

Universiteit Utrecht

September 2011

THESIS

MASTER NEUROPSYCHOLOGIE

**Verminderde witte stof integriteit en de samenhang met
informatieverwerkingssnelheid bij patiënten met diabetes mellitus type 2:
een ‘diffusion tensor imaging’ (DTI) studie.**

A.W. Kingma

3125076

Het onderzoek is uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU),
onder supervisie van MSc. Y.D. Reijmer

2^e supervisor: Dr. E. van den Berg

Verminderde witte stof integriteit en de samenhang met informatieverwerkingssnelheid bij patiënten met diabetes mellitus type 2: een ‘diffusion tensor imaging’ (DTI) studie.

A.W. Kingma (2011)

ABSTRACT

INLEIDING Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is een metabolische ouderdomsziekte, die gerelateerd is aan verminderd cognitief functioneren, vasculaire dementie en alzheimer. Onderzocht is of DM2 samenhangt met microstructurele schade aan de witte stof en of deze schade ten grondslag zou kunnen liggen aan het verminderde cognitieve functioneren.

METHODEN Het cognitief functioneren en de ‘Diffusion Tensor Imaging’ (DTI) beelden zijn vergeleken tussen 35 ouderen met DM2 en 35 ouderen zonder DM2, met een vergelijkbare leeftijd, geslacht en geschat IQ. De DTI beelden zijn verkregen op een 3 Tesla MR scanner. Met behulp van CSD gebaseerde tractografie zijn de ‘superior longitudinal fasciculus’, ‘unicate fasciculus’ en het splenium en genu van het corpus callosum gesegmenteerd. Van deze witte stof banen zijn twee DTI parameters verkregen, namelijk de ‘fractional anisotropy’, (FA) en de ‘apparent diffusion coefficient’(ADC). Daarnaast is een uitgebreide neuropsychologische testbatterij afgenomen, voor het meten van de domeinen informatieverwerkingssnelheid, geheugen en aandacht/executief functioneren.

RESULTATEN DM2 patiënten hadden in vergelijking met de controle participanten significant hogere ADC waarden in het splenium, in de linker en rechter SLF en in de linker en rechter UF. Er werden geen groepsverschillen in de prestatie op de cognitieve taken gevonden. Binnen de groep met DM2 patiënten werd een negatieve relatie gevonden tussen informatieverwerkingssnelheid en de ADC waarden in het splenium ($p = 0.03$) en de rechter UF ($p = 0.002$).

DISCUSSIE DM2 is geassocieerd met aantasting van de microstructurele witte stof integriteit. Daarbij bleek een verminderde witte stof integriteit gerelateerd te zijn aan een verminderde snelheid van informatieoverdracht in verschillende netwerken van het brein. In de toekomst zouden DTI parameters wellicht als biomarkers kunnen fungeren en daarmee de microstructurele schade in een vroeg stadium kunnen aantonen.

Sleutelwoorden: Diabetes Mellitus type 2 (DM2), Diffusion Tensor Imaging (DTI), ‘tract’-gebaseerde analyse, ‘apparent diffusion coefficient’(ADC), cognitief functioneren.

Introductie

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een veel voorkomende metabolische ouderdomsziekte, welke zich kenmerkt door een te hoog glucosegehalte in het bloed (hyperglykemie). Dit wordt veroorzaakt door insulineresistentie samengaande met een inadequate compensatie in de afgifte van insuline door de alvleesklier. Van alle diabetespatiënten lijdt 90-95% aan DM2 (American Diabetes Association, 2005). DM2 is geassocieerd met condities als een hypertensie, dyslipidemie en obesitas. Zowel DM2 als deze condities zijn risicofactoren voor macrovasculaire complicaties (hart- en vaatziekten), zoals atherosclerose (Hurst & Lee, 2003; Van den Berg, Kloppenborg, Kessel, Kapelle & Biessels, 2008). Ten gevolge van atherosclerose versmallen en verharden de (slag)aders, waardoor de bloedtoevoer naar de achterliggende weefsels verslechtert of stopt. Ook vergroot atherosclerose de kans op een embolie. Naast macrovasculaire complicaties hebben DM2 patiënten regelmatig last van microvasculaire complicaties, waaronder schade aan de vaten van het netvlies (retinopathie) (Chatziralli, Sergentanis, Keryttopoulos, Vatkalis, Agorastos & Papazisis, 2010) en nierschade (nefropathie). Nefropathie uit zich onder andere in misselijkheid, langdurige hoofdpijn en vermoeidheid. Hiernaast kan bij DM2

patiënten pijn of gevoelloosheid in tenen en vingers optreden, een verschijnsel dat neuropathie wordt genoemd (Boulton et al., 2005).

Verminderd cognitief functioneren ten gevolge van DM2

In de laatste decennia is vastgesteld dat diabetes mellitus tevens het centrale zenuwstelsel kan aantasten (Brands et al., 2007), een fenomeen dat wordt aangeduid met de term 'diabetische encefalopathie' (Reske-Nielsen, Lundbaek & Rafaelsen, 1965). Diabetische encefalopathie uit zich onder andere in een verhoogd risico op zowel vasculaire dementie als alzheimer (Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne & Scheltens, 2006; Cukierman, Gerstein & Williamson, 2005) en vermindert cognitief functioneren (Brands et al., 2007; Cukierman et al, 2005; Stewart & Liolitsa, 1999). Er bestaat in de literatuur geen volledige consensus over welke cognitieve domeinen door DM2 worden aangedaan. In een review waarin 27 studies werden geïncludeerd (Van den Berg et al, 2008), lieten de resultaten voornamelijk een kleine tot gemiddelde achteruitgang zien in de informatieverwerkingssnelheid (significant in 63% van de studies), aandacht/executief functioneren (in 50%) en het geheugen (in 44%). Van deze domeinen was ook de gemiddelde effectgrootte het grootst, respectievelijk -0.4, -0.5 en -0.3.

Hiernaast bleek de cognitieve flexibiliteit in 38 % van de studies significant te zijn aangedaan, taal in 33%, algemene intelligentie in 31% en perceptie en constructie in 22% van de studies. In het review van Van den Berg et al. (2008) werd ook gekeken naar de relatie tussen cognitie en de DM2 geassocieerde vasculaire risicofactoren. In 17 van de 24 studies bleek hypertensie gerelateerd te zijn aan cognitieve achteruitgang en dan voornamelijk in het geheugen, de aandacht (effectgroottes van -0.4) en de informatieverwerkingssnelheid (effectgrootte van -0.2). Voor obesitas en dyslipidemie werden geen consistente resultaten gevonden.

Inzicht in het beschadigde brein van DM2 patiënten – ‘Magnetic Resonance Imaging’ (MRI)

Aangezien is gebleken dat DM2 schadelijk is voor het centrale zenuwstelsel en daarmee de cognitie, zijn veel studies gebruik gaan maken van beeldvormend onderzoek om die schade in het brein in kaart te brengen. In het onderzoek van Manschot et al. (2006) werd met behulp van MRI scans meer corticale en subcorticale atrofie gevonden bij DM2 patiënten in vergelijking met de controlegroep. Tevens was er sprake van meer diepe witte stof laesies en (stille) infarcten. Deze hersenschade bleek gerelateerd te zijn aan de achteruitgang in

informatieverwerkingssnelheid, aandacht/executief functioneren en geheugen. Dit zijn de functies die in eerdergenoemde onderzoeken ook aangetast bleken te zijn. De gevonden relaties waren echter zwak en slechts een beperkt deel van de cognitieve disfunctie kon worden verklaard door de gemeten hersenschade. Een verklaring hiervoor is dat enerzijds MRI scans niet alle hersenschade weergeven, een gegeven dat valt op te maken uit autopsie studies. In een studie van Nelson et al. (2009) werden namelijk postmortem microvasculaire laesies gevonden bij DM2 patiënten die op de MRI scans niet waren gedetecteerd. In andere woorden, de normaal uitzijnde witte stof op de MRI scan bleek toch te zijn aangetast. Anderzijds kan de mate van axonale en myeline schade in witte stof laesies zeer uiteenlopen, terwijl MRI scans soortgelijke afwijkingen laten zien (Vernooij et al., 2010).

Hersenschade bij DM2: een nieuwe hypothese

Conventionele MRI is wellicht niet sensitief genoeg voor het meten van hersenschade bij DM2 patiënten. Het probleem zou meer gelegen kunnen zijn in de microstructuur van de witte stof. Dat is coherent aan de hypothese dat diabetische encefalopathie een microvasculaire complicatie is. Daarbij wordt niet verwacht dat DM2 specifieke gebieden

in de hersenen aantast, maar dat aantasting van de connectiviteit tussen bepaalde hersengebieden een belangrijke rol speelt. De witte stof banen zijn van belang bij de connectiviteit; het integreren van informatie uit de netwerken van het brein. De ‘disconnectie hypothese’ stelt dat verlies van structurele integriteit van de witte stof verbindingen zal leiden tot verlies van integratie van deze netwerken en dus zal leiden tot een verslechterde cognitieve prestatie (Vernooij et al., 2010).

Een toereikende techniek: ‘Diffusion Tensor Imaging’ (DTI)

Een gevoeliger techniek dan de conventionele MRI is DTI, waarmee die integriteit van de witte stof banen kan worden bepaald (Catani & Schotten, 2008). Het is een non-invasieve techniek die gebaseerd is op de verplaatsing van watermoleculen (Jones, 2008). De afstand die een watermolecuul in alle richtingen beweegt (isotropische diffusie), of meer in één richting beweegt dan in de andere (anisotropische diffusie), is afhankelijk van lokale barrières zoals celmembranen, myeline en vezels. Aangezien witte stof banen in de hersenen een lineaire organisatie hebben, zullen watermoleculen makkelijk kunnen diffunderen in de lengterichting, maar nauwelijks loodrecht erop (Beaulieu, 2002). De maat voor isotropische diffusie is de

‘apparent diffusion coefficient’ (ADC) en voor anisotropische diffusie is het ‘fractional anisotropy’ (FA). De ADC zal groter worden en de FA kleiner, naarmate er meer schade is aan de witte stof door bijvoorbeeld atrofie, microvasculaire schade of demyelinisatie. Verwacht wordt dat naarmate de integriteit van de witte stof bij DM2 patiënten vermindert, de connectiviteit vermindert en daarmee het cognitieve functioneren. Naast het bepalen van de integriteit, is het mogelijk om aan de hand van DTI tractografie specifieke witte stof banen te selecteren en te visualiseren.

Recente resultaten van DTI onderzoek

In een studie naar patiënten met subcorticale ischemische vasculaire ziekte (Xu et al., 2010), bleek cognitie sterker samen te hangen met de DTI parameters dan met de schade gemeten met conventionele MRI. Wellicht zou DTI in combinatie met andere meetinstrumenten verminderd cognitief functioneren in een vroeg stadium kunnen aantonen. Voor deze hypothese is recentelijk bewijs gevonden in onderzoeken naar aan DM2 verwante ziektes, te weten het metabool syndroom (Segura, et al., 2010), diabetes mellitus type 1 (DM1) (Kodl et al., 2008) en ‘small vessel disease’ (SVD) (van Norden et al., 2011). Het metabool syndroom is een cluster van risicofactoren waaronder hypertensie, dyslipidemie, obesitas en

hyperglykemie, welke geassocieerd is met cardiovasculaire ziektes. Vaak is het een voorstadium van diabetes (Hurst & Lee, 2003). Uit de resultaten van de studie van Segura et al. (2010), bleek dat mensen met het metabool syndroom in vergelijking met controles trager waren in twee tests die de informatieverwerkingssnelheid meten. De cognitieve prestatie van deze mensen correleerde met de FA waarden. Dit gold voornamelijk voor de FA in de banen van het corpus callosum in de frontale kwab. In het onderzoek met DM1 patiënten correleerde de prestatie van twee informatieverwerkingssnelheid tests met lagere FA waarden in het splenium, de corona radiata en de optische radiatie (Kodl et al., 2008). Zij lieten hiermee voor het eerst zien dat microstructurele afwijkingen in het brein van DM1 patiënten kunnen worden geïdentificeerd en dat deze afwijkingen het cognitief disfunctioneren zouden kunnen onderleggen. In de studie naar SVD bleek de microstructurele integriteit van zowel de witte stof laesies als van de normaal uitzijnde witte stof te correleren met het globaal cognitief functioneren, het geheugen en het executief functioneren (Norden et al., 2011).

DTI bij DM2 patiënten

Voor zover bekend is er tot dusverre geen DTI tractografie onderzoek gedaan bij DM2 patiënten. Gezien de diverse problematiek en de steeds groter wordende patiëntenpopulatie (Wild, Roglic, Green, Sicree & King 2004), is het van belang DM2 in een vroeg stadium te kunnen aantonen. Wellicht kunnen de resultaten van dergelijk onderzoek meer inzicht geven in de eerste veranderingen die DM2 in het brein en het cognitief functioneren teweegbrengt, waardoor tevens beter ingespeeld kan worden op behandelingsmogelijkheden. Daarom is het doel in deze studie te onderzoeken of ouderen met DM2 meer microstructurele schade hebben aan specifieke witte stof banen in vergelijking met ouderen zonder DM2. En indien dit zo is, of deze schade bij ouderen met DM2 samenhangt met verminderd cognitief functioneren. Gebaseerd op de uiteengezette literatuur zal gekeken worden naar drie cognitieve domeinen, namelijk informatieverwerkingssnelheid, geheugen en aandacht/executief functioneren. In eerdere studies waren deze cognitieve functies gerelateerd aan meerdere witte stof banen, waaronder de ‘unicate fasciculus’ (UF) (Kiuchi et al., 2009; Nestor et al., 2008; Toaka et al., 2006), de ‘superior longitudinal fasciculus’ (SLF) (Kiuchi et al., 2009; Turken et al., 2008) en het corpus callosum

(CC) (Kennedy et al., 2009; Kodl et al., 2008; Segura et al., 2008). Deze witte stofbanen zullen in deze studie dan ook worden onderzocht.

Materiaal en Methoden

1. Participanten

Er is gebruik gemaakt van een cross sectioneel, populatie gebaseerd design. Er zijn in totaal 69 participanten geïnccludeerd, waaronder 35 ouderen met DM2 en 34 controle participanten zonder DM2. Ouderen met en zonder DM2 zijn met een vergelijkbare leeftijd, geslacht en geschat IQ aan elkaar gematched. Ook is rekening gehouden met het opleidingsniveau (tabel 2). De participanten werden gerekruteerd via de huisarts en werden vervolgens in een kort telefonisch vraggesprek gescreend op in- en exclusiecriteria. Participanten konden in het onderzoek geïnccludeerd worden, indien zij tussen de 65 en 80 jaar oud waren. Daarbij dienden DM2 patiënten minstens 1 jaar diabetes te hebben. Verder werden de volgende exclusiecriteria aangehouden: een indicatie van dementie; een TIA of niet-invaliderende beroerte indien deze heeft plaatsgevonden in de voorafgaande 24 maanden; een invaliderende beroerte;

neurologische ziektes waardoor de cognitie aangetast kan zijn; een geschiedenis van psychiatrische stoornis(sen), waarbij sprake geweest is van opname of medicatiegebruik langer dan 12 maanden; het gebruik van benzodiazepines, en alcohol afhankelijkheid. Mensen met contra-indicaties voor de MRI, zoals metaal in het lichaam, werden tevens geëxcludeerd. Na deelname aan het onderzoek in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), konden participanten alsnog worden uitgesloten als er op de 'Mini-Mental State Examination' (MMSE) een lagere score behaald werd dan het afkappunt van 24. Tot slot was er sprake van exclusie als controle participanten een hogere nuchtere bloedglucose waarde hadden dan 7.0. Zaken als hypertensie, een hoge Body Mass Index (BMI), cholesterol en stemmingsproblemen werden niet gezien als exclusiecriteria aangezien dergelijke klachten passen in het ziektebeeld van DM2. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Van elke participant is een 'informed consent' verkregen. De procedure die bij elke participant werd gevolgd duurde ongeveer vijf uur. Eerst werd er op een nuchtere maag bloed geprikt. Daarna volgde het ontbijt en werd er bij DM2 patiënten een vingerprik gedaan. Vervolgens werd er een neuropsychologisch onderzoek (NPO)

afgenomen, welke bestond uit de MMSE, een gestandaardiseerde testbatterij, de ‘Nederlandse Leestest voor Volwassenen’ (NLV-IQ), een computertaak en twee vragenlijsten. Hierna volgde de 3 tesla MRI scanner, een lunch, het lichamelijke onderzoek en tot slot de 7 tesla MRI scanner.

2. Meetinstrumenten

Cognitief functioneren

De neuropsychologische testbatterij bestond uit vijf tests welke drie cognitieve domeinen hebben gemeten, namelijk “*Informatieverwerkingssnelheid*”, “*Geheugen*” en “*Aandacht/executief functioneren*”. De tests zijn in een vaste volgorde afgenomen en het duurde ongeveer 45 minuten om deze te voltooien.

Het domein “*Geheugen*” is onderverdeeld in twee subdomeinen, te weten het directe geheugen en het lange termijn geheugen. Het directe geheugen is gemeten met de 15-woordentest. Hiervan is het totaal aantal onthouden woorden over vijf trials berekend. Het lange termijn geheugen is gemeten met de uitgestelde herinnering en –herkenning van de 15-woordentest, waarbij het aantal juist onthouden woorden is geregistreerd. De tests Symbool Substitutie (SS) van de WAIS-

III, de Trail Making Test-A (TMT-A) en de Stroop Kleur-Woord Test I en II (Stroop12) zijn gebruikt voor het meten van de “*Informatieverwerkingssnelheid*”. Bij de SS zijn het aantal correcte symbolen in twee minuten berekend en bij de TMT-A en de Stroop12 het aantal seconden. Tot slot is het domein “*Aandacht/executief functioneren*” gemeten met de Trail Making Test-B (TMT-B) de Stroop Kleur-Woord Test III (Stroop3), de Verbal Fluency Test, A + N en de Category Fluency Test, dieren (tabel 1). Bij de TMT-B en de Stroop3 zijn eveneens het aantal seconden genoteerd en bij de Fluency tests het totaal aantal juist gegeven woorden. Om de drie cognitieve domeinen tussen DM2 patiënten en controle participanten te kunnen vergelijken, zijn de ruwe scores per test omgezet in gestandaardiseerde z-scores. Vervolgens zijn de z-scores van de cognitieve domeinen verkregen door het gemiddelde te berekenen van de z-scores van de tests die het betreffende domein meten. Naast de pen- en papiertaken is een computertaak afgenomen, te weten de Alertheid taak. Hierbij dienden de participanten zo snel mogelijk op een knop te drukken wanneer er een kruisje (de target) op het computerscherm verscheen. Deze taak beoogde de “*Reactietijd*” te meten.

Tabel 1: Neuropsychologische testbatterij uitgesplitst in cognitieve domeinen

Cognitieve domein	Test
Geheugen	- Direct geheugen - Lange termijn geheugen
	15- woordentest Uitgestelde herinnering 15-woordentest Uitgestelde herkenning 15-woordentest
Informatieverwerkingssnelheid	Symbool Substitutie (WAIS) Trail Making Test-A Stroop Kleur-Woord Test I, II
Aandacht/executief functioneren	Trail Making Test-B Stroop Kleur-Woord Test III Verbal Fluency Test, A + N Verbal Fluency Test, dieren
Reactietijd	Alertheid taak

Verder neuropsychologisch onderzoek

De MMSE is afgenomen om dementie uit te sluiten. Verder is het opleidingsniveau bepaald aan de hand van zeven categorieën, gebaseerd op het opleidingscoderings-systeem van Verhage (1964). Daarnaast is het premorbide IQ geschat met behulp van de NLV-IQ. De hierop behaalde ruwe scores zijn omgezet in normscores. Van deze scores wordt verwacht dat ze relatief ongevoelig zijn voor cerebrale schade (Lezak, 2004). Tot slot zijn er twee vragenlijsten afgenomen. De Nederlandse versie van de ‘Beck Depression Inventory-II’ (BDI-II-NL) is gebruikt voor het meten van depressie, aangezien depressie relatief vaker voorkomt bij DM2 patiënten en depressie het

cognitieve functioneren kan beïnvloeden (Anderson, Freedland, Clouse & Lustman, 2001). Tot slot is de ‘Cognitive Failure Questionnaire’ (CFQ) afgenomen om het subjectieve cognitieve functioneren te meten.

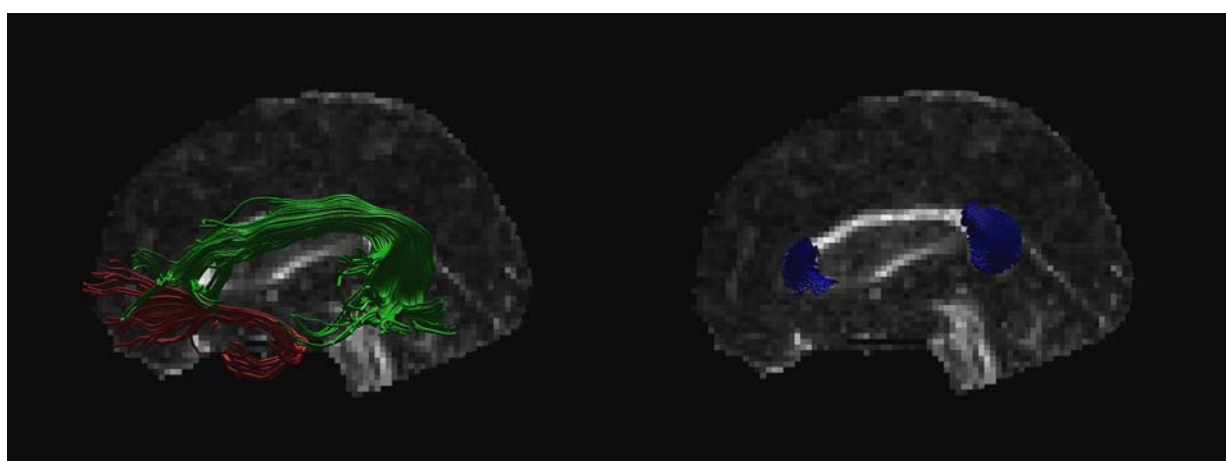
Conventionele MRI

De MRI data zijn vergaard aan de hand van een Phillips 3.0 Tesla scanner (Intera, Philips, Best, the Netherlands). De diffusie gewogen MRI data zijn verkregen door een single-shot spin echo EPI sequentie met de volgende parameters: de Field of View = 220x220x120 mm³, de dikte van de plakken was 2,5 mm, 48 plakken, in 45 richtingen met een b-waarde van 1200 s/mm², en een b=0 s/mm² afbeelding (Jones & Leemans, 2011).

DTI tractografie

Aan de hand van het programma *Explore DTI* (Leemans & Jones, 2009), zijn de witte stof banen manueel gesegmenteerd. Er is gebruik gemaakt van CSD gebaseerde tractografie (Jeurissen Leemans, Jones, Tournier & Sijbers, 2011) omdat deze in vergelijking met de DTI gebaseerde tractografie ook werkt in regio's waar witte stof banen elkaar kruisen, en daardoor specifiek is in het selecteren van de baan. Met deze methode konden de witte stof banen betrouwbaarder worden gesegmenteerd, maar was er ook sprake van meer vals positieven (witte stof banen die ten onrechte waren geselecteerd). Door middel van het plaatsen van "AND" 'Regions Of Interest' (ROI) zijn de banen geselecteerd en met "NOT" ROI zijn de vals positieven weggehaald.

A priori werd bepaald welke witte stof banen onderzocht zouden gaan worden. Dit zijn de UF en de SLF in de linker en rechter hemisfeer, en de 'splenium' en 'genu' van het CC (figuur 1). De UF, SLF en het CC zijn onderzocht, omdat deze witte stof banen de temporale, frontale en pariëtale kwabben met elkaar verbinden. De temporale en frontale kwab zijn gerelateerd aan respectievelijk het *Geheugen* en de *Aandacht/executief functioneren*. Dit zijn functies die bij DM2 patiënten vaak achteruitgaan (Brands et al., 2007). Ook verminderd vaak de *Informatieverwerkingssnelheid*. Verwacht wordt dat niet specifieke gebieden in de hersenen voor de dit domein verantwoordelijk zijn, maar dat de connectiviteit tussen hersengebieden hierbij van belang is.



Figuur 1. De onderzochte witte stof banen: in de linkerfiguur staan de 'superior longitudinal fasciculus'(SLF) (groen) en de 'uncinate fasciculus' (UF) (rood) afgebeeld. In de rechterfiguur zijn de genu (anterieur) en het splenium (posterieur) van het corpus callosum weergegeven (blauw).

Verder werd in eerder onderzoek cognitieve achteruitgang in de genoemde domeinen gerelateerd aan een verminderde integriteit in de UF, SLF en genu en splenium van het CC. (Kennedy et al., 2009; Kiuchi et al., 2009; Nestor et al., 2008; Segura et al., 2008; Toaka et al., 2006; Turken et al., 2008).

De UF loopt van de frontale pool naar de temporale pool. Deze witte stof baan is gereconstrueerd door het plaatsen twee "AND" ROI, waarvan een coronaal en een horizontaal. Voor het reconstrueren van de SLF zijn drie "AND" ROI geplaatst. Twee daarvan zijn op coronale plakken geplaatst en een op een sagitale plak. De derde baan die is onderzocht is het CC. Het CC is gereconstrueerd door een "AND" ROI te plaatsen op de middelste sagitale plak; plak 46. Vervolgens zijn twee "SEED" ROI geplaatst op de sagitale plakken 44 en 48. Vervolgens zijn de genu en het splenium van het CC geselecteerd door middel van een automatische segmentatie methode gebaseerd op de onderverdeling van Hofer & Frahm (2006). Per baan zijn de gemiddelde FA en ADC berekend.

3. Lichamelijk onderzoek

Gedurende het lichamelijke onderzoek is op nuchtere maag bloed geprikt ter bepaling van het nuchter glucose, de HbA1c waarde en vier cholesterolwaarden. Deze cholesterolwaarden

bestaan uit het totaal cholesterol, HDL, LDL en trygliceriden. Voor het NPO is bij diabeten de snelle acute glucose waarde bepaald door middel van een vingerprik. Verder zijn het gewicht en de lengte gemeten zodat de BMI kon worden bepaald. Daarnaast is drie keer de systolische en diastolische bloeddruk gemeten en daarvan is het gemiddelde berekend. Tot slot is gevraagd naar de medische geschiedenis en het gebruik van medicijnen.

4. Statistische analyse

Groepen waren vooraf gematched op leeftijd, sekse en geschat IQ. Groepsverschillen tussen DM2 patiënten en controle participanten wat betreft de verhouding tussen mannen en vrouwen is getest met de Chi-kwadraattoets. Het verschil in leeftijd, opleidingsniveau, het geschatte IQ, de score op de MMSE en de score op de BDI-II-NL is getoetst met een Independent Samples T-test. Er zijn tests uitgevoerd die berekenen of de data per groep normaal verdeeld waren. Dit is gedaan voor de DTI parameters, de cognitieve tests en voor de data van de Alertheid taak. Daarnaast is gekeken naar Levene's test voor de homogeniteit van de variantie.

Voor het beantwoorden van de vraag of ouderen met DM2 meer schade hebben aan de neurale netwerken in het brein in vergelijking met ouderen zonder DM2, zijn 2x6 Independent Samples T-tests uitgevoerd.

Hierbij waren de FA en ADC van de drie witte stof banen de afhankelijke variabelen, en ‘groep’ (DM2 patiënten en controle participanten) de onafhankelijke variabele. Vervolgens zijn vier Independent Sample T-tests gedaan, waarbij de drie cognitieve domeinen en de gemiddelde reactietijd als afhankelijke variabelen waren meegenomen en ‘groep’ als onafhankelijke variabele. Correlaties tussen DTI parameters en cognitief functioneren zijn onderzocht aan hand van regressieanalyses binnen beide groepen. Hierbij waren de drie cognitieve domeinen en de reactietijd de afhankelijke variabelen en waren de ADC waarden per witte stof baan de onafhankelijke variabele. Leeftijd, geslacht en geschat IQ zijn hierbij als covariaten meegenomen.

Resultaten

Groepskarakteristieken

In tabel 2 zijn de karakteristieken van de participanten weergegeven. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen DM2 patiënten en controle participanten wat betreft sekse, leeftijd, opleidingsniveau en geschat IQ. Dat betekent dat de twee groepen goed gematched zijn en voor deze variabelen niet gecontroleerd hoeft te worden. Ook de gemiddelde MMSE score en de score op de BDI-II-NL zijn in beide groepen vrijwel gelijk. De DM2 patiënten hadden gemiddeld 11,1 jaar diabetes.

Tabel 2. Demografische en biomedische karakteristieken van controle participanten en DM2 patiënten.

	Controle participanten (N = 34)	DM2 patiënten (N = 35)
Sekse (man)	19 (55,9%)	20 (57,1%)
Leeftijd	71,42 (4,70)	71,06 (4,56)
Opleidingsniveau	4,4 (1,4)	4,3 (1,5)
Geschat IQ	103,9 (15,0)	101,3 (15,4)
Duur DM2	.	11,1 (9,9)
MMSE score	28,7 (1,5)	28,9 (1,2)
BDI score	5,9 (3,9)	6,1 (4,8)
Glucose	5,47 (0,61)	7,85 (1,78) ***
HbA1c	5,73 (0,44)	6,78 (0,77) ***
Systolische bloeddruk	146,56 (23,06)	146,06 (14,43)
Diastolische bloeddruk	79,74 (9,15)	79,51 (10,87)
BMI	26,07 (3,25)	28,17 (3,03) **
Totaal cholesterol	5,62 (1,12)***	3,66 (0,78)
Gebruik antihypertensie %	18 (52,9%)	29 (82,9%) **
Gebruik cholesterolverlagers %	15 (44,1%)	26 (74,3%) **

De data zijn de gemiddelden (SD) of *n* (%). **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

Diabetespatiënten hadden significant hogere glucose- en HbA1c waarden. Dit gold tevens voor de BMI. Daarentegen hadden controle participanten een significant hoger totaal cholesterol. Van de 35 DM2 patiënten gebruikten 29 (83%) participanten medicatie tegen hypertensie en 26 (74%) participanten gebruikten cholesterolverlagers.

Groepsverschillen in DTI parameters

De genu en het splenium van het CC werden bij alle participanten betrouwbaar geselecteerd. De rechter SLF en de rechter UF van participant C17 en D36 konden niet betrouwbaar worden geselecteerd en zijn daarom weggelaten uit de analyses. De ADC en FA waarden van zowel de SLF als de UF waren in beide groepen normaal verdeeld. Dit is afgeleid aan de meting van ‘skewness’ en ‘kurtosis’, welke tussen de -2 en 2 moeten liggen. Ook in de genu en het splenium

bleken de FA en ADC waarden in beide groepen normaal verdeeld te zijn, behalve de FA waarden in de genu van de DM2 patiënten. Hierbij had ‘skewness’ een waarde van -2.07 en ‘kurtosis’ een waarde van 9.25. Uit een boxplot bleek dat D38 een outlier was. Na het excluseren van deze participant waren de scores wel normaal verdeeld. De parameters van alle drie de witte stof banen voldeden aan de homogeniteit van de variantie ($p = \geq 0.05$).

DM2 patiënten hadden significant hogere ADC waarden in het splenium van de corpus callosum in vergelijking met controle participanten ((ADC (10^{-3} mm²/s) DM2: M = 1.04 SE = 0.012 Con: M = 1.00, SE = 0.012) $t(67) = -2.38$, $p = 0.020$. Ook hadden DM2 patiënten significant hogere ADC waarden in de SLF links ($p = 0.026$) en rechts ($p = 0.017$) en in de UF links ($p = 0.06$) en rechts ($p = 0.000$) (tabel 3).

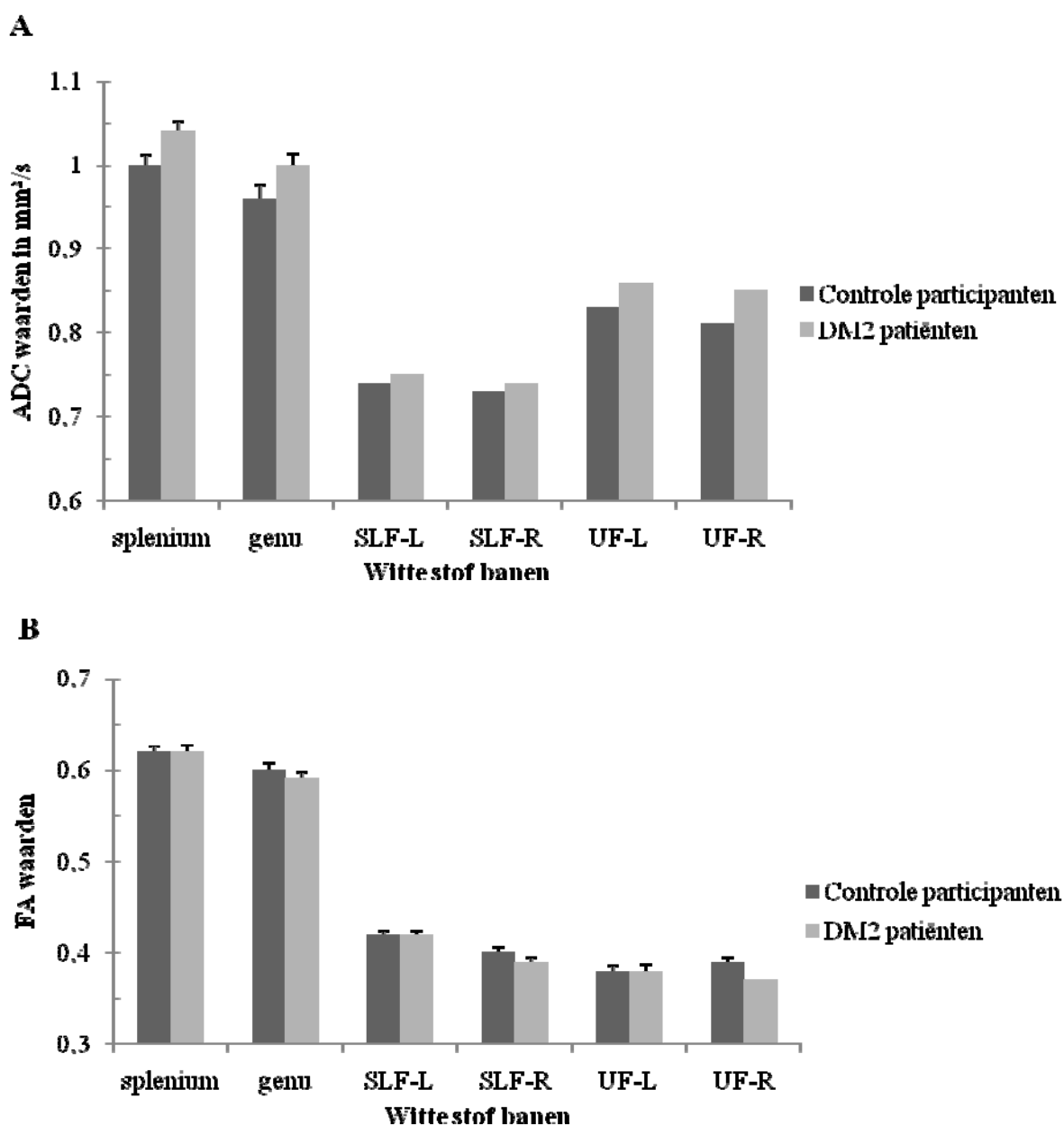
Tabel 3. DTI parameters van de witte stof banen uitgezet per groep.

Witte stof baan	Locatie	Parameter	Controle participanten	DM2 patienten	P waarden
CC	splenium	FA	0.62 ± 0.006	0.62 ± 0,007	.845
		ADC	1.00 ± 0.012	1.04 ± 0.012*	.020
	genu	FA	0.60 ± 0,008	0.59 ± 0.008	.161
		ADC	0.96 ± 0.016	1.00 ± 0.014	.136
SLF	links	FA	0.42 ± 0.004	0.42 ± 0,004	.275
		ADC	0.74 ± 0.005	0.75 ± 0.004*	.026
	rechts	FA	0.40 ± 0,005	0.39 ± 0.004	.572
		ADC	0.73 ± 0.005	0.74 ± 0.005*	.017
UF	links	FA	0.38 ± 0.006	0.38 ± 0.007	.710
		ADC	0.83 ± 0.008	0.86 ± 0.008**	.006
	rechts	FA	0.39 ± 0.005	0.37 ± 0.006 □	.069
		ADC	0.81 ± 0.008	0.85 ± 0.006***	.000

De data zijn de gemiddelden ± SE * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. □ trend $p < 0.07$ (ADC 10^{-3} mm²/s).

De FA waarden waren in de groep met DM2 patiënten naar verwachting lager dan in de groep met controle participanten. De verschillen tussen de groepen waren echter niet significant. Enkel in de rechter UF was een trend waarneembaar (DM2: $M = 0.37$,

$SE = 0.006$ Cont: $M = 0.39$, $SE = 0.005$), waarbij $p = 0.069$. Zowel de hogere ADC waarden als deze trend wijzen op een verminderde integriteit van de rechter UF bij DM2 patiënten ten opzichte van de controle participanten.



Figuur 2. DTI parameters (A; 'apparent diffusion coefficient', (ADC) 10^{-3} en B; 'fractional anisotropy', (FA) in het splenium en genu van het corpus callosum, de linker en rechter 'superior longitudinal fasciculus' (SLF) en de linker en rechter 'unicate fasciculus' (UF). De verschillen in ADC waarden waren significant in alle witte stof banen behalve in de genu. De data zijn uitgedrukt in gemiddelden \pm SE.

Cognitief functioneren: verschil tussen DM2 patiënten en controle participanten.

De data van de cognitieve domeinen waren in beide groepen normaal verdeeld; de ‘skewness’ en ‘kurtosis’ waarden lagen tussen de -2 en 2. Ook werd aan de homogeniteit van de variantie voldaan, want Levene’s test was niet significant ($p = \geq 0.05$). Tabel 4 laat de gestandaardiseerde prestatie (z-scores) op de cognitieve domeinen zien. Er was geen verschil in de

prestatie op alle drie de cognitieve domeinen tussen DM2 patiënten en controle participanten. Enkel het *Geheugen* had een negatieve samenhang met de groep DM2 patiënten. Deze samenhang was echter verre van significant, namelijk $t(65) = 0.75$, $p = 0.458$. In tabel 5 zijn de ruwe scores per test weergegeven. DM2 patiënten hadden doorgaans slechter gepresteerd, maar het verschil tussen de groepen is zeer klein.

Tabel 4. Z-scores van de cognitieve domeinen per groep

Cognitief domein	Controle participanten	DM2 patiënten
Informatieverwerkingsnelheid	.09 ± .60	.12 ± .81
Aandacht/executief functioneren	.06 ± .57	.01 ± .64
Geheugen	.09 ± .93	-.07 ± .81
Reactietijd	.15 ± 1.10	-.16 ± .87

Domeinscores zijn weergegeven als gestandaardiseerde z-scores ± SD. Bij *Reactietijd* betekent een hogere score een slechtere prestatie.

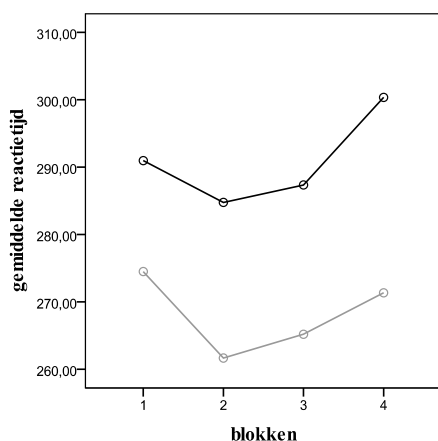
Tabel 5. De ruwe scores per test

	Reeks scores	Controle participanten	DM2 patiënten
Informatieverwerkingsnelheid			
Symbool Substitutie (aantal symbolen)	23 - 84	52.5 (11.4)	51.7 (14.9)
Trail Making Test- A (sec)	27 - 125	46.4 (9.1)	49.6 (18.3)
Stroop Kleur Woord Test I, II (sec)	33 - 257	70.9 (14.0)	81.1 (38.4)
Aandacht/executief functioneren			
Trail Making Test- B (sec)	39 - 390	95.4 (23.9)	110.9 (60.4)
Stroop Kleur Woord Test III (sec)	67 - 360	118.8 (30.1)	119.7 (50.3)
Fluency Test A + N (gem. aantal A +N)	5 - 25	11.2 (4.1)	10.5 (4.0)
Fluency Test Dieren (aantal dieren)	15 - 59	32.2 (8.6)	33.3 (8.4)
Geheugen			
15- woordentest (aantal woorden)	18 - 61	35 (9.4)	32.6 (8.4)
Herinnering 15- WT (aantal woorden)	0 - 15	6.4 (3.1)	5.8 (2.7)
Herkenning 15- WT (aantal woorden)	21 - 30	27.1 (2,5)	26.6 (2.7)

Scores zijn weergegeven als minimum – maximum en gemiddelde aantallen of seconden (SD). * $p < 0.05$. Een hogere score op de Trail Making Test-A en -B en op de Stroop Kleur Woord Test I,II en III betekent een slechtere prestatie.

Cognitief functioneren: de Alertheid taak

Per groep is gekeken naar het verloop van de *Reactietijd* (grafiek 1). Er waren vier blokken van twintig trials. Tussen blok 1 en 2 neemt de *Reactietijd* af, waarschijnlijk ten gevolge van een leereffect. Vervolgens neemt de *Reactietijd* weer toe, wat gerelateerd kan zijn aan de mate van volgehouden aandacht. Dit is het verloop dat verwacht zou worden.



Grafiek 1. Per blok is de gemiddelde *Reactietijd* weergegeven voor controle participanten (—) en diabetes patiënten (---).

De scores op de Alertheid taak waren per groep normaal verdeeld ('skewness' en 'kurtosis' liggen tussen de -2 en 2). Zowel de gemiddelde reactietijd van alle blokken, als de gemiddelde reactietijd van de blokken twee tot en met vier zijn berekend. Door het eerste blok niet mee te nemen, kan worden gecontroleerd voor het leereffect. De gemiddelden over drie en over vier blokken waren echter vrijwel gelijk (tabel 6). Leereffect heeft dus geen invloed gehad, en daarom zijn de verdere analyses met vier

blokken gedaan. Controle participanten hadden een hogere gemiddelde *Reactietijd* ($M = 290.9$, $SE = 11.9$) dan DM2 patiënten ($M = 268.2$, $SE = 7.1$). Controle participanten hadden dus slechter gepresteerd op de Alertheid taak, maar niet significant slechter; $p = 0.107$.

Tabel 6. Behaalde scores op de Alertheid taak.

	Reeks scores	Controle participanten	DM2 patiënten
Reactietijd	197.3 -	290.8	266.1
3 blokken	397.7	(71.4)	(40.7)
Reactietijd	210.8 -	290,9	268.2
4 blokken	386,3	(69.1)	(40.4)

Scores zijn weergegeven als minimum – maximum en gemiddelden (SD). * $p < 0.05$.

De relatie tussen de ADC waarden en de cognitieve prestaties binnen de groepen

Binnen de groep met DM2 patiënten was er een significante relatie gevonden tussen *Informatieverwerkingsnelheid* en de ADC in de rechter UF nadat werd gecontroleerd voor sekse, leeftijd en geschat IQ ($B = -.484$, $p = 0.002$) (tabel 6). Naarmate de ADC groter wordt met een eenheid, verminderd de *Informatieverwerkingsnelheid* met -0.484 z-score. (grafiek 2).

Verder was er een significante relatie gevonden tussen *Informatieverwerkingsnelheid* en de ADC in het splenium ($B = -0.41$, $p = 0.03$). De duur

van diabetes als covariaat beïnvloedde deze statistisch significante relaties niet.

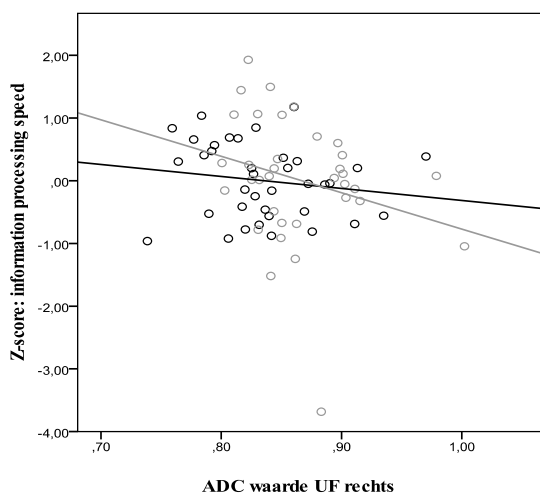
Tot slot was binnen de DM2 groep een trend waarneembaar tussen de rechter UF en het *Geheugen*. Binnen de groep met controle participanten waren er meerdere trends, namelijk tussen *Aandacht/executief*

functioneren en de SLF rechts, de UF links en de UF rechts. Er waren binnen de controlegroep echter geen significante relaties gevonden tussen cognitie en de ADC waarden van de witte stof banen. Ook tussen de *Reactietijd* en de ADC waarden was er geen significante relatie gevonden (tabel 7).

Tabel 7. Samenhang tussen de ADC waarden in de witte stof banen en het cognitief functioneren.

		Con				DM2			
		B	95% interval		P	B	95% interval		P
			laag	hoog			laag	hoog	
Verwerkings- snelheid	SLF links	-0.08	-7.89	4.87	0.63	-.12	-18.24	8.02	0.43
	SLF rechts	0.07	-5.10	7.82	0.67	-.24	-18.47	2.80	0.14
	UF Links	-0.18	-6.47	1.83	0.26	-.27	-12.66	0.66	0.75
	UF rechts	-0.06	-5.78	4.15	0.74	-.48	-21.12	-5.26	0.002*
Aandacht/EF	CC splenium	0.11	-1.97	3.88	0.51	-0.41	-10.99	-0.76	0.03*
	SLF links	-0.30	-12.52	1.23	0.104	0.15	-5.50	15.24	0.35
	SLF rechts	-0.10	-12.81	.98	0.09□	0.12	-5.21	11.53	0.45
	UF Links	-0.35	-8.79	.17	0.06□	0.06	-4.54	6.57	0.71
	UF rechts	-0.38	-9.98	-0.22	0.08□	0.05	-6.21	8.13	0.79
Geheugen	CC splenium	-0.06	-3.82	2.78	0.75	-0.21	-6.65	2.01	0.28
	SLF links	-0.10	-13.90	8.03	0.59	-0.56	-11.98	8.14	0.70
	SLF rechts	0.23	-3.83	17.44	0.20	-.17	-12.73	3.28	0.24
	UF Links	0.24	-2.24	11.89	0.17	0.00	-5.37	5.38	0.99
	UF rechts	0.12	-5.93	10.77	0.56	-0.25	-12.37	0.84	0.09□
Reactietijd	CC splenium	-0.08	-6.08	4.03	0.68	-0.25	-7.01	1.15	0.15
	SLF links	-0.05	-15,86	12,24	0.79	0.20	-6,81	20.38	0.32
	SLF rechts	-0.06	-16.55	12.02	0.75	-0,06	-12.50	9.40	0.77
	UF Links	-0.19	-13.94	4.88	0.33	0.04	-6.46	7,95	0.83
	UF rechts	-0.20	-15.34	6.21	0.39	0.10	-7,57	12,24	0.63
	CC splenium	0.12	-4.55	8.51	0.54	0.30	-2.09	9.79	0.20

De B en de p waarde van de witte stof banen is gegeven met het 95 % betrouwbaarheidsinterval bij controle participanten (con) en DM2 patiënten (DM2). * p < 0.05; ** p < 0.01; □ p = trend p < 0.10. Er is gecontroleerd voor geslacht, leeftijd en geschat IQ. (De 'apparent diffusion coefficient': ADC 10⁻³ mm²/s).



Grafiek 2. De 'apparent diffusion coefficient' (ADC 10^{-3} mm²/s) waarden in de rechter 'unicate fasciculus' (UF) afgezet tegen het domein *Informatieverwerkingsnelheid*. Naarmate de ADC groter wordt, vermindert de prestatie op het domein *Informatieverwerkingsnelheid* bij controle participanten (—) en DM2 patiënten (---).

Discussie

Het is in vele onderzoeken aangetoond dat ten gevolge van DM2 verschillende cognitieve functies verminderen, waaronder de informatieverwerkingsnelheid, het geheugen en de aandacht/executief functioneren. In deze studie is met behulp van DTI getracht meer inzicht te krijgen in de vraag of microstructurele afwijkingen in het brein van DM2 patiënten ten grondslag liggen aan die cognitieve achteruitgang. Onderzocht is of DM2 patiënten meer schade hebben aan specifieke witte stof banen in vergelijking met leeftijd- geslacht- en geschat IQ gematchte controle participanten, en of deze schade samenhangt met verminderd cognitief functioneren. Uit de resultaten is ten eerste gebleken dat ouderen met DM2 inderdaad microstructurele afwijkingen laten

zien ten opzichte van controle participanten in verschillende witte stof banen. Dit uitte zich bij DM2 patiënten in hogere ADC waarden in het splenium, in de linker en rechter SLF en de linker en rechter UF. Daarentegen bleken er geen significante groepsverschillen te zijn wat betreft de onderzochte cognitieve domeinen en de alertheid taak. Tot slot is er binnen de groep met DM2 patiënten een significante relatie gevonden tussen ADC waarden en *Informatieverwerkingsnelheid*, terwijl binnen de groep met controle participanten geen significante relaties zijn gevonden.

Tot op heden is er naast het huidige onderzoek één DTI onderzoek gedaan naar DM2 (Yau et al., 2009). Zij vonden bij DM2 patiënten lagere FA waarden in temporale en

frontale hersengebieden ten opzichte van een controlegroep, wat wil zeggen dat de witte stof integriteit in die gebieden was verminderd. De resultaten van huidig onderzoek bevestigen die verminderde integriteit en steunen de hypothese dat DM2 de hersenen op microstructureel niveau kan aantasten. Het feit dat in de huidige studie zowel in de linker- als in de rechterhersen helft significante groepsverschillen in ADC waarden zijn gevonden, maken de resultaten robuuster. Daarnaast wordt de bevinding van verminderde integriteit in het splenium bekrachtigd door resultaten van Segura et al. (2009). Zij vonden namelijk lagere FA waarden in het splenium van mensen met het metabool syndroom, wat vaak het voorstadium van diabetes is.

In de huidige studie zijn geen groepsverschillen in FA waarden gevonden. Wel waren deze waarden lager in de meeste witte stof banen van DM2 patiënten ten opzichte van de controlegroep. Een verminderde witte stof integriteit zou daarom wel eerder verwacht worden bij DM2 patiënten. Dat niet in FA waarden, maar wel in ADC waarden groepsverschillen zijn gevonden, kan gelegen zijn in het feit dat de ADC een gevoeliger maat is voor verschillende vormen van witte stof integriteit. Veranderingen in de FA worden wel geassocieerd met demyelinisatie en mate

van axonale dichtheid. Veranderingen in de ADC worden gerelateerd aan de hoeveelheid hersenvocht in de witte stof (Neil, Miller, Nukherjee & Huppi, 2002). Die hoeveelheid kan groter worden ten gevolge van vaatschade zoals microbloedingen of – infarcten. De DTI parameters zijn gevoelige maten, maar het is nog onduidelijk wat ze precies aangeven. Daarom dienen de parameters met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

In tegenstelling tot de resultaten van eerdere onderzoeken (Brands et al., 2007; Manschot et al., 2006; Van den Berg et al., 2008), hadden DM2 patiënten ten opzichte van controle participanten niet slechter gepresteerd op de cognitieve taken. Dat huidig onderzoek eerdere resultaten niet heeft kunnen repliceren, is vermoedelijk te wijten aan een relatief slecht presterende controlegroep. Dit valt op te maken uit de ruwe scores van de controle participanten (tabel 5). Een verklaring hiervoor is een mogelijke selectiebias. De controle participanten zijn via de huisarts gerekruteerd. Het is aannemelijk dat ouderen eerder bereid zijn mee te doen aan dergelijk onderzoek wanneer een partner of zichzelf vermoeden dat er sprake is van cognitieve achteruitgang. Een tweede reden waarom de controlegroep relatief slecht gepresteerd zou kunnen hebben, is gelegen in het feit dat zij een significant hoger totaal cholesterol

hadden. Dit is te verklaren doordat DM2 patiënten significant meer cholesterolverlagers gebruikten. Verhoogd cholesterol is net als DM2 een cardiovasculaire risicofactor en kan tevens resulteren in cognitieve achteruitgang (Van den Berg et al., 2008). Het is raadzaam om hiervoor in vervolgonderzoek te controleren. Tot slot is het beeld van lichte cognitieve achteruitgang dat wordt gezien bij DM2 patiënten, vergelijkbaar met het patroon van cognitieve vermindering dat wordt gezien bij veroudering. Er wordt dan ook gehypothetiseerd dat DM2 het verouderingsproces zou versnellen (Brands et al., 2007). Mechanismen die hieraan ten grondslag zouden kunnen liggen zijn microvasculaire pathologie en de toxische effecten van hyperglykemie, waaronder oxidatieve stress (Biessels et al., 2006). Wellicht speelden bij de controle participanten andere mechanismen een rol die tot een versneld verouderingsproces hebben geleid, zoals atrofie of veranderingen in hersencellen of de processen daarvan. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan opstapeling van het amyloid- β -eiwit, wat gerelateerd wordt aan Alzheimer. Verder zouden genetische aanleg, mutaties in het DNA of inflammatoire processen een rol kunnen hebben gespeeld.

Ondanks dat er geen groepsverschillen gevonden zijn wat betreft

de cognitieve, hangt binnen de groep met DM2 patiënten de *Informatieverwerkingsnelheid* samen met de ADC waarden in de rechter UF en het splenium. In andere woorden, een hogere witte stof integriteit blijkt gerelateerd te zijn aan een snellere transmissie van informatie in deze netwerken. De relatie tussen *Informatieverwerkingsnelheid* en het splenium is tevens gevonden in onderzoeken naar aan DM2 verwante ziektes, namelijk in het onderzoek naar DM1 (Kodl et al., 2008) en het metabool syndroom (Segura et al., 2009). Ook bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang (*Mild Cognitive Impairment: MCI*) en Alzheimer zijn microstructurele veranderingen geconstateerd in de UF (Tooka et al., 2006) en in het splenium (Duan et al., 2006; Lee et al., 2010; Stahl et al., 2007). Alhoewel in deze studies geen onderzoek gedaan is naar een relatie tussen deze veranderingen en specifieke cognitieve domeinen, vonden Duan et al. (2006) wel een relatie tussen de gemeten schade en een duidelijke cognitieve achteruitgang gemeten met de MMSE. Dit zijn interessante bevindingen, want DM2 is een risicofactor voor MCI en Alzheimer. Wellicht is de verminderde witte stof integriteit door DM2, een gedeeltelijke oorzaak voor ernstigere hersenziektes als MCI en Alzheimer.

Er werd gehypothetiseerd dat de Alertheid taak vanwege de registratie door

een computer, een gevoeliger maat zou zijn voor informatieverwerkingssnelheid dan de traditionele pen- en papiertaken. Het is daarom tegen de verwachting in dat er wel een relatie gevonden is tussen de ADC waarden en het domein *Informatieverwerkingssnelheid*, maar niet tussen de ADC waarden en de *Reactietijd*. Wellicht spreken ze verschillende cognitieve functies aan of is de cognitieve belasting te verschillend. Het zou bijvoorbeeld mogelijk kunnen zijn dat de Alertheid taak naast de *Reactietijd* ook de volgehouden aandacht meet. De taak is namelijk simpel en duurt relatief lang. Vervolgonderzoek is nodig om te verduidelijken wat de Alertheid taak precies meet en wat haar toepassingen in neuropsychologisch onderzoek zouden kunnen zijn.

In het eerdere DTI onderzoek naar DM2 (Yau et al., 2009) en in het onderzoek naar het metabool syndroom (Segura et al., 2008) werd gewerkt met voxel- en ROI gebaseerde analyses. De ROI gebaseerde analyse is afhankelijk van de plaatsing van de ROI en bovendien wordt maar een zeer klein deel van een witte stof baan onderzocht. De keuze van de geselecteerde witte stof en de daarmee gepaarde resultaten kunnen daarom willekeurig zijn. Ook kleven er een aantal nadelen aan de voxel-gebaseerde analyse (VBA). Bij een VBA worden de breinen van de patiëntengroep en controlegroep

geregistreerd naar een standaard brein. Hierbij is het is van belang dat spatieel overlappende voxels van verschillende personen corresponderen met dezelfde anatomische structuur. Het menselijk brein kan echter nogal verschillen, bijvoorbeeld in hersenvolume, in de grootte van het brein, maar ook in de ligging van locale structuren. VBA is dus erg gevoelig voor registratie fouten als gevolg van inter-subjectieve variabiliteit (Hecke, 2011).

Een sterk punt van de huidige studie is dat er net als in de studie naar DM1 (Kodl et al., 2008) gebruik gemaakt is van een ‘tract’-gebaseerde analyse. Per participant zijn de ROI handmatig geplaatst en de witte stof banen gesegmenteerd. Het is een arbeidsintensieve methode, maar de genoemde registratie- en segmentatie fouten die optreden bij VBA worden ermee vermeden. Anders gezegd is de neuroanatomische validiteit bij de ‘tract’-gebaseerde analyse groter (Jones, Symms, Cercignani & Howard, 2005). Een tweede voordeel van de ‘tract’-gebaseerde analyse, is dat de gemiddelde DTI waarden over een hele witte stof baan worden berekend. Daardoor wordt de standaard fout aanzienlijk kleiner en kun je kleine verschillen in DTI parameters sneller detecteren. Daartegenover staat dat zeer locale verschillen in DTI parameters in segmenten van een witte stof baan moeilijk te traceren zijn. In de huidige

studie waren er bijvoorbeeld geen groepsverschillen gevonden voor ADC waarden in het gehele corpus callosum, maar wel voor de ADC waarden in het splenium van het CC. Een tweede nadeel van de gebruikte methode in vergelijking met de (semi-) geautomatiseerde methodes is dat het segmenteren niet volledig gestandaardiseerd was en daardoor deels subjectief was.

Voor zover bekend is de huidige studie de eerste die uitgebreid neuropsychologisch onderzoek gecombineerd heeft met DTI onderzoek, en tevens een ‘tract’-gebaseerde methode bij DM2 patiënten heeft toegepast. Deze samenstelling heeft het mogelijk gemaakt dieper in te gaan op de microstructurele gevolgen van DM2 op het brein en de relatie tussen deze gevolgen en het cognitief functioneren. Een limitatie van deze studie is dat er vermoedelijk sprake is geweest van een relatief slechte controlegroep. In vervolgonderzoek is het raadzaam om gedurende het screenen op in- en exclusiecriteria bedacht te zijn op een eventuele selectiebias. Een alternatief is het rekruteren van controle participanten via familieleden of bekenden van DM2 patiënten. Een tweede limitatie is de relatief kleine steekproefgrootte. Het gevolg hiervan is een mindere statistische power voor het detecteren van significante verschillen en relaties. Gezien het aantal trends is het

aannemelijk dat er bij een grotere steekproef meer significante relaties gevonden zouden zijn. Een laatste limitatie is dat er gebruik gemaakt is van een cross-sectioneel gebaseerd design, aangezien hiermee geen causale verbanden kunnen worden gelegd.

Samenvattend, de ADC waarden in verschillende witte stof banen bleken significant te verschillen tussen de DM2 patiënten en de controle participanten. Ondanks dat er geen groepsverschillen gevonden zijn wat betreft cognitie, bleek bij DM2 patiënten verminderde microstructurele integriteit samen te hangen met een verminderde snelheid van informatieoverdracht in verschillende netwerken van het brein. Dergelijke bevindingen kunnen niet met de conventionele MRI verkregen worden. De resultaten van huidig onderzoek motiveren daarom verder DTI onderzoek bij DM2 patiënten. Hierbij kan gedacht worden aan longitudinaal onderzoek, zodat veranderingen in de microstructuur van de witte stof over een bepaald tijdsbestek gedetecteerd, en in kaart gebracht kunnen worden. De ‘tract’-gebaseerde analyse is hierbij een veelbelovende methode. In de toekomst zouden DTI parameters wellicht als biomarkers kunnen fungeren en daarmee de hersenschade in een vroeg stadium kunnen aantonen.

Referenties

- American diabetic association (2005).
Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 28, S37-S42.
- Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E. & Lustman, P.J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069–1078.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *Biomedicine*, 15, 435-455.
- Biessels, G.J., Staekenborg, S. Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5, 64–74.
- Boulton, A.J.M., Vinik, A.I., Arezzo, J.C., Bril, V., Feldman, E.L., Freeman, R., Malik, R.A., Master, R.E., Sosenko, J.M. & Ziegler, D. (2005). Diabetic neuropathies, a statement by the American Diabetic Association. *Diabetes care*, 28, 956-962.
- Brands, A.M.A., van den Berg, E., Manschot, S.M., Biessels, G.J., Kappelle, L.J., de Haan, E.H.F. & Kessels, R.P.C. (2007). A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 288-297.
- Catani, M. & Schotten, M.T. (2008). Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 19, 599–606.
- Chatziralli, I.P., Sergentanis, T.N., Keryttopoulos, P., Vatkalis, N., Agorastos, A. & Papazisis, L. (2010). Risk factors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2. *BMC Research Notes*, 3, 153.
- Cukierman, T., Gerstein, H.C. & Williamson, J.D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48, 2460 - 2469.
- Duan., Wang., H.Q., Xu, J., Lin, X., Chen, S.Q., Kang, Z. & Yao, Z.B. (2006). White matter damage of patients with alzheimer’s disease with the decreased cognitive function. *Surg Radiol Anat*, 28, 150-156.
- Hecke, W., Leemans, A., Sage, C.A., Emsell, L., Veraart, J., Sijbers, J., Sunaert, S. & Parizel, P.M. (2011). The effect of template selection on diffusion tensor voxel-based analysis results. *NeuroImage*, 55, 566-573.

- Hofer, S. & Frähm, J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 32, 989 – 994.
- Hurst, R.T. & Lee, R.W. (2003). Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Annals of Internal Medicine*, 139, 824 - 834.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D.K., Tournier, J.D., Sijbers, J., 2011. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Hum. Brain Mapp.* 32, 461-479.
- Jones, D.K. (2008). Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, 44, 936–952.
- Jones, D.K. & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging. *Methods Mol.Biol.* 711, 127- 144.
- Jones, D.K., Symms, M.R., Cercignani, M. & Howard, R.J. (2005). The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage*, 26, 516-554.
- 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.
- Kodl, C.T., Franc, D.T., Rao, J. P., Anderson, F.S., Thomas, W., Mueller., B.A., Lim, K.O. & Seaquist, E.R. (2008). Diffusion Tensor Imaging Identifies Deficits in White Matter Microstructure in Subjects With Type 1 Diabetes That Correlate With Reduced Neurocognitive Function. *Diabetes*, 57, 3083- 3089.
- Kiuchi, K., Morikawa, M., Taoka, T., Nagashima, T., Yamauchi, T., Makinodan, M., Norimoto, K., Hashimoto, K., Kosaka, J., Inoue, Y., Inoue, M., Kichikawa, K. & Kishimoto, T. (2009). Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: A diffusion tensor tractography study. *Brain research*, 1287, 184 – 191.
- Lee, D.Y., Fletcher, E., Martinez, O., Zozulya, N., Kim, J., Tran, J., Buonocore, M., Carmichael, O. & DeCarli, C. (2010). Vascular and degenerative processes differentially affect regional interhemispheric connections in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Stroke*, 41, 1791-1797.

- Leemans, A., Jones, D.K., 2009. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine* 61, 1336-1349.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4thed.). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Manschot, S. M., Brands, A.M.A., van der Grond, J., Kessels, R.P.C., Algra, A., Kappelle, L. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 55, 1106-1113.
- Neil, J., Miller, J., Nukherjee, P. & Huppi, P.S. (2002). Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain – a technical review. *Biomedicine*, 15,543 -552.
- Nelson, P.T., Smith, C.D., Abner, E.A., Schmitt, F.A., Scheff, S.W., Davis, G.J., Keller, J.N., Jicha, G.A., Davis, D., Wang-Xia, W., Hartman, A., Katz, D.G. & Markesbery, W.R. (2009). Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1792, 454 – 469.
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Niznikiewicz, M. Gurrera, R.J., McCarley, R.W. & Shenton, M.E. (2008). Neuropsychological disturbance in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study.
- Reske-Nielsen, E., Lundbaek, K. & Rafaelsen, O.J. (1965). Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 1, 233-241.
- Segura, B., Jurado., M.A., Freixenet., N, Bargalló, N., Junque, C. & Arboix, A. (2009). White matter fractional anisotropy is related to processing speed in metabolic syndrome patients: a case-control study. *BMC Neurology*, 10, 64
- Stewart, L. & Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic medicine*, 16, 93 – 112.
- Stahl, R., Dietrich, O., Teipel, S.J., Hampel, H., Reiser, M.F. & Schoenberg, S.O. (2007). White matter damage in alzheimer disease and mild cognitive impairment: Assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology*, 243, 483-492.
- Toaka, T., Iwasaki, S., Sakamoto, M., Nakagawa, H., Fukusumi, A., Myochin, K., Hirohashi, S., Hoshida, T. & Kichikawa, K. (2006). Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem

- in alzheimer disease: Evaluation of the “tract of interest” by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology*, 27, 1040-45.
- Turken, A.U., Whitfield-gabrieli, S., Bammer, R., Baldo, J.V., Dronkers, N.F. & Gabrieli, J.D.E. (2008). Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: Convergent evidence from normal variation and lesion studies. *NeuroImage*, 42, 1032-1044.
- Van den Berg, E., Kloppenborg, R.P., Kessel, R.P.C., Kapelle, L. J. & Biessels, G.J. (2008). Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity; a systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* 1792, 470– 481.
- Van Norden, A.G.W., De laet, K.F., Van Dijk, E.J., Van Uden, I.W.M., Van Oudheusden, L.J.B., Gons, R.A.R., Norris, D.G., Zwiers, M.P. & De Leeuw, F.E. (2011). Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 04-008.
- Verhage, F. (1964). Intelligentie en leeftijd: Onderzoek bij Nederlanders van twaalf tot zevenenzeventig jaar. Proefschrift. Assen: Van Gorcum.
- Vernooij, M.W., Arfan Ikram, M., Vrooman, H.A., Wielopolski, P.A., Krestin, G.P., Hofman, A., Niessen, W.J., Van der Lugt, A. & Breteler, M.M.B. (2009). White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch gen psychiatry*, 66, 545 – 553.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. & King, H. (2004). Global pervalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.
- Xu, Q., Zhou, Y., Li, Y.S., Cao, W.W., Lin, Y., Pan, Y.M. & Chen, S.D. (2010). Diffusion tensor imaging changes correlate with cognition better than conventional MRI findings in patients with subcortical ischemic vascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 30, 317- 326.
- Yau, P.L., Javier, D., Tsui, W., Sweat, V., Bruehl, H., Borod, J.B. & Convit, A. (2009). Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174, 223-230.