



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neuroimaging biomarkers in genetic frontotemporal dementia : towards a timely diagnosis

Feis, R.A.

Citation

Feis, R. A. (2020, October 14). *Neuroimaging biomarkers in genetic frontotemporal dementia : towards a timely diagnosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137726>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137726>

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

Cover Page



Universiteit Leiden

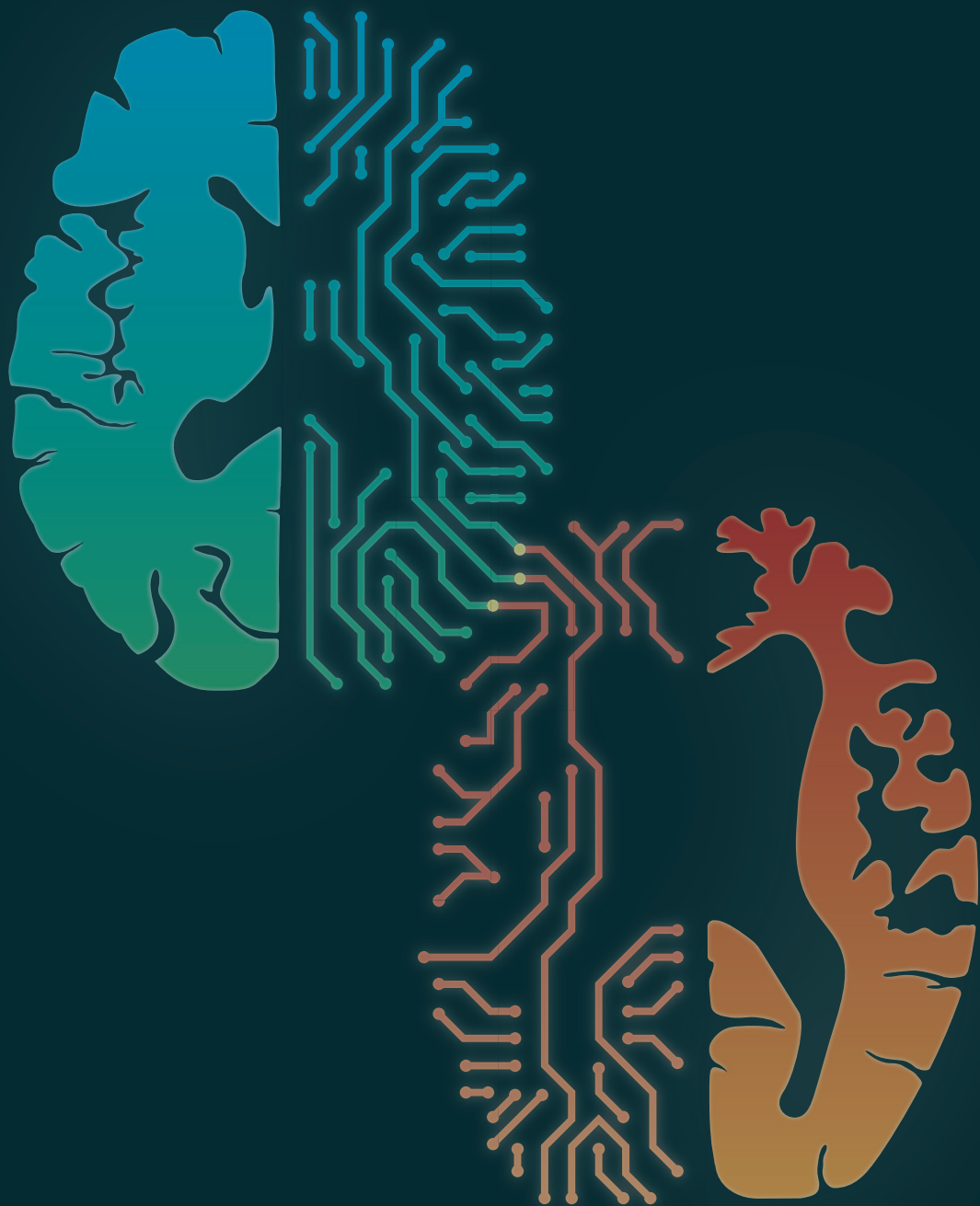


The handle <http://hdl.handle.net/1887/137726> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Feis, R.A.

Title: Neuroimaging biomarkers in genetic frontotemporal dementia : towards a timely diagnosis

Issue Date: 2020-10-14



Chapter 8

Samenvatting & summary

Samenvatting

Frontotemporale dementie (FTD) is een heterogene neurodegeneratieve ziekte die zich kenmerkt door degeneratie van de frontale en temporale hersenkwabben, resulterend in gedragsstoornissen (gedragsvariant FTD; Engelse afkorting bvFTD) en taalstoornissen (primaire progressieve afasie; PPA). Daarnaast ontwikkelen sommige FTD-patiënten symptomen van andere neurologische ziekten zoals atypische parkinsonismen of amyotrofe lateraalsclerose. FTD-patiënten ontwikkelen hun eerste symptomen vaak voor de leeftijd van 65 jaar, en zijn daarmee in het algemeen jonger dan patiënten met andere vormen van dementie zoals de ziekte van Alzheimer. In vroege stadia is de diagnose FTD echter lastig te stellen vanwege de grote variatie in symptomen, welke veelal overlappen met psychiatrische ziektes en andere dementies.

Momenteel zijn er geen bewezen effectieve therapieën om FTD te remmen of te genezen. Niettemin is de kennis over de ontstaanswijze van FTD in de afgelopen jaren fors toegenomen, en wordt steeds meer onderzoek gedaan naar *ziektomodificerende therapieën*. Dit zijn medicijnen die onderliggende pathologische processen van FTD (zoals eiwitstapeling) trachten te remmen, om te voorkomen dat hersencellen afsterven. Een probleem bij de ontwikkeling van ziektemodificerende therapieën is dat FTD-patiënten ten tijde van diagnose vaak al onomkeerbare hersenschade (ook wel hersenatrofie genoemd) hebben, terwijl deze medicijnen juist bedoeld zijn om atrofie te voorkomen. Voor de ontwikkeling van ziektemodificerende therapieën is het daarom cruciaal om FTD-patiënten in een vroeger stadium te kunnen diagnosticeren.

Ongeveer 10–30% van alle FTD-patiënten heeft een familiale vorm, welke meestal wordt veroorzaakt door mutaties in de genen microtubule-associated protein tau (*MAPT*), progranuline (*GRN*), of een repeat-expansie in het gen chromosoom 9 open reading frame 72 (*C9orf72*). Deze genetische vormen van FTD bieden de unieke mogelijkheid om mutatiedragers te onderzoeken in een *presymptomatisch* stadium, waarin wel al pathologische veranderingen optreden, maar mutatiedragers nog geen symptomen hebben. Op deze manier kunnen *biomarkers* ontwikkeld worden die het mogelijk maken om FTD in een vroeg stadium op te sporen, ziekteprogressie te volgen, of het effect van medicatie te evalueren. Dit proefschrift stelt zich ten doel de ontwikkeling van *magnetic resonance imaging* (MRI-)biomarkers voor de vroege opsporing van FTD te bevorderen.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie over FTD en beschrijft de doelen van de verschillende studies binnen dit proefschrift.

In **hoofdstukken 2–4** onderzochten we of MRI-biomarkers voor FTD op individueel niveau diagnostische waarde hebben om FTD-gerelateerde verschillen aan te tonen in het presymptomatische stadium van de ziekte. Traditionele groepsstudies hebben inzicht verschaft in de processen die in vroege stadia van FTD optreden, en hebben op basis daarvan potentiële biomarkers aangedragen. De translatie van deze potentiële biomarkers naar de klinische praktijk vergt validatie in een individuele setting. Dat wil zeggen dat biomarkers een betrouwbare diagnostische uitspraak moeten kunnen doen over een individu.

In **hoofdstuk 2** gebruikten we MRI-maten om te classificeren of een persoon drager is van een FTD-mutatie (*MAPT* mutatie, *GRN* mutatie of *C9orf72* repeat-expansie) of niet-drager is. De classificatie overtrof kansniveau, hoewel deze nog niet accuraat genoeg was voor klinisch gebruik. De best presterende classificatiemodellen waren gebaseerd op maten van de witte stof.

Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 3** hetzelfde cohort een aantal jaren gevolgd om te onderzoeken hoe de *classificatiescore* (i.e. de uitkomst van een classificatiemodel) zich zou ontwikkelen in mutatiedragers en controles. De classificatiescores van mutatiedragers die gezond bleven tijdens de studie en niet-dragers gedroegen zich niet verschillend mettertijd. Een aantal mutatiedragers

converteerden echter gedurende de studie naar FTD: bij hen werd symptomatische FTD vastgesteld. Vergeleken met de gezonde mutatie dragers lieten deze converterende mutatie dragers gaandeweg een sterke stijging in classificatiescores zien. Dit resultaat onderschreef ons vermoeden dat FTD-mutatie dragers—voor wat betreft MRI-afwijkingen—lange tijd stabiel blijven tot enkele jaren voor conversie, en vervolgens op explosieve wijze afwijkingen ontwikkelen.

Gezien dit explosieve karakter van MRI-veranderingen vroegen we ons af of het mogelijk zou zijn om, met behulp van MRI-maten, toekomstige conversie te voorspellen in FTD-mutatie dragers op een moment dat ze nog gezond waren. In **hoofdstuk 4** onderzochten we MRI-data van mutatie dragers die na vier jaar nog gezond waren, en van mutatie dragers die na vier jaar geconverteerd waren naar FTD. Het bleek mogelijk om beter dan kans te voorspellen wie wel en niet binnen vier jaar zou converteren met behulp van diffusiegewogen MRI van de witte stof. Hoewel deze studie in grotere onderzoekspopulaties herhaald moet worden ter bevestiging, biedt dit resultaat perspectief om FTD-mutatie dragers te includeren in geneesmiddelenonderzoek voordat ze hersenatrofie hebben.

In **hoofdstuk 5** beoogden we de vergelijkbaarheid van *resting-state functional MRI* (rs-fMRI; MRI waarmee wordt gemeten hoe verschillende hersengebieden samenwerken als functionele netwerken) data tussen MRI-scanners te bevorderen, zodat data van verschillende centra gezamenlijk geanalyseerd kunnen worden. Hiertoe pasten we *FIX* (*FMRIB's ICA-based X-noiseifier*) toe op rs-fMRI data van verschillende scanners. *FIX* is een methode om gestructureerde ruis, afkomstig van hardware- en softwareverschillen tussen scanners, te reduceren. Vrijwel alle verschillen in functionele connectiviteit tussen de twee centra waren na toepassing van *FIX* verminderd tot niet-significante niveaus. De overgebleven significante verschillen bevonden zich voornamelijk in het visuele netwerk en waren zeer waarschijnlijk een gevolg van een verschil in scanprotocol. De ene groep was namelijk met de ogen open gescand, terwijl de andere groep met de ogen dicht was gescand. Onze resultaten demonstreren dat *FIX* gestructureerde ruis reduceert, terwijl fysiologische verschillen in functionele connectiviteit behouden blijven. *FIX* lijkt daarom een geschikte methode om rs-fMRI data van verschillende centra te harmoniseren.

Tot slot onderzochten we potentiële biomarkers voor de differentiatie tussen vroege stadia van FTD en de ziekte van Alzheimer. FTD-patiënten hebben een ander patroon van MRI-afwijkingen in de grijze stof, witte stof en qua functionele connectiviteit dan patiënten met de ziekte van Alzheimer. In **hoofdstuk 6** onderzochten we of deze verschillende patronen van afwijkingen ook aanwezig zijn in gezonde groepen met genetisch risico op deze ziektes. Hoewel we veranderingen vonden in de witte stof van dragers van apolipoproteïne E $\epsilon 4$ (*APOE4*; risicoallel voor de ziekte van Alzheimer) ten opzichte van hun controlegroep, waren deze veranderingen niet sterk genoeg om een uiteenlopend patroon aan te tonen ten opzichte van een groep *MAPT*- en *GRN*-draggers met genetisch risico op FTD. Gezien het transversale karakter van de studie was geen informatie beschikbaar over het klinisch verloop bij deze personen. Het is aannemelijk dat veel dragers nog te jong waren om al afwijkingen te vertonen gerelateerd aan FTD of de ziekte van Alzheimer. Om te onderzoeken in welk stadium patronen van MRI-afwijkingen onderscheidend worden tussen FTD en de ziekte van Alzheimer is daarom longitudinaal onderzoek nodig in genetische risicogroepen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de conclusies van dit proefschrift, plaatst kritische noten bij de gebruikte methoden en doet aanbevelingen voor toekomstig onderzoek. Concluderend demonstreerden we dat MRI-biomarkers presymptomatische FTD-mutatie dragers op individueel niveau kunnen identificeren, dat deze biomarkers sensitief zijn voor een toename van FTD-gerelateerde MRI-veranderingen over de tijd en zelfs kunnen voorspellen welke FTD-mutatie dragers binnen vier jaar zullen converteren. Verder onderzoek in grotere steekproeven zal moeten aantonen of deze classificatiemodellen nauwkeuriger worden als ze worden toegespitst op één type genmutatie of op

één klinische FTD-variant. Daarnaast levert dit proefschrift aanvullend bewijs voor de hypothesen dat de ontwikkeling van MRI-veranderingen in het brein kort voor de conversie explosief accelereert, en dat diffusie-MRI de meest veelbelovende maat is om vroege veranderingen in genetische FTD op te sporen. Tot slot toonden we aan dat de reductie van gestructureerde ruis het mogelijk maakt om rs-fMRI data van meerdere centra te combineren. Hoewel onze bevindingen bevestiging nodig hebben in grotere steekproeven, biedt dit proefschrift het optimistische vooruitzicht dat MRI-biomarkers kunnen helpen om FTD in een vroeger stadium te diagnosticeren.

