behandeling voor patiënten met cognitieve klachten die mogelijk worden veroorzaakt door vaatschade. Deze speciale dagpoli is eveneens een team-effort. Spil in het team is onmiskenbaar verpleegkundig specialist Nenne van Kalsbeek.

Ook als we geen oorzakelijke behandeling kunnen bieden kan een bezoek aan de poli belangrijk zijn. Inzicht in wat er precies aan de hand is is voor een patiënt en zijn naasten van groot belang. Daarom leggen we de bevindingen op de poli niet alleen vast in een brief aan de verwijzer, maar ook in een brief aan de patiënt zelf. We proberen in begrijpelijke taal aan te geven wat we hebben gevonden en wat onze adviezen zijn.

Ik heb het vandaag gehad over risicofactoren, ziekteprocessen, MRI-scans en diagnoses; allemaal belangrijk. Voor de patiënt en zijn omgeving speelt echter vooral functieverlies. Veranderingen die het leven op zijn kop kunnen zetten. Stilstaan bij het functieverlies en wat daar mogelijk aan te doen is, is van groot belang. Dat is de expertise van de revalidatieartsen, collega's Visser-Meilly en Passier. Zij zijn daarmee een essentieel onderdeel van ons team. De cognitieve stoornissen bij patiënten met VCI zijn heterogeen. Een deel hen heeft goed inzicht in waar ze op vastlopen. Ze komen echter niet tot

een oplossing. Daar kunnen wij soms bij helpen. De revalidatiearts levert hier maatwerk.

De VCI-poli is sterk verweven met ons onderzoek. We leggen de gegevens van patiënten nauwkeurig vast en volgen ze over de tijd. We proberen zo onze mogelijkheden om de juiste diagnose en prognose vast te stellen verder te verbeteren. Binnenkort zullen we in onderzoeksverband waarschijnlijk ook nieuwe behandelingen aan kunnen bieden. Dat is een belangrijke ontwikkeling.

Waar staan we over 5 jaar?

Mijnheer de rector, dames en heren, herinneringen moeten blijven. Herinneringen aan een avond bij het kampvuur met een goede vriend, waar we met een mooi glas wijn de titel van deze oratie verzonnen. Herinneringen aan vroeger, toen mijn vader op zijn fluit de prachtige muziek van Jacob van Eyck speelde. Variaties op die muziek hoorde u voorafgaand aan mijn oratie, gespeeld door Jaap Jan Steensma op het orgel van de aula, waarvoor mijn dank.

Herinneringen moeten blijven. Uw herinneringen, mijn herinneringen en de herinneringen van patiënten die aan de zorg van ons als dokters worden toevertrouwd. Daar werk ik aan. Ik heb u vandaag laten zien dat het voorkomen van vaatschade kansen biedt voor het behoud van herinneringen. Die kansen benutten we nu nog niet optimaal. Ik wil mij er hard voor maken dat we vooruitgang blijven boeken op dit gebied. Preventie, diagnose en behandeling moeten beter. Wie pakt die handdoek mee op?

Het VUMC Alzheimercentrum en Alzheimer Nederland hebben, samen met de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra en ZonMw, het initiatief genomen voor een Deltaplan Dementie. Dit plan, recent gelanceerd, staat voor baanbrekend onderzoek om dementie te begrijpen, te behandelen en te voorkomen. Ook in andere landen lopen dit soort initiatieven die verschillende partijen, waaronder overheid, zorgverzekeraars, zorgverleners, onderzoekers, maar vooral ook patiënten en hun naasten, verenigen in de aanpak van dementie. Ik zie ook een belangrijke waarde in samenwerking met private partners, zoals de farmaceutische industrie. We moeten en kunnen op professionele en transparante wijze onze krachten bundelen om dementie aan te pakken.

Waar staan we over 5 jaar? Ik heb u vandaag aangegeven hoe we op een meer gedifferentieerde wijze naar de oorzakelijke diagnose van dementie kunnen kijken. Ik heb u voorgehouden dat het nood-

zakelijk is om meer grip te krijgen op oorzakelijke processen en dat daar behandeling voor moet worden ontwikkeld. We moeten af van het hokjesdenken. Biomarkers zullen ons helpen om oorzaken daadwerkelijk bij individuele patiënten aan te tonen. Ik verwacht dat het over 5 jaar al mogelijk is om te zeggen: “Mevrouw, uw dementie wordt voor 30% veroorzaakt door proces A, voor 50% door B en 20% door C. Voor uw prognose zijn met name B en C van belang.” Ik hoop dat we deze mevrouw binnen afzienbare tijd ook kunnen melden dat we haar voor factor B behandeling X aan kunnen bieden. Dagdromerij? Internationaal wordt er hard gewerkt aan oorzakelijke behandeling. Voor Alzheimer-type processen, maar in toenemende mate ook voor vaatschade. Ook preventie verdient en krijgt meer aandacht. Er lopen in Europa verschillende grote onderzoeken die trachten de vasculaire component in dementie te voorkomen. Zoals gezegd ben ik zelf betrokken bij dergelijk onderzoek bij mensen met diabetes. We zijn een stuk op weg, maar er is nog veel werk te verzetten.

Dankwoord

Dames en heren, onderzoeken doe je niet alleen. De meeste collega's met wie ik werk, binnen en buiten het UMC Utrecht, heb ik in deze oratie niet bij naam genoemd. Ik wil jullie allen, in het bijzonder de promovendi, zeer hartelijk danken voor de aangename en vruchtbare samenwerking.

Mijn dank gaat ook uit naar alle mensen met wie ik samenwerk in de patiëntenzorg. Secretariaresses, verpleegkundigen, neuropsychologen, stafleden en arts-assistenten van de afdelingen neurologie, neurochirurgie en radiologie. Dank aan Judith Barten, mijn secretaresse, die ook bij de voorbereiding van deze dag een belangrijke rol heeft gespeeld.

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dank ik voor hun besluit mij de leerstoel Cerebrovasculaire ziekten en cognitie toe te vertrouwen.

Een aantal mensen wil ik persoonlijk noemen.

Ik begin bij het begin. Lieve ouders. Jullie hebben mijn nieuwsgierigheid voor de wereld om mij heen van kinds af aan aangewakkerd. Rare verzamelwoedes en andere hobby's die dat tot gevolg had ten spijt. Jullie vertrouwen in mij was altijd rotsvast. Dat legde de basis voor mijn ontwikkeling.

Professor Gispén, beste Willem Hendrik. Jij bent mijn eerste grote inspirator in de wetenschap, vanaf het moment dat ik als student bij jou het kantoor binnenstapte. Dank voor je begeleiding en steun. Ik beschouw het als een groot voorrecht om met jou gewerkt te hebben.

Professoren van Gijn, Wokke, beste Jan en John. Jullie hebben mij opgeleid in de neurologie. Een opleiding die in Utrecht staat als een

huis. Jullie hebben mij ook de ruimte geboden mijn onderzoek verder te ontwikkelen. Daar ben ik jullie zeer erkentelijk voor.

Professor Kappelle, beste Jaap. Jij hebt mij onder je hoede genomen toen ik als junior onderzoeker begon bij de neurologie. Met jouw plezierige "personal touch" leerde je me de kneepjes van klinisch onderzoek en hielp je me bij mijn eigen ontwikkeling tot begeleider van andere onderzoekers.

Professor Scheltens, beste Philip. Ondanks jaren onderzoek voelde ik mij aanvankelijk toch nog wel een beetje een amateur in klinische aspecten van dementie. Ik kon daarom bij jou een kijk in de keuken nemen. Dank daarvoor en ook voor de plezierige samenwerking sindsdien. Ik heb grote waardering voor de wijze waarop jij patiëntenzorg en onderzoek voor dementie op de kaart hebt gezet.

De leiding van het UMC Utrecht Hersencentrum, in het bijzonder professoren Joëls en Rinkel. Beste Marian, de wijze waarop jij als directeur onderzoek en onderzoekers aanstuurt en ondersteunt spreekt mij zeer aan. Gabriël, ik kijk met bewondering naar de manier waarop jij de leiding van onze afdeling hebt opgepakt. Het is een plezier om daarin met je samen te mogen werken. Ik wil jullie beiden uitdrukkelijk danken voor jullie steun voor mijn leerstoel.

Carla, Dika, Janne, wat is nu eigenlijk belangrijker in het leven? Het is een groot geluk om met jullie samen te zijn.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Pantoni L.
Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
- 2 Nederlandse Hartstichting.
Hart Hart- en vaatziekten in Nederland 2010. Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. http://www.hartstichting.nl/9800/13341/15305/HVZ_in_Nederland_2010 2013;
- 3 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
Nationaal Kompas Volksgezondheid: Beroerte. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/beroerte/> 2013;
- 4 Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM.
Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78(19):1456-63.
- 5 Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS et al.
Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12(2):207-16.
- 6 Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR, Holsinger T, Benjamin S.
Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153(3):182-93.
- 7 Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ.
Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008;585(1):97-108.
- 8 Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al.
Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 683-9.
- 9 Richard E, Kuiper R, Dijkgraaf MG, van Gool WA.
Vascular care in patients with Alzheimer's disease with cerebrovascular lesions-a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(5):797-805.
- 10 Thoosen H, Richard E, Bentham P, Gray R, van Geloven, N, de Haan RJ et al.
Aspirin in Alzheimer's Disease. Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage: Cause for Concern? *Stroke* 2010.
- 11 Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW et al.
Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996;45:1259-66.
- 12 Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.
Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(1):64-74.
- 13 Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, Kessels RP, Algra A, Kappelle LJ et al.
Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(4):1106-13.
- 14 Manschot SM, Biessels GJ, de Valk HW, Algra A, Rutten GE, van der Grond J et al.
Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(11):2388-97.
- 15 de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, Reijmer YD, Jongen C, Kappelle LJ et al.
Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1309-14.
- 16 Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR et al.
Risk score for individualized prediction of ten year dementia risk in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging study. *Lancet Diabetes & Endocrinol* 2013;1(In press).
- 17 Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ.
Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(3):425-36.
- 18 van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, Spliet WG, Hendrikse J et al.
In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33(3):322-9.
- 19 Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, Heringa SM, Koek HL, Biessels GJ.
Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology* 2013;80(15):1370-7.

