



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **New neuroimaging approaches in Parkinson's disease**

Schipper, L.J. de

### **Citation**

Schipper, L. J. de. (2020, February 18). *New neuroimaging approaches in Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/85511>

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/1887/85511>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/85511> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Schipper L.J. de

**Title:** New neuroimaging approaches in Parkinson's disease

**Issue Date:** 2020-02-18

## 8 Nederlandse samenvatting

Van het proefschrift "Nieuwe benaderingswijzen in beeldvorming van de hersenen bij patiënten met de ziekte van Parkinson"



## **De ziekte van Parkinson**

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door traagheid van bewegen (bradykinesie), beven (tremor) en stijfheid (rigiditeit). Naast deze zogenaamde motorische kenmerken (i.e. met betrekking tot bewegen), zijn er ook niet-motorische kenmerken van de ziekte, waaronder problemen met nadenken, stemmingsklachten, slaapstoornissen, slaperigheid overdag, reukstoornis en autonome stoornissen, zoals problemen met de spijsvertering of bloedsomloop. De ontstaanswijze van de ziekte van Parkinson is nog niet duidelijk. De motorische kenmerken van de ziekte van Parkinson worden in verband gebracht met het verlies van dopaminerge cellen in de substantia nigra (zwarte kern; zie afbeelding 1). Daarnaast verspreidt de ziekte zich door de rest van de hersenen, wat hoogstwaarschijnlijk bijdraagt aan de niet-motorische kenmerken van de ziekte.

De mate, expressie en snelheid van verergering van klachten bij de ziekte van Parkinson kunnen sterk verschillen van persoon tot persoon. Dit ondersteunt dat er mogelijk subgroepen van patiënten met de ziekte van Parkinson zijn, die bepaalde kenmerken van ziekte delen. De identificatie van subgroepen zou kunnen leiden tot meer inzicht in het ziekteproces van de ziekte van Parkinson. Tot op heden is het niet goed gelukt om op basis van ziektekenmerken patiënten te verdelen in subgroepen.

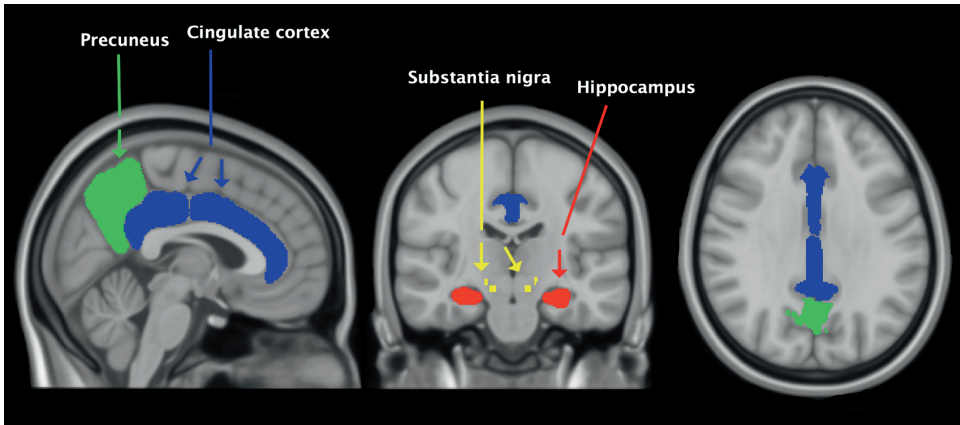
## **Dementie met Lewylichaampjes**

Dementie met Lewylichaampjes vertoont belangrijke gelijkenissen met de ziekte van Parkinson, zoals de hierboven beschreven motorische en niet-motorische kenmerken. Vooral in de beginfase kan dementie met Lewylichaampjes lastig te onderscheiden zijn van de ziekte van Parkinson. Het ziekteverloop van dementie met Lewylichaampjes is echter vaak sneller invaliderend dan bij de ziekte van Parkinson, en ook de tolerantie en werkzaamheid van medicatie kan verminderd zijn, wat maakt dat een goed onderscheid tussen beide aandoeningen belangrijk is.

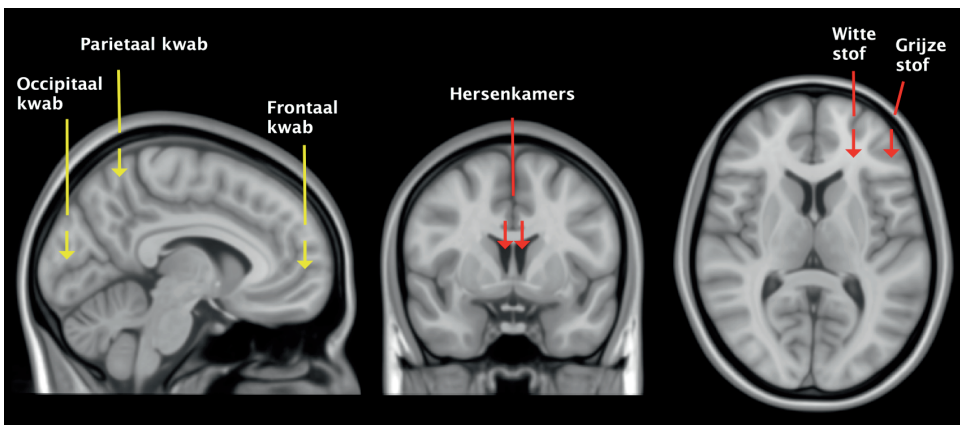
## **Onderzoeksdoel van dit proefschrift**

In dit proefschrift hebben we de hersenen van patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie met Lewylichaampjes bestudeerd door middel van beeldvorming met magnetische resonantie ("magnetische resonantie imaging"; MRI). We hebben hierbij geavanceerde benaderingswijzen gebruikt, die mogelijk behulpzaam kunnen zijn bij het identificeren van om karakteristieke veranderingen in de hersenen van patiënten met de ziekte van Parkinson te identificeren, kunnen

helpen in de differentiatie van mogelijke subgroepen en bij kunnen dragen aan het onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en dementie met Lewylichaampjes.



Afbeelding 1



Afbeelding 2

### Samenvatting van de bevindingen

In **hoofdstuk 2** hebben we zogenaamde structurele hersennetwerken onderzocht bij de ziekte van Parkinson. Dit zijn groepen hersengebieden die overeenkomsten in structuur van de grijze stof (zie afbeelding 2) vertonen. De resultaten in dit hoofdstuk laten zien dat specifieke netwerken achteruitgaan bij de ziekte van Parkinson ten opzichte van gezonde controlepersonen. Dit zijn de zogenaamde

cingulate cortex (cingulate hersenschors; zie afbeelding 1) netwerken. Achteruitgang van deze netwerken bleek geassocieerd met de ernst van met name niet-motorische klachten, namelijk problemen met het denkvermogen en slaperigheid overdag.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of er structurele verschillen te vinden zijn tussen de grijze stof van de hersenen van patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten met dementie met Lewylichaampjes. De resultaten van deze studie laten een kleinere hippocampus (zeepaardje; zie afbeelding 1) zien bij patiënten met dementie met Lewylichaampjes ten opzichte van patiënten met de ziekte van Parkinson, waarbij met name de kop en het middendeel van de hippocampus is aangetast.

In **hoofdstuk 4** hebben we de gesteldheid van de gehele witte stof (zie afbeelding 2) in de hersenen van patiënten met de ziekte van Parkinson onderzocht. Zowel leeftijd als de ziekte van Parkinson tasten de witte stof aan. Daarom hebben we gekeken of leeftijd mogelijk een sterker effect heeft op achteruitgang van de witte stof in patiënten met de ziekte van Parkinson dan in gezonde controlepersonen. We hebben gevonden dat patiënten met de ziekte van Parkinson meer wittestofafwijkingen hebben dan gezonde controlepersonen, met name vóór in de hersenen gelokaliseerd en diep in de witte stof, dichtbij de hersenkamers (met hersenvocht gevulde holten in de hersenen; zie afbeelding 2). De achteruitgang van de witte stof met toename van de leeftijd is gelijk voor beide groepen. De hoeveelheid wittestofafwijkingen is geassocieerd met leeftijd, maar daarnaast ook met klachten van het denkvermogen en met balansproblemen. Deze wittestofafwijkingen zijn doorgaans met het blote oog zichtbaar. We hebben ook gekeken naar afwijkingen die niet met het blote oog zichtbaar zijn. Dit hebben we gedaan in de witte stof waarin geen wittestofafwijkingen gevonden zijn, dus in de witte stof die “gezond” lijkt te zijn. Hierbij hebben we geen verschillen tussen patiënten met de ziekte van Parkinson en gezonde controlepersonen kunnen vaststellen.

In **hoofdstuk 5** hebben we opnieuw netwerken in de hersenen bij patiënten met de ziekte van Parkinson onderzocht. Dit keer middels zogenaamde functionele netwerken. Deze bestaan uit hersengebieden in de grijze stof die samenhang vertonen in activiteitspatronen op functionele MRI, wat connectiviteit wordt genoemd. Het functioneren van deze netwerken wordt geassocieerd met

bepaalde hersenfuncties, zoals het denkvermogen. Allereerst hebben we de hersenen als één groot netwerk beschouwd. We hebben gevonden dat frontale (dit is het voorste deel van de hersenschors; zie afbeelding 2) en pariëtale (dit deel van de hersenschors is aan de achter/bovenzijde gelegen, van opzij gezien; zie afbeelding 2) een hogere connectiviteit vertonen met het totale hersennetwerk vergeleken met gezonde controlepersonen. In frontale en occipitale (dit is het achterste deel van de hersenschors; zie afbeelding 2) gebieden hebben we juist een lagere connectiviteit met de rest van het netwerk gevonden. Vervolgens hebben we de hersenen opgedeeld in acht bekende afzonderlijke functionele netwerken, en zagen we met name toegenomen connectiviteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson, waaronder in het sensorimotore netwerk (geassocieerd met motorische taken) en in de visuele netwerken. Beide methoden tezamen wezen op het belang van een aantal gebieden die veranderde functionele connectiviteit vertonen, waaronder de posterieure cingulate cortex en de precuneus (zie afbeelding 1). Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit sterk geconnecteerde hersengebieden zijn. De regionaal veranderde connectiviteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson is niet geassocieerd met klachten van de ziekte, wat er mogelijk op duidt dat enkelvoudige veranderingen op het niveau van functionele connectiviteit niet per se gerelateerd zijn aan kenmerken van ziekte, maar een complexer effect hebben.

In **hoofdstuk 6** hebben we het gebruik van zogenaamd “machinaal leren” toegepast op functionele MRI-data voor individuele classificatie van patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij machinaal leren worden computer-algoritmes gebruikt die zonder interventie van buitenaf leren van data. We hebben gevonden dat het mogelijk is om met deze benaderingswijze patiënten met de ziekte van Parkinson in redelijke mate te kunnen onderscheiden van gezonde controlepersonen op een individueel niveau.

### **Afsluitende opmerkingen**

Structurele en functionele connectiviteit

In dit proefschrift hebben we laten zien dat netwerkbenaderingen waardevolle inzichten kunnen opleveren in de structurele en functionele hersenarchitectuur van patiënten met de ziekte van Parkinson. Mogelijke laten neurodegeneratieve ziekten netwerk-gestuurd verval zien van specifieke hersengebieden. In hoofdstuk 2 en 3 hebben we laten zien dat de hersenen van patiënten met dementie met Lewylichaampjes en patiënten met de ziekte van Parkinson, verval tonen van het

zogenoemde anterieure (voorste) en posterieure (achterste) cingulate cortexnetwerk. Het anterieure cingulate cortexnetwerk vertoont overlap met een netwerk dat gevonden is in eerdere studies met patiënten met de ziekte van Parkinson. Dit eerder gevonden netwerk vertoont eveneens verval bij patiënten met de ziekte van Parkinson, wat geassocieerd is met een ernstigere vorm van de ziekte van Parkinson. Gezamenlijk laten deze bevindingen zien dat de cingulate cortex aangetast is bij de ziekte van Parkinson, en dat veranderingen in netwerken waarbij de cingulate cortex betrokken is, gerelateerd zijn aan ziekteprogressie.

Daarnaast hebben we veranderde functionele connectiviteit gevonden in hersengebieden van het structurele posterieure cingulate cortex-netwerk, namelijk in de precuneus en posterieure cingulate cortex (hoofdstuk 5). Deze structuren worden gezien als prominente gebieden in de hersenarchitectuur die een belangrijke rol spelen bij het integreren van informatie van diverse hersengebieden. Veranderingen in deze structuren hebben mogelijk dan ook grote gevolgen voor de werking van het totale hersennetwerk. In patiënten met de ziekte van Parkinson hangen veranderingen in de (functionele en/of structurele) connectiviteit van deze structuren wellicht samen met specifieke kenmerken van de ziekte. Wij hebben bijvoorbeeld in hoofdstuk 2 gevonden dat verval van het posterieure cingulate cortex netwerk gerelateerd is aan met name niet-motorische klachten.

## Leeftijd

Diverse studies suggereren dat leeftijd een belangrijke rol speelt in de ziekte van Parkinson. Toename van de leeftijd is bijvoorbeeld geassocieerd met een snellere achteruitgang in motorische klachten en ernstiger klachten van het denkvermogen. Onze resultaten laten achteruitgang zien van de grijze stof in zowel patiënten met dementie met Lewylichaampjes als in patiënten met de ziekte van Parkinson, vergeleken met gezonde controlepersonen. De gebieden die achteruitgang laten zien, zijn gebieden die vaak ook achteruitgaan met toenemende leeftijd, zoals de hippocampus en cingulate cortex. Verder hebben we regiospecifieke achteruitgang van functionele connectiviteit van met name de precuneus en posterieure cingulate cortex gevonden. Dit zijn gebieden zijn waarvan bekend is dat de functionele connectiviteit vaak aangetast wordt met toename van de leeftijd. Deze resultaten suggereren dat de ziekte van Parkinson gebieden aantast die al aangedaan zijn door het verouderingsproces, of dat het leeftijdseffect op de hersenen beïnvloed wordt door ziekte. Onze resultaten in hoofdstuk vier laten zien dat wittestofafwijkingen mogelijk al aanwezig zijn in een vroeg stadium van de



ziekte van Parkinson, wat andere wittestofstudies naar de ziekte van Parkinson ondersteunen.

### Dopaminerge medicatie

De patiënten in dit onderzoek gebruikten tijdens deelname hun normale medicatie voor de ziekte van Parkinson (dopaminerge medicatie), met uitzondering van een groep patiënten die (nog) nooit medicatie had gebruikt. Het gebruik van dopaminerge medicatie tijdens een MRI-scan kan problematisch zijn, omdat dit de interpretatie van met name functionele data kan bemoeilijken. Er zijn aanwijzingen dat dopaminerge medicatie functionele connectiviteitsveranderingen die geassocieerd zijn met symptomen van de ziekte van Parkinson, normaliseert. Dit zou betekenen dat de veranderingen die we gevonden hebben, nog uitgesprokener zouden zijn als de patiënten geen medicatie zouden hebben genomen. Daarnaast zijn er mogelijk kleine functionele connectiviteitsveranderingen die niets te maken hebben met symptomen van de ziekte van Parkinson. Het gebruik van dopaminerge medicatie door patiënten tijdens een MRI-scan heeft echter ook voordelen, zo is er minder kans op verstoringen van de scan door beweging. Ook veroorzaakt chronisch gebruik van dopaminerge medicatie waarschijnlijk langdurige functionele connectiviteitsveranderingen die niet verdwijnen als iemand kortdurend stopt met medicatie, wat eveneens de interpretatie van data kan bemoeilijken. Beide methoden hebben dus voor- en nadelen en het is belangrijk de dopaminerge status van patiënten te overwegen bij de interpretatie van MRI-data.

### Studiepopulatie

Voor sommige studies beschreven in dit proefschrift was het gebruik van een controlegroep vereist. Gezonde controlepersonen zijn geselecteerd uit de Leiden Lang Leven studie. Er zijn een aantal kleine verschillen in enkele verzamelde variabelen en de methode van dataverzameling. Zo zijn patiënten met de ziekte van Parkinson gescand met een andere hoofdspoel dan de gezonde controlepersonen. Hier is rekening mee gehouden met de keuze van data-analyse, maar het kan van invloed geweest zijn op de bevindingen. Patiënten en controlepersonen kwamen overeen in leeftijd en geslachtsverdeling op groepsniveau, omdat het bekend is dat leeftijd en geslacht een belangrijke invloed hebben op MRI-kenmerken van de hersenen. In hoofdstuk vier hadden we graag patiënten en controlepersonen verzameld die daarnaast overeenkwamen in

cardiovasculair risicoprofiel, al bleken beide groepen uiteindelijk niet te verschillen in de verzamelde cardiovasculaire risicofactoren.

## **Toekomstperspectieven**

Opkomende methodes van data-analyse

In dit proefschrift hebben we vijf verschillende MRI-sequenties (verschillende soorten MRI opnamen) gebruikt. Hierdoor waren we in staat hersengebieden te vinden die zowel veranderde structurele als functionele connectiviteit hadden, zoals de cingulate cortex. Het combineren van structurele en functionele MRI wordt steeds vaker gebruikt om meer inzicht te verkrijgen in hersenveranderingen bij neurodegeneratieve ziekten. Daarnaast is het combineren van verschillende beeldvormende technieken (modaliteiten) in opkomst, zoals een combinatie van MRI met “positron-emissie tomografie” (PET; nucleair beeldvormend onderzoek, hierbij wordt een kleine hoeveelheid radioactieve stof gebruikt), “magneto-encefalografie” (MEG; een techniek die magnetische velden gebruikt om de hersenactiviteit in kaart te brengen) en/of “elektro-encefalografie” (EEG; elektrische meting van hersenactiviteit). Het is aangetoond dat een combinatie van modaliteiten patiënten met dementie met Lewylichaampjes beter onderscheidt van patiënten met de ziekte van Alzheimer dan data van één modaliteit dat doet.

In hoofdstuk 6 gebruikten we machinaal leren, een vorm van kunstmatige intelligentie die toenemend wordt gebruikt in MRI-studies om neurodegeneratieve aandoeningen te bestuderen. Een nieuwe toepassing van machinaal leren is de exploratie van nog onontdekte subtypes van ziekte op basis van functionele MRI-data. Componenten van op deze wijze geïdentificeerde subtypes kunnen mogelijk dienen als marker voor de differentiatie van subgroepen met verschillende patronen van abnormaal functionerende connectiviteit en potentieel verschillende klinische profielen. In de toekomst kan deze techniek mogelijk toegepast worden op andere datasoorten, zoals PET, MEG of EEG-data.

Het gebruik van machinaal leren bij de ziekte van Parkinson staat nog in de kinderschoenen. Dit wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door gelimiteerde aantallen personen die meedoen aan MRI-studies. Een recent initiatief heeft echter een grote groep patiënten met de ziekte van Parkinson verzameld (Parkinson’s Progression Markers Initiative; PPMI) en onderzoekt daarnaast strategieën om met grote datasets om te gaan. Toekomstige studies kunnen inzicht bieden in zaken als beschikbaarheid, integratie en analyse van grote datasets om de bruikbaarheid van MRI in de klinische praktijk van de ziekte van Parkinson te verbeteren.

### Individuele classificatie

Geavanceerde beeldvorming van de hersenen biedt potentie om unieke hersenkenmerken van neurodegeneratieve aandoeningen in kaart te brengen. Zo is er bijvoorbeeld meer aandacht voor de analyse van deelgebieden (zoals ook in hoofdstuk 3 beschreven is) van de hippocampus door de toenemende beschikbaarheid van 3 Tesla MRI-scanners. MRI-studies zijn echter vaak uitgevoerd op groepsniveau, waardoor ze niet direct bruikbaar zijn voor de individuele patiënt. Ook in dit proefschrift zijn de resultaten die we rapporteren op groepsniveau, met uitzondering van de resultaten in hoofdstuk 6. De laatste jaren is er meer aandacht voor de toepassing van studieresultaten op individueel niveau. Enkele studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson tonen interessante resultaten op individueel niveau. Een studie gebruikte machinaal leren voor de analyse van functionele MRI en liet zien dat het mogelijk was om het niveau van functioneren van het bewegen te voorspellen van individuele patiënten met de ziekte van Parkinson. Een andere studie gebruikte machinaal leren in combinatie met multimodale MRI-data en was zo in staat om op individueel niveau patiënten met de ziekte van Parkinson bij wie balansproblemen op de voorgrond stonden, te onderscheiden van patiënten bij wie dit niet zo was. Deze bevindingen geven hoop dat beeldvorming van de hersenen tot hulp kan zijn bij de individuele verschillen in symptomen, ziekteverloop en respons op behandelingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson.