



5

Nederlandse samenvatting



FUNCTIONELE EN PERFUSIE MRI BIJ DEMENTIE

Dementie kan worden veroorzaakt door een groot aantal verschillende ziekten. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte die dementie veroorzaakt, gevolgd door Lewy body dementie en frontotemporale dementie. Dementie wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang in de cognitieve functies, zoals het geheugen, de uitvoerende functies en taal. Bij patiënten met milde cognitieve stoornissen is er sprake van een achteruitgang van het cognitief functioneren, bijvoorbeeld een verminderd functioneren van het geheugen, zonder dat dit tot problemen in het dagelijks functioneren leidt. Patiënten met milde cognitieve stoornissen hebben een verhoogd risico op het krijgen van dementie, in het bijzonder de ziekte van Alzheimer. Met behulp van “magnetic resonance imaging” (MRI) is het mogelijk de hersenen af te beelden, om zo de structuur van de hersenen te kunnen onderzoeken. Bij patiënten met een neurodegeneratieve ziekte is op deze structurele MRI beelden te zien dat bepaalde hersengebieden krimpen door de afname van zenuwcellen (atrofie). Bij de ziekte van Alzheimer vindt deze krimp met name plaats rond de hippocampus en de pariëtale hersenschors. Atrofie van de hersenen is echter pas zichtbaar in een laat stadium van de ziekte van Alzheimer, vaak op het moment dat de dementie zich ook klinisch al openbaart.

De ziekte van Alzheimer wordt pathologisch gekenmerkt door de neerslag van het eiwit amyloid en de kluwens van het eiwit tau in de hersenen. Tientallen jaren voordat klinische symptomen zich openbaren kunnen de vroegste pathologische tekenen van de ziekte van Alzheimer worden gedetecteerd, bijvoorbeeld door het meten van amyloid in het hersenvocht of het in beeld brengen van een amyloid-bindende PET tracer. Een nadeel van amyloid als marker voor de ziekte van Alzheimer is dat de hoeveelheid neerslag van het amyloid eiwit niet gerelateerd is aan het klinische beloop van de ziekte, en dat deze neerslag een plateau bereikt in een vroeg stadium van de ziekte. Dit maakt amyloid minder geschikt voor het meten van de progressie van de ziekte.

Naast het meten van het amyloid eiwit, is het ook mogelijk om de functie van de hersenen in kaart te brengen. Functionele maten kunnen in het geval van een neurodegeneratieve aandoening worden gebruikt om neuronale dysfunctie aan te tonen voordat er atrofie van de hersenen optreedt. Functionele veranderingen treden ook op in een vroeg stadium van de ziekte, maar in tegenstelling tot de neerslag van het amyloid eiwit bereiken deze veranderingen geen plateau. Dit maakt functionele maten, zoals glucose metabolisme of cerebrale perfusie, meer geschikt als maat voor ziekteprogressie.

In dit proefschrift werd gebruik gemaakt van twee MRI technieken om neuronale dysfunctie in de vroege fase van de ziekte van Alzheimer te onderzoeken, namelijk

“blood oxygen level-dependent” (BOLD) “resting-state” functionele MRI (rs-fMRI) en “arterial spin-labeling” (ASL) MRI. Met behulp van BOLD rs-fMRI is het mogelijk om te onderzoeken hoe verschillende hersengebieden functioneel met elkaar verbonden zijn tijdens rust (d.w.z. wanneer de hersenen niet actief met een cognitieve taak bezig zijn). Deze maat wordt omschreven als “functionele connectiviteit”. Daarnaast is het mogelijk veranderingen in functionele connectiviteit ten gevolge van een neurologische of psychiatrische ziekte te onderzoeken met behulp van BOLD rs-fMRI. ASL MRI is een functionele beeldvormende techniek waarmee cerebrale perfusie (bloeddoorstroming) kan worden gemeten. De techniek maakt gebruik van magnetisch gelabeld arterieel bloed dat door de halsslagaderen stroomt als endogeen contrast middel. Cerebrale perfusie, gemeten met ASL MRI, kan uitgedrukt worden in de kwantitatieve eenheid mL/100g/min, wat het mogelijk maakt om perfusiewaarden van verschillende scan sessies of centra met elkaar te vergelijken. ASL MRI wordt beschouwd als een potentieel niet-invasief alternatief voor de visualisatie van functionele veranderingen bij patiënten met verschillende neurodegeneratieve ziekten. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift was het onderzoeken van veranderingen in functionele connectiviteit en cerebrale perfusie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en andere typen dementie die veroorzaakt worden door neurodegeneratieve ziekten. Aan de hand van dit doel werd gestreefd naar het verkrijgen van meer inzicht in de onderzochte ziektes, en het bijdragen aan een mogelijke toekomstige rol van functionele MRI technieken bij het diagnostische proces van patiënten met dementie.

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift bestaat uit de studies waarin functionele connectiviteit van patiënten met Alzheimer dementie en patiënten met milde cognitieve stoornissen werd onderzocht met behulp van BOLD rs-fMRI. Uit eerder onderzoek is gebleken dat tijdens rust de hersenen georganiseerd zijn in circa tien consistente netwerken (of clusters) van hersenstructuren. Deze netwerken worden rust-netwerken genoemd. In **hoofdstuk 2.1** vergeleken we de functionele connectiviteit binnen deze rust-netwerken van patiënten met Alzheimer dementie, patiënten met milde cognitieve stoornissen, en gezonde controles. Dit werd gedaan door de subject-specifieke rust-netwerken, die gereconstrueerd werden met behulp van de “dual-regression” methode, met elkaar te vergelijken. In vergelijking met de gezonde controles toonden patiënten met Alzheimer dementie lagere functionele connectiviteit binnen het “default mode” netwerk, ter plaatse van de precuneus en het posterieure cingulum. In dit gebied bevonden de gemiddelde functionele connectiviteitswaarden van patiënten met milde cognitieve stoornissen zich tussen de waarden van gezonde controles en patiënten met Alzheimer dementie in. Bij het opsplitsen van de patiëntgroep met milde cognitieve stoornissen in converterende en niet-converterende patiënten (gemiddelde klinische follow-up van

2,8 jaar) bleek bij vergelijking van de groepen alleen het verschil tussen patiënten met Alzheimer dementie en niet-converterende patiënten met milde cognitieve stoornissen statistisch significant. Een relatie tussen functionele connectiviteit en prestatie op de Complexe Figuur Test van Rey binnen de groep patiënten met Alzheimer dementie illustreerde de klinische relevantie van veranderingen in functionele connectiviteit binnen het “default mode” netwerk.

Met behulp van bovenbeschreven analyse techniek vergeleken we in **hoofdstuk 2.2** functionele connectiviteit binnen rust-netwerken van patiënten die op jonge leeftijd de ziekte van Alzheimer kregen (ontstaan vóór het 65ste levensjaar; JAD) en patiënten die op oudere leeftijd de ziekte van Alzheimer kregen (ontstaan ná het 65ste levensjaar; OAD). Ten opzichte van gezonde controles van vergelijkbare leeftijden toonden JAD patiënten lagere functionele connectiviteit binnen de acht gevonden rust-netwerken, terwijl OAD patiënten alleen lagere functionele connectiviteit binnen het “default mode” netwerk toonden. JAD patiënten toonden bovendien lagere functionele connectiviteit binnen vijf van de acht rust-netwerken ten opzichte van de OAD patiënten (o.a. binnen het “default mode” netwerk). Wanneer alle patiënten met Alzheimer dementie in ogenschouw werden genomen, bleek lagere functionele connectiviteit binnen het “default mode” netwerk geassocieerd te zijn met slechtere uitvoering van visuoconstructieve taken.

In **hoofdstuk 2.3** gebruikten we een maat genaamd “Eigenvector centrality” om functionele connectiviteit van patiënten met Alzheimer dementie en gezonde controles met elkaar te vergelijken. Met behulp van centrality kan de belangrijkheid van ieder “knooppunt” in het brein worden uitgedrukt (iedere voxel in het geval van fMRI data). Het verschil met de methode uit hoofdstuk 2.1 en 2.2 is dat met behulp van Eigenvector centrality het brein als één groot netwerk wordt beschouwd, terwijl in bovenbeschreven stukken functionele connectiviteit binnen de verschillende rust-netwerken apart met elkaar werd vergeleken. Patiënten met Alzheimer dementie toonden verminderde functionele connectiviteit (lagere Eigenvector centrality waardes) beiderzijds in de occipitale hersenschors, en toegenomen functionele connectiviteit (hogere Eigenvector centrality waardes) in de mediale frontale hersenschors ten opzichte van gezonde controles. Verminderde functionele connectiviteit ter plaatse van de occipitale hersenschors hing samen met slechter cognitief functioneren binnen de groep gezonde controles.

Het derde hoofdstuk van dit proefschrift bestaat uit studies waarin cerebrale perfusie, gemeten met behulp van (pseudo-continue) ASL MRI, werd bestudeerd bij patiënten met verschillende neurodegeneratieve ziekten. In **hoofdstuk 3.1** wordt beschreven dat patiënten met Alzheimer dementie in alle hersenkwabben lagere perfusie waarden tonen dan de patiënten in de controlegroep. Perfusiewaarden van patiënten met milde

cognitieve stoornissen waren alleen in de achterste hersengebieden, namelijk de pariëtaal- en occipitaalkwabben, lager dan die van de patiënten in de controle groep. Zowel patiënten met Alzheimer dementie als patiënten met milde cognitieve stoornissen toonden ten opzichte van de patiënten in de controle groep de meest uitgesproken perfusie verschillen ter plaatse van de precuneus, het posterieure cingulum en de bilaterale pariëtale gebieden. Cerebrale perfusie was geassocieerd met de mate van cognitief functioneren binnen de groep patiënten met Alzheimer dementie.

Doel van **hoofdstuk 3.2** was het vergelijken van perfusie patronen van patiënten met Alzheimer dementie, Lewy body dementie en de gedragsvariant van frontotemporale dementie. Regionale perfusiewaarden werden vergeleken met behulp van variantieanalyses voor herhaalde metingen. Dit resulteerde in de bevinding dat perfusiepatronen verschilden tussen de diagnostische groepen. De laagste regionale perfusiewaarden werden gevonden bij de groep patiënten met Lewy body dementie, met een sparing van de temporaalkwabben. Bij de groep patiënten met Alzheimer dementie was de perfusie het meest afgenomen in de achterste hersengebieden. Grijze stof perfusiewaarden (gecorrigeerd voor partieel volume-effect) waren het laagst in de frontaalkwabben in patiënten met frontotemporale dementie, en het laagst in de temporaalkwabben in patiënten met Alzheimer dementie.

In **hoofdstuk 3.3** verschoof de focus naar het bestuderen van cerebrale perfusie in de pre-dementie fase van de ziekte van Alzheimer. De verschillende stadia waarin de pre-dementie patiënten werden ingedeeld werden gebaseerd op de onderzoekscriteria van het “National Institute on Aging – Alzheimer’s Association” (NIA-AA), waarbij in deze studie gebruik werd gemaakt van de biomarkers amyloid en tau in het hersenvocht. Uit de resultaten bleek dat een lagere perfusie gerelateerd was aan een verder gevorderd stadium van de ziekte van Alzheimer. Er werden geen significante regionale perfusieverschillen gevonden tussen pre-dementie patiëntgroepen en de controle groep. Perfusie was gerelateerd aan cognitief functioneren over de groepen met verschillende stadia van (pre-dementie) ziekte van Alzheimer, en binnen de groep patiënten met Alzheimer dementie.

Naast corticale atrofie zijn uitingen van schade aan de kleinere bloedvaatjes een veel geziene bevinding op structurele MRI beelden van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Doel van de studie in **hoofdstuk 3.4** was om beter te begrijpen hoe bij de ziekte van Alzheimer atrofie van de hersenen (neurodegeneratie; verlies van structuur en functie van de neuronen) en schade aan de kleinere bloedvaatjes (“small vessel disease”) gerelateerd zijn aan cerebrale perfusie. Zowel een kleiner hersenvolume als een grotere hoeveelheid witte stof afwijkingen (als uiting van schade aan de kleinere bloedvaatjes) bleken onafhankelijk geassocieerd met lagere perfusie bij patiënten

met Alzheimer dementie. In de controle groep was hersenvolume niet gerelateerd aan perfusie, en neigde een grotere hoeveelheid witte stof afwijkingen naar een samenhang met lagere perfusie. Uit deze bevindingen blijkt dat een verlaagde perfusie bij de ziekte van Alzheimer niet alleen gerelateerd is aan neurodegeneratie, maar ook aan schade aan de kleinere bloedvaatjes.

Concluderend kunnen we stellen dat zowel functionele connectiviteit als cerebrale perfusie is afgenomen in patiënten met Alzheimer dementie. Deze afname is (met name) gelokaliseerd ter plaatse van de achterste hersengebieden. De studies in dit proefschrift tonen aan dat deze functionele veranderingen gerelateerd zijn aan cognitief functioneren, wat het meest uitgesproken geldt voor cerebrale perfusie in de groep patiënten met Alzheimer dementie. Functionele connectiviteitswaarden en cerebrale perfusiewaarden van patiënten met milde cognitieve stoornissen bevonden zich consequent tussen die van de controle groep en de groep patiënten met Alzheimer dementie in. Daarnaast bleek dat een lagere perfusie gerelateerd was aan een verder gevorderd stadium van de ziekte van Alzheimer. Deze bevindingen onderschrijven dat de beschreven BOLD rs-fMRI en ASL MRI maten veranderen in een pre-dementie fase van de ziekte van Alzheimer, en dat deze maten gedurende het beloop van de ziekte van Alzheimer blijven veranderen. Dit gegeven maakt beide maten geschikt voor het monitoren van ziekte progressie, bijvoorbeeld in het geval van klinische trials. Naast het monitoren van ziekte progressie, wordt ASL MRI beschouwd als een potentieel alternatief om de hersenfunctie in beeld te brengen in het kader van diagnostiek bij dementie patiënten. Vervolgonderzoek moet uitwijzen in hoeverre ASL MRI een geschikte maat is om de cerebrale perfusie op individueel niveau te beoordelen.

