



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Classification and early detection of dementia and cognitive decline with magnetic resonance imaging

Schouten, T.M.

Citation

Schouten, T. M. (2019, September 18). *Classification and early detection of dementia and cognitive decline with magnetic resonance imaging*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/78450>

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/1887/78450>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/78450> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schouten, T.M.

Title: Classification and early detection of dementia and cognitive decline with magnetic resonance imaging

Issue Date: 2019-09-18

Samenvatting

Dementie is een verwoestende ziekte waar wereldwijd miljoenen mensen aan leiden. De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer. Vele pogingen om een behandeling tegen alzheimer te ontwikkelen zijn tot op heden niet succesvol gebleken. De medicatie die goedgekeurd is voor de behandeling van alzheimer bestrijdt slechts symptomen. Het is mogelijk dat het onderzoek naar effectieve behandelmethoden wordt bemoeilijkt doordat deelnemers aan onderzoek reeds in een stadium van de ziekte verkeren waarin de hersenschade onomkeerbaar is. Om een kans te hebben om effectieve behandelingen te ontwikkelen is het belangrijk om dementie in een vroeg stadium te detecteren.

Hoe de ziekte van Alzheimer precies ontstaat is niet bekend, maar er zijn sterke vermoedens dat de eiwitten amyloid β (A_β) en tau een direct verband hebben met de neurodegeneratie in alzheimerpatiënten. De hoeveelheid van deze eiwitten verklaart echter slechts een beperkt deel van de variantie in cognitieve achteruitgang. Bovendien zijn therapieën gericht op het afbreken van A_β niet effectief gebleken als behandelmethode tegen de ziekte van Alzheimer.

Om alzheimer betrouwbaar te diagnosticeren zijn er verschillende biomarkers in gebruik. Deze biomarkers zijn ruwweg in te delen in twee groepen: 1) biomarkers die gericht zijn op het meten van A_β en 2) biomarkers die gericht zijn op het meten van neuronale schade, welke sterk samenhangt met tau. Neuronale schade kan worden afgeleid van het metabolisme van het brein, welke kan worden gemeten met fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). Recent kan ook de hoeveelheid A_β gemeten en gelokaliseerd worden door middel van positron emission tomography (PET) met de tracer Pittsburgh Compound-B.

Nadelen van PET zijn de hoge kosten en de noodzaak om een radioactieve tracer toe te dienen. Een goedkoper en minder invasief alternatief is mag-

netic resonance imaging (MRI). Structurele MRI (sMRI) kan worden toegepast om hersenvolume te meten, wat een maat geeft van neuronale schade. Met functionele MRI in rusttoestand (rs-fMRI) kunnen de functionele verbindingen tussen hersengebieden bestudeerd worden. Met diffusie MRI kunnen afwijkingen in de witte stof en de structurele verbindingen tussen hersengebieden in kaart worden gebracht.

Traditioneel alzheimeronderzoek is voornamelijk gericht op het vinden van groepsverschillen tussen patiënten en controles. Deze vorm van onderzoek is waardevol voor het verkrijgen van inzicht in hoe de ziekte zich in de hersenen ontwikkelt. Hierdoor is bekend dat bijvoorbeeld de hippocampus in het bijzonder aangedaan is bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Recent onderzoek is deels verschoven naar individuele classificatie. Hierbij wordt er gebruikgemaakt van machine learning om patronen in de MRI data te zoeken die specifiek zijn voor een ziektebeeld. Het verschil met traditioneel onderzoek is dat er hiermee uitspraken gedaan kunnen worden over een individu, bijvoorbeeld voor automatische diagnose, of voor voorspellingen over toekomstige ontwikkelingen.

In deel I van dit proefschrift hebben we verschillende MRI modaliteiten gebruikt voor individuele classificatie van alzheimerpatiënten. In hoofdstuk 2 gebruikten we sMRI, diffusie MRI, en rs-fMRI om alzheimerpatiënten te classificeren. Door gebruik te maken van grijze stof dichtheid konden we de patiënten betrouwbaar onderscheiden van controles. Wanneer we deze maat combineerden met maten van andere MRI scans namen de classificatieprestaties toe. De combinatie die het beste presteerde maakte gebruik van maten die afkomstig waren van alle drie de gebruikte MRI scans. In hoofdstuk 3 gebruikten we dezelfde dataset om diffusie MRI in meer detail te bestuderen. In plaats van gebieden op te delen in anatomische regio's hebben we de scans op voxelniveau geanalyseerd. De behaalde classificatieaccuratesse was hiermee vergelijkbaar met sMRI. Door gebruik te maken van independent component analysis kon de data gereduceerd worden tot 28 componenten, zonder op classificatieprestaties in te boeten. Het combineren van verschillende diffusie MRI maten zorgde er niet voor dat de prestaties toenamen.

In deel II hebben we ons gericht op vroegere vormen van cognitieve achteruitgang. In hoofdstuk 4 onderzochten we een steekproef van pre-symptomatische en symptomatische dragers van een gen dat de Katwijkse ziekte (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type [HCHWA-D]) veroorzaakt. Dragere van dit gen zullen vrijwel zeker een vorm van amyloïdangiopathie on-

twikkelen. We vergeleken deze gendragers met controles. We vonden hier sterke globale verschillen in diffusie MRI tussen symptomatisch patiënten en controles. Tussen pre-symptomatische patiënten en controles vonden we geen significante verschillen. Bovendien vonden we een verschil tussen patiënten en controles in het verloop van diffusiematen wanneer de proefpersonen ouder worden. Terwijl jonge gendragers nauwelijks verschilden van jonge controles, bestonden deze verschillen in toenemende mate bij oudere proefpersonen.

In hoofdstuk 5 onderzochten we een steekproef van ouderen met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang. We gebruikten de MRI data van deze proefpersonen om een voorspelling te doen van hun cognitieve achteruitgang vier jaar na afname van de scan. Het voorspellen van toekomstige cognitieve achteruitgang is belangrijk voor de selectie van proefpersonen om mogelijke nieuwe behandelingen te testen. Om de voorspelling te maken gebruikten we de maten die effectief waren in het classificeren van alzheimer in deel I. Naast structurele, diffusie, en resting state functionele MRI gebruikten we tevens markers voor afwijkingen in de kleine bloedvaten. Ondanks de goede prestaties van deze methoden bij het classificeren van alzheimer waren deze niet in staat om toekomstige cognitieve achteruitgang te voorspellen. Mogelijk is de gevoeligheid van MRI onvoldoende om de subtiele verschillen te detecteren die duiden op toekomstige achteruitgang.

De studies tezamen laten zien dat MRI een krachtige en veelzijdige methode is waarmee betrouwbare individuele uitspraken gedaan kan worden over patiënten in relatief vergevorderde stadia van dementie. We laten zien dat met name maten van structurele en diffusie MRI goed in staat zijn om patiënten van controles te onderscheiden, en dat het combineren van verschillende MRI modaliteiten de prestaties kunnen verbeteren. Verder laten we zien dat diffusie MRI een geschikte methode is voor zowel individuele classificatie van alzheimerpatiënten, alsmede voor het detecteren van groepsverschillen tussen symptomatische HCHWA-D patiënten en controles. Dezelfde methodologie is echter niet in staat om ook verschillen te bespeuren bij pre-symptomatische patiënten. Daarnaast is het voorspellen van toekomstige cognitieve achteruitgang een meer uitdagend probleem, waar de huidige methoden niet gevoelig genoeg voor zijn.