

NEDERLANDSE SAMENVATTING

“Neurofysiologie in Dementie” – the resting-state of the art.

De titel van dit proefschrift heeft een woordspeling die niet naar het Nederlands te vertalen is. De term “state of the art” zou kunnen worden vertaald als “het nieuwste van het nieuwste”. De term “resting-state” staat voor het feit dat dit proefschrift in zijn geheel is gebaseerd op hersenfysiologische data van mensen die “in rust” zijn. Deze twee termen samengevoegd vatten een belangrijke essentie van dit proefschrift samen. Ik heb namelijk geprobeerd om de nieuwste technieken op neurofysiologisch gebied toe te passen op de hersenen van mensen die in rust zijn. En het resultaat ligt hier voor u. Nu vraagt u zich misschien af of het kijken naar “rustende hersenen” wel interessante informatie met zich meebrengt. Zou het niet veel interessanter zijn om te kijken naar hersenen die een bepaalde taak aan het volbrengen zijn? Het zal u misschien verbazen, maar een brein in rust geeft ontzettend veel informatie over het functioneren van een brein tijdens een taak of tijdens algemene dagelijkse bezigheden. Zeker als we hersenen van mensen met een bepaalde hersenziekte, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, vergelijken met mensen zonder deze ziekte. De bevindingen die in dit proefschrift zijn gedaan, zullen hieronder worden samengevat.

In **Hoofdstuk 1** wordt de term dementie geïntroduceerd als een syndroom waarbij de hersenen informatie niet meer goed kunnen verwerken wat gevolgen heeft voor de cognitie van patiënten die hieraan lijden. De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer. Dit is dan ook de vorm die het meeste zal terugkomen in de hoofdstukken van dit proefschrift. Echter, er zullen ook andere vormen van dementie worden besproken, namelijk Frontotemporale dementie (FTD), dementie met Lewy lichaampjes (DLB) en progressieve supranucleaire parese (PSP). Verder wordt de term MCI geïntroduceerd: geringe cognitieve stoornis. Mensen met MCI hebben, zoals de naam al doet vermoeden, een lichte cognitieve stoornis welke het dagelijkse functioneren niet of nauwelijks verstoort. Mensen met deze stoornis hebben een verhoogde kans op het krijgen van de ziekte van Alzheimer en worden daarom vaak gezien als preklinisch dement.

Zoals hierboven al beschreven, wordt in dit proefschrift gekeken naar de hersenen tijdens rust (resting-state). Deze rust metingen worden in dit proefschrift gemaakt met behulp van elektroencefalografie (EEG) en magnetoencefalografie (MEG). Het voordeel van MEG ten opzichte van EEG is dat diepere signalen beter kunnen worden gemeten. Hierdoor kan er met behulp van wiskundige technieken een oorsprong van een signaal nauwkeuriger worden gemeten dan met EEG kan. Aan de andere kant is EEG veel makkelijker toepasbaar in allerlei omgevingen en is het een minder duur systeem.

Nadat de hersensignalen eenmaal zijn gemeten met behulp van 1 van bovenstaande meetmethoden, kunnen er analyses worden gedaan. Deze kunnen worden onderverdeeld in verschillende levels van complexiteit.

Level 1: analyse op kanaal-niveau. Dit houdt in dat de signalen per kanaal (waarmee ofwel een EEG elektrode wordt bedoeld, ofwel een specifiek hersengebied) worden bekeken en dat er per kanaal een frequentie-spectrum kan worden gemaakt. De inhoud van het frequentie-spectrum zegt iets over de kwaliteit van het signaal en dus ook over de activiteit van het onderliggende hersengebied.

Level 2: paarsgewijze connecties. Hiermee wordt de mate bedoeld waarin twee kanalen met elkaar communiceren. Kort gezegd zou je kunnen verwachten dat een hoge mate van synchroniteit tussen de hersenactiviteit van twee verschillende hersengebieden en sterke connectie weerspiegelt, en andersom. Dit noemen we functionele connectiviteit.

Level 3: een netwerk van interacties. In dit level wordt een netwerk gemaakt van alle paarsgewijze connecties uit het vorige level. Dit wordt ook wel graaf-theorie, of netwerk-theorie genoemd.

Met het oog op het beschrijven van verschillen tussen mensen met een vorm van dementie en gezonde mensen, komen al deze levels aan bod in dit proefschrift.

Na deze introductie van de belangrijkste termen en maten wordt er in **Hoofdstuk 2** een review gepresenteerd over wat er op het moment van het starten van dit PhD-traject bekend was over MEG-metingen in rust bij de ziekte van Alzheimer. Per level (zie hierboven) wordt beschreven wat er gevonden is in de wetenschappelijke literatuur. Zo blijkt dat er veel onderzoeken zijn geweest die hebben gevonden dat de hersenactiviteit van mensen met de ziekte van Alzheimer trager zijn (de lagere frequenties zijn in grotere mate aanwezig) en zich minder complex gedragen (een hogere voorspelbaarheid van de dynamiek van de hersenactiviteit). Als er wordt gekeken naar de functionele connectiviteit, wordt er over het algemeen een verlaagde mate van connectiviteit tussen verschillende hersengebieden beschreven bij mensen met de ziekte van Alzheimer in vergelijking met mensen zonder de ziekte, maar deze bevindingen zijn minder consistent dan bij de hierboven beschreven frequentiematen. Ook het aantal studies dat deze connectiviteitsmaten heeft onderzocht liggen stukken lager dan bij de hierboven beschreven frequentiematen. Er worden veel verschillende soorten connectiviteitsmaten beschreven waardoor vergelijkingen maken tussen verschillende studies bemoeilijkt wordt. De studies die hersennetwerken vergelijken tussen mensen met de ziekte van Alzheimer en mensen zonder de ziekte zijn nog zeldzamer. De studies die zijn gevonden laten over het algemeen een netwerk zien waarbij de connecties minder optimaal verlopen. Echter, omdat de studies in zulke lage aantallen beschikbaar zijn, zijn conclusies op dit vlak moeilijk te trekken.

De belangrijkste conclusie uit dit hoofdstuk is dat er nog veel te halen valt in het neurofysiologisch onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. Met name is er geconstateerd dat de complexere maten (de maten die de hersennetwerken kunnen beschrijven) kunnen worden uitgebreid. Ook kan er winst worden behaald in de nauwkeurigheid van de spatiële resolutie van MEG: een van de grote voordelen van MEG ten opzichte van EEG is de grotere hoeveelheid aan meetpunten, waardoor een nauwkeurigere schatting van de oorsprong van de signalen kan worden gemaakt. Deze techniek is in de geselecteerde studies nog niet gebruikt. Deze toekomstbevelingen uit dit hoofdstuk zijn gebruikt als handvaten voor de volgende hoofdstukken uit dit proefschrift.

Zo wordt de aanbeveling uit Hoofdstuk 2 om beter gebruik te maken van de uitstekende spatiële resolutie van MEG toegepast in **Hoofdstuk 3**. Hierin wordt een studie beschreven waarin 27 patiënten met de ziekte van Alzheimer en 26 gezonde mensen een MEG meting in rust hebben ondergaan. Met behulp van de beamformer techniek hebben we nauwkeurig kunnen bepalen welke hersengebieden welke signalen uitzenden, niet alleen in de cortex (de buitenste laag van de hersenen), maar ook in een dieper gelegen structuur, de hippocampus. Hiermee vonden we dat de hersenactiviteit was vertraagd bij de ziekte van Alzheimer, niet alleen in de cortex maar

ook in de hippocampus. De hippocampale vertraging van de hersenactiviteit liet tevens een sterkte positieve correlatie zien met cognitie in de patiëntengroep. Ook zagen we dat op corticaal niveau, de vertraging hoofdzakelijk plaatsvond in de hersengebieden die een associatieve functie hebben en dit komt sterk overeen met de distributie van de pathologie die we op structureel niveau zien bij de ziekte van Alzheimer. Methodologisch heeft deze studie ook een belangrijke meerwaarde gehad omdat we hebben ontdekt dat er waardevolle informatie zit verscholen in de diepere hersengebieden, zoals de hippocampus, en dat met de huidige techniek (MEG in combinatie met de beamformer) in staat zijn deze diepere structuren te meten. Een interessante volgende stap zou zijn om niet alleen naar de activiteit te kijken (level 1) maar ook naar de connectiviteit (level 2).

Vandaar dat we in **Hoofdstuk 4** zijn gaan kijken naar de connectiviteit tussen verschillende hersengebieden en de richting van deze connectiviteit in dezelfde groepen patiënten en gezonde controles. Ook hebben we nu meer subcortical gebieden aan de analyse toegevoegd. De belangrijkste bevinding uit dit hoofdstuk is dat het communicatie patroon die we zien bij gezonde mensen (namelijk vanuit het posterieure deel van het brein richting het frontale deel van het brein) bij de ziekte van Alzheimer is verstoord. Voornamelijk vanuit de precuneus, een gebied die vaak wordt beschreven als een gebied dat ernstig is aangedaan bij de ziekte van Alzheimer, richting frontale- en subcorticale gebieden. Hieruit hebben we geconcludeerd dat de pathologie bij de ziekte van Alzheimer niet alleen de hersensignalen zelf verstoord, maar ook de connectie tussen verschillende hersengebieden is verstoord en dat hierbij ook subcortical gebieden zijn betrokken.

Bij patiënten met een preklinische vorm van de ziekte van Alzheimer (MCI) zijn we in **Hoofdstuk 5** ook gaan kijken naar de connectiviteit tussen corticale hersengebieden. Hoewel er bij MCI vaak wel al sprake is van neuronale schade, blijft de verlaging in connectiviteit (zoals wordt gezien bij de ziekte van Alzheimer) vaak nog uit. Wij vonden zowel verhoogde als verlaagde connectiviteit bij MCI in vergelijking met gezonde mensen, afhankelijk van het hersengebied. Een verlaging van connectiviteit is wat vaak wordt beschreven bij de ziekte van Alzheimer en wordt gerelateerd aan atrofie en het verstoord raken van synaptische functies (zoals hierbeneden zal worden besproken bij Hoofdstuk 6). De verhoging van connectiviteit die wij vonden bij MCI kan mogelijk worden verklaard doordat de inhiberende neuronen eerder in het ziekte proces worden verstoord dan de exciterende neuronen.

In datzelfde hoofdstuk hebben we volgens gekeken naar een aantal netwerkmaten: zowel conventionele maten die een ruwe schatting geven van de integratie en segregatie van het netwerk, als maten die gebaseerd zijn op de minimum spanning tree (MST). Deze laatste heeft als doel een "boom structuur" te creëren van de meest belangrijkste connecties (over het algemeen zijn dat de sterkste connecties). Het idee hierachter is dat de conventionele manier sterk afhankelijk is van keuzes die moeten worden gemaakt door de onderzoeker, terwijl de MST juist is ontworpen om de netwerken op een gestandaardiseerde manier vergelijkbaar te maken. Wij vonden dat de gebruikte MST netwerkmaten wel in staat waren om verschillen te detecteren tussen MCI and gezonde controles, terwijl de conventionele netwerk maten geen verschillen aantoonde. Hieruit concludeerden wij dat de MST niet alleen gevoeliger is voor subtiele verschillen, maar ook kan worden toegepast als methode om netwerken op een betrouwbare manier met elkaar te vergelijken. De MST netwerk maten gaven aan dat de onderliggende

hersennetwerken bij MCI minder efficiënt verlopen wat mogelijk weergeeft dat er of functioneel niveau al een verstoring plaatsvindt bij de groep mensen terwijl de structuur nog relatief onaangedaan is. Dit is bijzonder omdat mensen met MCI in het dagelijks functioneren nog nauwelijks aangedaan zijn.

In **Hoofdstuk 6** hebben we ook functionele connectiviteit en hersennetwerk maten bekeken, maar dan in Alzheimer patiënten die we hebben onderverdeeld in “mild”, “matig” en “ernstig” (op basis van cognitie) en bij gezonde vrijwilligers. Hiervoor hebben we EEG data gebruikt omdat deze beschikbaar was binnen het Alzheimer Centrum voor een grote groep, namelijk 318 mensen met de ziekte van Alzheimer en 133 mensen die wel geheugenklachten hadden maar waarbij geen cognitieve stoornis was gevonden tijdens testen. Bij de functionele connectiviteit vonden we een graduele afname van de sterkte van de globale communicatie tussen hersengebieden: hij ernstige de dementie, hoe groter de verstoring. Ook hebben we gekeken naar een maat van “hubness” in de hersennetwerken. Een hub in een netwerk is een regio die de meeste informatie krijgt te verwerken. Vergelijk dit bijvoorbeeld met Utrecht Centraal, die een hub is in het Nederlandse spoorwegennetwerk. Als er een verstoring is op Utrecht Centraal, heeft het hele land last van een verstoord treinenetwerk. Deze maat, genaamd de betweenness centrality, geeft aan welke regio in het brein de meeste netwerk-informatie krijgt te verwerken. Bij de gezonde mensen bevindt deze hub zich in het posterieure deel van de hersenen. Wij vonden dat deze hub zich bij mensen die in een “mild” stadium van de ziekte van Alzheimer zaten, ook in het posterieure deel van de hersenen bevond, maar dat deze gradueel verschoof naar een meer centraal gelegen hersendeel bij “matig” en “ernstig” aangedane patiënten. Hieruit kunnen we concluderen dat een hub-regio (in dit geval de posterieure hub) meer is aangedaan bij de ziekte van Alzheimer dan andere delen van het brein. Aangezien de posterieure hub hogere activiteit vertoont bij gezonde mensen, versterkt dit de theorie dat een hoge hersenactiviteit een sterkere pathologie met zich meebrengt.

Vervolgens hebben we in **Hoofdstuk 7** gekeken naar multiplex hersennetwerken. Traditioneel worden hersensignalen bekeken in verschillende frequentie banden. En deze frequentiebanden worden normaliter (ook in de hierboven beschreven hoofdstukken) allemaal afzonderlijk van elkaar geanalyseerd. In dit hoofdstuk hebben we de frequentiebanden geïntegreerd tot 1 multiplex netwerk in een groep van 27 patiënten met de ziekte van Alzheimer en een groep van 26 gezonde controles die allemaal een MEG meting in rust hebben ondergaan (dezelfde mensen als beschreven in Hoofdstuk 3 en 4). De belangrijkste bevinding in deze studie was dat er in de multiplex netwerk analyses meer informatie zit verscholen dan we kunnen vinden als we alle frequentiebanden los van elkaar analyseerden. We vonden onder andere dat de hippocampus een hub regio was (in gezonde controles) die een minder belangrijke netwerkpositie heeft bij mensen met de ziekte van Alzheimer en dit correleerde ook aan zowel cognitie als de hoeveelheid Alzheimer-pathologie in het hersenvocht. Ook zagen we dat de functionele netwerken in de ziekte van Alzheimer veel meer heterogeen verdeeld waren. Dit betekent dat de hub regio's veel minder uitgesproken aanwezig zijn dan bij gezonde controles.

In de bovenbeschreven hoofdstukken hebben we alle levels die beschreven staan in Hoofdstuk 1 doorlopen. Level 1 (analyse op kanaal-niveau) hebben we onderzocht in Hoofdstuk 3; Level 2 (paarsgewijze connecties) in de Hoofdstukken 4, 5 en 6; Level 3 (een netwerk van interacties) in de Hoofdstukken 5, 6 en 7. In **Hoofdstuk 8** hebben we al deze levels samengevoegd in een

Machine Learning module en hebben we tevens meer vormen van dementie toegevoegd (naast de ziekte van Alzheimer en gezonde controles, zijn patienten met FTD, DLB en PSP toegevoegd; allen gemeten met MEG in rust). We hebben gekeken of het toevoegen van complexere analyse methoden (dus van level 1, via level 2 naar level 3) iets toevoegt aan het correct classificeren van de verschillende vormen van dementie. Als we keken naar alle levels samen, vonden we dat vooral de DLB groep uitermate goed te onderscheiden was van de andere groepen (98% correcte classificatie). De differentiatie tussen DLB en de ziekte van Alzheimer lag ook vrij hoog (88% correcte classificatie). Echter ontdekten we dat het toevoegen van complexere analyses (levels 2 en 3) nauwelijks verandering in classificatie met zich meebracht. Voor toekomstig onderzoek valt hier dus nog een hoop te behalen.

In **Hoofdstuk 9** bespreken we de belangrijkste toevoegingen die dit proefschrift heeft gebracht aan de wetenschap. Zo hebben we aantal nieuwe methoden beschreven en uitgetest op patiënten data. Zoals de virtuele elektrodes in de dieper gelegen hersenstructuren; het combineren van de verschillende frequentiebanden tot 1 multiplex framework; en het integreren van data in een machine learning module met als doel de verschillende vormen van dementie van elkaar te kunnen onderscheiden op basis van de technieken die we in de voorgaande hoofdstukken hebben onderzocht. Deze nieuwe technieken hebben samen geleid tot een meer fundamentele kennis over de hersenfysiologie bij dementie.