

Cognitieve veroudering en veranderingen in de structuur en functie van de hersenen: een nieuw perspectief

SAARTJE BURGMANS, JELLE JOLLES EN HARRY UYLINGS

Het klassieke beeld van veroudering is dat het aantal zenuwcellen in de hersenschors tot de helft afneemt en dat de zenuwceluitlopers van de overgebleven zenuwcellen grotendeels wegvallen startend vanaf ongeveer het zestigste levensjaar. In de laatste decennia is met behulp van histologisch onderzoek echter aangetoond dat het aantal zenuwcellen in de menselijke hersenschors slechts in geringe mate afneemt en dat de zenuwceluitlopers grotendeels intact blijven. Ook recent imaging (hersenscan)-onderzoek laat zien dat het beeld nu wijzigt ten aanzien van veranderingen in de hersenen bij veroudering: de afname van de hersenstructuren blijkt bij normale veroudering veel minder dan aanvankelijk werd gedacht. Dit artikel beschrijft nieuwe inzichten en klinische implicaties voortkomend uit onderzoek naar het oudere brein. Het geeft een overzicht van veranderingen in de structuur en functie van de hersenen en de samenhang met cognitieve veroudering.

We worden allemaal ouder en onze hersenen verouderen met ons mee. De meeste mensen merken dit vooral omdat het moeilijker is dingen te onthouden, maar het ouder worden gaat samen met de achteruitgang van bijna alle cognitieve functies. Niet alleen geheugenprocessen gaan achteruit,

Mw. dr. S. Burgmans, neuropsychologe, Cap. groep Psychiatrie & Neuropsychologie, Universiteit Maastricht, s.burgmans@np.unimaas.nl; prof. dr. J. Jolles, AZIRE Research Instituut, VU, Amsterdam; prof. dr. H.B.M. Uylings, Afd. Anatomie & Neurowetenschappen, VUmc, Amsterdam; Cap. Groep Psychiatrie & Neuropsychologie, Universiteit Maastricht.

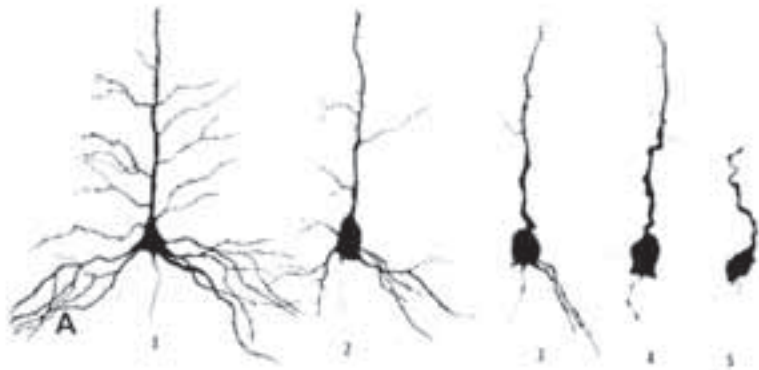
ook het denken wordt trager, de aandacht en waarnemingsfuncties verminderen en het wordt steeds moeilijker om verschillende dingen tegelijk te doen. Dit geldt vooral als er sprake is van tijdsdruk. Deze achteruitgang verloopt echter niet voor iedereen op dezelfde manier. Er zijn mensen die op hoge leeftijd nog mentaal 'scherp' zijn, die nog nauwelijks aan cognitieve vaardigheden hebben ingeboet en die op hun zeventigste nog aan een nieuwe studie beginnen. Er zijn echter ook mensen die zich op hun zestigste al oud voelen, die ervaren dat ze in vele opzichten sterk achteruit

gegaan zijn sinds hun vroege volwassenheid en die zich niet meer in staat achten volledig deel te nemen aan de snelle maatschappij. Recent wetenschappelijk onderzoek laat zien dat de bovengenoemde veranderingen in het cognitief functioneren samengaan met veranderingen die optreden in de structuur en functie van de hersenen.

Veranderingen in de structuur van de hersenen

Histologisch onderzoek

Nog in de zeventiger jaren van de vorige eeuw was het beeld van veroudering nogal aangrijpend: het aantal zenuwcellen in de menselijke hersenschors neemt tot de helft af en de zenuwceluitlopers van de overgebleven zenuwcellen in de hersenschors vallen grotendeels weg, startend vanaf ongeveer 60 jaar (figuur 1). Dat dit beeld veel te negatief is, ervaren we als we zien hoe goed 80-90 jaar oude mensen kunnen functioneren (figuur 2). In de laatste decennia is aangetoond dat het aantal zenuwcellen in de grote hersenschors slechts in geringe mate afneemt tussen de 20 en 90 jaar en dat de zenuwceluitlopers grotendeels intact blijven (figuur 3). Ze worden alleen in beperkte delen van de hersenen wat kleiner tussen de 50 en 93 jaar (Uylings & De Brabander, 2002). Deze microscopische bevin-

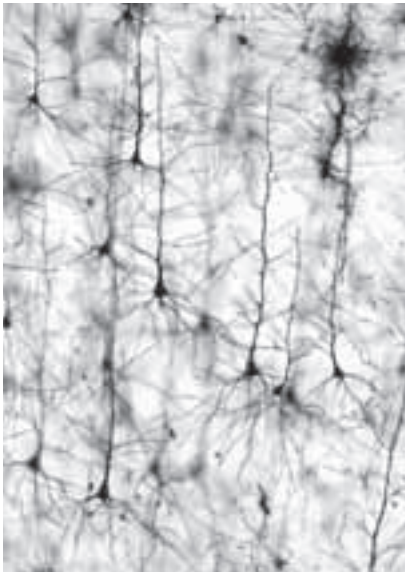


Figuur 1 Het klassieke beeld van veroudering: het aantal zenuwcellen in de hersenschors neemt tot de helft af en de zenuwceluitlopers van de overgebleven zenuwcellen vallen grotendeels weg startend vanaf ongeveer 60 jaar (bron: Scheibel et al., 1975)

dingen zijn gebaseerd op histologisch onderzoek van overleden personen en is daarom noodzakelijkerwijs beperkt tot onderzoek van een relatief kleine groep, waarvan alleen de 'eindsituatie' te bestuderen is. **Imaging**techniek maakt hersenonderzoek bij levende mensen mogelijk en biedt gelegenheid om mensen in een vervolgonderzoek opnieuw te bestuderen.

Volumeafname in de hersenen

Als we met behulp van structureel



Figuur 3 Deze foto, gemaakt van een Golgipreparaat van een 93 jaar oude frontale hersenschors, laat zien dat zenuwceluitlopers in oude breinen nog grotendeels intact zijn (bron: Uylings & De Brabander, 2002).

MRI-onderzoek verschillende leeftijdsgroepen vergelijken, is duidelijk te zien dat de hersenen geleidelijk kleiner worden naarmate ze ouder worden: ze krimpen. De mate van krimp is echter niet gelijk in alle hersengebieden (zie Raz, 2005 voor een overzicht). Een van de gebieden die het sterkst in volume afneemt is de prefrontale cortex (figuur 4).

Dit grote stuk hersenschors is onderdeel van de frontaalkwab aan de voorkant van het brein. De prefrontale cortex bestaat zelf weer uit ruim tien kleinere structuren die ieder een eigen rol en functie hebben in ons complexe cognitieve functioneren. In grote lijnen houdt de prefrontale cortex zich bezig met planmatig handelen, met het vooruitzien en evalueren van het eigen gedrag, en met gedrag in een sociale context. Zo is het gebied betrokken bij complexe cognitieve functies zoals het organiseren en plannen, het afronden van een handeling en het starten van een nieuwe andere handeling, bij cognitieve flexibiliteit en bij het evalueren van zinvolle of minder zinvolle activiteiten. De prefrontale cortex zorgt dat we aandacht hebben, effectief leren, goede strategieën gebruiken en dat we ons in gezelschap adequaat gedragen. De volumeafname in de prefrontale cortex begint al vroeg, al bij jong volwassenen, en verloopt



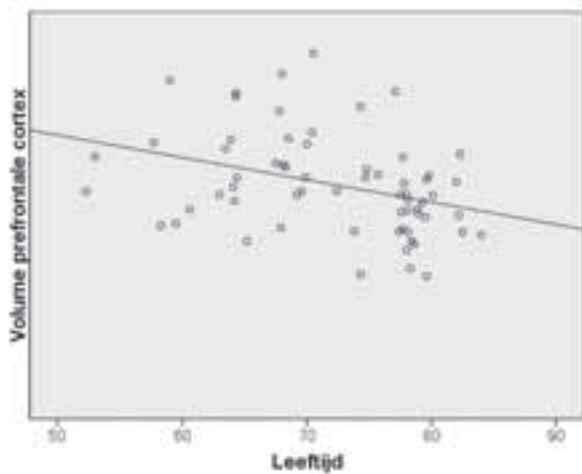
Figuur 2 Mensen kunnen op hoge leeftijd nog prima functioneren (bron: Uylings & De Brabander, 2002).

langzaam en in een gelijkmatig tempo.

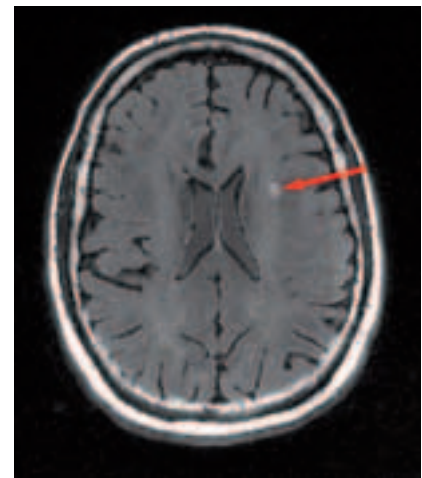
Een ander hersengebied dat – in vergelijking met andere hersendelen een relatief grote krimp laat zien, is de mediale temporaalkwab. Deze structuur bevindt zich meer aan de binnenkant en onderin de hersenen. Ook de mediale temporaalkwab bestaat uit meerdere kleinere deelstructuren, waarvan de hippocampus en de parahippocampale gyrus het meest bekend zijn. Deze gebieden zijn cruciaal bij het opslaan van nieuwe informatie in het geheugen. Omdat veel ouderen klachten hebben over vergeetachtigheid worden met name deze twee gebieden veel gebruikt in het onderzoek naar veroudering. De volumeafname in de hippocampus en parahippocampale gyrus begint pas op latere leeftijd – laat in de middelbare leeftijd – en gaat steeds sneller naarmate men ouder wordt. De volumeafname ervan lijkt dus anders te verlopen dan die van de prefrontale cortex.

Gezond of pathologisch?

Een belangrijke vraag die veel onderzoekers zich stellen is: wanneer is



Figuur 4 Het volume van de prefrontale cortex krimpt langzaam naarmate mensen ouder worden; elk datapunt staat voor een proefpersoon (bron: Maastricht *Aging Study*, MAAS).



Figuur 5 Wittestofafwijking (bron: *School for Mental Health & Neuroscience*).

hersenkrimp normaal en wanneer is hij pathologisch? Tot voor kort werd aangenomen dat volumeafname in de prefrontale cortex meer past bij gezonde veroudering en dat volumeafname in de mediale temporaalkwab meer past bij een pathologisch proces zoals dementie. Recent onderzoek laat echter zien dat ook krimp in de prefrontale cortex sterk samenhangt met dementie (Burgmans, Van Boxtel, Smeets et al., 2009). Maar als volumeafname in al deze gebieden samenhangt met een pathologisch proces, wat gebeurt er dan in het gezonde brein? Vooral nog wordt aangenomen dat ook in het gezonde brein een forse krimp plaatsvindt, hoewel in mindere mate dan bij dementie. Recent onderzoek werpt echter een interessant nieuw licht op de zaak.

In de Maastricht *Aging Study* (MAAS) (Burgmans, Van Boxtel, Vuurman et al., 2009) werd een gezonde groep ouderen gevolgd over een periode van een aantal jaren. Aan het begin van deze periode werd een MRI-scan gemaakt. Vervolgens werd het cognitieve beloop over de tijd in kaart gebracht voor alle proefpersonen. Als de hele groep samen werd bekeken, was er een duidelijk leeftijds-

seffect te zien op hersenvolume. Dat wil zeggen: oudere mensen hadden kleinere hersenen dan jongere mensen. Echter, als alleen de cognitief gezonde mensen werden bekeken (dat wil zeggen mensen die geen extreem snelle cognitieve achteruitgang of dementie kregen binnen enkele jaren nadat de MRI scan was gemaakt), was er geen significant leeftijdeffect meer te zien. Dus het lijkt erop dat de mensen met een verdacht cognitief profiel of met preklinische dementie het leeftijdeffect kunnen verklaren in een groep ouderen die op het eerste gezicht gezond lijken. Omdat de meeste studies naar gezonde veroudering de proefpersonen niet over een langere periode hebben gevolgd, is het dus mogelijk dat in de groep 'gezonde' proefpersonen mensen zaten met preklinische cognitieve pathologie. Daarom denken wij dat volumeafname bij gezonde veroudering wordt overschat. Het is dus waarschijnlijk dat ons brein helemaal niet zoveel krimpt als algemeen wordt aangenomen, mits we gezond blijven.

Kleine beschadigingen in het hersenweefsel

Behalve veranderingen in het volume

van de hersenen kunnen MRI-scans ook beschadigingen van hersenweefsel aan het licht brengen. Ook bij de 'normale' veroudering is vaak sprake van kleine, heel subtiele beschadigingen. Die zijn soms al te zien bij mensen van middelbare leeftijd die helemaal geen cognitieve problemen hebben. Een voorbeeld daarvan zijn beschadigingen aan de witte stof in het binnenste deel van de hersenen, daar waar de verbindingen tussen hersencellen lopen. Uit MRI-onderzoek in onder andere Rotterdam en Maastricht blijkt dat de verbindingen binnenin het brein steeds meer schade oplopen naarmate mensen ouder worden (Burgmans et al., 2010; Vernooij et al., 2008). In de witte stof van het brein van veel ouderen zijn heldere vlekjes te zien, de 'wittestofafwijkingen' (figuur 5). De meeste mensen die de vijftig zijn gepasseerd, hebben wel een paar van deze afwijkingen. Ze worden waarschijnlijk veroorzaakt door kleine beschadigingen in het bloedvatstelsel en worden dan ook vaker waargenomen bij ouderen met een hoge bloeddruk. Deze beschadigingen kunnen de communicatie tussen hersencellen verstoren. Er

zijn dan ook verbanden gevonden tussen deze wittestofafwijkingen en verminderde cognitieve functies zoals een vertraagde informatieverwerking (Vernooij et al., 2009).

Veranderingen in hersenactiviteit

Meer of minder activiteit?

Bij het ouder worden ontstaan ook veranderingen in **het functioneren** van de hersenen. Die kunnen worden vastgesteld door te kijken naar de veranderingen in hersenactiviteit op diverse plaatsen in de hersenen. Hiervoor worden **functionele MRI-scans** gebruikt. De verwachting was dat de hersenen van gezonde ouderen **minder** actief zouden zijn. Dat leek logisch omdat bij ouderen veel (niet

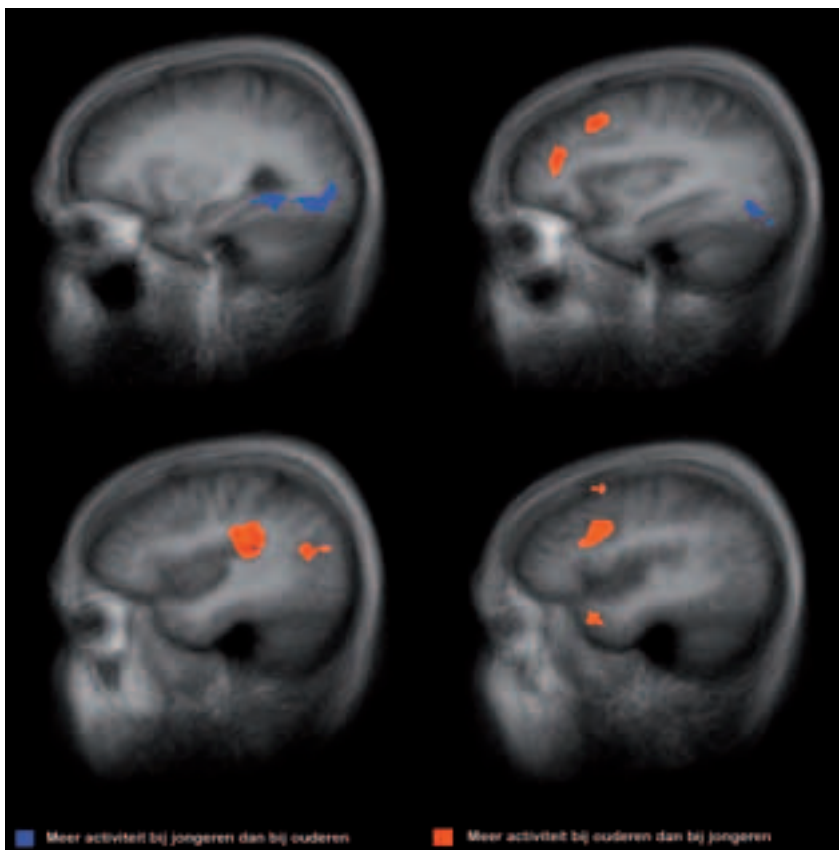
alle) cognitieve functies minder goed functioneren. Veel onderzoek van de laatste vijf jaar wijst echter op iets anders. Ouderen gaan hun hersenen niet minder gebruiken, maar op een andere manier. Soms betekent dat juist **meer** activiteit. Uit verschillende recente onderzoeken (zie Grady, 2008 voor een overzicht) blijkt dat ouderen een minder actieve hippocampus hebben – het ‘geheugencentrum’ van onze hersenen. Tegelijk is er een toename van activiteit in de prefrontale schors en in de pariëtale schors (figuur 6). De pariëtale schors ligt in de achter- en bovenzijde van de hersenen en is betrokken bij de integratie van diverse processen en functies die door weer andere delen van de hersenen worden verzorgd. De prefrontale cortex en de

pariëtale schors zorgen er als het ware voor dat hersendelen worden ingeschakeld in complexe functies.

Compensatie?

Dergelijke bevindingen zouden erop kunnen duiden dat de gespecialiseerde centra aan de voorkant en de achterkant van het brein andere centra inschakelen en zo kunnen compenseren voor het feit dat de hippocampus zijn werk niet helemaal goed meer kan uitvoeren (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Oudere mensen kunnen zo even goed presteren op geheugentaken als jongeren. Er kunnen dus al veranderingen in de hersenen gaande zijn zonder dat we daar in het dagelijks leven iets van merken. Dankzij MRI zien we subtiele veranderingen in de hersenen die pas jaren later te meten zijn met behulp van cognitieve testen.

Een ander voorbeeld van veranderingen in hersenactiviteit die mogelijk een uiting zijn van een soort compensatiemechanisme, is een verschil in het gebruik van beide hersenhelften tussen ouderen en jongeren. Jongeren blijken vaak een sterk gelokaliseerd gebied in één hersenhelft te activeren, terwijl bij ouderen meer verspreide activiteit die zich over beide hersenhelften uitstrekt, is te zien. Dit zou kunnen betekenen dat ouderen meer hersengebieden moeten aanspreken om tot dezelfde prestatie te komen. De ene hersenhelft zou dus compenseren voor achteruitgang van de andere hersenhelft. Maar er zijn ook andere verklaringen mogelijk dan compensatiemechanismen in het oudere brein (Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). Misschien gaat het slechts om ‘ruis’-activiteit: dat ouderen minder goed in staat zijn om activiteit te onderdrukken in de hersengebieden die voor een geheugentaak niet belangrijk zijn. In dat geval activeren ze een groot aantal gebieden in het brein zonder dat het nut heeft.



Figuur 6 Hersenactiviteit verandert bij het ouder worden. Sommige hersengebieden gaan meer activiteit vertonen, terwijl bij andere gebieden de activiteit vermindert. Deze MRI-beelden laten het verschil in hersenactiviteit zien tussen ouderen van 60 jaar en jongeren van 20 jaar (bron: *School for Mental Health & Neuroscience*).

Klinische implicaties

In het onderzoek naar cognitieve veroudering nemen de beeldvormende technieken een steeds belangrijker plaats in. Vanzelfsprekend zijn ze van eminent belang voor gebruik bij de diagnostiek van hersenziekten die veel voorkomen bij het ouder worden, zoals de ziekte van Parkinson, herseninfarcten, de ziekte van Alzheimer en neuropsychiatrische aandoeningen rond bijvoorbeeld depressie en angst. In dat kader worden hersenscantechnieken in toenemende mate ingezet bij ouderen met klachten zonder een formele medische diagnose. Een belangrijke doelgroep is die van mensen die zich mogelijk in de voorfase bevinden van Alzheimer, de zogenaamde *Mild Cognitive Impairment* (MCI). In dat kader is er de afgelopen jaren een toenemende trend om ook relatief gezonde mensen aan hersenscanning te onderwerpen en te blijven volgen in verder onderzoek. Dit is momenteel voornamelijk structurele MRI.

Functionele MRI wordt momenteel nog niet veel toegepast in de kliniek, maar er zit een aantal veelbelovende implicaties in de pijnlijn. Een voorbeeld is de zogenaamde *resting state* fMRI (Van Dijk, 2008). Als mensen in rust zijn en geen taak uitvoeren, zijn hun hersenen toch heel actief. Activiteit in rust kan worden gemeten met *resting state* fMRI. Er zijn aanwijzingen dat deze hersenactiviteit anders is bij dementie. Verschillen tussen gezonde mensen en patiënten met dementie zouden zelfs al in een heel vroeg stadium van de ziekte zichtbaar zijn (Bai et al., 2009). Dus wellicht zou deze techniek de vroegdiagnostiek van dementie kunnen verbeteren. Een ander voorbeeld van een mogelijke toepassing is het meten van 'voorna'-effecten. Het meten van de invloed van een medicament of de invloed van een cognitieve training. Of het meten van de effecten van verandering van leefstijl, *use it or lose it*, 'brainjoggen', en betere voeding.

Slotopmerkingen

Met behulp van hersenscantechnieken kan veel inzicht worden verworven in de vele verschillende taken van de vele tientallen structuren en structuurtjes waaruit de hersenen op macroschaal zijn opgebouwd. Tegelijk gaat het om verdiepend inzicht in 'functie', waarbij hersenactiviteit een afspiegeling is van een of meerdere cognitieve processen. Het moderne scanningsonderzoek levert in die zin een unieke plek op voor uitwisseling en wederzijdse bevruchting tussen een aantal verschillende hersendisiplines: neurologie, neuroradiologie, natuurkunde, neuropsychologie, cognitieve psychologie en andere. Deze combinatie maakt ons als wetenschappers optimistisch over de in de nabije toekomst nog beschikbaar te komen inzichten en over in de praktijk vertaaltbare toepassingen.

Literatuur

- Bai, F., Watson, D.R., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y. & Zhang, Z. (2009). Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment. *Brain Research*, 2, 167-174.
- Burgmans, S., Boxtel, M.P. van, Gronenschild, E.H., Vuurman, E.F., Hofman, P., Uylings, H.B., et al. (2010). Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage*, 49, 3, 2083-2093.
- Burgmans, S., Boxtel, M.P. van, Smeets, F., Vuurman, E.F., Gronenschild, E.H., Verhey, F. R., et al. (2009). Prefrontal cortex atrophy predicts dementia over a six-year period. *Neurobiology of Aging*, 30, 9, 1413-1419.
- Burgmans, S., Boxtel, M.P. van, Vuurman, E.F., Smeets, F., Gronenschild, E.H., Uylings, H.B., et al. (2009). The prevalence of cortical gray matter atrophy may be overestimated in the healthy aging brain. *Neuropsychology*, 23, 5, 541-550.
- Dijk van, K.R.A. (2008). Activiteit in het brein als men gevraagd wordt niets te doen. *Neuropraxis*, 12, 3, 86-91.
- Grady, C.L. (2008). Cognitive Neuroscience of Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 127-144.
- Park, D.C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196.
- Raz, N. (2005). The aging brain observed in vivo: Differential changes and their modifiers. In R. Cabeza, L. Nyberg & D.C. Park (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging* (pp. 17-55). New York: Oxford University Press.
- Reuter-Lorenz, P.A. & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 2, 245-251.
- Scheibel, M.E., Lindsay, R.D., Tomiyasu, U. & Scheibel, A.B. (1975). Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Experimental Neurology*, 47, 3, 392-403.
- Uylings, H.B.M. & de Brabander, J.M. (2002). Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 49, 3, 268-276.
- Vernooij, M.W., Groot, M. de, Lugt, A. van der, Ikram, M.A., Krestin, G.P., Hofman, A., et al. (2008). White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *Neuroimage*, 43, 3, 470-477.
- Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Vrooman, H.A., Wielopolski, P.A., Krestin, G.P., Hofman, A., et al. (2009). White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Archives of General Psychiatry*, 66, 5, 545-553.