

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een chronische, progressief neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door een breed scala aan motorische en niet motorische symptomen. De aandoening heeft verschillende neuropathologische kenmerken, waaronder het verlies van dopaminerge cellen in de substantia nigra, een kerngebied in de hersenstam. De betekenis van de neuropathologische veranderingen in het ontstaan van de ziekte is nog verre van volledig opgehelderd. Neurofysiologisch onderzoek, waarin veranderingen in neuronale activiteit worden gemeten, kan bijdragen aan het ontsluiten van onderliggende pathofysiologische mechanismen. In de loop van het ziekteproces van de ziekte van Parkinson treden in verschillende hersengebieden veranderingen op in de patronen van lokale hersenactiviteit. Dit is onderzocht in de hersenschors en in bepaalde delen van de basale kernen bij Parkinson patiënten die een functionele neurochirurgische behandeling hebben ondergaan. Echter, er is meer onderzoek nodig om de wisselwerking tussen de aangedane dieper gelegen basale kernen en de hersenschors beter te kunnen begrijpen. Diermodellen van de ziekte van Parkinson zijn zeer geschikt om patronen van hersenactiviteit geassocieerd met Parkinson-verschijnselen beter te begrijpen. In dit proefschrift wordt, met behulp van een rattenmodel met experimenteel parkinsonisme, een beschrijving gegeven van die optreden in de hersenactiviteit in verschillende delen van de hersenschors en de basale kernen.

Het doel van dit proefschrift is het beschrijven van de veranderingen in de patronen van synchroniciteit tussen hersenactiviteit in zowel de oppervlakkige als dieper gelegen delen van de hersenen die het gevolg zijn van een experimenteel verlies van dopaminerge cellen in de hersenen van de rat.

In Hoofdstuk 1 wordt een kort overzicht gegeven van de veranderde lokale hersenactiviteit bij de ziekte van Parkinson en in het rattenmodel van de ziekte van Parkinson. De belangrijkste kenmerken van deze degeneratieve hersenziekte worden beschreven en er wordt een schematisch overzicht gepresenteerd van de meest bestudeerde anatomische circuit, namelijk dat van de basale ganglia. De mogelijkheden en moeilijkheden van het bestuderen van deze circuits bij mensen komen hierbij aan de orde. Sommige beperkingen kunnen worden omzeild door het gebruik van diermodellen, waarvan de meest gebruikte worden beschreven. Vervolgens wordt een kort overzicht gegeven van de parameters die gebruikt worden die gebruikt worden voor het meten van hersenactiviteit, meer specifiek het meten van oscillaties in de hersenactiviteit van mensen (electroencefalografie - EEG, magneto-encefalografie - MEG, electrocorticografie - ECoG) en in proefdieren (local field potentials - LFP, single unit activiteit). De metingen kunnen informatie geven over de lokale sterkte van hersenactiviteit (power spectrum), de sterkte van de interactie tussen hersengebieden (functionele connectiviteit) en de richting van de

interactie tussen hersengebieden (directionaliteit). Hierna worden de reeds bekende veranderingen in hersenactiviteit bij Parkinson patiënten en in diersmodellen van de ziekte van Parkinson samengevat. De veranderingen in hersenactiviteit bij Parkinson patiënten zijn geassocieerd met motorische symptomen, cognitieve achteruitgang en de effectiviteit van therapeutische interventies. Ook in proefdiersmodellen is sprake van veranderingen in lokale activiteit en in interactie tussen hersengebieden. Echter, belangrijke aspecten van de ziekte gerelateerde veranderingen in hersenactiviteit, vooral waar het de interactie tussen hersenschors en de basale kernen betreft, is nog niet bekend. In het bijzonder is onbekend hoe de veranderingen in de tijd verlopen in relatie tot de ontwikkeling van het verlies van dopaminerge cellen in de substantia nigra.

De studies in dit proefschrift betreffen veranderingen in hersenactiviteit gemeten met behulp van neurofysiologische technieken in het zich vrij bewegende en gedragende rattenmodel van de ziekte van Parkinson (geïnduceerd door eenzijdige toediening van het catecholamine-selectieve neurotoxine 6-hydroxydopamine, wat leidt tot hemiparkinsonisme). In alle experimenten is op maat ontwikkelde opnameapparatuur gebruikt, waarmee simultane en continue registratie van activiteit in meerdere hersengebieden (delen van de hersenschors en de basale kernen) in de wakkere, bewegende rat mogelijk was vóór, tijdens en na het optreden van verlies van dopaminerge cellen. In de hier gepresenteerde studies werden lokale neuronale oscillatiepatronen (power spectrum), interlokale synchronisatiepatronen (functionele connectiviteit) en directionele invloeden tussen verschillende hersengebieden (directionaliteit) in gezonde en hemiparkinsonistische ratten onderzocht.

Hoofdstuk 2 beschrijft de veranderingen in lokale en interregionale synchronisatie in de hersenschors en de basale kernen tijdens de ontwikkeling van de toxine-geïnduceerde laesie van de dopaminerge neuronen in het rattenmodel. In deze studie werden bilateraal de motorische hersenschors en de nucleus subthalamicus (onderdeel van de basale kernen) onderzocht in vrij bewegende (o.a. zittende en lopende) ratten. Lokale hersenactiviteit, functionele connectiviteit en directionele invloeden werden berekend op basis van met electrodes lokaal gemeten signalen (local field potentials), tijdens en na de ontwikkeling van de laesie. Na neurotoxine injectie trad als eerste een verandering op in de interregionale synchronisatie, namelijk een versterking van synchronisatie tussen de verschillende hersenschorsgebieden. We vonden toegenomen bi-directionele invloeden (Granger causaliteit) in de bèta frequentieband tussen hersenschors en nucleus subthalamicus in de hemisfeer waar zich de 6-OHDA laesie bevond. In de loopconditie leken de neurotoxine-geïnduceerde veranderingen in functionele connectiviteit op die in de rustconditie, terwijl de veranderingen in Granger causaliteit minder uitgesproken waren na de laesie. Op basis van onze observaties hebben we geconcludeerd dat de relatief gespaarde connectiviteitspatronen van de cortex contralateraal van de laesie, en het vroege ontstaan

van toegenomen cortico-corticale synchronisatie tijdens het progressieve verlies van dopaminerge cellen een compensatoire functie hebben.

In hoofdstuk 3 wordt gebruik gemaakt van een groter aantal elektrodes om in meer detail de lokale oscillatoire activiteit en de interregionale connectiviteit tussen verschillende corticale en striatale hersengebieden te onderzoeken in het hemi-parkinsonistische rattenmodel. De interactie tussen hersenschors en basale ganglia werd bestudeerd door de functionele connectiviteit -en directionaliteitpatronen te bepalen tussen het striatum (onderdeel van de basale kernen) en zes corticale gebieden in elke hemisfeer. Hersenactiviteit werd geregistreerd tijdens rust en loopactiviteit, en zowel vóór en na de eenzijdige neurotoxine injectie. In de hemi-parkinsonistische conditie hebben we veranderingen in de bèta frequentie gemeten: er bleek sprake van verhoogde lokale hersenactiviteit en toegenomen functionele koppeling tussen corticale gebieden van beide hemisferen. Deze veranderingen waren meer uitgesproken bij rust dan rustconditie dan in de loopconditie. De directionaliteits-analyse liet een toegenomen invloed zien vanuit de niet-aangedane hemisfeer naar de aangedane hemisfeer (vooral vanuit het striatum). Dit was vooral zichtbaar in de loopconditie. Op basis van de observatie dat de directionele invloeden tussen de twee hemisferen pas zichtbaar werden na het ontstaan van het hemi-parkinsonisme, veronderstellen wij dat de veranderingen een compensatoire component vormen binnen de dynamische interactie tussen de gemeten hersengebieden.

In hoofdstuk 4 wordt gebruikgemaakt van een analytische benadering van de gegevens verkregen in de experimenten beschreven in hoofdstuk 3, waardoor een meer directe vergelijking mogelijk wordt tussen de veranderingen in hersenactiviteit gemeten bij patiënten met de ziekte van Parkinson en de veranderingen zoals beschreven in diermodellen van de ziekte. Hersenactiviteit werd simultaan gemeten in twaalf corticale hersenschorsgebieden en in het linker en rechter striatum, zowel vóór als na het verlies van dopaminerge cellen. Vervolgens werden de sterkte van de lokale hersenactiviteit en de synchronisatie tussen hersengebieden berekend in rust en tijdens activiteit (o.a. wandelen). In rust werd een toename gezien in relatieve bèta power in een groot aantal hersengebieden, terwijl dit tijdens activiteit slechts in een beperkt aantal gebieden te zien was. De synchronisatie tussen hersengebieden was matig verhoogd in de bèta frequentieband. In de rustconditie werd verder excessieve synchronisatie gezien in de gamma frequentie tussen veel van de gemeten hersengebieden. Op basis van onze observaties hebben wij geconcludeerd dat de veranderingen in lokale oscillatoire hersenactiviteit en synchronisatie tussen hersengebieden in hemi-parkinsonistische ratten diverse overeenkomsten vertonen met de veranderingen zoals beschreven bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In Hoofdstuk 5 worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en mogelijke toekomstige studies besproken. De huidige resultaten vormen een aanzienlijke aanvulling op de gegevens van eerdere proefdierstudies. Onze experimenten hebben

dynamische interacties tussen beide hemisferen laten zien die al in een vroeg stadium van dopaminerge cellulaire degeneratie optreden tussen meerdere hersengebieden (corticale gebieden en basale ganglia) en zich handhaven in de volledig ontwikkelde hemiparkinsonistische conditie. Er wordt ingegaan op de beperkingen van het rattenmodel bij de vertaling naar patiënten met de ziekte van Parkinson. Desondanks zijn er opvallende overeenkomsten in de veranderingen in connectiviteitspatronen gemeten bij proefdieren en patiënten met de ziekte van Parkinson. De potentiële rol van de asymmetrische dopaminerge load op de gedetecteerde richtingsafhankelijke patronen wordt beschreven. Verder wordt gesuggereerd dat bèta-activiteit/synchronisatie ook een gunstige rol kan spelen in de dynamiek van oscillatoire hersenactiviteit, naast de eerder in de literatuur beschreven anti-kinetische rol. Tot slot worden enkele methodologische overwegingen besproken, evenals de mogelijkheden voor toekomstig onderzoek.

Dit proefschrift beschrijft een nieuw rattenmodel van de ziekte van Parkinson waarmee continue, simultane registratie mogelijk is van van multiple hersenschorsgebieden en de basale kernen in de vrij bewegende rat. De resultaten maken duidelijk hoe een dergelijk model ons begrip van de veranderingen in de hersenen die het gevolg zijn van een dopaminetekort kan vergroten. De belangrijkste conclusie van dit proefschrift is dat een unilateraal verlies van nigrostriatale dopaminerge cellen een sterk effect heeft op de dynamische interacties (zowel symmetrische als directionele) tussen de beide hemisferen.