

Integratie van functionele en moleculaire beeldvorming bij de ziekte van Alzheimer

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) is een neurodegeneratieve ziekte die wordt gekenmerkt door progressieve problemen in het cognitief vermogen en in het dagelijks leven. Naast de kenmerkende geheugenstoornissen bij AD patiënten zijn er meerdere cognitieve problemen, zoals moeite met plannen of het verwerken van visuele informatie. Patiënten met milde cognitieve stoornissen (mild cognitive impairment – MCI), hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van AD (~50% in 3 jaar). Daarnaast is leeftijd een risicofactor. Het grootste deel (90-98%) van de patiënten krijgt de diagnose AD na 65 jaar (late-onset AD). Bij de diagnose voor de leeftijd van 65 jaar (early-onset AD) zien we uitgebreidere cognitieve problemen, die bovendien sneller verergeren. Overigens is 65 jaar een arbitrair leeftijdscriterium.

AD wordt gekenmerkt door abnormale stapeling van twee eiwitten in de hersenen: amyloid- β en tau. Volgens de amyloid-cascade hypothese is amyloid- β het beginpunt van AD. Een nadere vroege manifestatie van de ziekte van Alzheimer is de afname van de mate waarin hersengebieden met elkaar communiceren. Dit staat bekend als functionele connectiviteit. Er wordt gedacht dat afnemende functionele connectiviteit, ophoping van het tau-eiwit, neuronale sterfte en uiteindelijke cognitieve problemen een gevolg zijn van amyloid- β ophoping en opeenvolgend verergeren. Verschillende beeldvormende technieken zijn beschikbaar om deze veranderingen in de hersenen te meten. Dit proefschrift gebruikt twee technieken: Moleculaire beeldvorming met behulp van positron emissie tomografie (PET) en functionele connectiviteit gemeten met functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Positron emissie tomografie bij de ziekte van Alzheimer

Met behulp van de PET tracer carbon-11 labeled Pittsburgh Compound-B ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$), of de nieuwere $[^{18}\text{F}]\text{-Flutemetamol}$ tracer, is het mogelijk om amyloid- β te visualiseren in de hersenen. Met hulp van deze amyloid-PET tracers kunnen we zien

dat amyloid- β zich al erg vroeg in de ziekte ophoopt en als zodanig een vroege indicatie is voor de aanwezigheid van AD-pathologie in de hersenen. Met behulp van een andere PET tracer, fluorine-18 labelled fluorodeoxyglucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), kunnen we glucose-metabolisme van de hersenen meten. Glucose-metabolisme van het brein geeft ons informatie over energieverbruik (neuronale activiteit). Metabolisme van de hersenen is afgenomen in AD patiënten en wordt waargenomen na ophopingen van amyloid- β .

Functional magnetic resonance imaging bij de ziekte van Alzheimer

We weten dat amyloid- β zich in het begin van de ziekte ophoopt, maar begrijpen nog niet goed wat het effect hiervan is op de hersenen. Bij 25% van alle ouderen boven 65 jaar is namelijk sprake van amyloid- β ophopingen in de hersenen, maar worden geen bijbehorende neurale schade (atrofie) of cognitieve problemen waargenomen. Dit zou kunnen wijzen op een beginstadium van AD; veranderingen in functionele connectiviteit van de hersenen worden al wel gemeten. Functionele connectiviteit wordt gemeten met fMRI tijdens rust en geeft de samenwerking van hersengebieden weer. Bepaalde hersengebieden zijn tijdens rust erg actief en de functionele connectiviteit tussen deze gebieden is erg sterk. Dit netwerk van hersengebieden wordt het default mode netwerk (DMN) genoemd. Functionele connectiviteit van het DMN neemt al vroeg af bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Opmerkelijk is dat de gebieden die tot het DMN behoren ook de hersengebieden zijn waar amyloid- β zich ophoopt. Mogelijk is er een causaal verband tussen deze twee veranderingen en neemt functionele connectiviteit van het DMN af na ophoping van amyloid- β in deze hersengebieden. Maar het is ook mogelijk dat amyloid- β zich ophoopt in het DMN als indirect gevolg van hoge activiteit tijdens rust. Celstudies hebben namelijk laten zien dat verhoogde neuronale activiteit de aanmaak van amyloid- β stimuleert. Naast het DMN zijn er ook andere hersennetwerken die tijdens rust sterke functionele connectiviteit laten zien. Deze hersennetwerken worden vaak geassocieerd met verschillende (hogere) cognitieve functies, zoals het executief functioneren. Veranderingen in functionele connectiviteit in deze netwerken kunnen inzicht verschaffen in cognitieve problemen die niet direct kunnen worden verklaard door eiwit-ophopingen, hypometabolisme of atrofie. Ook al zijn hersennetwerken niet direct kwetsbaar voor eiwit-ophopingen zoals amyloid- β , ze veranderen mogelijk

indirect doordat ze in verbinding staan met andere netwerken die hiervoor wel gevoelig zijn. Naast het onderzoeken van afzonderlijke hersennetwerken kunnen we ook “uitzoomen” en de werking van de hersenen als 1 netwerk onderzoeken. Dit geeft weer hoe alle hersengebieden van het hele brein samenwerken. Een manier om naar het hele brein te kijken is door het meten van ‘centrality’. Centrality geeft de mate van belangrijkheid van een gebied binnen een systeem weer. Bijvoorbeeld, door met fMRI centrality te bepalen, weten we dat de pariëtale cortex een belangrijke regulerende rol speelt binnen de hersenen. Momenteel wordt functionele connectiviteit nog niet gebruikt voor diagnostiek van AD.

Doel

Het doel van dit proefschrift is om veranderingen in functionele connectiviteit bij de ziekte van Alzheimer beter te begrijpen. Hiertoe werd functionele connectiviteit op meerdere hiërarchische niveaus bekeken en gerelateerd aan moleculaire veranderingen zoals amyloid- β ophopingen, maar ook aan neurale schade en cognitief vermogen. Door het samenvoegen van informatie van PET en (f)MRI hopen we nog vroeger en nog beter de diagnose AD te kunnen stellen en meer te leren over het onderliggende pathofysiologisch model.

Resultaten

Hoofdstuk 2 beschrijft het effect van amyloid-opstapeling en metabolisme van het brein op veranderingen in atrofie na 2 jaar. Het blijkt dat niet amyloid gerelateerd is aan de verandering in atrofie, maar het glucose-metabolisme van de hersenen. een mogelijke oorzaak hiervan is dat amyloid- β zich al vroeg in de ziekte ophoopt en bij AD patiënten al een plateau heeft bereikt. Metabolisme van de hersenen geeft meer informatie over de daarop volgende progressie van de ziekte.

In hoofdstuk 3 werd onderzocht of er naast de overlap in hersengebieden ook een direct verband bestaat tussen de hoeveelheid amyloid- β en de afname in functionele connectiviteit van het DMN. Het blijkt dat functionele connectiviteit afgenomen is in AD patiënten, en in mindere mate ook in MCI patiënten, vergeleken met gezonde

ouderen. Verrassend genoeg is de hoeveelheid amyloid-plaques in het DMN niet gerelateerd aan de afname in functionele connectiviteit van hetzelfde netwerk. Waarschijnlijk is ook dit te verklaren door het plateau van amyloid in de klinische fase van AD.

In hoofdstuk 4 werd onderzocht of functionele connectiviteit samenhangt met het cognitief functioneren. Omdat early-onset AD wordt gekenmerkt door andere cognitieve problemen dan late-onset AD, werden verschillen in functionele connectiviteit tussen deze twee groep bekeken. Uit onze resultaten blijkt dat in early-onset AD patiënten functionele connectiviteit veel sterker was aangedaan dan in late-onset AD patiënten. Dit is een mogelijke verklaring voor de uitgebreide(re) cognitieve problemen in early-onset AD patiënten.

In hoofdstuk 5 werd een nieuwe methode van functionele connectiviteit bekeken; eigenvector centrality (EC). Met EC wordt functionaliteit van het gehele brein bekeken; de hersenen worden niet in netwerken onderverdeeld. Bij AD patiënten zagen we een verschuiving in de organisatie van hersenactiviteit; de frontale cortex leek de coördinerende rol van de pariëtale cortex over te nemen. Daarnaast zagen we dat eigenvector centrality samenhang met het cognitief vermogen in gezonde ouderen.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of [^{18}F]FDG-PET en fMRI inwisselbaar zijn, omdat uit eerdere studies is gebleken dat functionele connectiviteit en glucose-metabolisme van het brein vergelijkbare processen in de hersenen weergeven. Zoals verwacht liet [^{18}F]FDG een goed onderscheid zien tussen patiënten en gezonde ouderen. Met fMRI identificeerden we overeenkomstige hersengebieden in AD patiënten, maar het onderscheidend vermogen van fMRI was onvoldoende. Derhalve concluderen we dat, in tegenstelling tot [^{18}F]FDG, fMRI momenteel nog niet geschikt is voor diagnostiek.

Hierop verdergaand, hebben we in hoofdstuk 7 vervolgens onderzocht of een andere MRI techniek, arterial spin labelling (ASL) mogelijk wel dezelfde informatie als [^{18}F]FDG-PET geeft. ASL geeft indirecte informatie over neuronale activiteit door de doorbloeding van de hersenen te meten. Het blijkt dat ASL en [^{18}F]FDG vergelijkbare resultaten geven en dat ASL mogelijk in de toekomst kan worden ingezet voor diagnostiek van AD.

In hoofdstuk 8 hebben we onderzocht of (f)MRI en PET data geïntegreerd kunnen worden gebruikt voor automatische classificatie van AD. We vonden goede precisie door verschillende informatiebronnen te combineren. Goede resultaten werden verkregen door bovengenoemde fMRI-maten met structurele MRI te combineren. Mogelijk kan (f)MRI in de toekomst de rol van de PET scan voor het stellen van de diagnose overnemen.

In hoofdstuk 9 werd het gebruik van een geïntegreerd PET-MR systeem bij het maken van amyloid scans geëvalueerd. Het bleek dat de fout van het nieuwe PET-MR systeem verwaarloosbaar was voor het visueel beoordelen van amyloid scans en dus kan worden gebruikt voor diagnostiek. Een geïntegreerd PET-MR systeem heeft als voordeel dat er in 1 sessie zowel een amyloid-PET als een (f)MRI scan kan worden gemaakt, wat de belasting voor de patiënt reduceert.

Conclusies

Ophoping van het eiwit amyloid- β begint al vroeg in de ziekte en stagneert wanneer patiënten de diagnose AD krijgen. Het is daarom ook niet verrassend dat de hoeveelheid amyloid- β niet geassocieerd is met de afname in functionele connectiviteit of atrofie in patiënten. Een samenhang tussen deze twee fenomenen is niet uitgesloten, maar is mogelijk alleen zichtbaar in het begin stadium van de ziekte. Hiervoor zullen gezonde ouderen, met aanwezigheid van amyloid- β in de hersenen, over de tijd moeten worden onderzocht. Dit zal inzicht geven in de causaliteit van veranderingen in de hersenen. Het analyseren en begrijpen van hersenactiviteit, in het bijzonder de samenwerking tussen hersengebieden op verschillende niveaus, kan ons helpen de onderliggende processen van AD en bijbehorende veranderingen in cognitief functioneren te begrijpen. Functionele connectiviteit in early-onset AD patiënten lijkt namelijk sterker aangedaan dan in late-onset AD patiënten. Deze veranderingen hangen samen met cognitie en kunnen niet worden verklaard door eiwit-ophopingen of neuronale schade. Als we naar het brein als geheel kijken zien we dat de globale organisatie van hersenactiviteit in AD patiënten verandert; frontale hersengebieden nemen de coördinerende rol over van pariëtale en occipitale hersengebieden. Voor het gebruik van functionele connectiviteit voor diagnostiek is het integreren van informatie van PET en (f)MRI scans veelbelovend. Informatie kan

a posteriori worden gecombineerd, of direct met behulp van nieuwe geïntegreerde PET-MR systemen.