

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

# Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, [www.reprorecht.nl](http://www.reprorecht.nl)) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, [www.cedar.nl/pro](http://www.cedar.nl/pro)).

*No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.*

[info@boomamsterdam.nl](mailto:info@boomamsterdam.nl)  
[www.boomuitgeversamsterdam.nl](http://www.boomuitgeversamsterdam.nl)

*Linking cognitive and cerebral aging:  
Evidence from structural and functional  
MRI*

*Cognitive aging and functional  
compensation: Evidence from brain  
imaging studies*

*Linking cognitive and cerebral aging:  
Evidence from structural and functional MRI*  
Saartje Burgmans (mei 2010)

Dissertatie Universiteit van Maastricht  
*Cognitive aging and functional compensation:  
Evidence from brain imaging studies*  
Floortje Smeets (juni 2010)  
Dissertatie Universiteit van Maastricht

### Samenvatting van de theses

Het is algemeen bekend dat veroudering gepaard gaat met een afname in het cognitief functioneren en met veranderingen in de structuur en het fysiologisch functioneren van de hersenen. Ondanks dat het waarschijnlijk is dat deze twee aspecten samenhangen, is de relatie nog verre van helder. In deze twee proefschriften is vanuit meerdere invalshoeken naar deze samenhang gekeken.

### Structurele integriteit

Een deel van de studies van Burgmans en Smeets heeft direct betrekking op de leeftijdgerelateerde verandering in de grijze stof. Zo stelt Burgmans de vraag of eerder gerapporteerde leeftijdgerelateerde veranderingen in de hersenen gereproduceerd kunnen worden. In eerdere studies, zo betoogt Burgmans, is namelijk geen rekening gehouden met mogelijke pathologische cognitieve veroudering. Daarom zouden de gevonden veranderingen in de hersenen te wijten kunnen zijn aan een preklinisch dementieel beeld; anders gezegd, een deel van de deelnemers zou op het moment van de studie reeds in een voorstadium van dementie zitten waardoor er afwijkingen in de hersenen in dit soort groepen gerapporteerd worden. Rekening houdend met deze factoren (door mensen die in de toekomst dementie ontwikkelden te excluderen) bleek dat een toename van atrofie in de mediale temporaalkwab (MTL) de enige leeftijdgerelateerde verandering in de grijze stof van de hersenen was en dat dit samenhang met substantiële cognitieve achteruitgang. Burgmans concludeert daaruit dat bij echt gezonde veroudering (dus zonder substantiële cognitieve achteruitgang) geen significante atrofie van de corticale

grijze stof optreedt. Deze samenhang tussen MTL-atrofie en cognitieve achteruitgang - zonder dementie - wordt in een volgende studie nogmaals bekrachtigd. Daarnaast noemt Burgmans het opvallend dat atrofie van de prefrontale cortex (PFC) een specifieke voorspeller is van toekomstige dementie, waarvan de voorspellende waarde substantieel groter is dan die van de MTL. De auteurs geven niet aan dat deze bevinding geheel past in het patroon van cognitieve achteruitgang bij een amnestische milde cognitieve stoornis (amCI) en dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (AD). Bij amCI is er sprake van geïsoleerde geheugenstoornissen en atrofie van de MTL (Wang e.a., 2009) zonder dat er sprake is van dementie; dit komt overeen met de bevinding van Burgmans dat MTL-atrofie specifiek indicatief is voor cognitieve achteruitgang - geen dementie. Bij AD treedt er diffuse corticale atrofie op (Singh e.a., 2006) met een meer algemeen cognitief disfunctioneren, waarbij executieve functieproblemen optreden, veroorzaakt door PFC-disfunctie (Li e.a., 2009). In de studie van Burgmans wordt dit inderdaad bevestigd door de observatie dat specifiek PFC-atrofie een belangrijke voorspeller van toekomstige dementie is.

Smeets stelt onder andere de vraag of in het verouderende brein sprake is van structurele asymmetrie. Eerdere studies hebben namelijk aangetoond dat bij het ouder worden de functionele asymmetrie toeneemt: vergeleken met jongeren laten de hersenen van ouderen bij cognitieve taken een sterker asymmetrisch beeld zien. Ze vindt echter geen bewijs voor een toename in structurele asymmetrie bij ouderen. Dit is een bevestiging van de in de literatuur eerder gerapporteerde discrepantie van het leeftijdseffect bij metingen op het niveau van structuur versus functie van de hersenen. Deze discrepantie wordt ook door Burgmans gerapporteerd: zij vindt in een studie wel samenhang tussen structurele integriteit en functionele activiteit van de hersenen, maar geen modulerende rol van leeftijd in deze samenhang. In de hieronder te bespreken studies geven beiden, en dan met name Smeets, meer inzicht in de leeftijdgerelateerde veranderingen in het functioneren van de hersenen door te kijken naar zowel taakprestatie als hersenactiviteit.

### Functionele compensatie

Specifiek vanuit het oogpunt van functionele compensatie kijkt Smeets naar het functioneren in onder andere sensorische en prefrontale gebieden en naar de integriteit van het corpus callosum. Ouderen la-

ten tijdens het matchen van gezichten een toename zien in activatie in de frontale cortex en de ventrale visuele cortex. Ze vindt echter geen bewijs dat deze verhoogde prestatie inderdaad gepaard gaat met een betere taakprestatie. Ondanks dat ze geen direct verband vindt tussen de verhoogde activatie en de taakprestatie, concludeert ze dat er sprake is van functionele compensatie bij de ouderen. Daarnaast heeft ze gekeken naar de activatie tijdens een werkgeheugentaak, waarbij de belasting van het werkgeheugen gemanipuleerd werd door het aantal items te variëren (een, drie of vier items) dat onthouden moest worden. Ze vond dat met een toename in de werkgeheugenbelasting de toename in activatie in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) groter was bij ouderen. Dat ouderen deze extra activatie laten zien, terwijl de taakprestatie vergelijkbaar was met die van de jongeren, kan volgens Smeets duiden op functionele compensatie.

Daarnaast keek ze naar de integriteit van het corpus callosum in relatie tot de bilaterale verwerking van items. Hiervoor werden taken afgenomen die of perceptuele matching (het matchen van twee letters op basis van uiterlijke kenmerken) of matching op basis van letteridentiteit (zijn de twee letters dezelfde letters?) in kaart brachten. Bij bilaterale presentatie van de te matchen items bleek de integriteit van het achterste gedeelte van het corpus callosum, het splenium, samen te hangen met de prestatie. Daarnaast bleek bij de eenvoudigere perceptuele matching taak, dat bilaterale verwerking moeilijker was (langere reactietijden) dan unilaterale verwerking. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat bij de eenvoudige taak geen bilaterale verwerking nodig is om tot een correcte respons te komen, waardoor het bilateraal presenteren van de twee stimuli leidt tot een vertraagde respons omdat er tussen beide hersenhelften gecommuniceerd moet worden. Interessant genoeg vond ze dit bij de moeilijke letteridentiteit-matchingtaak niet, waar bilaterale verwerking zelfs beter ging (in de vorm van minder fouten) dan de unilaterale verwerking. De verklaring die Smeets hiervoor geeft is dat ouderen konden profiteren, en dus compenseren, van de bilaterale verwerking bij een hogere taakbelasting. In een volgend hoofdstuk beschrijft ze de hersenactiviteit bij dezelfde groep proefpersonen gedurende deze twee matchingtaken. Bij de perceptuele matching laten ouderen een grotere toename in activatie zien bij bilaterale verwerking in vergelijking met unilaterale verwerking. Echter, vergeleken met de perceptuele taak wordt er in de moeilijkere letteridentiteit-

matchingtaak een afname in activatie gevonden bij het bilateraal matchen. Smeets interpreteert deze bevinding als een teken dat er een capaciteitslimiet bereikt is en de taak dus te moeilijk is. Dit is wel in tegenspraak met de eerder besproken resultaten, waar nog gesuggereerd werd dat ouderen konden profiteren van de bilaterale presentatie bij de moeilijkere matchingtaak. Ook is er in de eerder beschreven werkgeheugentaak geen evidentie voor zo'n capaciteitslimiet gevonden, terwijl het onthouden van vier items in het werkgeheugen naar mijn idee toch zeker niet makkelijker is dan het matchen van twee letters. Of de afname in activatie daadwerkelijk een capaciteitslimiet weergeeft, is discutabel aangezien deze afname gepaard gaat met een betere prestatie op de conceptuele matchingtaak in de bilaterale conditie vergeleken met de unilaterale conditie.

De algemene conclusie van Smeets is dat bij ouderen een toename in activatie in de hersenen gevonden kan worden, vooral als de taak om meer cognitieve verwerking vraagt, en dat dit duidt op compensatie. In een fMRI-studie spreekt Burgmans deze conclusie echter tegen. Zo vond ze dat er bij ouderen zowel verhoogde als verlaagde activatie gevonden kan worden; de verhoogde activatie hing echter niet samen met een betere geheugenprestatie. Volgens haar hoeft de verhoogde activatie niet gezien te worden als een weergave van compensatiemechanismen, maar kan deze wijzen op een gebrek aan inhibitie, dedifferentiatie of het gebruik van minder efficiënte strategieën.

### Cognitieve veroudering

Een belangrijke vraag die naar aanleiding van deze proefschriften gesteld kan worden, is: wat is normale veroudering nu eigenlijk? De toename in hersenactivatie kan aan de ene kant geïnterpreteerd worden als functionele compensatie, anderzijds vinden zowel Burgmans als Smeets in een aantal studies niet direct een verband tussen deze verhoogde activatiepatronen en de cognitieve prestatie. Eén ding is zeker: ouderen laten een ander activatiepatroon zien gedurende taakprestaties dan jongeren, en dit afwijkende patroon is duidelijk op verschillende taken (werkgeheugen, matching van gezichten, episodisch geheugen). In hoeverre dit een direct gevolg is van leeftijdgerelateerde veranderingen in de hersenen, bijvoorbeeld door vasculaire en metabolische veranderingen, moet nog nader onderzocht worden.

Daarnaast laat Burgmans zien dat in een flink deel van (de selectie van) hun cohort sprake is van ver-

oudering met substantiële cognitieve achteruitgang. Zo ontwikkelt een deel van de deelnemers, ondanks de afwezigheid van pathologische veroudering op de baseline-meting (dat wil zeggen geen dementie en een MMSE > 24 op  $t_0$ ), uiteindelijke cognitieve achteruitgang of dementie (vastgesteld op drie, zes of negen jaar na de baseline). Daarnaast wordt er van de selectie van 44 deelnemers die gezond waren bij de baseline-meting en ook bij  $t_3$  (drie jaar na de baseline-meting), alsnog een deel (zeven deelnemers) geëxcludeerd omdat ze zes jaar na de baseline-meting toch cognitieve achteruitgang vertoonden. Hierdoor hebben ze met zekerheid een groep 'normale ouderen' geïnccludeerd. Echter, door de studies te baseren op een selectie van dit soort 'super-normals' kan er getwijfeld worden of dit nu echt de normale veroudering betreft of dat we wellicht moeten concluderen dat een deel van de 'normale ouderen' toch met substantiële cognitieve achteruitgang te kampen heeft. Daarnaast rapporteert Burgmans in een andere studie dat een deel van de leeftijdgerelateerde achteruitgang in het geheugen sterk samenhangt met de afname in grijze stof in het posterieure deel van de parahippocampale gyrus. Hier wringt de schoen echter een beetje, omdat ze in een eerdere studie juist liet zien dat er bij normale veroudering geen grijze stofafname plaatsvindt en ze heeft in de geheugenstudie naar de parahippocampale gyrus, naast gezonde, ook ouderen met een geheugenachteruitgang geïnccludeerd. Mogelijk wordt de correlatie dan juist door de inclusie van deze groep gemoduleerd, waardoor het onduidelijk is of het echt een effect van leeftijd of een effect van onderliggende pathologische processen is.

Ook is het interessant dat Smeets voornamelijk een relatie van cognitieve taakprestatie met het splenium vindt: er is in studies nog veel onduidelijkheid over het effect van leeftijd op het splenium en ook laten studies zien dat juist dit gedeelte bij veroudering nauwelijks met cognitieve taakprestatie correleert (bijvoorbeeld Kennedy & Raz, 2009). Aangezien Smeets geen jongere proefpersonen heeft geïnccludeerd, is het onduidelijk in hoeverre haar bevindingen het effect van veroudering weergeven en in hoeverre ze beïnvloed worden door de normale interindividuele variatie.

Concluderend kan gezegd worden dat deze proefschriften ons absoluut meer inzicht geven in de veranderingen die optreden bij veroudering - met en

zonder cognitieve achteruitgang. Naast structurele veranderingen in de hersenen is één conclusie die met zekerheid getrokken kan worden, dat ouderen een toename in activatie laten zien, onafhankelijk van het type taak, waarbij de toename in de PFC de grote gemene deler lijkt te zijn. Of deze toename daadwerkelijk compensatie of mogelijk toch andere processen (bijvoorbeeld disinhibitie) weerspiegelt zal in nader onderzoek vastgesteld moeten worden. Deze proefschriften geven helaas geen eenduidig antwoord op de vraag wat (normale) veroudering precies inhoudt en welke processen ten grondslag liggen aan (verminderde) cognitieve taakprestatie. Echter, ze leveren wel wat gedegen onderzoek hoort op te leveren: meer vragen en nieuwe richtlijnen voor toekomstig onderzoek.

Joukje Oosterman

#### Literatuur

- Kennedy, K.M. & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, 47, 916-927.
- Li, C., Zheng, J., Wang, J., Gui, L. & Li, C. (2009). An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 6, 525-530.
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J.P., Evans, A.C., Dorr, A.E. & Kabani, N.J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 2885-2893.
- Wang, H., Golob, E., Bert, A., Nie, K., Chu, Y., Dick, M.B., Mandelkern, M. & Su, M.Y. (2009). Alterations in regional brain volume and individual MRI-guided perfusion in normal control, stable mild cognitive impairment, and MCI-AD converter. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22, 35-45.

#### Zoektocht naar de samenhang tussen veroudering en de structuur van de hersenen