Cognitieve disfunctie na adjuvante chemotherapie

Een literatuurstudie naar de oorzaken van cognitieve stoornissen na behandeling met adjuvante chemotherapie

Sanne Braas
Studentnummer: 9990348
Universiteit van Amsterdam
Augustus 2005

Begeleiding: Prof. dr. FSAM van Dam
dr. SB Schagen
dr. B Bermond

Voorwoord

Deze literatuurstudie naar de cognitieve effecten van behandeling met chemotherapie vormt een perfecte overlap tussen mijn twee studies psychologie en geneeskunde. Ik heb deze scriptie geschreven onder begeleiding van Frits van Dam en Sanne Schagen, verbonden aan het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/ Nederlands Kankerinstituut Amsterdam. Het onderwerp van deze scriptie, tezamen met de mogelijkheid tot samenwerking met het Nederlands Kanker Instituut, hebben mij zeer enthousiast gemaakt tot het schrijven van deze bachelor's thesis als laatste onderdeel van mijn psychologie studie. Voor de goede begeleiding, flexibele instelling en prettige samenwerking wil ik Sanne en Frits dan ook hartelijk bedanken. Tevens wil ik psycholoog Bob Bermond en neuroloog Willem Boogerd hartelijk danken voor het kritisch doorlezen van deze scriptie en hun nuttige adviezen.

Samenvatting

Cognitieve bijwerkingen na adjuvante chemotherapie is een probleem dat de laatste jaren steeds meer onder de aandacht is gekomen. Een subgroep van overlevenden van kanker scoort hierbij, één à twee jaar na staken van de therapie, significant slechter op neuropsychologische testen dan een controlegroep. Deze problemen zijn echter niet toe te schrijven aan stress, vermoeidheid, depressie of angst.

Door onderzoekers worden verschillende hypothesen genoemd die deze cognitieve problemen zouden kunnen verklaren. De eerste hypothese is dat adjuvante chemotherapie neurotoxische effecten heeft op de hersenen. De tweede hypothese stelt de beschadigende werking van chemotherapie op de vaten in de hersenen verantwoordelijk voor het ontstaan van cognitieve problemen. Door verminderde hersendoorbloeding zullen de hersenen op suboptimaal niveau kunnen presteren, waardoor cognitieve problemen ontstaan. Andere hypothesen noemen meer indirecte effecten zoals de rol van een ontstekingscomponent, neurotransmitterspiegels en de rol van hormonen bij het ontstaan van cognitieve problemen. In deze scriptie worden voornamelijk de directe hypothesen (hypothese 1 en 2) besproken. Met behulp van resultaten van klinisch, neuro-chemisch en beeldvormend onderzoek worden de onderliggende mechanismen van het effect van chemotherapie op de hersenen behandeld. Neurocognitieve afwijkingen worden zowel op de korte als lange termijn beschreven en tevens zullen de effecten van radiotherapie op cognitie worden besproken. In het kort zullen de indirecte hypothesen aan bod komen.

Concluderend kan gezegd worden dat uit de literatuur geen argumenten naar voren komen die sterk voor één hypothese pleiten bij het verklaren van cognitieve disfunctie op de langere termijn na behandeling met chemotherapie. Verschillende factoren, zowel directe hersenschade als vasculaire schade, of een combinatie van beide, kunnen een rol spelen in het ontwikkelen van cognitieve problemen. Tevens zouden ook andere factoren zoals interindividuele verschillen van invloed kunnen zijn. In de toekomst zal meer onderzoek moeten plaatsvinden naar de rol van deze factoren op het ontwikkelen van cognitieve problemen en de effecten van chemotherapie op de lange termijn.

Inhoudsopgave

VOORWOORD **2**

SAMENVATTING **3**

INLEIDING **5**

1. CHEMOTHERAPIE EN COGNITIE: EEN MULTIFACTORIEEL MODEL **8**

1.1 DE BLOED-HERSENBARRIÈRE 8

2. NEUROTOXISCHE EFFECTEN VAN CHEMOTHERAPIE **11**

2.1 CYTOSTATICA EN COGNITIE 11
2.2 CYTOSTATICA EN DIRECTE HERSENSCHADE 14
2.2.1 Methotrexaat *15*
2.3 RADIOTHERAPIE EN COGNITIE 16
2.3.1 Radiotherapie en directe hersenschade *17*
2.3.2 Vroege complicaties radiotherapie *18*
2.3.3 Late complicaties radiotherapie *19*

3. MICROVASCULAIRE EFFECTEN VAN CHEMOTHERAPIE **22**

3.1 CHEMOTHERAPIE EN VASCULAIRE SCHADE 22
3.2 CHEMOTHERAPIE EN DEMENTIE 22
3.3 RADIOTHERAPIE EN VASCULAIRE SCHADE 24
3.4 COMBINATIETHERAPIE EN DE BHB 24

4. AANVULLENDE HYPOTHESEN EN BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN **26**

4. 1 SCHADE DOOR ONTSTEKINGSMECHANISMEN 26
4.2 SCHADE DOOR NEUROTRANSMITTERS 27
4.3 PREVENTIEVE WERKING EPO 27
4.4 INTERINDIVIDUELE VERSCHILLEN EN COGNITIEVE PROBLEMEN 29

5. CONCLUSIE **31**

LITERATUUR **34**

APPENDIX **38**

Inleiding

Cognitieve bijwerkingen na adjuvante chemotherapie bij kanker is een probleem dat de laatste jaren onder overlevenden en hun behandelaars steeds meer onder de aandacht is gekomen. Een groeiend aantal studies ondersteunen de observatie dat adjuvante chemotherapie tot langdurige cognitieve veranderingen kan leiden bij tenminste een subgroep van de overlevenden (Ahles et al., 2002). Recente studies tonen aan dat patiënten die behandeld zijn met een hoge dosis chemotherapie één à twee jaar na het staken van de therapie significant slechter scoren op neuropsychologische testen dan een controlegroep. Deze veranderingen zijn niet toe te schrijven aan de stress, vermoeidheid, depressie of angst die kunnen optreden na een 'life event' zoals kanker. De cognitieve problemen die gevonden worden geven een diffuus beeld en bevatten verschillende domeinen van cognitief functioneren, zoals verbaal en visueel geheugen, attentie en concentratie, en uitvoerende taken (Schagen et al., 2002).

Over de mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitieve problemen na chemotherapie is nog weinig bekend. Neurotoxiciteit wordt gerapporteerd bij zowel hoge- als standaard dosis chemotherapie, en betreft zowel het centrale zenuwstelsel als de perifere zenuwen (Keime-Guilbert et al.,1998). Hoewel aanvankelijk werd gedacht dat anti-neoplastische middelen nauwelijks de bloed-hersenbarriere kunnen passeren, tonen recente studies hogere concentraties anti-neoplastische middelen in hersenvocht en weefsel dan aanvankelijk aangenomen werd (Troy et al., 2000). Hoewel de specifieke pathofysiologische mechanismen die leiden tot cognitieve problemen nog niet goed begrepen worden, zijn er over het algemeen twee hypothesen te onderscheiden die de directe mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van cognitieve problemen na chemotherapie zouden kunnen verklaren. De eerste hypothese gaat uit van het directe neurotoxische effect van chemotherapie op het hersenparenchym. Cytostatica zouden schade kunnen toebrengen zenuwcellen waardoor de signaaloverdracht verstoord wordt, zich uitend in cognitieve problemen (Frytak et al., 1985) (Hoofdstuk 2). Een tweede hypothese gaat ervan uit dat een vasculaire component mogelijk een rol speelt in het ontstaan van cognitieve problemen. Microvasculaire beschadiging door cytostatica kan leiden tot obstructie van kleine of middelgrote vaten, spontane trombose, ischemie/infarcering en tenslotte necrose (Ahles et al. 2001) (Hoofdstuk 3).
Tevens zijn er nog een aantal andere hypothesen die verband houden met één of beide van bovenstaande hypothesen. Zo zou een ontstekingsreactie, die secundaire ontstaat na behandeling met chemotherapie, mogelijk een rol kunnen spelen in het ontstaan van

cognitieve problemen. Een immunologische reactie van het lichaam, in reactie op lichaamsvreemde/toxische cytostatica zou een ontstekingsreactie in gang kunnen zetten dat vervolgens schade kan berokkenen aan het hersenweefsel. Tevens kunnen veranderingen in neurotransmitterniveaus en metabolieten, al dan niet in combinatie met een of meer van de genoemde hypothesen, een bijdrage leveren aan neurotoxische schade (McAllister et al., 2004).

Naast bovengenoemde hypothesen over directe neurocognitieve effecten van chemotherapie, bestaan er ook hypothesen waarin de indirecte effecten van chemotherapie op cognitie worden belicht. Een voorbeeld hiervan is de rol van hormonen. Bekend is dat chemotherapie een vervroegde menopauze kan induceren. Gedacht wordt dat de met menopauze gepaard gaande verlaagde oestrogeenspiegels een negatief effect kunnen hebben op cognitief functioneren (Erlanger et al.,1999). Ook neveneffecten van chemotherapie zoals anemie kunnen van invloed zijn op cognitie (Jacobsen et al.,2002). Echter, geen van de beschikbare studies toont aan dat cognitieve disfunctie na chemotherapie geheel door deze indirecte effecten verklaard kunnen worden. De rol van directe effecten vormt daarom een belangrijk aandachtsgebied.

In deze literatuurstudie zal de nadruk liggen op de rol van de directe mechanismen die ten grondslag liggen aan het cognitieve disfunctioneren na chemotherapie. Aan de hand van beschikbare literatuur zullen de drie bovenbeschreven hypothesen nader in kaart worden gebracht. Onderzoek met zowel dieren als mensen zal in deze studie worden gebruikt. Aandacht zal worden besteed aan de werking van de afzonderlijke antineoplastische middelen op de hersenen en de werking van combinaties van deze middelen. Omdat de literatuur betreffende deze directe effecten van chemotherapie op de hersenen schaars is, worden tevens andere ziektebeelden die tot nader inzicht kunnen leiden in de onderliggende mechanismen van cognitieve schade besproken. Behandeling met radiotherapie lijkt hetzelfde diffuse beeld van cognitieve disfunctie te geven als na behandeling met chemotherapie (Crossen et al.,1994). Ook een herseninfarct en de ziekte van Alzheimer geven gelijksoortige cognitieve stoornissen en kunnen daarom van waarde zijn bij het vinden van verklaringen voor chemotherapie geïnduceerde cognitieve problemen. Tevens kunnen resultaten van behandelingen inzicht te geven in de processen die zich in de hersenen bij toxische schade voordoen (Barton et al.,2002). Door na te gaan hoe het cognitief functioneren na schade verbeterd kan worden, kan ook worden nagegaan op welke mechanismen een behandeling ingrijpt. Studies naar de effecten van middelen op het vertragen van het degeneratieproces van dementie (Sano et al.,1997) of op het verminderen van hersenschade na een infarct (O'Shaughnessy, 2002) zijn inzichtgevende voorbeelden.

Mechanismen die ten grondslag kunnen liggen aan cognitieve schade kunnen op verschillende niveau's besproken worden. Door de grenzen die de wetenschap stelt zal niet elk mechanisme op hetzelfde niveau beschreven kunnen worden en zal niet elk niveau even uitputtend besproken kunnen worden.

In het eerste hoofdstuk van deze literatuurstudie zal een overzicht gegeven worden van de verschillende factoren die een rol zouden kunnen spelen in het ontstaan van cognitieve problemen na behandeling met chemotherapie. Aan de hand van een model wordt de opbouw van de scriptie nader toegelicht en tevens wordt aandacht besteed aan de eerste stap in dit model. In hoofdstuk 2 zal de eerste hypothese nader worden uitgewerkt. Hierbij wordt ingegaan op de cytostatica die werden gebruikt in verschillende studies en de disfuncties die werden gepresenteerd door patiënten die behandeld werden met deze middelen. De werking van verschillende cytostatica en de doorlaatbaarheid door de bloed-hersenbarriere van deze middelen zullen aan bod komen. Omdat chemotherapie meestal in combinatie van verschillende cytostatische middelen wordt gegeven, zal ook de beschikbare literatuur over het effect van deze combinaties op de hersenen gebruikt worden. Tevens worden studies die de effecten op cognitie na radiotherapie hebben beschreven besproken. Effecten na radiotherapie kunnen lijken op de cognitieve problemen die gevonden worden na behandeling met chemotherapie en zouden zo licht kunnen werpen op de onderliggende mechanismen van dit fenomeen. In het derde hoofdstuk wordt de rol van microvasculaire beschadiging van hersenweefsel belicht. Met behulp van andere ziektebeelden die hetzelfde patroon van disfunctie vertonen wordt beschreven wat de effecten van vaatschade zijn op cognitie. Voorts zal in hoofdstuk 4 in het kort aandacht besteed worden aan de andere factoren die van invloed kunnen zijn op het ontstaan van cognitieve problemen, zoals de rol van het immuunsysteem en veranderingen in neurotransmitterspiegels in de hersenen. Tevens zullen een aantal behandelingsmogelijkheden die tot doel hebben om neuronale schade en cognitieve problemen te beperken, worden besproken. Kennis over de behandeling van cognitieve problemen na chemotherapie, alsmede de behandeling van andere, aan deze cognitieve problemen gerelateerde hersenafwijkingen kunnen de onderliggende mechanismen van dit fenomeen verhelderen. Ook interindividuele verschillen en de rol van deze factoren op het ontwikkelen van cognitieve problemen komen aan bod.

Tenslotte zal in een concluderend hoofdstuk beschreven worden welke van de besproken hypothesen (neurotoxische effect van chemotherapie op de hersenen versus (micro-) vasculaire effecten) van waarde is bij het verklaren van mechanismen die ten grondslag liggen aan de nadelige effecten van chemotherapie op cognitie en zullen tevens aanbevelingen worden gedaan voor toekomstig onderzoek.

1. Chemotherapie en cognitie: een multifactorieel model

In de inleiding werd al een kort overzicht gegeven van de verschillende factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van cognitieve problemen na chemotherapie. Deze factoren oefenen ofwel alleen, ofwel in combinatie met één of meerdere factoren invloed uit op cognitie. Verschillende mechanismen spelen hierbij op elkaar in, waardoor het moeilijk is één factor verantwoordelijk te stellen voor de cognitieve problemen die beschreven worden. Om de complexe werking van deze factoren te verhelderen is op pagina 10 een stroomdiagram afgebeeld die de verschillende factoren en hun onderlinge werking op elkaar verheldert. Beginnend bij het cytostaticum werkt het diagram toe naar uiteindelijk de cognitieve problemen die in verschillende onderzoeken aan het licht zijn gekomen (Schagen et al., 2002). Door middel van gearceerde vakken wordt aangegeven in welk hoofdstuk de desbetreffende factor besproken zal worden.

Zoals in het stroomdiagram is af te lezen, is de doorlaatbaarheid van het cytostaticum door de bloed-hersenbarrière, de bepalende stap richting de hersenen. Kennis over de doorlaatbaarheid van dit middel door deze barrière is dan ook van belang bij de verklaring van de effecten hiervan op de hersenen. In dit hoofdstuk wordt de werking van de bloed-hersenbarrière in het kort besproken en worden tevens een aantal hersenstructuren beschreven die in volgende hoofdstukken nader aan de orde zullen komen in relatie tot schade die deze structuren kunnen ondervinden door cytostatica.

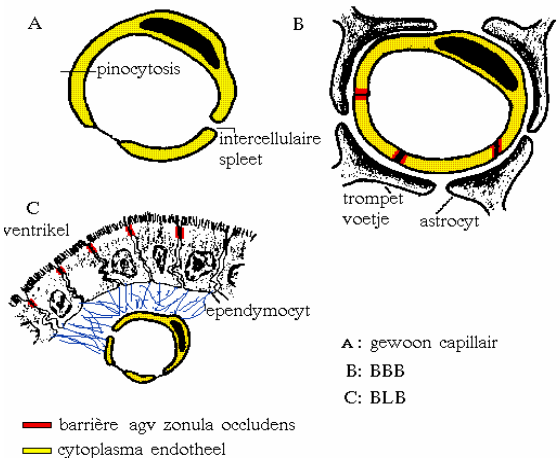
1.1 De bloed-hersenbarrière

De hersenen bevat een systeem dat ervoor zorgt dat sommige stoffen wel en andere stoffen niet in de hersenen terecht komt, de bloed-hersenbarrière (BHB) (Figuur 1 en 3). Dit semi-afgesloten systeem vormt de scheiding tussen bloed en het hersenweefsel. De BHB is opgebouwd uit vaat endotheelcellen die hecht aaneensluiten. Deze endotheelcellen vormen faciae occludentes met elkaar die de stroom van stoffen tussen cellen beperken of vertragen. Slechts hele kleine vetoplosbare stoffen kunnen de barrière passeren. De meeste andere stoffen zoals medicijnen maar ook immuuncellen zijn te groot om in de hersenen te komen. Door deze moeilijke passage van lichaamseigen- en lichaamsvreemde stoffen beschermt BHB de hersenen voor schade. De concentratie van een bepaald medicijn of cytostaticum in de hersenen kan in het hersenvocht worden bepaald en worden vergeleken met de concentratie in het bloedplasma.

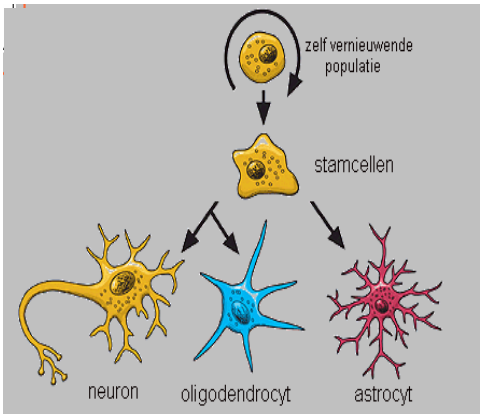
Naast vasculair endotheel bevatten de hersenen neuronen en gliacellen. De gliacellen zijn een soort stamcellen die er onder andere voor zorgen dat de diverse delen van de hersenen onderling en het ruggenmerg een structuur vormen. Gliacellen kunnen grofweg worden

verdeeld in drie groepen: oligodendrocyten, astrocyten en microglia (Figuur 2). De oligodendrocyten zijn verantwoordelijk voor de aanmaak en het behoud van myeline schede. De met myeline schede bedekte uitlopers van zenuwcellen wordt 'witte stof' genoemd. Zenuwvezels die met witte stof bedekt zijn, zijn in staat tot zeer snelle signaaloverdracht wat tevens verklaart dat er zoveel witte stof in de hersenen te vinden is. Astrocyten hebben een beschermende functie voor neuronen en spelen een rol in de bloed-hersenbarrière. De rol van microglia is nog onduidelijk maar mogelijk spelen zij een rol in de afweer/ immuunrespons van het centrale zenuwstelsel. Over de rol van deze immuunrespons wordt nader ingegaan in hoofdstuk 3. In tegenstelling tot de witte stof, bestaat grijze stof uit cellichamen van zenuwcellen. Deze grijze stof is trager in signaal overdracht en bevindt zich aan de buitenzijde van de hersenschors.

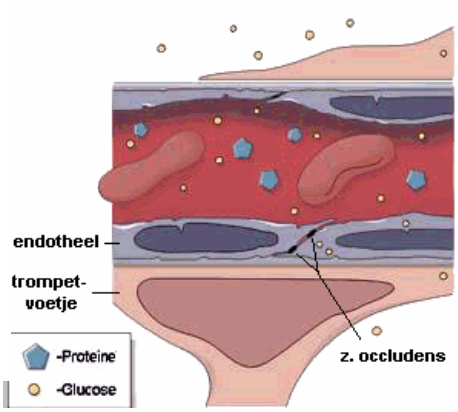
Om na te gaan hoe de cognitieve problemen door cytostatica veroorzaakt worden, zal dus moeten worden nagegaan welke cytostatica de bloed-hersenbarriere passeren en op welke hersenstructuren deze cytostatica ingrijpen. Dit zal in hoofdstuk 2 aan de orde komen.



Figuur 1. Schematische voorstelling BHB

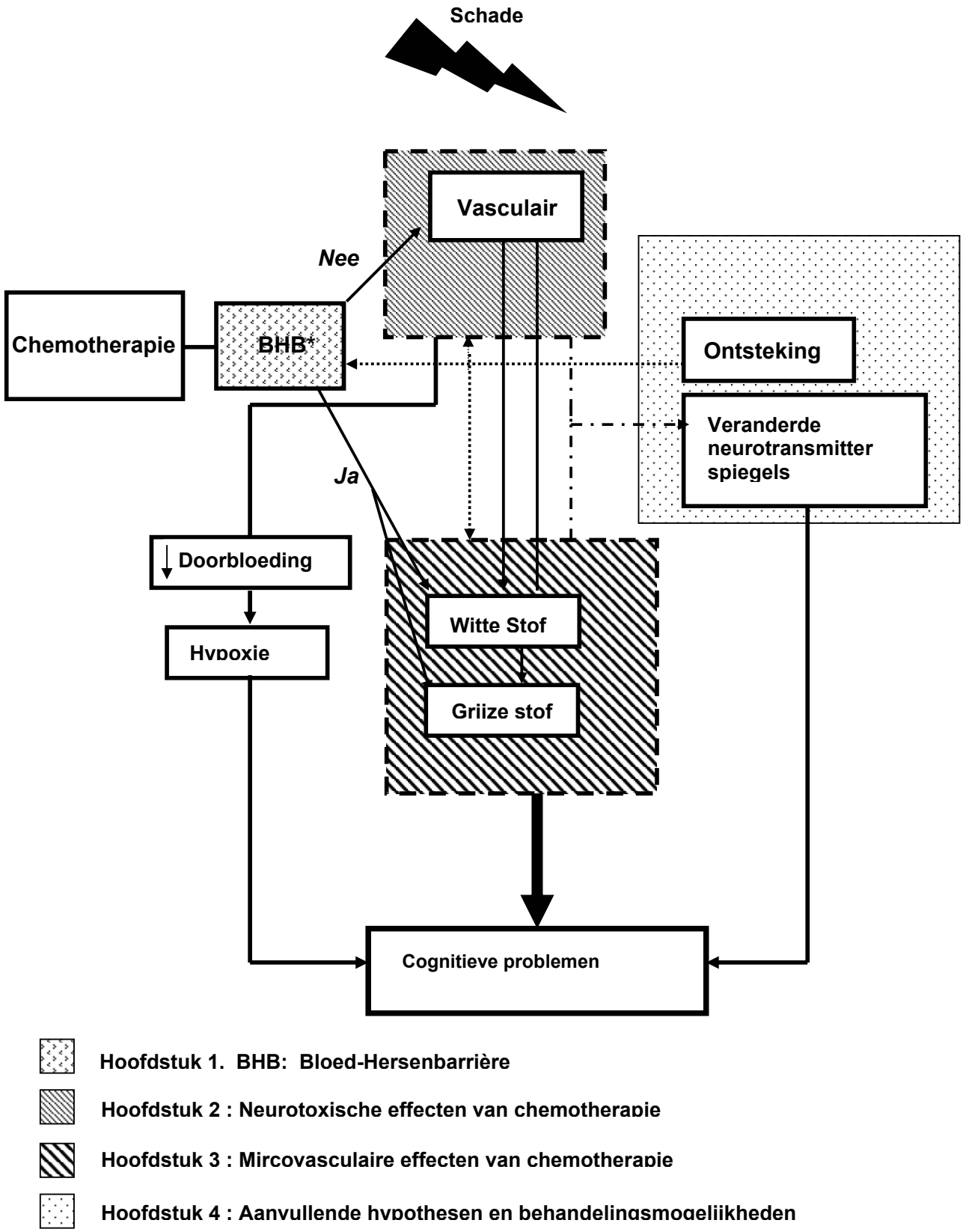


Figuur 2. Hersencellen



Figuur 3. Dwarsdoorsnede BHB

1.2 Stroomdiagram Chemotherapie en Cognitie



2. Neurotoxische effecten van chemotherapie

Over de effecten van afzonderlijke cytostatica op de hersenen is nog weinig bekend. Er zijn verschillende factoren die het vergaren van kennis over dit onderwerp bemoeilijken en de nog schaarse informatie hierover zouden kunnen verklaren. Ten eerste wordt chemotherapie meestal in combinaties gegeven waardoor onderscheid tussen effecten van verschillende cytostatica moeilijk te maken is. Tevens zijn er onderzoeken beschreven waarbij de behandeling bestond uit een combinatie van chemotherapie en hersenbestraling, waardoor de effecten van deze behandelingen op de hersenen moeilijk onderscheiden kunnen worden. Incidentie en klinisch beeld van gecombineerde neurotoxiciteit kunnen sterk variëren, afhankelijk van het chemotherapie schema, de tijd waarin chemotherapie gegeven wordt ten opzichte van radiotherapie, de selectie van cytostatica, de dosis en toedieningsroute. In dit hoofdstuk zullen eerst de werking van de afzonderlijke middelen en hun doorlaatbaarheid door de bloed-hersenbarrière besproken worden. Vervolgens zal er een overzicht worden gegeven van de beschikbare studies die ingaan op de afwijkingen die worden gevonden in witte stof van patiënten na behandeling met verschillende typen cytostatica. Vervolgens zullen de effecten van chemotherapie vergeleken worden met de cognitieve problemen die worden gevonden bij patiënten die behandeld zijn met radiotherapie. De vergelijking van deze twee behandelingsmogelijkheden zou meer inzicht kunnen geven in de oorzaken van de cognitieve problemen.

2.1 Cytostatica en cognitie

In recent onderzoek werden proefpersonen onderzocht die behandeld waren met twee verschillende schema's van chemotherapie. Eén groep (N=36) kreeg vijf cycli met een standaarddosis FEC chemotherapie, een combinatie van 5-fluorouracil (5-FU) 500mg/m^2 i.v., epirubicin 90-120mg/m^2 i.v., en cyclofosfamide 500mg/m^2 i.v. Een andere groep (N=34) werd behandeld met vier cycli standaard FEC therapie, gevolgd door een hoge dosis CTC chemotherapie (cyclofosfamide, 6g/ m^2 i.v., thiotepa 480 mg/ m^2 i.v. en carboplatin 1,6 g/ m^2, verdeeld over 4 dagen). Cognitieve disfunctie werd gezien bij 32% van de patiënten die met hoge dosis CTC chemotherapie waren behandeld, bij 17% van de patiënten die behandeld waren met een standaard dosis FEC chemotherapie, en bij 9% van de controle groep (N=34) (Schagen et al., 2002).

Om deze cognitieve veranderingen te kunnen verklaren zullen nu per chemotherapieschema, de verschillende cytostatica worden besproken. *5-Fluorouracil* is een

middel uit de groep van de antimetabolieten. Antimetabolieten zijn stofwisselingsproducten waarin kleine veranderingen in moleculaire structuur zijn aangebracht, waardoor zij de biosynthese of functie van nucleinezuren verstoren. De vorming van nieuw DNA, nodig voor de celdeling wordt daardoor geremd. Het mechanisme van 5-fluorouracil als cytostaticum is het verhinderen van DNA en RNA synthese door het verstoren van de functie van nucleïnezuren. In een onderzoek naar de doorlaatbaarheid van dit middel door de bloed-hersenbarrière werd bij katten 5-FU(15mg/kg) en een marker ingespoten. Bij 8 van de 13 katten werd 7 uur na de injectie aankleuring gevonden in zowel witte als grijze stof van de hersenen. Deze 'lekkage van de BHB' werd niet gevonden wanneer er gekeken werd na een periode van langer dan 7 uur wat verklaard kan worden door het feit dat 5-fluorouracil binnen 7 uur wordt afgebroken door het lichaam (MacDonell et al.,1978). 5-FU passeert dus gemakkelijk de bloed-hersenbarrière, maar geeft in standaard dosering weinig neurologische toxiciteit (Keime-Guibert et al., 1998). Gebleken is wel dat wanneer het gegeven wordt in hogere dosering encephalopathie en optische neuropathie op kan treden. Volgens Neuwelt et al. (1983), is een intacte bloed-hersenbarrière de reden dat er zo weinig neurotoxische complicaties voorkomen na behandeling met standaard doseringen chemotherapie. In dit onderzoek werd de BHB van honden osmotisch gemodificeerd, zodat cytostatica makkelijker de hersenen konden bereiken. Vervolgens kregen de honden 5-FU, cyclofosfamide en cisplatine toegediend. Uit het onderzoek kwam naar voren dat cisplatine zeer neurotoxisch was, met neurologische afwijkingen en tekenen van necrose en oedeem in het hersenparenchym. Dit cytostaticum bracht schade toe aan de BHB waardoor het direct schade kon toebrengen aan het hersenweefsel. 5-FU vertoonde ook neurotoxiciteit maar minder dan cisplatine. Cyclofosfamide werd niet geassocieerd met toxiciteit. Cyclofosfamide brengt dus, bij verhoogde permeabiliteit van de BHB, geen schade toe aan de hersenen. 5-FU brengt wel schade toe en is gevaarlijk bij hoge doseringen en bij verhoogd BHB permeabiliteit.

Epirubicine is een anthracyclinederivaat met oncolytische werking. Door verbinding aan te gaan met DNA remmen deze cytostatica de synthese van DNA en/of RNA. Deze stof kan de bloed-hersenbarriere niet passeren en er zijn geen cognitieve stoornissen die ontstaan zijn na behandeling met dit middel beschreven (Berger et al., 2001).

Cyclofosfamide is werkzaam in de alkylering van DNA. Twee reactieve groepen van dit cytostatica veroorzaken bruggen tussen de twee polynucleotide ketens van het DNA in de celkern (cross-linking), waardoor celdeling onmogelijk is en de cel afsterft. Cyclofosfamide passeert de bloed-hersen barriere nauwelijks en het effect van deze stof op de hersenen en cognitief disfunctioneren is nog niet beschreven.

Zojuist bespraken we de middelen die cognitieve problemen veroorzaakten bij patiënten die behandeld waren met het *FEC* schema. Vervolgens zullen we nu het CTC schema behandelen.
Voor de werking van *cyclofosfamide* wordt verwezen naar de beschrijving bij FEC.
Thiotepa is een alkylerend oncolyticum dat interfereert met DNA en RNA synthese. Hoewel dit middel de BHB passeert, en bij intraveneuze toediening het hersenvocht dezelfde spiegels bereikt als het bloed plasma, zijn er geen aanwijzingen dat dit middel neurotoxisch is wanneer het systemisch gegeven wordt in standaard dosering (Heideman et al., 1993). Bij hoge doseringen thiotepa werden wel neurotoxische effecten gevonden. Acute encefalopathie ontstond echter pas bij doseringen die de voorgeschreven doseringen van het CTC protocol ruim overschreden (>900 mg/m^2) (Wolff et al. 1990). *Carboplatine* is, in tegenstelling tot zijn analoog cisplatine nog weinig bekend. De stof passeert de bloed-hersenbarrière slecht. Vooral bij ouderen kan deze stof neurotoxische eigenschappen hebben en milde perifere neuropathie veroorzaken (Quasthoff et al., 2002) .

In een andere studie werden 39 patiënten die behandeld waren met CMF (Cyclofosfamide/Methotrexaat/5-FU) chemotherapie, bijna twee jaar na staken van de therapie neurologische getest. Deze groep werd vergeleken met een controlegroep (N=34) die leden aan stadium I borstkanker en die geen chemotherapie gekregen hadden. Onder de met CMF chemotherapie behandelde patiënten ondervond vertoonde 28% cognitieve disfunctie in vergelijking met 12% in de controle groep (Schagen et al., 2002).

Late neurotoxiciteit, al of niet in combinatie met hersenbestraling, is een bekende complicatie van intrathecaal, intraveneus of intraventriculair toegediende *methotrexaat*. Methotrexaat is een antimetaboliet en interfereert met DNA synthese, reparatie en celdeling. Methotrexaat passeert de bloed-hersenbarrière niet in lage doseringen(< 50mg/m^2), maar wel in hogere doseringen. Maanden tot jaren na toediening van methotrexaat kunnen complicaties variërend van geheugen en concentratie problemen tot ‘subcorticale dementie’ ontstaan (Keime-Guibert et al., 1998). In studies naar de effecten van radiotherapie wordt ook het syndroom van subcorticale dementie beschreven. Op onderliggende mechanismen van dit syndroom wordt in hoofdstuk 3.3 nader ingegaan. Neurotoxiciteit wordt ook als een zeldzame complicatie gerapporteerd na een enkele hoge dosis MTX (Bleyer, 1981).
Het is echter de vraag of methotrexaat de cognitieve problemen die aangetoond werden in studies kan verklaren, aangezien methotrexaat in de dosering die werden gebruikt nauwelijks de bloed-hersenbarriere kan passeren. Later in dit hoofdstuk zal nader ingegaan worden op de effecten die gevonden zijn na methotrexaat behandeling op de hersenen.

Door de schaarse literatuur over de doorlaatbaarheid en de effecten van de afzonderlijke middelen op de hersenen, het gebruik combinaties van middelen tijdens behandelingen en het gebrek aan kennis over de effecten op de lange termijn, is het op dit moment niet mogelijk één enkel cytostaticum te benoemen dat de cognitieve problemen die gevonden na behandeling met chemotherapie zou kunnen verklaren. Daarom zullen we ons in de volgende hoofdstukken niet zozeer meer richten op de werkingen van afzonderlijke cytostatica, maar meer op de afwijkingen die gevonden worden na behandeling met deze middelen.

2.2 Cytostatica en directe hersenschade

In tegenstelling tot voorgaande onderzoeken, waarin de cognitieve problemen die met een enkel cytostaticum gepaard gingen gerapporteerd werden, richten de studies in dit hoofdstuk zich op de verandering van hersenstructuren na behandeling met chemotherapie. Met behulp van beeldvormend onderzoek wordt getracht een relatie te leggen tussen de cognitieve problemen die naar voren komen tijdens neuropsychologisch onderzoek en afwijkingen op neuronaal niveau. Het gaat hierbij, wegens het kleine aantal patiënten die voor dit type onderzoek in aanmerking komt en de moeilijkheid om conclusies uit beeldmateriaal te trekken, om kleine observationele studies.

In één van deze studies werden acht patiënten met gevorderde borstkanker met behulp van MRI (Magnetic Resonance Imaging) (zie Appendix) en proton MR spectroscopie onderzocht, zowel vóór als 12 maanden na de behandeling met chemotherapie. De chemotherapie behandeling bestond uit cyclofosfamide 1875 mg/m^2, cisplatine 55mg/m^2, en carmustine 600 mg/m^2. Na het voltooien van de inductie chemotherapie, bleken er bij de zes overgebleven personen geen afwijkingen te bestaan op beeldvormend MRI onderzoek. Twee maanden na het voltooien van de hoge dosis chemotherapie, vertoonden drie van de vier personen die nog in de studie zaten een vergroot volume van abnormale witte stof op MRI afbeeldingen. Deze veranderingen leken te stabiliseren na 6 maanden tot een jaar (Brown et al., 1998). In deze studie kon niet worden nagegaan wat de lange termijn effecten van deze combinatie van chemotherapie waren na inductie therapie. Er is echter geen studie bekend die neurologische witte stof veranderingen rapporteert na inductie therapie met deze stoffen. Gezien het feit dat er geen bestraling werd gegeven in deze studie kan er echter vanuit worden gegaan dat de witte stof veranderingen die gevonden werden na hoge dosis chemotherapie toe te schrijven zijn aan deze cytostatica. Ondanks deze opvallende witte stof veranderingen, vertoonde geen van de vier patiënten persisterende neurologische symptomen. Bij geen van de patiënten werden veranderingen op het gebied van concentratie of geheugen gevonden op neuropsychologische testen. Een van de bezwaren in dit

onderzoek is echter de kleine populatie proefpersonen van slechts 4 personen. Een vervolgonderzoek is gaande waarin de neuropsychologische parameters en de kwaliteit van leven van deze patiënten nader wordt onderzocht. Tevens zal in vervolgonderzoek een grotere groep proefpersonen getest moeten worden.
De aanwezigheid van witte stof veranderingen in de periode kort na therapie met chemotherapie of bestraling wordt ook wel 'early delayed injury' genoemd en wordt vooral beschreven in studies naar cognitieve effecten na bestraling. In het hoofdstuk over bestraling zal dan ook dieper ingegaan worden op dit fenomeen.

2.2.1 Methotrexaat

Al geruime tijd is bekend dat methotrexaat (MTX) verschillende typen van neurologische disfunctie kunnen geven (Bleyer, 1981). In een studie van Ebner et al. (1989) werd specifiek de rol van MTX onderzocht in relatie tot neurologische afwijkingen op beeldvormend onderzoek. Acht patiënten (gemiddelde leeftijd 14,9 jaar) met een osteosarcoom, werden systemisch behandeld met een hoge dosis MTX (>5mg/m^2). Patiënten die aanvullend nog werden bestraald of MTX intrathecaal kregen toegediend werden uitgesloten van de studie. De patiënten ondergingen variërend van 1 maand tot 10 jaar na de behandeling met MTX, een MRI onderzoek. Een van de patiënten vertoonde 16 dagen na de MTX behandeling voorbijgaande encephalopathie. Computer Tomografie(CT)(zie Appendix) beelden toonden periventriculair hypodense gebieden, wijzend op een verminderde signaal intensiteit op CT beelden ter plaatse van periventriculaire witte stof. Tien jaar na de behandeling waren deze afwijkingen van voorbijgaande encephalopathie echter weer verdwenen. Bij de tweede casus werden drie weken na de behandeling op MRI beelden een verminderde signaalintensiteit gezien in de witte stof en de basale ganglia. Radiologische beelden toonden diffuse hersenatrofie met verwijde subarachnoidale ruimten. Vijf maanden later was er een diffuse hyperintensiteit van de witte stof te zien, wat weer een maand later verdween. Veertien maanden na de behandeling waren er duidelijk tekenen van hersenatrofie te zien, zonder dat de patiënte hier cognitieve problemen van ervaarde. Eén patiënt overleed en op MR beelden van deze patiënt werden diffuse hyperintense gebieden gevonden in de witte stof. Bij histopathologisch onderzoek werden grote gebieden met cerebraal oedeem in de witte stof gevonden. Tevens werden in subcorticale gebieden en in de witte stof perivasculaire spongiose gevonden, wat geassocieerd kan worden met chronische hersenoedeem. Er werden géén tekenen van necrose, demyelinisatie of ontsteking gevonden. Er werden geen cognitieve problemen gerapporteerd. Bij een andere patiënt werden 7 jaar na de behandeling op MRI beelden geen afwijkingen aan witte of grijze stof gevonden. Deze patiënt had geen cognitieve of neurologische problemen. De overige vier patiënten in deze studie vertoonden

geen neurologische afwijkingen en hadden geen cognitieve klachten. Langdurige witte stof afwijkingen (>3 maanden), werden gevonden bij drie van de acht patiënten. Hersenatrofie werd gevonden bij drie patiënten in deze studie en wordt vaak gezien bij mensen met een kwaadaardige ziekte. Etiologische factoren hiervoor zijn: slechte voeding, toediening van hydrocortison, intraveneuze of intrathecale toediening van andere chemotherapie en bestraling. (Ochs et al., 1983). Verschillende etiologische factoren worden genoemd voor deze hersenafwijkingen zoals embolieën van necrotisch tumor weefsel van micrometastasen (Allen et al., 1978). Aan deze factoren zal in hoofdstuk 3 nader aandacht worden besteed. Ook Fritch et al. (1984) toonden aan dat hoge serum en hersenvocht spiegels MTX een belangrijke verklaring zijn voor het bestaan van hersenafwijkingen. CT onderzoek in deze studie toonde enkele maanden na de behandeling diffuse witte stof afwijkingen en hersenatrofie aan, gecombineerd met hoge spiegels MTX in bloed en hersenvocht.

Uit bovenstaande studies blijkt dat hersenafwijkingen na behandeling met chemotherapie op anatomisch niveau wel degelijk zijn aangetoond. Geen van de studies slaagt er echter in deze afwijkingen in relatie te brengen met de cognitieve stoornissen die gerapporteerd werden in andere studies (Schagen et al., 2002). De hersenafwijkingen die gevonden werden in het laatst genoemde onderzoek zijn diffuus van karakter, lijkend op de diffuse hersenafwijkingen die gevonden worden na bestraling. Studies over de cognitieve effecten na behandeling met radiotherapie kunnen dan ook van waarde zijn om meer inzicht te verkrijgen in de effecten van chemotherapie.

2.3 Radiotherapie en cognitie

In een overzichtsstudie van Welzel et al. (2005) werden de cognitieve effecten die gevonden werden na behandeling met radiotherapie vergeleken met de cognitieve problemen die patiënten rapporteerden na chemotherapie. In deze studie werden alle onderzoeken (N=57; patiënten N=3424) die uitgevoerd waren tussen 1980 en 2003 en die betrekking hadden op dit onderwerp geëvalueerd. Gekeken werd naar de verschillende soorten chemotherapie en doseringen, cognitieve problemen op verschillende domeinen, en naar de effecten van enkel chemotherapie, enkel craniële radiotherapie en een combinatie van deze behandelingen. Tevens werden verschillende typen kanker in het onderzoek betrokken. Deze evaluatie toonde aan dat er geen relevante verschillen gevonden werden in cognitieve problemen, de mate van voorkomen van deze problemen en in domeinen van cognitief functioneren, tussen de behandeling met chemotherapie, craniële radiotherapie of een combinatie van beide. Slechts de helft van deze studies konden deze resultaten echter kwantificeren. Uit de studies met kwantificeerbare gegevens werden er cognitive problemen gevonden bij 44,1% (variërend tussen 18-75%) van de 229 patiënten in de chemotherapie groep, bij 44,0 %

(variërend van 29-83 %) van de 320 patiënten in de radiotherapie groep, en bij 64,5% (variërend van 30-100%) van de 229 patiënten in de gecombineerde groep. Deze cognitieve problemen werden hoofdzakelijk gevonden op het vlak van geheugen, aandacht, ruimtelijk inzicht en motoriek. In mindere mate werden ook problemen op het gebied van taal, intellectueel functioneren en de uitvoerende functies gerapporteerd. Cognitieve problemen na chemotherapie zouden dus vergelijkbaar kunnen zijn met de problemen na radiotherapie en deze laatste behandeling zou wellicht van waarde kunnen zijn bij het verklaren van effecten van chemotherapie op de hersenen. Een combinatie van de twee behandelingen geeft een nog groter percentage klachten dat kan duiden op een additief of synergistische effect van beide behandelingen.

Hoewel in het overzichtsartikel van Welzel et al. (2005) duidelijk effecten van chemo- versus radiotherapie op cognitie naar voren komen zijn er een aantal kanttekeningen bij de in dit artikel beschreven studies te plaatsen. Zo zijn er nog maar weinig onderzoeken die de lange termijn effecten na chemo- versus radiotherapie hebben onderzocht. Tevens bestaat er geen overeenstemming over criteria die gebruikt worden voor therapie gerelateerde cognitieve problemen. Studies houden zich aan verschillende criteria, variërend van 1 tot 2 standaarddeviaties onder de gemiddelde, voor leeftijd gecorrigeerde score, met tenminste disfunctie op één domein van cognitief functioneren. Cognitieve disfunctie wordt hierdoor verschillend gedefinieerd. In vervolg onderzoek zal dan ook aandacht besteed moeten worden aan de lange termijn effecten op cognitie, kwantificeerbare data, en eenduidigheid in scoren. Tevens moet opgemerkt worden dat de gerapporteerde cognitieve problemen slechts ontstonden bij een subgroep van kankerpatiënten en deze problemen betroffen verschillende cognitieve domeinen.

2.3.1 Radiotherapie en directe hersenschade

Bovenstaande onderzoeken toonden de overeenkomsten aan tussen chemotherapie en bestraling in hun effecten op cognitie. Om deze overeenkomst te begrijpen zal gekeken moeten worden hoe de cognitieve problemen te verklaren zijn op het niveau van de hersenen. In een onderzoek van Keime-Guibert et al. (1998) worden de effecten van radiotherapie op de hersenen nader in kaart gebracht. Keime-Guibert onderscheidt onder effecten van radiotherapie: acute complicaties, vroege complicaties(‘early-delayed’) en late complicaties (‘delayed’). Hoewel het in deze scriptie gaat om de late effecten van chemotherapie, zullen ook de vroege complicaties besproken worden, omdat deze mogelijk inzicht zouden kunnen geven in late effecten van bestraling.

2.3.2 Vroege complicaties radiotherapie

Acute encefalopathie ('early-delayed') ontstaat binnen twee weken na starten met radiotherapie. Het geeft vaak milde klachten zoals hoofdpijn, misselijkheid, sufheid en koorts. Waarschijnlijk is de toename van vasogeen oedeem de oorzaak van deze klachten. Vroege complicaties ontstaan binnen 2 weken en 3-4 maanden na staken van de therapie en kunnen verschillende vormen hebben, zoals een syndroom van slapeloosheid, hoofdpijn en koorts. Voorts kan een leukoencefalopathie ontstaan maar dit is zeer zeldzaam en alleen bij schedelbestraling. De pathogenese van deze vroege complicaties is nog niet geheel duidelijk maar gedacht wordt dat voorbijgaande demyelinisatie door bestraling van oligodendrocyten aan de complicaties te grondslag ligt. Deze vorm van encefalopathie is doorgaans voorbijgaand en gunstig.

Een onderzoek dat meer inzicht verschaft in de korte termijn effecten van radiotherapie op cellulair niveau is dat van Li et al. (1995) In deze dierstudie met ratten werden niet de hersenen, maar een ander deel van het centrale zenuwstelsel onderzocht, namelijk het cervicale ruggenmerg. Na bestraling met een enkele dosis van 8 of 22 Gy werd onder de microscoop de radiatie geïnduceerde apoptose (geprogrammeerde celdood) bekeken. In het ruggenmerg van de ratten die niet bestraald waren, werden slechts enkele apoptotische cellen gevonden. Een veel groter aantal apoptotische cellen werd echter gevonden in het ruggenmerg van bestraalde ratten, vier uur na de bestraling. De cellen die bestraald waren met 22 Gy vertoonden veel meer apoptose dan de cellen die bestraald waren met 8 Gy. Er was een piek van apoptotische cellen 8 uur na de bestraling, waarna het aantal weer daalde. Er werden meer apoptotische nuclei gevonden in de witte stof (64-92%) dan in grijze stof (8-36%). Deze apoptose vond alleen plaats in gliacellen en er waren geen aanwijzingen dat er ook apoptose plaats had gevonden in vasculaire endotheel cellen of neuronen. Er waren geen verschillen in weefsel architectuur tussen het bestraalde- en niet-bestraalde ruggenmerg. Tevens werden er geen aanwijzingen gevonden voor ontsteking of necrose in de witte of grijze stof. Verschillende bloedvaten waren normaal en er waren geen aanwijzingen van demyelinisatie.

Dit onderzoek verschaft ons goed inzicht in de processen die zich op cellulair niveau afspelen bij behandeling met radiotherapie. Een nadeel van dit onderzoek is echter dat het onderzoek het ruggenmerg betreft en niet de hersenen. Onderzoeken in het verleden toonden echter geen bewijzen voor histologische veranderingen in de hersenen na behandeling met radiotherapie. Een ander nadeel is dat het slechts korte termijn effecten beschrijft (tot 20 weken na bestraling), terwijl in deze scriptie juist wordt gezocht naar verklaringen voor cognitieve disfunctie op de langere termijn. Het aantal cellen in apoptose

was weer tot normaal waarden gedaald na 20 weken. Wel geeft het ons bewijs dat radiotherapie schade kan aanrichten op cellulair niveau (Li et al., 1995).

2.3.3 Late complicaties radiotherapie

De late effecten('late-delayed) van bestraling ontstaan na 4 maanden tot vele jaren na het staken van de behandeling. De kans dat radiotherapie late schade veroorzaakt aan het zenuwstelsel hangt af van verschillende factoren zoals de leeftijd van de patiënt, de totale dosis die het zenuwstelsel bereikt, de dosis die per behandeling gegeven wordt, het totale volume dat bestraald wordt en de timing van de radiotherapie (Crossen et al., 1994). Late toxiciteit kan zich manifesteren door verschillende mechanismen zoals: necrose, atrofie, hemorhagie, infarcering en encefalopathie. Radiatie necrose en leukoencefalopathie, zijn hiervan de twee belangrijkste complicaties. Radiatie necrose ontstaat doorgaans één à twee jaar na de radiotherapie en de symptomen lijken op de focale symptomen die passen bij een hersentumor. De incidentie van necrose is gerelateerd aan de totale dosis radiotherapie die gegeven is. Net als bij chemotherapie, bestaan er twee hypothesen die deze radiatie necrose zouden kunnen verklaren. De eerste is een directe hypothese waarbij gedacht wordt dat de beschadigende werking van radiotherapie op gliacellen, zowel astrocyten als oligodendrocyten, een beschadiging van weefsel met zich meebrengt. Deze hypothese wordt gesteund door het feit dat bij beeldvormend onderzoek hypodense witte stof veranderingen te zien zijn bij mensen die de focale symptomen van radiatienecrose vertonen. Een tweede hypothese zoekt de verklaring bij een ander mechanisme zoals de beschadiging van bloedvaten in de hersenen. Op deze laatste hypothese zal in hoofdstuk 3 nader worden ingegaan. Hoewel radiatie necrose wel degelijk neurologische problemen geeft, geven de symptomen een ernstiger beeld en duiden de symptomen en het beeldvormend onderzoek op meer focale hersenbeschadiging, in tegenstelling tot de mildere en diffuse cognitieve problemen die werden gevonden jaren na behandeling met chemotherapie.

Leukoencefalopathie/atrofie (zonder necrose) wordt momenteel gezien als een waarschijnlijke verklaring voor de mildere cognitieve problemen die gevonden worden bij de overlevenden van kanker op de lange termijn. Deze klinische entiteit wordt ook wel 'diffuse radiation injury' genoemd en verschilt zowel in klinisch-radiologische als in pathologische aspecten van radiatie necrose. 'Diffuse radiation injury' wordt gekarakteriseerd door ventrikelvergroting en periventriculaire hypodense gebieden op CT scan, en op de MRI een verhoogd T2 signaal van witte stof (Appendix). Het klinische beloop wordt gekarakteriseerd door een langzame achteruitgang van neuropsychologisch scores, waarbij spontane stabilisatie kan optreden. De domeinen van cognitief functioneren die onderzocht werden waren: intelligentie, aandacht, geheugen en de uitvoerende functies. Vooral op het gebied

van aandacht werd een achteruitgang van scores gezien na behandeling met radiotherapie (Vigliani et al. 1997).

Crossen et al. (1994) evalueerde een groep patiënten die behandeld was met therapeutische craniale bestraling (TCB, N=748) en een groep patiënten die profylactisch craniaal bestraald waren (PCB, N=368). Veranderingen in cognitief en emotioneel functioneren werden in kaart gebracht. Een aanzienlijk deel van de TCB patiënten (N=92) vertoonde een syndroom van cognitieve problemen dat ernstig genoeg was om geclassificeerd te worden als dementie. Andere patiënten (N=44) rapporteerden een aanzienlijke reductie van kwaliteit van leven na de behandeling. Bij 77 patiënten werden signalen van neurotoxiciteit gevonden, maar deze neurotoxiciteit werd niet nader gespecificeerd in deze studie. Encefalopathie door bestraling kwam op een CT scan naar voren bij 213 van de TCB patiënten en 100 van de PCB patiënten. Deze afwijkingen werden gevonden vanaf zes maanden na bestraling. Encefalopathie lijkt dus een vaak voorkomend verschijnsel te zijn bij mensen die behandeld zijn met radiotherapie en zou daarom een goede verklaring kunnen zijn voor de cognitieve problemen die gevonden worden bij overlevenden van kanker.

In een ander onderzoek van Armstrong et al. (1995) werd gekeken naar het patroon die neurocognitive problemen vertonen in de tijd. Bij twaalf patiënten werd het lange-termijn geheugen, voor en na behandeling met bestraling, getest en vervolgens met elkaar vergeleken. Uit de resultaten bleek dat het lange-termijn geheugen gevoelig is voor radiotherapie. Een achteruitgang en vervolgens een herstel van het geheugen werd gezien gedurende de 'early-delayed' fase, wat verklaard kan worden door demyelinisatie en vervolgens remyelinisatie van de witte stof. Vanaf twee jaar na de therapie werd weer een verslechtering in lange termijn geheugen gezien, wat volgens de auteurs erop wijst dat het verslechteren van het geheugen het eerste signaal is van late effecten van bestraling. Dit patroon van neurocognitieve veranderingen maakt encefalopathie als onderliggende oorzaak van cognitieve problemen meer aannemelijk. Tot dezelfde conclusie kwamen DeAngelis et al. (1989). Twaalf patiënten met cognitieve problemen na behandeling met totale hersenbestraling voor hersenmetastase, werden onderzocht. Binnen 5 tot 36 maanden ontwikkelden alle patiënten progressieve dementie (hoofdstuk 3), ataxie, geheugenverlies, resulterend in ernstig disfunctioneren. Corticale atrofie van de grijze stof en hypodense witte stof afwijkingen werden bij alle patiënten gevonden op CT beelden. Bij drie patiënten werden laesies gevonden, waarvan twee werden bevestigd als radiatie necrose middels biopsie. Bij autopsie op twee patiënten werden diffuse chronische oedeem gevonden in de witte stof. De totale dosis bestraling was slechts 2500 tot 3900 cGy, met dagelijkse fracties van 300-600cGy. Hoewel deze fractioneringen algemeen gebruikte schema's zijn, kunnen ze wel degelijk tot late neurotoxiciteit leiden. Ook volgens Posner (1995) resulteert totale

hersenbestraling tot en met 3000cGy (10 fracties), of met meer dan 5000cGy (in kleinere fracties), bijna altijd in cerebrale atrofie.
Tegengestelde resultaten werden gevonden door Vigliana et al. (1996). Laaggegradeerde glioma patiënten (N=17) werden behandeld met radiotherapie. Deze patiënten werden vergeleken met 14 glioma patiënten die geen radiotherapie hadden gehad. Zoals ook in andere onderzoeken naar voren kwam, werden na zes maanden voorbijgaande afwijkingen in cognitief functioneren gevonden. Er werden echter geen andere afwijkingen gevonden 48 maanden na bestraling, zowel in de bestraalde als in de niet- bestraalde groep. Wanneer naar individuele patiënten werd gekeken, ervaarde één patiënt verslechtering in cognitief functioneren terwijl bij twee bestraalde patiënten een verbetering optrad. Dit onderzoek (Vigliana et al.,1996) toonde aan dat early-delayed effecten (na 6 maanden) op cognitief functioneren veel voor komen, maar dat het risico op lange termijn (binnen 4 jaar) effecten na bestraling laag is bij jonge mensen.
Subcorticale dementie is ook een veel voorkomende complicatie na bestraling. Op deze complicatie zal verder ingegaan worden in hoofdstuk 3, wanneer tevens de cognitieve problemen en neurodegeneratieve afwijkingen bij dementie besproken worden.

De in dit hoofdstuk besproken onderzoeken ondersteunen de gedachte dat de effecten van radiotherapie op cognitie te vergelijken zijn met de effecten na chemotherapie. Zowel het klinische beeld als beeldvormend onderzoek tonen aan dat behandeling met radiotherapie niet alleen op de korte termijn, maar ook op de lange termijn, kan resulteren in cognitieve problemen, vergelijkbaar met de problemen die ontstaan na chemotherapie. Directe schadelijke effecten van chemo- en radiotherapie op de hersenen, zoals atrofie van grijze stof en demyelinisatie en apoptose van witte stof, zijn effecten die veelvuldig worden beschreven door onderzoekers en zouden mede verantwoordelijk kunnen zijn voor cognitieve problemen van de behandelden. Andere onderzoekers vinden meer bewijzen voor de indirecte effecten die chemo- en radiotherapie kunnen hebben op de hersenen. Schade door cytostatica aan kleine en/of middelgrote bloedvaten zou cognitie kunnen beïnvloeden. Welke bewijzen hiervoor gevonden zijn zal in hoofdstuk 3 worden toegelicht.

3. Microvasculaire effecten van chemotherapie

In hoofdstuk 2 zijn de directe effecten van chemotherapie en daarbij behorende hersenafwijkingen besproken. Tevens werden verbanden gelegd met de schade die gevonden wordt na schedelbestraling. De klachten en hersenschade na radiotherapie vertonen grote overeenkomsten met de afwijkingen die gevonden worden na chemotherapie. Chronische witte stof afwijkingen en oedeem, zouden een verklaring kunnen bieden voor de deze afwijkingen, maar zijn gevonden bij slechts een subgroep van de onderzochte personen en vertonen een heel divers beeld.
Naast deze directe verklaring zouden ook indirecte effecten een verklaring kunnen bieden voor de cognitieve problemen die gevonden worden. Macro- of microvasculaire schade door chemo- of radiotherapie kan ischemie in de hersenen geven, resulterend in verstoorde hersenfunctie. Gelijksoortige cognitieve afwijkingen worden gevonden bij mensen met dementie of na een herseninfarct. In dit hoofdstuk zal de rol van vasculaire schade na behandeling met chemo- of radiotherapie besproken worden, en zullen andere vasculaire ziekten gebruikt worden om het inzicht in deze schade te vergroten.

3.1 Chemotherapie en vasculaire schade

Hoewel de literatuur over de mechanismen die vasculaire schade door chemotherapie verklaren schaars zijn, noemen de meeste auteurs deze hypothese als een waarschijnlijke verklaring voor het ontstaan van late cognitieve problemen (Crossen et al., 1994; Welzel et al., 2005). Volgens Ahles et al. (2002) kan cytostatica gezien worden als een toxische stof die bloedvaten kan beschadigen, met obstructie, spontane trombose, ischemie/infarcering en necrose van het hersenparenchym tot gevolg. Uit studies naar het degeneratieve proces van de hersenen bij ouderen komt naar voren dat er nog een factor is die hierop van invloed is. Als gevolg van beschadiging aan bloedvaten kan oxidatieve stress ontstaan, met als bijproducten de vrije radicalen. Deze vrije radicalen beschadigen op hun beurt weer bloedvaten waardoor de bloedstroom en perfusie verminderd wordt. Behandelingen die de productie van vrije radicalen tegengaat, anti-oxidanten, verhogen de bloed doorstroming en kunnen vasculaire schade beperken, waardoor tevens cognitieve problemen beperkt blijven (Joseph et al., 1998).

3.2 Chemotherapie en dementie

Een van de beschreven complicaties van zowel chemo- als radiotherapie is subcorticale dementie. Dit ziektebeeld wordt gekarakteriseerd door ernstig geheugen verlies, problemen

de aandacht vast te houden, emotionele labiliteit en apathie. CT en MRI beelden vertonen vaak een beeld van witte stof abnormaliteiten, vergrote ventrikels en corticale atrofie (DeAngelis et al., 1989). Keime-Guibert et al. (1998) noemen als risicofactoren voor het ontstaan van deze vorm van dementie: overschrijding van de 'veilige dosis' chemotherapie, de combinatie behandeling van chemo- en radiotherapie en tenslotte de leeftijd van de patiënt. Hoewel dit beeld van dementie een ernstiger beeld geeft dan de cognitieve problemen waarnaar we in deze scriptie op zoek zijn, kunnen de onderliggende mechanismen mogelijk wel een verklaring bieden.

Hoewel corticale dementie een ernstiger beeld geeft, vertoont het beeld dat past bij de ziekte van Alzheimer of 'Lewy body' dementie wel gelijkenissen met de diffuse mildere cognitieve klachten, waarnaar in deze scriptie een verklaring wordt gezocht. De hersenafwijkingen die ontstaan bij laatst genoemde ziektebeelden kunnen dan ook de achtergronden van klachten na chemotherapie verhelderen. Degeneratieve veroudering wordt gekenmerkt door veranderde glia-cellen, verlies van neuronen, verminderde vervanging van glia-cellen, veroudering van endotheel en gladde spiercellen. Cerebrovasculaire pathologie, ischemische hersenschade en neurovasculaire instabiliteit resulteren in hypoperfusie van het hersenweefsel waarna een dementieel beeld ontstaat (Kalaria et al., 2003). Deze achtergronden van dementie komen in grote lijnen overeen met de afwijkingen na chemo- en radiotherapie die in hoofdstuk 2 en 3 aan de orde zijn geweest, en onderzoek naar deze ziektebeelden kunnen dan ook van waarde zijn voor cognitieve problemen na chemotherapie.

In een studie naar vasculaire dementie werd met behulp van PET (Positron Emission Tomography), SPECT (Single Photon emission Computed Tomography) en MRI, onderzoek gedaan naar de hersenvaten. Dit beeldvormend onderzoek toonde focale vasculaire laesies, waaronder lacunaire infarcten en ernstige witte stof laesies, bij patiënten met vasculaire dementie. Bij deze groep patiënten werd echter geen vermindering van de bloeddoorstroming en verlaagd glucose metabolisme gevonden, factoren passend bij verminderd neuro-psychologisch functioneren. In tegenstelling tot de patiënten met deze focale laesies, werden bij mensen met globale hersenatrofie en neuro-psychologische problemen wel een verminderde cerebrale bloedstroom gevonden in de witte stof en een verlaagd metabolisme. Concluderend vonden deze onderzoekers dat focale laesies weliswaar helpen microvasculaire pathologie te karakteriseren, maar dat dit type laesies minder gerelateerd zijn aan neuropsychologisch functioneren dan cerebrale atrofie (Sabri et al. 1999). Hoewel er nog geen onderzoeken zijn uitgevoerd die deze pathologie na chemotherapie beschrijven, lijkt het erop dat de cognitieve problemen na chemotherapie meer duiden op hersenatrofie, dan op focale witte stof laesies.

3.3 Radiotherapie en vasculaire schade

Zoals reeds besproken werd in hoofdstuk 2, kan de encephalopathie die veroorzaakt wordt door radiotherapie op twee manieren verklaard worden. Ten eerste kan dit beeld verklaard worden door radiatie geïnduceerde schade aan de witte stof. Voorts zou ook een vasculaire component een rol kunnen spelen. Gedacht wordt radiotherapie het meeste schade toebrengt aan kleine- middelgrote bloedvaten. De vaten ondergaan veranderingen door de behandeling, gekarakteriseerd door wax-achtige, op hyaline lijkende necrose. Door deze necrose gaat het endotheel van de vaten prolifereren waardoor obstructie van de vaten ontstaat. Ten gevolge daarvan ontstaat er een vermindering van bloedstroom, dat tenslotte leidt tot ischemie en necrose van het weefsel (Crossen et al., 1994). Hoewel deze verklaring een waarschijnlijke hypothese vormt, geeft het geen antwoord op de vraag hoe de mildere cognitieve problemen verklaard kunnen worden, aangezien bij deze laatste groep mensen geen tekenen zijn van uitgesproken necrose in de hersenen.

3.4 Combinatietherapie en de BHB

Zojuist bespraken we de effecten van enkel chemo- of enkel radiotherapie op de bloedvaten. Een combinatie van beide behandelingen kan de kans op cognitieve problemen echter ook vergroten. Zo is mineraliserende microangiopathie een pathologisch begrip dat verwijst naar gecombineerde toxiciteit van radiotherapie in combinatie met methotrexaat (MTX). Dit beeld wordt gekarakteriseerd door mineraalafzettingen in de kleine bloedvaten van de grijze stof. Patiënten kunnen asymptomatisch zijn, of zich met een breed scala aan symptomen presenteren zoals hoofdpijn, ataxie en cognitieve disfunctie. Op CT worden calcificaties van de basale ganglia en vaten in de cerebrale cortex gezien. Jonge leeftijd en een lange tijd tussen de behandeling en de presentatie van symptomen zijn predisponerende factoren voor het ontwikkelen van deze complicatie (DeAngelis et al. ,1991). Gelijksoortige resultaten werden gevonden door Storm et al. (1985). Ratten kregen craniale bestraling (eenmalige dosis van 20 Gy) waarna ze intraveneus methotrexaat kregen toegediend. Vergeleken met de ratten die niet bestraald waren geweest, was de MTX spiegel in hersenweefsel bij bestraalde ratten significant verhoogd. De verandering in permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière duurde ongeveer 9 dagen, waarna deze weer veranderde in de oude toestand.

De mechanismen die aan deze complicaties ten grondslag liggen worden nog slecht begrepen. Mogelijk zorgt radiotherapie voor schade aan de bloed-hersenbarrière, waardoor de passage van MTX naar het hersenparenchym gefaciliteerd wordt. De radiatie geïnduceerde opening die ontstaat in de BHB is echter erg klein. Het is dus de vraag of deze opening dusdanig groot is dat MTX in hogere concentraties naar de hersenen

diffundeert(Keime-Guibert, 1998). Tenslotte kunnen zowel craniale bestraling als MTX directe toxische effecten kunnen hebben op dezelfde doelcellen, de neuronen en gliacellen, zoals reeds besproken is in hoofdstuk 2.

Hoewel het diffuse beeld van cognitieve disfunctie na chemotherapie veel gelijkenissen vertoont met het beeld dat gezien wordt na behandeling met radiotherapie, is er ook een verschil. Bij radiotherapie lijken de cognitieve problemen erger te worden na verloop van tijd terwijl de problemen die gerapporteerd worden na chemotherapie niet lijken te veranderen in de loop van de tijd (Welzel et al., 2005). Het is echter nog te vroeg om hier conclusies uit te trekken en nader onderzoek zal nodig zijn om deze bevindingen te verifiëren. De huidige onderzoeken hebben patiënten slechts tot een aantal jaren na de behandeling ondervraagd. Toekomstig onderzoek zou de patiënten langer moeten vervolgen om te na te gaan of de genoemde overeenkomsten en verschillen nog steeds aanwezig zijn. Verder is het de vraag of de studies die na een combinatiebehandeling van hoofdbestraling en chemotherapie cognitieve effecten rapporteren van waarde zijn in het verklaren van de late cognitieve effecten waarvoor in deze scriptie een verklaring wordt gezocht. De groep patiënten in onderzoek van Schagen et al. (2002) die de late cognitieve problemen vertoonden waren niet bestraald, waardoor hypothese dat door beschadiging van de bloed-hersenbarriere door bestraling chemotherapie makkelijker in het hersenweefsel kan komen hier niet op gaat. Wel is het mogelijk dat een bepaald middel chemotherapie zelf schade aanricht op de bloedhersenbarriere waardoor andere cytostatica makkelijker kunnen passeren en schade aan kunnen richten.

Een ander punt dat nadere toelichting behoeft is de grens tussen de besproken directe en indirecte hypothesen. Hoewel de witte stof afwijkingen die gevonden werden bij beeldvormend onderzoek voornamelijk besproken zijn in het kader van de directe effecten van chemotherapie op de hersenen, is hier sprake van een overlap. Weliswaar is het mogelijk dat chemo- of radiotherapie een directe schade aan de witte stof toebrengt, maar ook zou in de verklaring van deze schade een rol kunnen worden toegedicht aan vasculaire oorzaken. Door schade aan de vaten en verminderde bloedvoorziening van de witte stof zou secundair deze witte stof beschadigd kunnen raken door een tekort aan zuurstof en nutriënten. Beeldvormend onderzoek vormt slechts een beeld van het eindresultaat en geeft geen weergave van de mechanismen. Uitgebreider beeldvormend onderzoek zou dan ook nodig moeten zijn om deze onderliggende mechanismen aan het licht te brengen.

4. Aanvullende hypothesen en behandelingsmogelijkheden

In hoofdstuk 2 en 3 werden de twee hypothesen die bestaan over chemotherapie geïnduceerde cognitieve problemen uitvoerig besproken. Naast deze twee hoofdhypothesen bestaan nog een aantal nevenhypothesen die zich moeilijk laten indelen in een van de twee hoofdhypothesen, omdat ze mogelijk inspelen op, of een onderliggend mechanisme vormen van beide factoren. Onderzoek naar deze nevenhypothesen zijn schaars en toekomstig onderzoek zal deze nevenhypothesen nader moeten onderzoeken. In dit hoofdstuk zullen deze nevenhypothesen in het kort worden besproken. Daarnaast zal nog aandacht worden besteed aan de twee hoofdhypothesen waarbij niet de onderliggende mechanismen, maar de aanpak van het probleem centraal staan. Met behulp van behandelingsmogelijkheden die reeds bestaan voor ziektes waarbij vergelijkbare cognitieve stoornissen voorkomen, zal de kennis over de mechanismen van de twee hypothesen mogelijk vergroot worden. Kennis over de behandeling van cognitieve problemen na chemotherapie, alsmede de behandeling van andere, aan deze cognitieve problemen gerelateerde hersenafwijkingen zullen aan bod komen.

4. 1 Schade door ontstekingsmechanismen

Een ontstekingsreactie secundair aan toxische cytostatica wordt door onder andere Saykin et al. (2003) genoemd als een andere hypothese die een rol speelt bij het ontwikkelen van cognitieve problemen na behandeling met chemotherapie. Het immuunsysteem kan overmatig reageren, waardoor een grote hoeveelheid cytokines kunnen vrijkomen. Deze cytokines zijn proteïnen die geactiveerde immuuncellen vrijmaken. Uit dierstudies komt naar voren dat cytokines een belangrijke rol kunnen spelen in verschillende hersenstoornissen, zoals depressie. De specifieke mechanismen zijn echter nog niet opgehelderd. Er is bewijs gevonden dat ontstekingscytokines een rol spelen in neurale signaaloverdracht in de hersenen waardoor ze neurale activiteit kunnen beïnvloeden (Maier et al. 2003).

Interleukine-2, een cytokine die gebruikt wordt om het immuunsysteem te activeren bij kanker, werd onderzocht door Capuron et al. (2001). Patiënten die met deze cytokine behandeld waren vertoonden een vermindering van het spatiële werkgeheugen en verminderde vaardigheden in planning. Deze effecten werden vanaf vijf dagen na de therapie gevonden en bleven ten minste een maand lang bestaan, zonder verdere verergering van de klachten.

In deze onderzoeken werden bewijzen gevonden dat ontstekingsreacties van invloed kunnen zijn op cognitie. Ondanks het feit dat er geen kennis bestaat over het effect van ontsteking

op normale cognitieve veroudering, is er bewijs dat ontstekingsprocessen pathologisch zouden kunnen zijn in cognitieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer. Onder patiënten met een voorgeschiedenis van reumatoïde artritis bleek een lagere prevalentie van de ziekte van Alzheimer te bestaan, waarvan de behandeling met NSAIDs (Non-steroidal antiinflammatory drugs), een beschermend effect lijkt te hebben (Peacock et al., 1999). Een ander mechanisme, gerelateerd aan het immuunsysteem, en mogelijk gerelateerd aan cognitieve achteruitgang is een autoimmuunproces. Een autoimmuun-vasculitis of een allergische overgevoeligheidsreactie kan neurale schade berokkenen en cognitieve problemen veroorzaken. Onderzoek naar de rol van een auto-immuun proces bij de ziekte van Alzheimer is nog gaande (Barton et al., 2002).

4.2 Schade door neurotransmitters

Naast ontstekingsmechanismen wordt gesuggereerd dat een verandering van neurotransmitterspiegels mogelijk ook een verandering in cognitie kan veroorzaken. Histopathologische gegevens over dit onderwerp zijn echter schaars. In een dierstudie werd gevonden dat na het intrathecaal toedienen van methotrexaat verminderde concentraties norepinefrine, dopamine en serotonine gevonden. Het gevolg was dat de dieren leerproblemen en geheugenverlies vertoonden (Madhyastha et al., 2002). Van der Kooy et al. (1985) injecteerde doxorubicine in de caudate nucleus en/of putamen van ratten en vond verlaagde dopamine neurotransmitterniveaus en apoptose van neuronen in de thalamus. Dopamine tezamen met het cathecholamine- systeem lijkt een belangrijke rol te spelen in aandacht en geheugenfuncties (Arnsten, 1998). Neurotransmitters lijken ook een rol te spelen in de ziekte van Alzheimer. Bij Alzheimer wordt gedacht dat cognitieve achteruitgang veroorzaakt wordt door een vermindering van cholinerge neurotransmissie. Van cholinerge transmissie wordt verondersteld dat het geassocieerd is met met visuele aandacht, korte termijn geheugen en slaap (Birks et al., 2000). Een tekort aan acethylcholine is ook gevonden in vasculaire dementie. Cholinerge therapie zou dan ook dementiële klachten kunnen verminderen (Kalaria et al. 2003).

4.3 Preventieve werking EPO

In het kader van het de groeiende prevalentie van hart en vaatziekten en ouderdomsziekten zoals de ziekte van Alzheimer, is er de laatste jaren steeds meer vraag gekomen naar een middel dat deze ziekte prevalentie kan doen afnemen. Erythropoietine (EPO), is al een lange tijd bekend als een endogene stimulator van rode bloedcel productie. Dit cytokine heeft anti-apoptotische, ontstekingsremmende en neurotrofische eigenschappen, en lijkt dus een breed scala van ziekten te kunnen dekken. Naast een verhoogd productie van EPO in andere organen in het lichaam als respons op hypoxie, wordt EPO ook gevonden in de hersenen

tijdens de ontwikkeling en na neuropathologische insulten. Bewijzen dat EPO receptoren aanwezig zijn op capillaire endotheelcellen in de hersenen en tevens op de voeten astrocyten, suggesteren dat EPO de bloed-hersenbarriere kan passeren (Brines et al., 2000). Met dit gegeven heeft een groeiend aantal studies aan kunnen tonen dat perifeer toegediende EPO bescherming kan bieden tegen schade veroorzaakt door een diversiteit aan neuropathologische condities, zoals een herseninfarct(1), hoofdtrauma(2), ontstekings- en demeyliniserende processen(3) en toxine geïnduceerde epileptische insulten(4). In het kader van hersenschade na chemotherapie is vooral de werking van EPO op ontstekings- en demyeliniserende processen interessant. In hoofdstuk 2 werd immers demyelinisatie van neuronen axonen als mogelijke oorzaak van cognitieve problemen genoemd en in dit hoofdstuk werd aandacht besteed aan een secundaire ontstekingscomponent als oorzaak. In een onderzoek van Brines et al. (2000) kregen ratten samen met EPO een stof toegediend dat demyelinisatie en een immuunreactie zou veroorzaken in het centrale zenuwstelsel. De ratten overleefden deze demyelinisatie volledig en EPO wordt hiervoor verantwoordelijk geacht. Ook gaf EPO betere uitkomsten op neurocognitief niveau bij mensen die een herseninfarct hadden ondergaan (Ehrenreich et al., 2002).
Of EPO een beschermende werking heeft bij mensen die behandeld zijn met chemotherapie is nog niet duidelijk. De mogelijke anti-apoptotische en ontstekingsremmende werking zou een gunstig effect kunnen hebben op cognitieve uitkomsten bij mensen die chemotherapie ondergaan hebben.

Hoewel er in de literatuur ook een belangrijke rol wordt toegedicht aan de rol van hormonen, zoals oestradiol en testosteron, in de ontwikkeling en behandeling van cognitieve problemen wordt aan deze hypothese geen aandacht besteed in deze scriptie. Over deze hormonale invloed is veel literatuur bekend waarnaar dan ook verwezen wordt voor nadere informatie (Schilder, 2005).
Interindividuele verschillen en het effect van deze verschillen op het ontwikkelen van cognitieve problemen na behandeling met chemotherapie is in voorgaande hoofdstukken al kort genoemd. Zoals reeds beschreven werden deze cognitieve problemen slechts bij een subgroep van mensen gevonden. Dit gegeven roept de vraag op of er een rol kan worden toegedicht aan genetische predispositie voor het ontwikkelen van neurocognitieve problemen. Zijn er eigenschappen of genetische factoren die bepaalde mensen meer vatbaar maken voor neurale schade dan andere? Hoewel de literatuur over dit thema schaars is zal daar nu kort op worden ingegaan.

4.4 Interindividuele verschillen en cognitieve problemen

Volgens Ahles et al. (2002) zijn er een aantal factoren te noemen die, onafhankelijk of door interactie met chemotherapie, het cognitief functioneren kunnen beïnvloeden. Ten eerste wordt de factor 'leeftijd' genoemd. Met het toenemen van de leeftijd bestaan er redelijk voorspelbare veranderingen op neuropsychologische testscores. De meeste neuropsychologische testen hebben dan ook een leeftijdsgecorrigeerde norm. Hierbij duikt het methodologische probleem op, dat een met chemotherapie behandelde patiënt eigenlijk vergeleken zou moeten worden met een patiënt van de dezelfde leeftijd die lokale therapie heeft gekregen of met een gezonde patiënt. Er zijn speculaties dat oudere mensen meer vatbaar zouden zijn voor cognitieve problemen na chemotherapie, maar harde bewijzen zijn hier nog niet voor gevonden. Leeftijd waarop behandeld wordt zou dus een voorspeller kunnen zijn voor het ontwikkelen van cognitieve problemen.

Een tweede factor die genoemd wordt is intelligentie en educatie. Net zoals bij de factor 'leeftijd' het geval is zouden patiënten die behandeld zijn met chemotherapie gematched moeten worden met een controlegroep met hetzelfde IQ/ educatieniveau. Tevens wordt door enkele auteurs het concept 'cognitive reserve' genoemd, waar mee bedoeld wordt dat een hoger premorbide intellectueel functioneren een beschermend effect heeft op het ontwikkelen van cognitieve schade. Dit concept is onderzocht door het hersenvolume bij Alzheimer patiënten te meten. Het intelligentie niveau van Alzheimer patiënten bleek positief te correleren met het premorbide hersenvolume. Mori et al. (1997) suggeren dat er door premorbide cognitieve stimulatie een grotere dichtheid van synapsen in de hersenen is ontstaan, waardoor bij schade minder cognitieve problemen ontstaan, door de 'cognitive reserve'. Deze hypothese is echter nog niet bevestigd.

Psychologische factoren vormen een derde belangrijk aandachtspunt bij het identificeren van predisponerende factoren. Patiënten met symptomen als depressie, angst of vermoeidheid kunnen een verminderde prestatie hebben op neuropsychologische testen (Cimprich, 1992). Het is echter de vraag of psychologische factoren de cognitieve problemen in de in deze scriptie beschreven studies kan verklaren aangezien in de meeste studies gecorrigeerd is voor deze factoren. Opvallend was wel de afwezigheid van een relatie tussen zelf-gerapporteerde cognitieve problemen en de objectieve test resultaten. Een mogelijkheid is dat in de neuropsychologische testen die gedaan werden ontbreekt aan ecologische validiteit waardoor het 'dagelijks functioneren' van patiënten niet wordt gemeten, en er slechts een beeld wordt verkregen van het functioneren van een patiënten in een test situatie.

Tenslotte is er nog het relatief onbekende terrein van de genetische factoren. Op het gebied van lange termijn effecten na chemotherapie is nog geen genetisch onderzoek verricht. Wel is in het kader van de ziekte Alzheimer het APOE gen beschreven. De aanwezigheid van

een bepaalde allelle op dit gen vergroot het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer (Richard et al., 1993). Tevens geeft het hebben van deze allelle een vergrote kans op negatieve cognitieve uitkomsten na verschillende herseninsulten, zoals traumatische hersenschade (Cimprich, 1992). Als chemotherapie opgevat wordt als een vorm van een herseninsult, dan zou het een aannemelijke hypothese kunnen zijn dat een drager van de specifieke APOE allelle meer vatbaar zou kunnen zijn voor cognitieve achteruitgang (Ahles et al. 2002).

In deze scriptie stonden twee hypothesen centraal. In dit hoofdstuk werden deze twee hypothesen nader uitgebreid door tevens andere hypothesen zoals de rol van het immuunsysteem en neurotransmitters erbij te betrekken. Beide factoren zouden zowel op de directe als indirecte hypothese van invloed kunnen zijn, waardoor scheiding moeilijk te maken is. Behandelingen van cognitieve problemen na chemotherapie staan, naast de behandelingen die reeds bestonden voor cognitieve problemen met andere oorzaken, nog in de kinderschoenen. Mogelijk zou EPO een rol kunnen spelen, maar de werking van dit middel bij genezen kankerpatiënten moet nog nader onderzocht worden. Interindividuele verschillen zoals leeftijd, intellectueel en psychologisch functioneren zouden van invloed kunnen zijn op de cognitieve uitkomsten na behandeling met chemotherapie. Genetische factoren zullen in dit verband nog nader moeten worden onderzocht.

5. Conclusie

De mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitieve disfunctie na behandeling met adjuvante chemotherapie, blijven onopgehelderd. Geen van de in deze scriptie besproken hypothesen kan als onomstotelijk bewijs dienen voor het bestaan van milde cognitieve problemen bij overlevenden van kanker, jaren na de behandeling.

De rol van neurotoxische effecten van chemotherapie op de hersenen (hypothese 1) is een complexe hypothese die zich niet eenduidig laat verklaren. De complexiteit van deze hypothese heeft verschillende redenen. Ten eerste is de werking van afzonderlijke cytostatica op de hersenen en hun doorlaatbaarheid door de bloed-hersenbarrière nog weinig onderzocht. De patiënten die milde cognitieve problemen rapporteerden in onderzoek (Schagen et al., 2002), hadden een combinatiebehandeling met cytostatica gekregen, waardoor de effecten van de verschillende cytostatica moeilijk te onderscheiden zijn. Wel is van sommige cytostatica, zoals methotrexaat, bekend dat ze, mits in hoge doseringen, de bloed- hersenbarrière kunnen passeren en neurotoxische schade kunnen aanrichten (Bleyer, 1981). Het probleem bij deze onderzoeken is echter dat neurotoxiciteit slechts beschreven wordt na behandeling met hoge doseringen, terwijl de patiënten met cognitieve problemen juist standaard doseringen kregen. Een ander probleem is het objectiveren van neurotoxische schade. In tegenstelling tot de duidelijke neurologische symptomen die zijn beschreven kort na behandeling met hoge dosis chemotherapie, laat het klinisch beeld van milde cognitieve problemen zich slecht herkennen en steeds meer onderzoekers maken dan ook gebruik van beeldvormend onderzoek om hun gegevens te objectiveren. Er is, met behulp van dit type onderzoek, een breed scala aan afwijkingen in hersenstructuren beschreven. Zo werden veelvuldig witte stof afwijkingen gevonden, vanaf tenminste 2 maanden tot één jaar na behandeling met chemotherapie (Brown et al., 1998; Bleyer, 1981). Hoewel dit soort onderzoek inzichtgevend is voor het begrijpen van neurotoxische effecten van chemotherapie op de hersenen kleven er ook een aantal nadelen aan. Een eerste probleem is dat de patiënten bij wie hersenafwijkingen gevonden werden vaak geen cognitieve problemen rapporteerden. Tevens werden deze cognitieve functies vaak niet geverifieerd aan de hand van neuropsychologische testen. In het onderzoek van Schagen et al. (2002) kwam de objectieve meting van cognitieve functies vaak niet overeen met de subjectieve rapportages. In vervolg onderzoek zal dan ook aandacht besteed moeten worden aan enerzijds objectivering van cognitieve problemen met behulp van neuropsychologische testen, en anderzijds rapportering van subjectieve klachten. Een tweede bezwaar van beeldvormend onderzoek naar hersenafwijkingen is dat de effecten

vaak niet op de lange termijn, gemeten worden. In dit verband zou het interessant zijn om jaren na behandeling met chemotherapie te onderzoeken welke objectieve en subjectieve cognitieve problemen patiënten ervaren en dit met behulp van beeldvormend onderzoek te verifiëren. Momenteel is een één op één verband tussen hersenafwijkingen en cognitieve problemen op de lange termijn moeilijk te leggen. Een derde probleem is het verzamelen van een toereikende onderzoekspopulatie. De patiënten zullen vergelijkbaar moeten zijn op een groot aantal gebieden zoals: type kanker, behandeling (zelfde dosis chemotherapie) en eventueel leeftijd, intelligentieniveau en psychologisch functioneren. Hierbij stuiten we, gezien de incidentie van kanker en de termijn waarop de patiënten vervolgd moeten worden, op een praktisch probleem.

Kennis over de effecten van chemotherapie op de hersenen op de lange termijn is dus schaars. Meer is er bekend over de effecten van radiotherapie op de hersenen. Gebleken is dat de milde, diffuse, cognitieve problemen bij patiënten, behandeld met chemotherapie, lijken op de diffuse hersenschade die gerapporteerd is na behandeling met radiotherpie (Welzel et al., 2005). Hoewel er net als bij chemotherapie veel onderzoeken op de korte termijn zijn verricht (Keime-Guibert et al., 1998; Li et al., 1995), zijn er ook duidelijke aanwijzingen voor complicaties van radiotherapie op de lange termijn. Behalve radiatienecrose, dat een meer focaal karakter heeft, is leukoencephalopathie een complicatie samen gaat met de mildere diffuse cognitieve problemen (Vilgliani et al. 1977). Onderzoek toonde aan dat radiotherapie een breed scala aan cognitieve stoornissen zoals geheugen problemen en verminderde kwaliteit van leven kan veroorzaken op de lange termijn. Bij sommige patiënten werden tevens afwijkingen op beeldvormend onderzoek werden gevonden (Crossen et al. 1994; Armstrong et al., 1995). Ook in dit geval is het lastig om een directe relatie te leggen tussen afwijkingen op beeldvormend onderzoek, objectieve en subjectieve cognitieve problemen.

Neurotoxische schade aan de hersenen (hypothese 1) lijkt dus geen directe verklaring te kunnen bieden voor de cognitieve problemen die op de lange termijn gevonden worden. Tevens blijkt de rol van microvasculaire schade door chemotherapie (hypothese 2) niet gemakkelijk te onderscheiden van de eerste hypothese. Beide hypothesen zouden, al dan niet in combinatie, een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van cognitieve problemen. Aan de hand van dementie, dat in grote lijnen gelijkenissen vertoont met de milde cognitieve problemen zoals geheugen- en aandachtsstoornissen, hebben een aantal onderzoeken bewijs geleverd voor de bijdrage van microvasculaire schade aan het ontwikkelen van dementie (Kalaria et al., 2003). Deze bewijzen zijn tevens bevestigd door beeldvormend onderzoek (Sabri et al., 1999) Ahles et al. (2002) toonde aan dat chemotherapie toxische schade aan bloedvaten kan veroorzaken. Op dit punt vervagen de grenzen tussen de twee

hypothesen. Immers, als chemotherapie schade veroorzaakt aan vaten, kan door verminderde bloedvoorziening een tekort aan zuurstof ontstaan voor de hersenen waardoor het hersenparenchym beschadigd kan raken. Om het geheel van factoren die een rol spelen op het ontstaan van hersenschade nog complexer te maken zouden ook andere mechanismen een bijdrage kunnen leveren. Een beperkte hoeveelheid literatuur beschrijft de rol van een ontstekingreactie bij het ontwikkelen van cognitieve problemen. Door een overreactie van het immuunsysteem op de chemotherapie behandeling kunnen cytokines de signaaloverdracht beïnvloeden en daarmee cognitie (Saykin et al., 2003; Maier et al., 2003). Tevens zouden veranderingen in neurotransmitterspiegels een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van cognitieve problemen. Tezamen met het groeiende aantal patiënten met hersenafwijkingen zoals de ziekte van Alzheimer en herseninfarct is er meer aandacht gekomen voor eventuele behandelingen van deze ziekten. Zo is de werking van het cytokine EPO op ontstekings- en demyeliniserende processen in de hersenen een gebied van aandacht.

Tenslotte is er nog één punt dat aandacht behoeft. De milde cognitieve problemen werden slechts bij een subgroep van patiënten gevonden. Ook wanneer er gecorrigeerd werd voor leeftijd en educatieniveau waren er sommige patienten die wel en andere die geen cognitieve problemen ontwikkelden. Mogelijk bestaat deze subgroep, die te onderscheiden is op basis van cognitieve problemen, uit meerdere subgroepen die op dit moment nog niet in beeld zijn. Welke van deze factoren hierbij precies een rol spelen, zal in de toekomst nader moeten worden onderzocht.

Concluderend kan gesteld worden dat er geen eenduidige verklaring gegeven kan worden voor de cognitieve problemen op lange termijn na behandeling met adjuvante chemotherapie. Zowel direct neurotoxische effecten van chemotherapie, als (micro)vasculaire effecten zouden, al dan niet in combinatie, een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van cognitieve disfunctie. In hoeverre andere factoren, zoals ontstekingscomponenten, neurotransmitterspiegels en interindividuele variatie hierbij een rol spelen is nog onduidelijk. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de lange termijn effecten van chemotherapie, en hierbij tevens subjectieve metingen, beeldvormend onderzoek en interindividuele verschillen in ogenschouw moeten nemen. Het streven zal moeten zijn naar het vinden van een eenduidige relatie tussen het klinisch beeld, neurochemisch- en beeldvormend onderzoek en de subjectieve beleving van de patiënt. Als deze relatie opgehelderd is, zal het zoeken naar een geschikte behandeling de volgende stap zijn.

Literatuur

Ahles, TA., Saykin, AJ. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. (2002). *Clinical Breast Cancer* **3**, S84-S90.

Allen, JC. Rosen, G. (1978) Transient cerebral disfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Ann. Neurol*. **3**, 441-444.

Armstrong, C., Ruffer, J., Corn, B., DeVries, K., Mollman, J. (1995). Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *Journal of Clinical Oncology* **13**, 2263-2271.

Arnsten, A.(1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cognitive science* **2**, 436-447.

Berger, AM., Clark-Snow, RA. (2001). Adverse effects of treatment, in de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer. Principles and practice of oncology. Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins, 2869-2976.

Birks, J., Melzer, D., Beppu, H.(2000) Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. *Cochrane database of Systemic reviews*. Computer file (4);CD001190.

Bleyer, WA. (1981). Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: a new classification. *Cancer Treat. Rep*. **65**, 89-98.

Brines, M., Ghezzi, P., Keenan, S.(2000). Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**, 10526-10531.

Brown, M., Stemmer, S. Simon, J. Stears, J. Jones, R. Cagnoni, P. Sheeder, L. (1998). White matter disease induced by high=dose chemotherapy: Longitudinal study with MR Imaging and proton Spectroscopy. *ANJR AM. J. Neuroradiol*. **19**, 217-221.

Capuron, L., Ravaud, A., Dantzer, R. (2001) Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukine-2 and interferon-alpha treatment in cancer patients. *Psychosom. Med*. **63**, 376-386.

Cimprich, B. (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Res Nurs Health* **5**, 199-207.

Crossen, J., Garwood, D., Glatstein, E., Neuwelt, E. (1994). Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: A review of radiation-induced encephalopathy. *Journal Clinical Oncology* **12**, 627-624.

DeAngelis, LM., Delattre JY., Posner, JB. (1989). Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* **39**, 789-796.

Ehrenreich, H., Hasselblat, M., Lewczuk P.(2002). Erythropoietin treatment for acute stroke: a randomized double-blind proof-of-concept trial in man. *Stroke* **33**, 354.

Erlanger, D., Kutner, K., Jacobs, A. (1999). Hormones and cognition: current concepts and issues in neuropsychology. *Neuropsychol Rev.* **9(4),**175-207

Barton, D., Loprinzi, C. (2002) Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. *Clinical Breast Cancer* **3**, S121-S127.

Fritsch, G., Urban Ch.(1984). Transient encephalo;pathy during the late course of treatment with high- dose methotrexate. *Cancer* **9**, 1849-1851.

Frytak S., Earnest, F., O'Neill, B., Lee, R., Creagan, E., Trautmann, J. (1985). Magnetic Resonance Imaging for neurotoxicity in long-term survivors of carcinoma. *Mayo Clinic Proceedings* **60**, 803-812.

Jacobsen, P., Thors, C., Cawley, M. (2002). Relation of decline in hemoglobin to cognitive functioning and fatigue during chemotherapy treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* **21**, 386.

Joseph, J., Denisova, N., Fischer, D.(1998). Age-related neuro-degeneration and oxidative stress. *Neurol. Aging* **16**, 747-755.

Kalaria, RN., Ballard, CG., Ince, PG., Kenny, R., McKeith, I., Morris, C., O'Brien, J., Perry, E., Edwardson J. (2003). Multiple substrates of late-onset dementia: implications for brain protection. *Ageing vulnerability: Causes and Interventions*. Published online.

Keime-Guibert, F. Napolitano, M., Delattre, JY. (1998). Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J. Neurol*. **245**, 695-707.

Van der Kooy, D., Zito, K., Roberts, D. (1985). Evidence on the retrograde neurotoxicity of doxorubicin. *Neuroscience Letters* **53**, 215-219.

Li, YQ., Guo, YP., Stweart, PA., Wong, CS. (1995). Time course of radiation-induced apoptosis in the spinal cord. *Radiotherapy and Oncology* **39**, 53-42.

MacDonell, LA., Potter, PE., Leslie, RA. (1978). Localized changes in blood-brain barrier permeability following the administration of antineoplastic drugs. *Cancer Research* **9**, 2930-2934.

Maier, S., Watkins, L. (2003). Immune-to-central nervous system communication and ist role in modulating pain and cognition: implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav. Immun* **17**, 125-131.

Mori, E., Hirono, N., Yamashita, H. (1997). Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **132**, 18-24.

Neuwelt, E., Glasberg, M., Frenkel, E., Barnett, P. (1983). Neurotoxicity of chemotherapeutic agents after blood-brain barrier modification: Neuropathological studies. *Annals of Neurology* **14**, 316-324.

Ochs, JJ., Parvery, LS., Whitaker, JN. (1983). Serial cranial computed tomography scans in children with leukemia given two different forms of central nervous system therapy. *Journal Clinical Oncology* **12**, 793-798.

O'Shaughenessey, , Vukelja, S., Savin, M. (2002) Effects of epoietin alpha (procrit) on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy; a double-blind,, randomized, placebo-controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **21**, 363.

Peacock, J., Folmsom, A., Knopman, D. (1999). Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin with cognitive performance in middle-aged adults. *Neuroepidemiology* **18**, 134-143.

Posner, J. (2004). Cerebral necrosis following radiotherapy of extracranial neoplasm. *Annals of Neurology* **1(4)**, 339-357.

Richard, F., Amouyel, P.(2001). Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* **412**, 1-12.

Sabri, O., Ringelstein, E., Hellwig, D., (1999). Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* **30**, 556-566.

Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol , or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl J Med* **64**, 1216-1222.

Saykin, A. Wishart, H.(2003) Mild cognitive impairment: conceptual issues and structural and functional brain correlates. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* **8**, 12-30.

Schagen, SB., Muller, MJ., Boogerd, W., van Dam, FS. (2002). Cognitive dysfunction and chemotherapy: Neuropsychological findings in perspective. *Clinical Breast Cancer* **3**, S100-S108.

Schilder, C. (2005). Estrogen, anti-estrogen medication and cognitive function. In press.

Storm, A., Van der Kogel, A., Nooter, K. (1985). Effect of X-irradiation on the pharmacokinetics of methotrexate in ratsL alteration of the blood- brain barrier. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **21(6),** 759-764.
uasthoff, S., Hartung, H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (2002). *Journal of Neurology* **249**, 9-17.

Troy, K., McFarland, K., Littman-Power, S. Kelly, BJ., Walpole, ET., Wyld, D., Thompson, D. (2000). Cisplatin-based therapy: A neurological and neuropsychological review. *Psycho-oncology* **9**, 29-39.

Vigliani, M., Sichez, N., Poisson, M., Delattre, J. (1996). A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults : 4-year results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **35**, 527-533.

Welzel, G., Steinvorth, S., Wenz, F. (2005). Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults. *Strahlentherapie und Onkologie* **181**, 141-156.

Wolff, SN., Herzig, RH., Fay, JW., LeMaistre, CF., Brown, RA., Frei-Lahr, D., Stranjord, S., Giannone, L., Coccia, P., Weick, JL. (1990). High-dose N,N',N"-triethylenethiophosphoramide (thiotepa) with autologous bone marrow transplantation: phase I studies. *Semin. Oncol*. **17**, 2-6.

Appendix

Computer Tomography - CT

Bij een CT scan wordt er gebruikt gemaakt van röntgenstraling. Door deze rontgenstraling te richten in verschillende hoeken kan het lichaamsdeel waar het om gaat vanuit verschillende hoeken in 'plakjes' gescand worden. Vervolgens integreert de computer deze data en wordt er één doorsnede van gemaakt. Een CT scan is in staat verschillende weefselstructuren in kaart te brengen zoals bot, weke delen en bloedvaten. Weefsels met een hoge dichtheid (hyperdens), zoals bot worden als witte structuren afgebeeld op de afbeeldingen van een CT. Weefsels met een mindere dichtheid, zoals de hersenen worden grijs afgebeeld. Luchthoudende ruimtes zijn zwart op de CT.

Magnetic Resonance Imaging - MRI

Bij deze afbeeldingstechniek komt de patiënt in een lange tunnel te liggen die een sterke magneet bevat, waarmee het water in de weefsels gemagnetiseerd wordt. De wateratomen die zich in weefsel bevinden kunnen zich als miniatuurmagneetjes gedragen. Vanuit de scannertunnel worden radiogolven uitgezonden van een golflengte die de watermagneetjes doen meetrillen waarbij ze energie uit de radiogolven in zich opnemen. Als de radiogolf wordt gestopt wordt de eerder opgenomen energie weer uitgezonden als een signaal waarin allerlei bijzonderheden van het weefsel zijn vervat. Deze signalen worden door een gevoelige radioantenne opgevangen. Uit deze signalen kan de computer van het apparaat de samenstelling van de verschillende weefsels berekenen en ze uittekenen in de vorm van een doorsnede. Gebieden waar geen water is, zoals lucht of bot, geven geen signaal (hypodens) en zijn zwart op de scan. Ook hangt het signaal af van de duur van de perioden waarin de radiogolven worden uitgezonden, omdat hiermee bepaalde kenmerken van de magnetisatie (T1 en T2) tot uiting worden gebracht. Zo kan men zogenaamde T1-gewogen beelden verkrijgen waarin de eigenschap T1 de overhand heeft; op deze beelden verschijnen liquor (hersenvocht) en waterrijke structuren donker. Daarentegen zijn liquor en waterrijke structuren op T2-gewogen beelden juist wit. Door de keuze van de T1- of T2-weging kan men van de weefsels bepaalde aspecten zichtbaar maken. MRI-beelden zijn daarom zeer gedetailleerd in het vertonen van de verschillende weefsels, maar een nadeel is dat het bot zelf niet zichtbaar is (wel het beenmerg), omdat het bot bijna geen water bevat.