

Meijboom, R. (2017). Imaging of Brain Connectivity in Dementia - Clinical Implications for Diagnosis of its Underlying Diseases.

Preseniele dementie (d.w.z. dementie optredend voor het 65 jarige levensjaar) [1] is een neurodegeneratieve ziekte die de witte en grijze stof aantast in verschillende hersengebieden. De twee meest voorkomende onderliggende aandoeningen van preseniele dementie zijn de ziekte van Alzheimer (AD) en frontotemporale dementie (FTD) [2]. FTD is de overkoepelende term voor verschillende vormen van dementie, zoals de gedragsvariant van FTD (bvFTD) en semantische dementie (SD). Daarnaast is er een zeldzaam syndroom dat klinisch vergelijkbaar is met bvFTD, de zogenaamde phenocopy frontotemporale dementie (phFTD), dat mogelijk ook tot dit FTD spectrum behoort. In het vroege stadium van deze aandoeningen kunnen symptomen nog mild of aspecifiek zijn. Als gevolg hiervan kan het moeilijk zijn om de juiste diagnose te stellen. Beeldvorming met magnetic resonance imaging (MRI) draagt bij aan het stellen van de diagnose. In het vroege stadium van dementie kan de MRI scan echter nog normaal zijn of enkel aspecifieke hersenafwijkingen laten zien, waardoor ook deze niet altijd helpt bij het stellen van de diagnose [3-5]. Meer geavanceerde MRI technieken, zoals diffusion tensor imaging (DTI), resting state functionele MRI (rs-fMRI) en arterial spin labelling (ASL) kunnen mogelijk bijdragen aan het stellen van een differentiaal diagnose door het detecteren van subtiele veranderingen in de hersenen die niet zichtbaar zijn op conventionele (structurele) MRI [6]. Daarnaast kunnen we geavanceerde MRI technieken kwantificeren waardoor we patiënten kunnen vergelijken met referentie waarden uit de gezonde populatie. Ook kunnen we maten voor witte en grijze stof combineren, zodat het mogelijk wordt om relaties tussen subtiele veranderingen in de witte en grijze stof bij dementie te bestuderen.

De eerste en tweede techniek, DTI en rs-fMRI, kunnen worden gebruikt om de connectiviteit van de hersenen te onderzoeken. Met DTI maten kunnen we de microstructuur van de witte stof in kaart brengen en met rs-fMRI kunnen we de functionele connectiviteit van resting state netwerken onderzoeken (bv. default mode network (DMN)). De derde techniek, ASL, kan worden gebruikt om doorbloeding van de grijze stof te meten, zowel in het hele brein als in specifieke gebieden. Daarnaast is het mogelijk om veranderingen in het volume van de grijze stof te identificeren, door geavanceerde post-processing software toe te passen op conventionele (structurele) MRI beelden. Deze software kan dan gecombineerd worden met de geavanceerde MRI maten die hierboven genoemd werden.

In dit proefschrift onderzoek ik de toepassing van deze technieken voor het detecteren van subtiele veranderingen in de hersenen, het associëren van hersenveranderingen met ziekte symptomatologie, en het verbeteren van vroeg (differentiaal) diagnostiek van de verschillende aandoeningen die onderliggend zijn aan preseniele dementie.

Deel 2 beschrijft het detecteren van subtiele hersenveranderingen in het vroege stadium van AD en bvFTD door gebruik te maken van geavanceerde MRI. In **hoofdstuk 2.1** hebben we gekeken naar de microstructuur van specifieke witte stof banen en functionele connectiviteit van het DMN. Dit hebben we gedaan om klinische toepasbaarheid te onderzoeken voor de differentiële diagnose tussen AD en bvFTD in zowel een vroeg stadium als op de langere termijn. We vonden dat functionele connectiviteit van het DMN niet verschillend was tussen groepen bij de eerste meting en ook niet bij de vervolg meting. Veranderingen in de

microstructuur, gemeten met DTI, werden wijdverspreid geobserveerd bij bvFTD, en enkel regionaal in de hippocampale cingulum in AD. De verschillen tussen bvFTD en AD waren kleiner bij de vervolgmeting, alhoewel de afwijkingen nog steeds nadrukkelijker aanwezig waren in bvFTD, met name in de cingulate cingulum en de inferieure fronto-occipitale fasciculus. De mate van verandering over tijd was vergelijkbaar in bvFTD en AD. We concludeerden dat kwantitatieve microstructurele veranderingen in specifieke witte stof banen, maar niet de kwantitatieve functionele connectiviteit van het DMN, kunnen helpen bij de differentiële diagnostiek tussen bvFTD en AD in een vroeg stadium en op de langere termijn. In het bijzonder zijn uitgesproken microstructurele veranderingen in de anterieure witte stof banen karakteristiek voor bvFTD, terwijl microstructurele veranderingen van het hippocampale cingulum karakteristiek zijn voor AD.

In **hoofdstuk 2.2** hebben we deze bevindingen verder uitgebreid door kwantitatieve microstructurele maten voor specifieke witte stof banen te combineren met regionale metingen van volume en doorbloeding in de grijze stof. We onderzochten de samenhang tussen deze maten in zowel AD als bvFTD door middel van een correlatieve methode. De samenhang tussen de witte en grijze stof, in vergelijking met controles, was sterker tussen de witte stof microstructuur van het cingulum en de frontotemporale grijze stof in AD, en de temporopariëtale grijze stof in bvFTD. Daarnaast was bij AD, in vergelijking met controles, de samenhang sterker tussen de microstructuur van de inferieure fronto-occipitale fasciculus en de doorbloeding in de grijze stof in de occipitaalkwab. We concludeerden dat veranderingen in de witte en grijze stof een sterke samenhang laten zien tussen regio's die betrokken zijn in de ontwikkeling van pathologie zoals we die kennen in de latere stadia van AD en bvFTD. Dit wijst op een gelijktijdige degeneratie van de witte en grijze stof in ziekte-specifieke netwerken. Bovendien kunnen we met onze correlatieve methodologie beginnende afwijkingen detecteren die met conventionele groepsvergelijkingen onopgemerkt blijven.

Deel 3 onderzoekt subtiele hersenveranderingen in relatie tot de symptomatologie in het vroege stadium van dementie. In **hoofdstuk 3.1** hebben we onderzocht of er associaties zijn tussen cognitie en de microstructuur van de witte stof in het vroege stadium van AD en bvFTD. Hierdoor konden we bekijken of meerdere witte stof banen een rol spelen in de symptomatologie in het vroege stadium van AD en bvFTD. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de microstructuur van de witte stof geassocieerd is met abnormaal en normaal cognitief functioneren. Aangezien zowel bvFTD als AD afwijkingen laten zien in de microstructuur van de witte stof, kan worden aangenomen dat specifieke symptomatologie van bvFTD en AD gerelateerd is aan specifieke afwijkingen van de microstructuur van de witte stof. Dit is met name interessant in het vroege stadium van bvFTD en AD, wanneer symptomen nog mild en specifiek kunnen zijn, en afwijkingen in de microstructuur van de witte stof wel al aanwezig zijn. We vonden dat stoornissen in de aandacht en executieve functies geassocieerd waren met de microstructuur van de witte stof in verschillende witte stof banen bij bvFTD, en in mindere mate bij AD. Taal afwijkingen waren geassocieerd met afwijkingen in microstructuur van de witte stof bij AD, en in mindere mate was normaal taal functioneren geassocieerd met microstructuur van de witte stof bij bvFTD. Daarnaast was normaal functioneren van het geheugen bij bvFTD, en normaal functioneren van de visuoconstructieve functies bij AD, geassocieerd met afwijkingen in de microstructuur van de witte stof. Interessant is dat evidente geheugen stoornissen niet geassocieerd waren met afwijkingen van de microstructuur van de

witte stof bij AD. We concludeerden dat er een associatie is tussen cognitief functioneren en microstructuur van specifieke witte stof banen in het vroege stadium van AD en bvFTD. Dit suggereert dat specifieke witte stof banen een belangrijke rol spelen in het cognitief functioneren, en dat niet alle witte stof banen universeel betrokken zijn bij de cognitieve domeinen die in het vroege stadium van AD en bvFTD zijn aangedaan.

In **hoofdstuk 3.2** hebben we onderzocht of veranderingen in de hersenconnectiviteit de bestaande verschillen in symptomatologie tussen SD en bvFTD reflecteren. Taal afwijkingen bij SD zijn geassocieerd met grijze stof atrofie van de linker anterieure temporaalkwab [7-9], en gedragsafwijkingen bij bvFTD zijn geassocieerd met atrofie van de rechter of bilaterale frontaalkwab [7,8,10]. We onderzochten of microstructuur van de witte stof en functionele connectiviteit van specifieke regio's ook verschillend gelateraliseerd zijn bij SD en bvFTD. Microstructurele witte stof afwijkingen waren meer uitgesproken in, en gelateraliseerd naar, de linker hemisfeer bij SD. Dit was het geval voor witte stof banen die geassocieerd zijn met de semantische verwerking van taal. Bij bvFTD waren de microstructurele afwijkingen in de witte stof meer uitgesproken in de rechter hemisfeer, maar minder gelateraliseerd dan bij SD. Ze waren het meest uitgesproken in de witte stof banen die geassocieerd zijn met gedragsymptomen. Functionele connectiviteit van zieke-specifieke regio's (anterieure temporaal kwab en orbitofrontale cortex) was met name verminderd met beide hemisferen bij SD, en met de rechter hemisfeer bij bvFTD. Hier waren de symptomatologische associaties minder vanzelfsprekend, maar over het algemeen werd functionele connectiviteit geobserveerd in grijze stof gebieden die zijn geassocieerd met taal respectievelijk gedrag bij SD en bvFTD. We concludeerden dat er sprake is van een hemisferische dissociatie van hersenconnectiviteit in de frontotemporale regio's tussen SD en bvFTD, wat onderliggend is aan hun verschillende symptomatologie.

Deel 4 zet de discussie over het FTD spectrum van aandoeningen voort door het beschrijven van hersenafwijkingen in phFTD en het exploreren van de relatie tussen phFTD en bvFTD. Het syndroom phFTD is onderwerp van veel debat aangezien phFTD kern eigenschappen van bvFTD laat zien zonder de bijkomende cognitieve afwijkingen of hersenafwijkingen zoals zichtbaar op conventionele MRI, en zonder dat er achteruitgang optreedt. We hypothetiseerden dat phFTD tot hetzelfde ziekte spectrum als bvFTD behoort en we onderzochten hersenafwijkingen bij phFTD in vergelijking met bvFTD, door middel van geavanceerde MR beeldvorming.

In **hoofdstuk 4.1** hebben we gekeken naar de microstructuur van de witte stof en de functionele connectiviteit van het DMN. We observeerden dat phFTD subtiele microstructurele veranderingen in de frontale witte stof banen en subtiele verhoogde DMN connectiviteit liet zien. BvFTD liet afwijkingen in vergelijkbare regio's zien als phFTD, maar had uitgebreidere microstructurele veranderingen van de witte stof, en een minder sterke verhoging van DMN connectiviteit. In **hoofdstuk 4.2** hebben we regionale grijze stof volumes en regionale grijze stof doorbloeding onderzocht. We observeerden corticale atrofie in de rechter temporaal kwab in phFTD. Daarnaast vonden we dat frontotemporale grijze stof volumes niet verschillend waren van zowel controles als bvFTD, en dat er sprake was van een continuüm variërend van normaal tot afwijkend in bvFTD, met phFTD ertussen in. Veranderingen in de doorbloeding werden geobserveerd in de vorm van verhoogde doorbloeding in de linker frontaalkwab. Samengenomen waren de bevindingen van **hoofdstuk 4.1** en **hoofdstuk 4.2** ondersteunend voor de hypothese dat phFTD en bvFTD mogelijk tot hetzelfde ziekte spectrum behoren.

Daarnaast wijzen ze er op dat geavanceerde MRI technieken potentieel geschikt zijn voor het detecteren van subtiele hersenafwijkingen in phFTD en die daarmee het stellen van een diagnose mogelijk kunnen verbeteren.

We breiden deze bevindingen in **hoofdstuk 4.3** uit door middel van het kwalitatief beschrijven van een subgroep van phFTD patiënten die drie jaar na de eerste meting nogmaals onderzocht zijn. Deze patiënten hebben we kwalitatief vergeleken met hun eerste meting, en met zowel bvFTD patiënten als controles. Deze kwalitatieve vergelijking werd uitgevoerd voor cognitieve maten, grijze stof volumes en doorbloeding waarden, en de microstructuur van de witte stof. We observeerden een relatief stabiel klinisch profiel, zoals past bij phFTD. De kwalitatieve vergelijking liet enige achteruitgang van taal en geheugen zien en daarnaast een stabiel patroon van structurele hersenafwijkingen. Over het algemeen waren de cognitieve scores en de structurele waarden voor phFTD tussen normaal en bvFTD in, en waren er functionele veranderingen bij phFTD in de vorm van verhoogde doorbloeding. We concludeerden dat deze bevindingen nog steeds ondersteunend zijn voor het idee dat phFTD en bvFTD mogelijk tot hetzelfde ziektespectrum behoren. Deze bevindingen kunnen mogelijk gebruikt worden als motivatie en basis voor verdere longitudinale studies van phFTD, in het bijzonder voor het exploreren van structurele versus functionele hersenveranderingen.

In **deel 5** geef ik een overzicht van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en bediscussieer ik de methodologische overwegingen, klinische implicaties en toekomst perspectieven. Concluderend identificeren geavanceerde MRI technieken subtiele hersenafwijkingen bij verschillende aandoeningen onderliggend aan dementie die niet zichtbaar zijn met conventionele (structurele) MR beeldvorming. Deze subtiele hersenafwijkingen dragen bij aan het begrip van de hersenprocessen bij dementie, en daarnaast kunnen met name DTI en ASL mogelijk bijdragen aan de klinische diagnose en differentiatie van de verschillende aandoeningen die aan dementie ten grondslag liggen. Toekomstig onderzoek zal zich vooral moeten richten op kwantitatieve MRI door het vaststellen van referentie waarden voor MRI maten.

Referenties

- 1 World Health Organization. Dementia: A public health priority. 2012.
- 2 Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;**72**:691–700.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023408>
- 3 Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999;**12**:128–35.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10223261>
- 4 Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, *et al.* Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;**23**:334–42. doi:10.1159/000100973
- 5 Rosso SM, Heutink P, Tibben A, *et al.* [New insights in frontotemporal dementia]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;**144**:1575–80.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965365>
- 6 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011;**7**:280–92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- 7 Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol* 2014;**34**:189–201. doi:10.1055/s-0034-1381735
- 8 Bocti C, Rockel C, Roy P, *et al.* Topographical patterns of lobar atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;**21**:364–72. doi:10.1159/000091838

- 9 Gorno-Tempini ML, Hillis a E, Weintraub S, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;**76**:1006–14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- 10 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;**134**:2456–77. doi:10.1093/brain/awr179