

1 In **module 2** rapporteren we dat hersenactiviteit, beschreven met behulp van MEG
2 metingen, bij patiënten met Alzheimer vertraagt. Dit was reeds geruime tijd bekend uit
3 EEG onderzoek, maar in MEG data is nauwkeuriger te zien dat de vertraging verschilt per
4 corticaal gebied. De oscillatoire activiteit van verschillende gebieden lijken dus in wisselende
5 mate te worden beïnvloedt door het ziekteproces. Echter, de gebruikte methode
6 houdt geen rekening met de (vermoedelijk eveneens veranderende) interactiviteit *tussen*
7 verschillende regio's, hetgeen een incompleet beeld oplevert. Een meer samenhangend
8 'netwerkperspectief' zou wellicht kunnen helpen om de patronen van afwijkende
9 hersenactiviteit en hersenfunctie bij de ziekte van Alzheimer beter te begrijpen.

10 **Module 3** beschrijft de globale functionele netwerkstructuur op basis van EEG me-
11 tingen in gezonde mensen, patiënten met de ziekte van Alzheimer en patiënten met
12 fronto-temporale dementie (FTD). Graaf theoretische analyse laat zien dat de verschil-
13 lende vormen van dementie leiden tot andere soorten netwerkver storing: zowel AD als
14 FTD vertonen een verlies van evenwicht tussen lokale en globale netwerkconnectiviteit,
15 maar in tegengestelde richtingen. Dit verschil suggereert verschillende onderliggende
16 hersenfunctiestoornissen, een gegeven dat tot meer begrip en nieuwe diagnostische
17 tests kan leiden.

18 In de volgende studie wordt netwerkver storing bij AD patiënten in meer detail weer-
19 geven met behulp van MEG: wederom wordt een verlies van optimale netwerkstructuur
20 waargenomen. AD-gerelateerde netwerkschade wordt daarnaast ook vergeleken met
21 twee theoretische schademodelen: 'random error' of willekeurige netwerkschade, en
22 een 'targeted attack' scenario waar vooral de sterk verbonden 'hub' gebieden worden
23 beschadigd. Dit laatste model weerspiegelt de veranderingen in AD het best, hetgeen
24 suggereert dat –om de een of andere reden – de sterk verbonden hersengebieden
25 kwetsbaar zijn.

26 Na deze focus op globale netwerkschade en de rol van afzonderlijke gebieden,
27 wordt vervolgens gekeken naar een tussenliggend niveau: dat van sub-netwerken
28 oftewel modules. In AD wordt een verlies van globale modulariteit, kwetsbaarheid van
29 de pariëtale hub-module, en vooral een sterke beschadiging van *intermodulaire* ver-
30 bindingen gevonden, welke ook correleren met de sterkte van aanwezige cognitieve
31 stoornissen. Deze studies illustreren een relevante relatie tussen verstoorde functionele
32 netwerken en cognitieve symptomen.

33 **Module 4** illustreert een alternatieve methode om netwerkeigenschappen te
34 beschrijven: graaf spectrale analyse. Deze methode heeft zijn nut in andere onder-
35 zoeksterreinen bewezen, en heeft als methodologische voordelen ten opzichte van de
36 eerder beschreven aanpak dat de netwerkeigenschappen minder arbitraire parameters
37 hebben, en dat een aantal eigenschappen specifiek betrekking hebben op dynamische
38 processen in netwerken. Met behulp van deze techniek detecteren we opnieuw verlies
39 van efficiëntie in de netwerken van AD patiënten, evenals verschillen in robuustheid en

1 informatie circulatie. De graad van verbondenheid van regio's wordt met behulp van
2 'eigenvector-centraliteit' onderzocht, en de eerder beschreven centrale rol van de sterk
3 verbonden pariëtale regio wordt hier nogmaals bevestigd. De links temporale regio is
4 opvallend kwetsbaar, en dit hangt samen met slechtere MMSE scores.

5 De waargenomen 'hub'-kwetsbaarheid in AD (module 3) is een intrigerende maar nog
6 onverklaarde bevinding. Aangezien in recente studies een relatie tussen hub-status en
7 mate van amyloïd-depositie in corticale gebieden werd gelegd, en er onlangs een direc-
8 te invloed van overmatige neuronale activiteit op amyloïd-depositie is gerapporteerd,
9 veronderstelden we dat de hoge connectiviteit van hub gebieden een gemiddeld hoge
10 activiteit vereist, en dat de chronische, hogere activiteit van sterk verbonden corticale
11 gebieden ze gevoelig maakt voor degeneratie. Kortom, we speculeerden dat excessieve
12 dynamiek zelf mogelijk een *oorzakelijke* rol in de AD pathogenese zou kunnen hebben.

13 Om deze hypothese te testen ontwikkelden we een computationeel model dat ge-
14 baseerd is op realistische hersenconnectiviteit en -dynamiek. We laten zien in **Module**
15 **5** dat hersenhubs inderdaad ook de meest actieve regio's zijn, en dat wanneer regio's
16 worden beschadigd aan de hand van hun activiteitsniveau, de door het model gege-
17 nereerde schade veel kenmerken van AD-gerelateerde schade vertoont, zoals globale
18 vertraging, verlies van functionele connectiviteit, en vergelijkbare functionele netwerk
19 verstoring. Dit suggereert dat excessieve neuronale activiteit inderdaad een rol in het
20 ontstaan van Alzheimer speelt.

21 **Module 6** begint met een review van relevante netwerk-gerelateerde literatuur in
22 dementia, waarin net als in Module 3 wordt betoogd dat functionele netwerk verstoring
23 verschilt tussen de diverse vormen van dementia, hetgeen consequenties kan hebben
24 voor de diagnostiek, prognostiek en therapie van dementie. Vervolgens bespreekt
25 deze sectie de belangrijkste resultaten van dit proefschrift, en probeert deze in een
26 breder kader te plaatsen. Terugkijkend naar de doelstelling van dit project kan worden
27 geconcludeerd dat het beschrijven van verstoorde hersennetwerken bij dementie een
28 aantal nieuwe gezichtspunten oplevert, zoals het verlies van een efficiënte functionele
29 netwerkstructuur, verlies van modulariteit, de verschillende typen netwerkschade bij
30 AD en FTD, en de kwetsbaarheid van sterk verbonden gebieden in AD. Deze conclusie
31 wordt gevolgd door een bespreking van relevante methodologische kwesties zoals
32 volume conductie en obstakels in de graaf-theoretische analyse. Daarnaast worden en-
33 kele concrete suggesties voor toekomstig onderzoek gedaan, en de algemene discussie
34 eindigt met een beschouwing van het mogelijke nut van de aanpak in deze thesis, en
35 een pleidooi voor dit type onderzoek bij dementie.

36
37
38
39