



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multimodal MRI-based classification of Alzheimer's disease

Vos, F. de

Citation

Vos, F. de. (2021, December 9). *Multimodal MRI-based classification of Alzheimer's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3245855>

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/1887/3245855>

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

Appendix

Nederlandse
samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications

Nederlandse samenvatting

De ziekte van Alzheimer

In 2018 werd het wereldwijde aantal dementiepatiënten geschat op 50 miljoen, en naar verwachting zal dit aantal stijgen tot 152 miljoen in 2050 (World Alzheimer report 2018). De meest voorkomende oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer. Deze ziekte wordt gekenmerkt door geheugenverlies en achteruitgang in de cognitieve functies veroorzaakt door aantasting van de hersenen (neurodegeneratie). De neurodegeneratie begint al ruim voordat de eerste cognitieve symptomen van de ziekte van Alzheimer zich manifesteren. Daarom is het in kaart brengen van de neurodegeneratie geschikter voor het vroegtijdig stellen van de diagnose, dan te varen op de – later optredende – cognitieve symptomen. Kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer is atrofie van de grijze stof. Deze atrofie bevindt zich in eerste instantie in de regio van de hippocampus. Later breidt het zich uit naar de rest van de hersenen.

MRI-scans

Neurodegeneratie van grijze stof kan goed in kaart worden gebracht met een anatomische magnetic resonance imaging (MRI)-scan. Anatomische MRI-scans worden om deze reden door artsen gebruikt voor het ondersteunen van een Alzheimer diagnose.

Naast de atrofie van de grijze stof, worden bij de ziekte van Alzheimer ook de wittestofbanen aangetast. Wittestofbanen verbinden de grijzestofgebieden voor het overbrengen van informatie. In de grijzestofgebieden wordt informatie verwerkt, de witte stof is cruciaal voor de *snelheid* waarmee iemand die informatie kan verwerken. De wittestofbanen kunnen in kaart worden gebracht met een diffusiegewogen MRI-scan. Dit type MRI-scan wordt niet gebruikt voor de klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer, maar biedt wel aanvullende informatie over neurodegeneratie. Dit type scan zou een anatomische MRI-scan daarom kunnen aanvullen bij de diagnose van de ziekte van Alzheimer.

Daarnaast wordt bij de ziekte van Alzheimer de functionele connectiviteit tussen hersengebieden aangetast. De functionele connectiviteit tussen hersengebieden

wordt gedefinieerd als synchrone patronen van hersenactiviteit. Dit kan worden gemeten met een functionele MRI-scan. Dit type MRI-scan zou daarom ook bij kunnen dragen aan de diagnose van de ziekte van Alzheimer.

MRI-scans voor Alzheimerdiagnose

Omdat MRI-scans neurodegeneratie en verandering van hersenfunctie bij Alzheimerpatiënten goed in kaart kunnen brengen, kunnen zij potentieel gebruikt worden voor het vroegtijdig en nauwkeurig diagnosticeren van deze ziekte. In de klinische praktijk wordt tot nog toe alleen gebruikt gemaakt van anatomische MRI-scans om de diagnose te ondersteunen. Er wordt dan gekeken naar enkele kenmerken van de ziekte, zoals atrofie van de hippocampus en globale atrofie, maar deze kenmerken zijn op zichzelf niet onderscheidend genoeg voor een betrouwbare Alzheimerdiagnose. De ziekte van Alzheimer gaat echter ook gepaard met andere, subtielere veranderingen. Hoewel deze veranderingen op het oog niet makkelijk waar te nemen zijn, zou ook deze informatie uit een MRI-scan gebruikt kunnen worden om de Alzheimerdiagnostiek te verbeteren. Daarnaast zou een combinatie van verschillende typen MRI-scans tot een nog nauwkeuriger diagnose kunnen leiden.

MRI-scans voor Alzheimerclassificatie

In eerder Alzheimeronderzoek werden met name de gemiddelde verschillen in neurodegeneratie tussen Alzheimerpatiënten en gezonde ouderen in kaart gebracht. Er treedt bij normale veroudering ook neurodegeneratie op en deze overlapt deels met de neurodegeneratie die bij de ziekte van Alzheimer wordt gezien. Als er naar slechts één herseneigenschap wordt gekeken, is het door die overlap moeilijk om een nauwkeurig onderscheid te maken tussen Alzheimerpatiënten en gezonde ouderen. Daarom is de focus van het MRI-onderzoek in de afgelopen jaren verschoven naar classificatiestudies. Dit type onderzoek heeft als doel om met behulp van statistische technieken verschillende groepen zo nauwkeurig mogelijk van elkaar te onderscheiden, op basis van meerdere herseneigenschappen tegelijk. Dat maakt het mogelijk om van een enkele MRI-scan verschillende subtiele vormen van hersenatrofie te berekenen en deze allemaal mee te nemen in één classificatiemodel. Daarnaast kan informatie van verschillende typen MRI-scans gecombineerd worden in een multimodaal MRI-model. In dit proefschrift worden eerst twee onderzoeken beschreven waarin met behulp

van bovengenoemde techniek een zo nauwkeurig mogelijk classificatiemodel wordt gemaakt voor de ziekte van Alzheimer. Vervolgens wordt in het derde onderzoek de klinische toepasbaarheid van deze modellen onderzocht. In het vierde onderzoek worden MRI-scans gebruikt om toekomstige cognitieve achteruitgang te voorspellen.

Combineren anatomische MRI-maten

In het eerste onderzoek gebruikten we anatomische MRI-scans om verschillende anatomische eigenschappen te berekenen en daarmee Alzheimerpatiënten van gezonde ouderen te kunnen onderscheiden. De dichtheid van de grijze stof van corticale hersengebieden en de volumes van subcorticale hersengebieden bleken hiervoor het meest geschikt. Het combineren van verschillende eigenschappen bleek de nauwkeurigheid van het classificatiemodel te verhogen. We vergeleken deze resultaten met een classificatie op basis van alleen het volume van de hippocampus en een globale maat voor hersenatrofie. Deze worden namelijk vaak gebruikt bij het diagnosticeren van Alzheimerpatiënten. Het combineren van verschillende anatomische MRI-maten leverde een nauwkeuriger classificatie op dan deze twee traditionele hersenmaten.

Combineren functionele MRI-maten

In het tweede onderzoek gebruikten we eenzelfde benadering voor functionele MRI-scans. We berekenden op verschillende manieren de functionele connectiviteit tussen hersengebieden om daarmee Alzheimerpatiënten van gezonde patiënten te kunnen onderscheiden. Ook in dit geval bleek een combinatie van verschillende maten het meest nauwkeurige classificatiemodel op te leveren.

Klinische toepasbaarheid Alzheimerclassificatiemodellen

In het derde onderzoek evalueerden we in hoeverre op MRI gebaseerde Alzheimerclassificatiemodellen toepasbaar zijn in de klinische praktijk. Dit is een uitdaging om tenminste twee redenen. Deze classificatiemodellen zijn namelijk

ontwikkeld om Alzheimerpatiënten van gezonde ouderen te onderscheiden, maar klinische populaties zijn heterogener. Patiënten kunnen milde cognitieve klachten hebben als gevolg van het voorstadium van de ziekte van Alzheimer, of als gevolg van een ander type dementie. Daarnaast gebruiken ziekenhuizen niet allemaal dezelfde MRI-scanners en de MRI-scanners kunnen verschillen in software-instellingen. Een Alzheimerclassificatiemodel dat is gemaakt met MRI-scans van ziekenhuis A is daarom niet per definitie toepasbaar op MRI-scans van ziekenhuis B.

We testten de Alzheimerclassificatiemodellen daarom op diverse patiëntgroepen uit geheugenklinieken van vier verschillende ziekenhuizen. We analyseerden modellen op basis van anatomische MRI-scans, diffusie MRI-scans en functionele MRI-scans. Alle drie de MRI-modaliteiten bleken de patiënten met de ziekte van Alzheimer boven kansniveau te kunnen onderscheiden van proefpersonen met andere geheugenklachten. De modellen op basis van anatomische MRI-scans bleken het beste te presteren en de diffusiegewogen MRI-modellen konden de verschillende proefpersonen het minst goed onderscheiden.

Voorspellen toekomstige cognitieve achteruitgang

In het vierde onderzoek onderzochten we of multimodale MRI-scans cognitieve achteruitgang over een periode van 2 jaar konden voorspellen. De scans bleken een verandering in het cognitief functioneren - gemeten met de MMSE - boven kansniveau te kunnen voorspellen. Verandering van cognitief functioneren gemeten met zes andere testen, die ieder een specifiek aspect van het geheugen en het executief functioneren meten, kon met de scans echter niet boven kansniveau voorspeld worden.

Conclusie

De eerste conclusie die uit dit proefschrift getrokken kan worden is dat het combineren van verschillende typen informatie uit eenzelfde MRI-scan de nauwkeurigheid van Alzheimerclassificatie kan vergroten. Dit geldt zowel voor anatomische MRI-scans als voor functionele MRI-scans. Voor anatomische MRI-scans heeft dit implicaties voor de klinische praktijk. Er wordt nu al gebruik gemaakt van anatomische MRI-scans ter

ondersteuning van een Alzheimerdiagnose, maar deze scans worden blijkbaar nog niet optimaal benut. Voor functionele MRI-scans heeft dit niet direct een klinische implicatie, want deze scans zijn (nog) niet geschikt voor een Alzheimerdiagnose. Dit type scan is echter veelbelovend voor vroegdiagnostiek, want de ziekte van Alzheimer gaat gepaard met een verschil in hersenfunctie voordat atrofie zichtbaar is. Daarnaast bleek dat MRI-classificatiemodellen tot op zekere hoogte kunnen worden gebruikt om Alzheimer te diagnosticeren binnen een heterogene patiëntpopulatie. Deze generalisatie naar de klinische praktijk ging het best met anatomische MRI-scans en minder goed met diffusiegewogen- en functionele MRI-scans. Verder blijken MRI-scans in enige mate voorspellend te zijn voor toekomstige cognitieve achteruitgang.

