



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Imaging functional brain connectivity : pharmacological modulation, aging and Alzheimer's disease

Klaassens, B.L.

Citation

Klaassens, B. L. (2018, September 6). *Imaging functional brain connectivity : pharmacological modulation, aging and Alzheimer's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/65052>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/65052>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/65052> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Klaassens, B.L.

Title: Imaging functional brain connectivity : pharmacological modulation, aging and Alzheimer's disease

Issue Date: 2018-09-06

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

SAMENVATTING

Hersenvuncties, zoals het cognitief functioneren, emoties en perceptie, zijn in grote mate afhankelijk van neurale communicatie en connecties tussen hersengebieden. Om meer inzicht te krijgen in het behoud en de achteruitgang van hersenvuncties, is het van belang om deze interacties en connecties te bestuderen. Een geschikte methode hiervoor is het meten van functionele hersenconnectiviteit met *resting state functional magnetic resonance imaging* (RS-fMRI). Met deze beeldvormende techniek is het mogelijk te onderzoeken welke gebieden van het brein gezamenlijk een netwerk vormen. Voor de studies die staan beschreven in dit proefschrift hebben we gebruik gemaakt van RS-fMRI om de effecten van farmacologische *challenges* op hersenconnectiviteit in beeld te brengen. Het meten van deze effecten kan ervoor zorgen dat we meer begrijpen van actiemechanismen van geneesmiddelen die selectief gericht zijn op specifieke neurotransmittersystemen, en hersenconnecties die betrokken zijn bij neurotransmitterfuncties. Door het vergelijken van netwerkconnectiviteit en de farmacologische respons op deze uitkomstmaat tussen gezonde jongeren en ouderen en patiënten met de ziekte van Alzheimer, hebben we getracht om de kennis ten aanzien van de afname van hersenvunctie en neurotransmissie die geassocieerd is aan normale veroudering en de ziekte van Alzheimer te vergroten.

Een farmacologische challenge test, of stimulatietest, houdt in dat er een middel wordt toegediend met een bekend farmacologisch werkingsmechanisme. Vervolgens worden veranderingen op bepaalde uitkomstmaten onderzocht die representatief zijn voor de werking van het middel, zoals cognitief functioneren, hormonen en hersenconnectiviteit. Deze veranderingen bieden informatie over het onderliggende biologische systeem dat wordt gestimuleerd. In dit proefschrift zijn effecten van geneesmiddelen onderzocht die van invloed zijn op de serotonerge en cholinerge neurotransmittersystemen. Neurotransmitters zorgen voor signaaloverdracht tussen hersencellen en zijn daardoor van invloed op gedrag, gevoelens en cognitie. Serotonine is betrokken bij vele functies, maar is vooral bekend door zijn bijdrage aan stemming en emoties. Medicijnen die de heropname van serotonine door presynaptische receptoren blokkeren (*selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs*) worden vaak gebruikt bij de behandeling van angst en depressie. Acetylcholine wordt voornamelijk gerelateerd aan functies als het leervermogen, aandacht en concentratie. Middelen die een verminderde afbraak van acetylcholine teweegbrengen (*acetylcholinesterase inhibitors; AChEIs*) worden met name gegeven aan mensen die lijden aan een vorm van dementie, zoals de ziekte van Alzheimer.

Het doel van dit proefschrift was om veranderingen in functionele connectiviteit te meten ten gevolge van serotonerge en cholinerge challenges en zo de werking van gerelateerde systemen te bestuderen. Daarnaast hebben we onderzocht welke rol hersenconnectiviteit en neurotransmittersystemen spelen bij veroudering en de ziekte van Alzheimer. Een beter begrip van deze (patho)fysiologie is van aanzienlijk belang gezien de voortdurende stijging in

levensverwachting en incidentie van de ziekte van Alzheimer. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. Het is een degeneratieve hersenaandoening die vooral wordt gekenmerkt door geheugenverlies. Daarnaast treden er andere cognitieve klachten, zoals problemen met taal, oriëntatie, visueel-ruimtelijke functies en planning, en gedragsveranderingen op. Er wordt verondersteld dat het verlies van cognitieve functies en veranderingen in gedrag onder andere samenhangt met de achteruitgang in functionele hersenconnecties en neurotransmittersystemen. Zowel veroudering als de ziekte van Alzheimer gaan gepaard met een achteruitgang van serotonerge en cholinerge systemen. Een verminderde serotonine aanmaak op oudere leeftijd en bij de ziekte van Alzheimer zou samenhangen met veranderingen in stemming en gedrag. Volgens de cholinerge hypothese zijn verlaagde acetylcholine concentraties een oorzaak van de verslechtering van het geheugen en concentratievermogen.

De effecten van SSRIs en AChEIs op cognitie en gedrag zijn vaak pas na enkele weken tot maanden merkbaar. Op neuraal niveau vinden er echter al direct veranderingen plaats. Deze veranderingen kunnen zichtbaar gemaakt worden met fMRI, een beeldvormende techniek waarmee hersenactiviteit wordt gemeten. FMRI is gebaseerd op de aanname dat wanneer neuronen actief zijn, deze meer zuurstof consumeren. Hersenactiviteit wordt daarom bepaald op basis van de zuurstofconcentratie in het bloed. Deze activiteit kan worden gemeten tijdens het uitvoeren van een cognitieve taak, om te onderzoeken welke hersengebieden er op dat moment actief zijn. Maar ook in rusttoestand (*resting state*) zijn er betekenisvolle patronen in hersenactiviteit aanwezig. Tijdens een RS-fMRI scan is het alleen van belang dat de persoon in de MRI scanner zo stil mogelijk blijft liggen en niet in slaap valt. Met deze RS-fMRI scans kunnen we vervolgens functionele hersenconnectiviteit bepalen. Wanneer verschillende hersengebieden hetzelfde activatiepatroon laten zien, wordt verondersteld dat deze gebieden met elkaar verbonden zijn en betrokken zijn bij dezelfde functie. Omdat communicatie tussen hersengebieden voor een groot deel afhankelijk is van neurotransmissie, kan functionele connectiviteit ook beschouwd worden als representatief voor neurale transmissie. RS-fMRI is daarom een nuttige methode om neurotransmittersystemen te bestuderen.

Voor het uitvoeren van de studies is een uitgebreide en gestandaardiseerde methode gehanteerd. Om functionele hersenconnectiviteit te meten hebben we gebruik gemaakt van RS-fMRI. Met visuele analoge schalen en tests werden daarnaast subjectieve gevoelens (stemming, alertheid, kalmte) en cognitieve functies (geheugen, emotionele informatieverwerking, executief functioneren en reactietijd) gemeten. Bij de farmacologische experimenten werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, crossover design toegepast, waarbij er tevens bloedafnames plaatsvonden voor het bepalen van de farmacokinetiek, en cortisol en prolactine concentraties. Hiermee konden we de absorptie van de geneesmiddelen bepalen en vaststellen of de dosering voldoende was op de momenten waarop de metingen werden verricht. Herhaalde metingen na toediening van de geneesmiddelen volgden een strikt tijdschema

in overstemming met het farmacokinetisch profiel van de betreffende middelen om zeker te zijn van meetmomenten waarop de grootste effecten te verwachten waren en een adequate vergelijking te kunnen maken van effecten tussen en binnen studies.

Resultaten

In het eerste deel van dit proefschrift worden twee farmacologische challenge studies beschreven die zijn uitgevoerd bij gezonde jonge deelnemers. Het doel van deze studies was om te bepalen of hersenconnectiviteit gevoelig is als uitkomstmaat voor serotonerge en cholinerge stimulatie, en om de actiemechanismen van SSRIs en AChEIs op hersenfuncties te onderzoeken. De resultaten van de studie in **hoofdstuk 2** laten zien dat een eenmalige toediening van de SSRI sertraline (75 mg) in een steekproef van gezonde jongeren grootschalige veranderingen in connectiviteit teweegbrengen met meerdere functionele netwerken: het default mode netwerk, een centraal-executief netwerk, de laterale, occipitale en mediale visuele netwerken, een sensorisch-motorisch netwerk en een auditief netwerk. Deze veranderingen betroffen voornamelijk een afname van hersenconnectiviteit. Hersengebieden die consistent betrokken waren bij deze netwerkveranderingen waren de precuneus, en de anterieure en posterieure cingulate cortex (ACC en PCC), gebieden die onderdeel zijn van het default mode netwerk. Het is bekend dat dit netwerk relateert aan functies als introspectie, zelfbewustzijn en het episodisch geheugen. De resultaten van deze studie indiceren dat SSRIs een herstellend effect hebben op verhoogde connecties van dit netwerk zoals geobserveerd in depressieve patiënten. Sertraline had geen effect op cognitieve testen en subjectieve schalen die waren afgenomen. Deze afwezigheid van effecten toont aan dat functionele hersenconnectiviteit een zeer gevoelige uitkomstmaat is voor serotonerge challenges in vergelijking met subjectieve en cognitieve metingen.

Hoofdstuk 3 beschrijft de effecten van de SSRI citalopram (30 mg) en de AChEI galantamine (8 mg) op hersenconnectiviteit in gezonde jongeren. Citalopram leidde tot een reductie van connectiviteit binnen en tussen het sensorisch-motorische netwerk en gebieden die tot het default mode netwerk behoren. Het linker frontoparietale netwerk vertoonde ook een reductie in connectiviteit met het mesencephalon (de middenhersenen). De richting en locatie van deze effecten waren in grote mate vergelijkbaar met de effecten van sertraline. De consistentie van deze bevindingen versterkt de geloofwaardigheid van RS-fMRI als uitkomstmaat van challenge testen met SSRIs. Galantamine leidde tot een toename in hersenconnectiviteit met het mediale visuele netwerk en gebieden die vooral betrokken zijn bij het geheugen en aandachtsfuncties, namelijk de fusiform gyrus, hippocampus en thalamus. Dit beeld past bij de rol die acetylcholine speelt bij functies als het leervermogen, concentratie en visueel-ruimtelijke verwerking. Er werden wederom geen farmacologische effecten gevonden op het cognitief en subjectief functioneren.

Het tweede deel van het proefschrift was erop gericht om veranderingen in hersenconnectiviteit en cholinerge en serotonerge systemen te onderzoeken in gezonde ouderen en patiënten met

de ziekte van Alzheimer. De resultaten van deze studies kunnen leiden tot een beter begrip van veranderingen in neurotransmittersystemen in veroudering en de ziekte van Alzheimer, en de mogelijk herstellende werking hierop van SSRIs en AChEIs. **Hoofdstuk 4** betreft een studie waarin is gekeken naar verschillen in hersenconnectiviteit tussen gezonde jongeren, gezonde ouderen en patiënten met de ziekte van Alzheimer. Er werd geconcludeerd dat verschillen in connectiviteit tussen jongeren en ouderen aanzienlijk groter is dan tussen ouderen en patiënten met de ziekte van Alzheimer. Een hogere leeftijd was geassocieerd met wijdverspreide verminderde connectiviteit met negen van de tien onderzochte netwerken. De afname in connectiviteit met het default mode netwerk en netwerken gerelateerd aan functies als taal, aandacht, visueel, auditief, motorisch en executief functioneren zou representatief kunnen zijn voor de achteruitgang in cognitieve, sensorische en motorische functies die passen bij veroudering. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer was het default mode netwerk het enige netwerk dat een afname in connectiviteit vertoonde in vergelijking met de ouderen. Deze afname betrof vooral de precuneus, een gebied dat betrokken is bij functies als het geheugen en visueel-ruimtelijke verwerking. De verlaagde connectiviteit hangt mogelijk samen met een achteruitgang in deze functies bij de ziekte van Alzheimer. Nadat de resultaten gecorrigeerd waren voor verschillen in grijze stof volume, bleven de resultaten behouden maar waren deze wel duidelijk beperkter (met een verlies van 58-65% in het aantal voxels met een significant effect).

De volgende hoofdstukken beschrijven het verschil in farmacologische effecten van de SSRI citalopram (30 mg) en de AChEI galantamine tussen jongeren en ouderen en patiënten met de ziekte van Alzheimer te onderzoeken. In **hoofdstuk 5** zijn de verschillen tussen 12 jongeren en 17 ouderen beschreven. In beide groepen was er sprake van verlaagde connectiviteit met het sensorisch-motorische netwerk na toediening van citalopram. Hoewel deze effecten wel groter waren in de groep jonge deelnemers, leidde dit niet tot een significant verschil. Het effect van galantamine verschilde wel significant tussen jongeren en ouderen. Waar de jongeren verhoogde connectiviteit lieten zien zoals beschreven in hoofdstuk 3, konden we geen netwerkveranderingen aantonen in de ouderen. Deze afwezigheid van veranderingen in hersenconnectiviteit werd geïnterpreteerd als een kenmerk van de cholinerge achteruitgang die gerelateerd wordt aan cognitieve veroudering. Er waren geen noemenswaardige verschillen tussen groepen in het farmacologische effect op subjectieve en cognitief functioneren.

In **hoofdstuk 6** pasten we dezelfde methode toe om patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde ouderen te vergelijken. Wederom vonden we op geen enkel netwerk significante verschillen tussen de groepen in het effect van citalopram op connectiviteit, hoewel het effect op het sensorisch-motorische netwerk zoals gevonden in de jongeren en ouderen niet werd geobserveerd in de groep patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het default mode netwerk liet een toename in connectiviteit zien met de precuneus en PCC, terwijl dit niet waarneembaar was in de controlegroep. Deze bevinding lijkt specifiek te zijn voor patiënten met de ziekte van

Alzheimer, omdat er bij de gezonde deelnemers juist vrij consistent een afname in connectiviteit met deze gebieden werd aangetoond. Een significant verschil tussen de groepen na cholinerge stimulatie werd gevonden voor het cerebellaire netwerk. Galantamine leidde tot verlaagde connectiviteit binnen het cerebellaire netwerk en in relatie tot de thalamus en hersenstam in patiënten met de ziekte van Alzheimer. Mogelijk speelt het cerebellum een rol bij de effecten van AChEIs vanwege connecties met de hersenstam, een belangrijke bron van acetylcholine richting de thalamus. Beide studies lieten geen overtuigende farmacologische effecten zien op cognitieve en subjectieve metingen met de NeuroCart® testbatterij.

Conclusie

Samenvattend laten de studies zien dat resting state fMRI, in vergelijking met verscheidene cognitieve en subjectieve maten, een gevoelige techniek is voor het meten van farmacologische effecten op de serotonerge en cholinerge neurotransmittersystemen. De responsiviteit van functionele netwerken werd vooral aangetoond in gezonde jongeren, wat mogelijk het gevolg is van relatief behouden neurotransmittersystemen op jongere leeftijd. Een oudere leeftijd bleek gerelateerd te zijn aan een aanzienlijke afname in hersenconnectiviteit, waarbij de veranderingen in connectiviteit in patiënten met de ziekte van Alzheimer vs. controles beperkt was. Ook lieten we zien dat farmacologisch challenge effecten op connectiviteit tijdens rust betekenisvolle en fundamentele inzichten kunnen opleveren in veranderingen van neurotransmitterbanen bij veroudering en de ziekte van Alzheimer. Hoewel serotonerge netwerken niet significant lijken te veranderen ten gevolge van veroudering en de ziekte van Alzheimer, vonden we veranderingen in cholinerge systemen in zowel ouderen als patiënten met de ziekte van Alzheimer. Deze veranderingen zijn mogelijk representatief voor de achteruitgang in cognitieve functies in veroudering en dementie.

Analyse van functionele hersenconnectiviteit is een nuttige methode waarmee het mogelijk is om neurotransmittersystemen en hersenconnecties, en de manier waarop deze aangedaan raken in veroudering en de ziekte van Alzheimer, in beeld te brengen. Op dit moment is de RS-fMRI echter nog niet geschikt als methode voor individuele diagnoses. Wel lijken er mogelijkheden te zijn voor RS-fMRI als instrument voor farmacologisch onderzoek. Een eigenschap van SSRIs en AChEIs is dat de verbeteringen in cognitieve en gedragsfuncties niet onmiddellijk na de eerste toediening optreden. Farmacologische bedrijven zijn daarom sterk geïnteresseerd in gevoelige indicatoren die al na een enkele dosering neurale veranderingen kunnen laten zien. Op basis van onze bevindingen bevelen we RS-fMRI aan als een gevoelige en specifieke tool in farmacologisch onderzoek, met de potentie om behandelactiviteit van geneesmiddelen te voorspellen en bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Voor een dergelijke toepasbaarheid is het van belang dat er verder onderzoek wordt uitgevoerd. Toekomstig farmacologisch beeldvormend onderzoek kan gebaat zijn bij de integratie van verschillende neuroimaging

modaliteiten zoals *arterial spin labelling* en *positron emission tomography*, en het vaststellen van een dosis-respons relatie door middel van PK/PD-modellering.

