

# Het begrijpen van heterogeniteit binnen de ziekte van Alzheimer: een neurofysiologisch perspectief

## Inleiding

De ziekte van Alzheimer wordt gezien als een typische ziekte van de oudere leeftijd, echter van de 35.6 miljoen mensen die wereldwijd worden getroffen door deze ziekte is 2-10% jonger dan 65 jaar. Op latere leeftijd wordt de ziekte met name gekenmerkt door geheugenproblemen, terwijl als de ziekte op jongere leeftijd (voor het 65ste jaar) begint de problemen zich op andere gebieden kunnen voordoen, zoals bijvoorbeeld met taalproblemen, stoornissen in ruimtelijk inzicht en problemen met het herkennen van gezichten. Naast een verschil in klinische presentatie is ook op andere manieren onderzoek gedaan naar de heterogeniteit binnen de ziekte van Alzheimer, zoals met MRI en Positron Emissie Tomografie (PET). Hieruit is gebleken dat bij jonge Alzheimerpatiënten de kenmerkende hersenkrimping meer achter in de hersenen plaatsvindt in vergelijking met oude patiënten en dat in deze gebieden de hersenactiviteit, indirect gemeten door middel van het energieverbruik per hersengebied, ook minder is. Tevens is met PET hersenscans in enkele studies een verschil in eiwit neerslag aangetoond tussen jonge en oude patiënten, een belangrijk kenmerk voor de ziekte van Alzheimer. De onderliggende oorzaak voor de heterogeniteit binnen de ziekte van Alzheimer is vooralsnog niet volledig duidelijk. Enkele factoren, waaronder het Apolipoproteïne (APOE) genotype, zouden hierbij een rol kunnen spelen.

Cognitie is in grote mate afhankelijk van samenwerking tussen verschillende hersenregio's, en het falen van cognitieve functies bij de ziekte van Alzheimer heeft ertoe geleid dat de ziekte is bestempeld als disconnectiesyndroom. Het onderzoek naar connectiviteit biedt een interessante invalshoek voor het bestuderen van heterogeniteit binnen de ziekte van Alzheimer, met als belangrijkste onderzoeksvraag of de ziekte van Alzheimer met begin op jonge en op oude leeftijd verschillende patronen van verandering in communicatie tussen hersengebieden laat zien. Het ontrafelen van verschillende paden die leiden tot de ziekte van Alzheimer vormt een belangrijke stap in het vinden van de

onderliggende oorzaak van de ziekte en verschaft daarmee nieuwe aanknopingspunten bij het ontwikkelen van een therapie die is afgestemd op de individuele patiënt.

### **Elektro-encefalografie**

Een goede en tegelijkertijd patiënt vriendelijke methode om directe hersenactiviteit te meten is met electro-encefalografie (EEG). De overdracht van informatie van de ene hersencel naar de andere hersencel gebeurt met elektrische impulsen. Het EEG meet de elektrische activiteit van bundels van miljoenen zenuwcellen die tegelijkertijd vuren. Deze activiteit wordt op de schedel opgevangen met behulp van elektrodes die gepositioneerd zijn volgens een standaard internationaal systeem. In wakkere gezonde volwassenen wordt met name activiteit in de alpha (8-13 Hz) en beta (13-30 Hz) range gemeten. De langzame ritmes theta (4-8 Hz) en delta (0.5-4 Hz) komen gewoonlijk alleen tijdens slaap voor. Er zijn verschillende methoden om het EEG te karakteriseren. Een methode die in de klinische praktijk veel gebruikt wordt is visuele inspectie, doorgaans door een ervaren klinisch neurofysioloog. Kwantitatieve EEG analyse geeft een objectievere weergave van het EEG, waarbij het aandeel van elk ritme (alfa, beta, theta, delta) als percentage van het EEG wordt weergegeven, dit wordt weergegeven als relatieve power van een bepaald ritme. Een relatief nieuwe en innovatieve methode om het EEG te analyseren is om de interacties tussen verschillende hersenregio's te bestuderen, ook wel aangeduid als functionele connectiviteit. Een stap verder in deze lijn is om de verbinding tussen alle hersengebieden (in ons geval tussen alle EEG elektrodes) als basis van een netwerk te nemen. Op deze manier kan met behulp van netwerktheorie, een tak binnen de wiskunde, meer informatie over de samenwerking tussen de verschillende hersenregio's verkregen worden, bijvoorbeeld over wat de goed en wat de minder goed verbonden regio's zijn. In dit proefschrift is in een grote groep Alzheimerpatiënten van verschillende leeftijd en een grote groep controles het EEG op de boven beschreven manieren geanalyseerd, met als doel de neurofysiologische achtergrond van heterogeniteit binnen de ziekte van Alzheimer te bestuderen om hiermee meer inzicht te krijgen in de verschillende mechanismen die leiden tot verschillen in klinische presentatie. Bovendien hebben we de bruikbaarheid van EEG als uitkomstmaat in een klinische trial onderzocht. De volgende onderzoeksvragen zijn hierbij aan de orde gekomen:

Is er een verschil in EEG afwijkingen als gevolg van beginleeftijd van de ziekte van Alzheimer en APOE genotype?

- Wat is het effect van veroudering en wat is het effect van de diagnose Alzheimer op functionele connectiviteit, gemeten met EEG?
- In welk opzicht is het hersennetwerk van Alzheimerpatiënten verschillend van controles en hoe is dit geassocieerd met leeftijd?
- Op welke manier verandert het hersennetwerk van Alzheimerpatiënten als resultaat van een interventie die de verbondenheid van de zenuwcellen beoogt te beïnvloeden?

## Resultaten

In **hoofdstuk 2** hebben we de ernst en het type EEG afwijkingen vergeleken tussen een grote groep Alzheimerpatiënten en controles. Hieruit bleek dat jonge Alzheimerpatiënten vaker ernstige EEG afwijkingen hadden dan oude Alzheimerpatiënten. We vonden ook dat patiënten zonder het APOE  $\epsilon$ 4 gen vaker ernstige EEG afwijkingen hadden dan patiënten met het APOE  $\epsilon$ 4 gen, maar dit effect was onafhankelijk van het leeftijdseffect. Dit wijst erop dat er biologische verschillen zijn tussen de ziekte van Alzheimer op jonge en oude leeftijd en ook dat er een onafhankelijk effect van het APOE genotype op hersenfunctie is.

In **hoofdstuk 3** hebben we kwantitatieve EEG gebruikt om de associatie tussen locatie en ernst van EEG veranderingen en determinanten van heterogeniteit bij de ziekte van Alzheimer te onderzoeken. In **hoofdstuk 3.1** hebben we gekeken naar de associatie tussen leeftijd en relatieve power in verschillende hersengebieden. Hierbij vonden we dat jonge Alzheimerpatiënten meer trage hersenactiviteit hebben dan oude patiënten, waarbij de grootste verschillen in de achterste hersengebieden werden gevonden. Hieruit concludeerden we dat er mogelijk verschillende ziekte routes zijn bij jonge en oude Alzheimerpatiënten, wat aansluit bij de bevindingen uit **hoofdstuk 2**. In **hoofdstuk 3.2** hebben we de rol van het APOE genotype in directe hersenactiviteit bij Alzheimerpatiënten en controles verder onderzocht. Patiënten zonder het APOE  $\epsilon$ 4 genotype hadden een trager ritme dan patiënten met het  $\epsilon$ 4 genotype met de meest duidelijke verschillen opnieuw in de achterste hersengebieden, terwijl dit ver-

schil in controles niet duidelijk teruggevonden werd. De gevonden verschillen waren onafhankelijk van beginleeftijd van de ziekte en wijzen op een andere rol voor APOE genotype op hersenactiviteit dan de rol van APOE genotype bij het neerslaan van eiwitplaques bij de ziekte van Alzheimer.

Met andere technieken dan EEG is al veel onderzoek gedaan naar de invloed van veroudering op de connectiviteit in de hersenen en is duidelijk geworden dat er een verlies van connectiviteit is bij een toename in leeftijd. In **hoofdstuk 4** wilden we het gecombineerde effect van de diagnose Alzheimer en leeftijd op functionele connectiviteit bestuderen, met een speciale focus op de ziekte van Alzheimer met begin op jonge leeftijd. Hierbij vonden we in de alfa band een relatie tussen de diagnose Alzheimer en verminderde connectiviteit, in de beta band een relatie tussen hogere leeftijd en verminderde connectiviteit en in de theta band een onafhankelijke relatie tussen hogere leeftijd en verminderde theta band connectiviteit en tussen de diagnose Alzheimer en verminderde theta band connectiviteit. Hiermee toonden we een relatie aan tussen veroudering en verlies van connectiviteit en bevestigden we de notie van Alzheimer als disconnectiviteitssyndroom, onafhankelijk van leeftijd gerelateerde veranderingen.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven in hoofdstuk 4 nog verder uitgewerkt door niet alleen de mate van verbondenheid te bestuderen maar ook de netwerk karakteristieken in Alzheimerpatiënten en controles verder te onderzoeken. Het doel van deze studie was om te kijken of in jonge Alzheimerpatiënten een groter verlies van sterk verbonden verbieden, ook wel hubs genoemd, heeft plaatsgevonden. Hiervoor hebben wij een nieuwe en innovatieve methode van netwerkanalyse gebruikt, de Minimum Spanning Tree (MST). Hierbij vonden we een minder optimale netwerkconfiguratie in Alzheimerpatiënten in vergelijking met controles, wat wijst op een verlies van hubs in Alzheimerpatiënten. Hoewel we geen effect van beginleeftijd van de ziekte van Alzheimer op het verlies van hubs vonden, toonden we wel aan dat het verlies van hubs in jonge Alzheimerpatiënten in andere hersengebieden plaatsvond dan in oude Alzheimerpatiënten, waarschijnlijk veroorzaakt door een ander pathofysiologisch mechanisme afhankelijk van de leeftijd waarop de ziekte begint.

Er wordt veronderstelt dat hersennetwerk topologie een weerspiegeling is van communicatie via zenuwcellen tussen verschillende hersengebieden. Daarom

zouden EEG netwerkmaten goed als uitkomstmaat kunnen dienen in klinische trials met interventies die een effect beogen te hebben op de zenuwgeleiding. In **hoofdstuk 6** beschrijven we een gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde studie naar het effect van een medische medische voeding (Souveinaid) op de communicatie tussen verschillende hersengebieden, middels het verbeteren van de contactpunten tussen zenuwcellen, bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in een mild stadium. Hierbij vonden we dat in de controle groep, die 24 weken een placebo hebben gebruikt, de netwerkmaten achteruitgingen, terwijl in de behandelde de netwerkmaten stabiel bleven.

### **Conclusie**

De studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat beginleeftijd van de ziekte van Alzheimer en APOE genotype beide een invloed hebben op veranderingen in directe hersenactiviteit, maar dat deze effecten onafhankelijk van elkaar optreden. We zien met name regionale veranderingen als gevolg van beginleeftijd van de ziekte van Alzheimer, waarbij jonge patiënten met name een vertraagd ritme laten zien in de achterste hersengebieden ten opzichte van oude patiënten en hoewel de verbondenheid en netwerkconfiguratie in alle Alzheimerpatiënten verstoord is in vergelijking met controles, zien we dat de hersengebieden waar de hubs in het hersennetwerk verloren gaan voor jonge en oude Alzheimerpatiënten anders zijn. Tevens hebben we aangetoond dat het APOE genotype een invloed heeft op de directe hersenactiviteit, dit effect lijkt echter via een andere route te gaan dan de reeds bekende associatie tussen APOE genotype en de neerslag van eiwitplaques bij de ziekte van Alzheimer. Alles bij elkaar wijzen deze resultaten op deels verschillende ontstaanswijzen van ziekte die leiden tot verschillen in klinische uitkomst en deels overlappende routes.

Hiernaast kunnen we concluderen dat EEG netwerkmaten een goede uitkomstmaat vormen bij klinische trials met interventies die beogen de hersenconnectiviteit te beïnvloeden.