

Op zoek naar orde in het menselijk connectoom

Looking for clarity in the human connectome

Dr. W. de Haan¹

Samenvatting

Het analyseren van het menselijk brein als complex systeem met behulp van concepten uit de moderne netwerktheorie is sterk in opkomst. De belofte van deze nieuwe benadering is een beter inzicht in de organisatie van hersenstructuur én -dynamiek. De bevindingen in deze jonge tak van onderzoek zijn fascinerend: er blijkt verband te bestaan tussen cerebrale netwerkorganisatie, cognitieve (dys)functie, en neuropathologie. Naast het verkrijgen van inzicht in het functioneren van gezonde hersenen kan netwerktheorie daarom wellicht bijdragen aan het opsporen, vervolgen en behandelen van hersenziekten. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:114-20)

Summary

The application of concepts from modern network and complex systems theory to neuroscientific data is a blossoming research field. The promise of this approach is a better understanding of the cohesion and organisation of both the physical wiring and the coordination of interaction between different – more or less – specialized brain areas. Although this branch of research is still young, results are encouraging; there are clear links between network organization, cognitive status and pathology. In addition to obtaining insight into the performance of healthy brains this method may therefore help us to detect, monitor, and treat brain disease.

Inleiding

Na het ontrafelen van het complete menselijk genoom lijkt nu het connectoom aan de beurt: het astronomisch grote geheel aan neuronale connecties in de menselijke hersenen. Ambitieuze initiatieven als het Human Connectome Project van de National Institutes of Health en het door president Barack Obama aangekondigde Brain Activity Map Project zijn voorbeelden van de grootschalige investeringen op dit gebied. Het lijkt het logische vervolg op een opvallende neurowetenschappelijke trend van de afgelopen jaren; de hersenen (of een deel daarvan) bestuderen als complex systeem of netwerk. Het aantal studies dat verslag hiervan doet in prominente en inmiddels ook klinisch georiënteerde vakbladen, neemt exponentieel toe. Hebben we hier te

maken met een wetenschappelijke doorbraak of hype? Hoe nuttig is het om de hersenen te benaderen als netwerk, en in hoeverre zijn systeem-eigenschappen verbonden aan neurologische (dys-)functie? In dit achtergrondartikel worden de onderliggende beweegredenen en relevante basisconcepten toegelicht, om vervolgens toepassingsmogelijkheden kort te schetsen en zo een kader te bieden voor het interpreteren van de literatuur.

Het zenuwstelsel: specialisatie én integratie

Een debat dat als een rode draad door de historie van de neurowetenschappen loopt betreft het lokaliseren van cognitieve functies in de hersenen. Van de frenologie

¹AIOS Neurologie, afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. W. de Haan, AIOS Neurologie, Afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum, Postbus 7075, 1007 MB Amsterdam, e-mailadres: w.dehaan@vumc.nl PDF thesis 'In a network state of mind': www.e-pubs.nl/?epub=willemdhaan

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: Alzheimer, complexiteit, connectiviteit, dementie, grafentheorie, netwerk.

Keywords: Alzheimer, complexity, connectivity, dementia, graph theory, network.

Ontvangen 26 mei 2013, geaccepteerd 23 september 2013.

van Franz Joseph Gall tot aan neofrenologische hypothesen als het grootmoeder-neuron: de historie kent vele hartstochtelijke voorstanders van de gedachte dat hersenfuncties kunnen worden teruggebracht tot specifieke anatomische locaties. Moderne beeldvormende technieken zoals CT en MRI versterken dit gevoel; locaties van laesies zijn immers vaak gerelateerd aan specifieke symptomen. Toch wordt ondertussen ook steeds duidelijker dat het genuanceerder ligt; hoewel niet ontkend kan worden dat veel hersengebieden en –structuren een meer of mindere mate van functionele specialisatie bezitten, blijkt ook juist cerebrale integratie een cruciale eigenschap voor cognitie te zijn.

Vooraf hogere cognitieve functies zoals taal, geheugen en aandacht zijn sterk gedistribueerd, en daarom afhankelijk van een efficiënte communicatie tussen hersengebieden.¹ Een belangrijke consequentie hiervan is dat niet alleen lokale schade, maar ook verstoorde integratie zelf kan leiden tot verandering en/of verlies van specifieke functies. Dit wordt bevestigd door de klinische praktijk: artsen zijn uitgebreid bekend met cognitieve symptomen die worden veroorzaakt door niet-focale processen. Zelfs relatief lokale laesies zoals hersentumoren, corticale dysplasie of strategische(!) infarcten hebben door hun inbedding in een breder netwerk vaak wijdverspreide effecten.^{2,3} Klassieke disconnectiesyndromen zoals conductie afasie en apraxie illustreren het belang van integratie eveneens.⁴ Bedenk hierbij dat structurele pathologie geen absolute vereiste is om neurologische symptomen of aandoeningen te veroorzaken: verstoorde dynamiek speelt geregeld een hoofdrol, zoals bij epilepsie of delier.

Integratie is een essentieel, maar slecht begrepen aspect van het brein. Er is weliswaar veel bekend over anatomische connecties en neurofysiologische communicatiemechanismen op kleine schaal, zoals oscillatie en synchronisatie, maar een gedegen inzicht in de manier waarop interactie op grotere schaal georganiseerd en gecoördineerd wordt, ontbreekt vooralsnog.^{5,6} Om de niet ongevaarlijke analogie met de computer te maken: we weten veel over de hardware, maar het besturingsstelsel en de software is nog grotendeels een raadsel. Dit heeft uiteraard te maken met het feit dat het real-time in beeld brengen van het menselijke brein in actie een grote technische uitdaging is. Daarbij is het nauwkeurig vastleggen van ons zeer plastische en dynamische hersenweb slechts het begin: hoe moet het vervolgens begrepen worden? Er is behoefte aan instrumenten die patronen van orde en organisatie kunnen ontdekken in de complexe, dynamische wirwar aan informatie. Het recente inzicht dat complexe netwerktheorie, uitermate

geschikt is voor dit doeleinde, is de drijvende kracht achter de huidige groei van netwerk-gerelateerde neurowetenschappelijke studies. De technische aspecten van dit type onderzoek schrikken echter menig medicus bij voorbaat af, en dat is jammer: voor het kunnen duiden van onderzoeksresultaten volstaat vaak al een globaal overzicht over de meest gebruikte basisconcepten van de netwerktheorie.

De essentie van complexe netwerken

In het dagelijks leven worden we omringd door netwerken: sociale netwerken, infrastructuur, elektriciteit, telecommunicatie, economisch verkeer, et cetera. Hierdoor hebben we een redelijk goed intuïtief begrip van de betekenis van de term netwerk. Een zeer algemene definitie is: een verzameling verbonden elementen. Veel netwerken worden gekenmerkt door een fysieke structuur (de structurele connectiviteit), en het daarover bewegende netwerkverkeer (de functionele connectiviteit). In ons plastische brein beïnvloeden deze twee soorten connectiviteit elkaar: de fysieke verbindingen in een netwerk maken communicatie tussen verschillende elementen mogelijk, maar de communicatie zelf kan ook vaak de aanwezigheid of sterkte van verbindingen beïnvloeden.

Complexe netwerktheorie houdt zich bezig met de vraag hoe structuur en functie van een systeem of netwerk zich tot elkaar verhouden. Het woord complex is hier niet bedoeld om te benadrukken dat het om ingewikkelde materie gaat, maar is een term afkomstig uit de systeemtheorie, waar complexiteit doelt op het inzicht dat niet alle eigenschappen uit een systeem zijn af te leiden uit de afzonderlijke componenten. De vraag: 'wat maakt dit systeem zo efficiënt?' is meestal niet terug te voeren tot afzonderlijke componenten, maar vereist een wijder perspectief. Betekenis en functie in een systeem ontstaan op verschillende niveaus, en door het louter reduceren tot losse onderdelen gaat er cruciale informatie verloren: de samenhang en interactie, en daarmee de basis voor de meer gedistribueerde, emergente eigenschappen die zich alleen op grotere schaal manifesteren, zoals de hogere cognitieve functies in de hersenen.

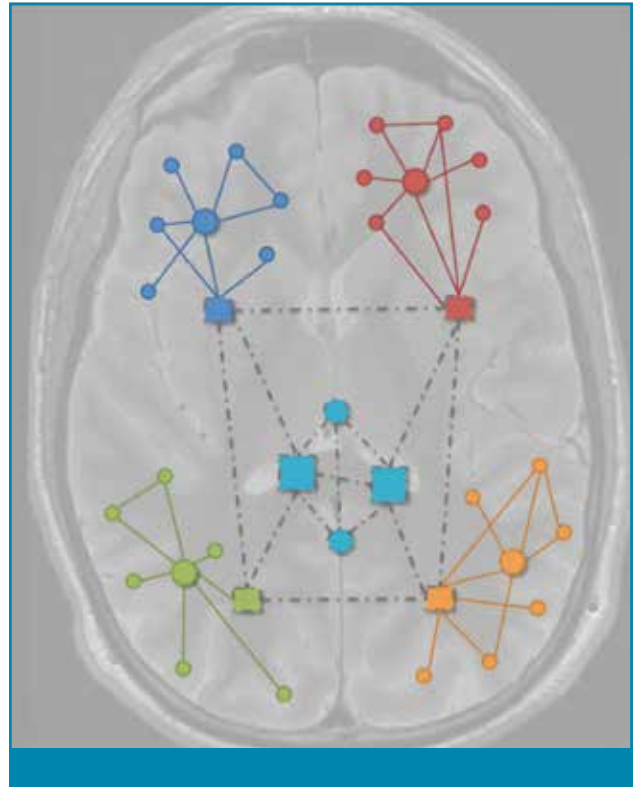
Naast het zuiver theoretisch bestuderen van complexe netwerken zijn er vele uiterst succesvolle toepassingen in uiteenlopende velden zoals de chemie, elektrotechniek, sociologie, telecommunicatie, economie, bedrijfskunde en biologie. Complexe netwerken gedragen zich in de realiteit vaak ogenschijnlijk chaotisch en onvoorspelbaar, en kunnen ingewikkelde problemen met zich mee brengen zoals files, epidemieën, financiële crises, ecologische

verstoringen, enzovoort. Kleine veranderingen kunnen soms enorme onvoorziene gevolgen hebben, en het gedrag van een netwerk plotseling doen omslaan (zogenaamde 'tipping points' of kritische transities). Maar er is hoop: ondanks het feit dat de complexe systemen in deze vakgebieden totaal verschillend zijn in detail, blijken er ook algemene principes te ontwaren, bijvoorbeeld met betrekking tot stabiliteit, efficiëntie en hiërarchie. Deze principes zijn in expliciete algoritmen en formules te vangen die beschrijven en voorspellen hoe een systeem zich in de praktijk zal gedragen.⁷ Zo verandert raadselachtige chaos in begrijpelijke taal.

De taal van complexe netwerken

De meest gebruikte praktische methode om de principes van netwerkorganisatie te beschrijven en interpreteren is de grafentheorie. De geschiedenis van de grafentheorie voert eeuwen terug en kent de nodige markante figuren, zoals 'Mozart van de wiskunde' Leonhard Euler (meer dan 2500 wetenschappelijke publicaties), de excentrieke workaholic Paul Erdős ("God treitert ons door wiskundige bewijzen achter te houden"), de controversiële socioloog Stanley Milgram (bekend van autoriteitsexperimenten waarbij proefpersonen stroomstoten leken te krijgen), en Hollywood-acteur Kevin Bacon.⁸

Grafentheorie brengt netwerken terug tot hun essentie: elementen en hun verbindingen. Grafisch worden deze gerepresenteerd door punten en lijnen; een visuele, abstracte weergave van een netwerk wordt een *graaf* genoemd (zie *Figuur 1*). Netwerken kunnen zeer uiteenlopen wat betreft de verdeling, dichtheid en orde van hun verbindingen. Individuele punten kunnen daarom zeer verschillende rollen spelen. Een punt (of verzameling punten) met relatief veel connecties is een knooppunt ('*hub*'). Hubs spelen een belangrijke rol in het netwerk, omdat er relatief veel verkeer passeert. De aanwezigheid van hubs in een netwerk heeft voor- en nadelen: het netwerk is relatief goed geïntegreerd, maar als een hub zelf wegvalt, kan dit catastrofale gevolgen voor het netwerk hebben; denk hierbij bijvoorbeeld aan een stroomstoring op Utrecht Centraal. Naast hubs bezitten veel netwerken ook modulen; dit zijn subgroepen van onderdelen die onderling relatief sterk verbonden zijn, vaak omdat zij een functioneel doel delen, zoals de leden van een vakgroep binnen een ziekenhuis. Theoretisch geeft modulaire architectuur een netwerk verschillende voordelen: het combineert efficiëntie (door korte lijntjes) met schadebestendigheid (door risicospreiding). In de praktijk evolueren zowel natuurlijke als artificiële netwerken (zoals het internet) vaak spontaan naar een modulaire structuur met hubs.



Figuur 1. Graaf van een fictief hersennetwerk ter illustratie van enkele basisconcepten.

De punten in een graaf kunnen allerlei verschillende elementen representeren, zoals bijvoorbeeld Brodmann-gebieden, anatomische structuren, of EEG/MEG-sensoren. Verbindingslijnen kunnen zowel anatomische als functionele connecties uitdrukken: vezelbanen, correlaties tussen MRI-voxels, of synchronisatiesterkte tussen verschillende gebieden in EEG/MEG-data. Deze keuze hangt af van de meettechniek en specifieke hypothese, en bepaalt in grote mate de uiteindelijke interpretatie van de resultaten. De modulen zijn hier aangegeven in verschillende kleuren. Connector 'hubs' (vierkant) zijn belangrijk vanwege hun verbindingfunctie tussen modulen, en zij zijn kwetsbaar bij de ziekte van Alzheimer.

Bij kleine, simpele netwerken kan visuele beoordeling van de bijbehorende graaf al veel inzicht geven. Grote, complexe netwerken zijn echter vaak visueel niet gemakkelijk te doorgronden met het blote oog; hier komen berekeningen aan te pas. Dit hoeft echter niet ingewikkeld te zijn: zo geeft bijvoorbeeld het gemiddeld aantal verbindingen in een netwerk al een goede indruk over de mate van verbondenheid (graad), en het gemiddelde van de kortste paden tussen alle mogelijke puntenparen (karakteristieke padlengte) is een redelijke indicator van globale efficiëntie. Andere algoritmen zijn ontworpen om de kortste of snelste weg tussen twee punten te vinden (denk aan routeplanners), te kijken waar de hubs of knelpunten zitten, en of hubs op hun beurt ook verbonden zijn met andere invloedrijke punten (een

principe dat door Google voor het eerst succesvol werd toegepast om de meest relevante websites bij een zoekopdracht te vinden). Kortom, eenvoudige graaftheoretische maten kunnen informatieve markers van netwerkorganisatie zijn, en zo inzicht bieden in het functioneren.

Hersennetwerken

In hoeverre zijn wij ons connectoom? Wat zeggen al die netwerkeigenschappen over neurologische functie, en gaat aantasting van netwerkorganisatie ook aantoonbaar gepaard met neurologische achteruitgang? Met behulp van bovengenoemde methoden kan dit systematisch worden getoetst, maar voor het kunnen toepassen van netwerkanalyse op neurowetenschappelijke data moeten er wel enkele belangrijke methodologische keuzen worden gemaakt.

Een eerste keuze betreft het detailniveau waarop gekeken wordt: afzonderlijke neuronen, neuronale circuits, corticale gebieden? Dit hangt uiteraard samen met de specifieke hypothese en de gebruikte acquisitietechniek. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan anatomische preparaten, structurele MRI, diffusion tensor imaging (DTI), functionele MRI (fMRI), PET, EEG of magnetoencefalografie (MEG). Technieken als fMRI en MEG maken het in toenemende mate mogelijk om met een goede spatiële en temporele resolutie in vivo humaan hersennetwerk-onderzoek te doen. Een tweede belangrijk aspect dat direct samenhangt met de gebruikte meettechniek is de keuze tussen het bestuderen van structurele of functionele netwerken: DTI levert prachtige beelden op van vezelbanen, maar zegt weinig over de snelle dynamiek die zich afspeelt over deze banen, en dat terwijl cognitieve processen zich vaak voltrekken in de orde van milliseconden. EEG en MEG zijn met hun hoge temporele resolutie hier beter geschikt voor, maar zij ontberen de spatiële resolutie van MRI. Een spannende ontwikkeling is het analyseren van MEG-data op bron-niveau: hiermee kan communicatie tussen specifieke anatomische gebieden worden berekend, en vervolgens rechtstreeks worden vergeleken met bijvoorbeeld structurele en functionele MRI-data.⁹

Inmiddels is er een groot arsenaal aan kwantitatieve maten waarmee netwerken op het gebied van efficiëntie, stabiliteit, dynamiek en robuustheid onder de loep kunnen worden genomen.¹⁰ Zowel structurele als functionele netwerken kunnen op dezelfde eigenschappen onderzocht worden. Het inzetten van digitale hersennetwerk-modellen vormt daarbij een effectieve complementaire 'bottom-up'-benadering om netwerkprincipes te onderzoeken. Bij dit soort analyse raken de biologische details wat meer op de achtergrond, maar dit is juist de

bedoeling: de aanname is dat het toespitsen op organisatiepatronen in hun pure, abstracte vorm wellicht het meest heldere inzicht geeft in dat fundamentele maar relatief onbekende terrein - hoe de hersenen als geïntegreerd systeem werken.

Als netwerk-theoretische maten relevante herseneigenschappen beschrijven, dan zouden ze gevoelig moeten zijn voor verschillen in cognitieve status. Dit blijkt inderdaad in hoge mate het geval: gedurende onze jeugd worden hersennetwerken efficiënter, ze veranderen bij het aanleren van vaardigheden, correleren met bewustzijns- en intelligentieniveau en met het gebruik van psychofarmaca. Daarnaast tonen studies dat zowel structurele als functionele hersennetwerken inderdaad theoretisch gunstige bouwstenen zoals hubs en modulen bezitten.^{11,12} Netwerkanalyse lijkt dus een geschikte methode om veranderingen in cerebrale integratie en organisatie te beschrijven, en het ligt vervolgens voor de hand om te onderzoeken of deze benadering kan worden gebruikt om neurologische ziekte te bestuderen. Bij cognitieve stoornissen, zoals bijvoorbeeld in het kader van dementie, kan het doorzien van de structurele en functionele cerebrale organisatie helpen de vaak onduidelijke relatie tussen onderliggende neuropathologie en de klinische symptomatologie te duiden. Omdat er de afgelopen jaren relatief veel netwerkonderzoek bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is verricht, kan een korte uiteenzetting van de resultaten goed dienen ter illustratie van de manier van werken en denken in dit veld.

Dementie vanuit netwerkperspectief

Ondanks een schat aan kennis over pathofysiologie bij de verschillende vormen van dementie, worden de ziektemechanismen nog slecht begrepen. Dit blijkt onder andere uit de onduidelijke correlatie tussen structurele pathologie en cognitieve symptomen (zowel qua tijdsbeloop als ernst) en de mate van klinische en pathologische overlap tussen verschillende dementiesyndromen. De ziekte van Alzheimer is een treffend voorbeeld: de prominente amyloïde hypothese, waarbij het opstapelen van dit eiwit tot het ziektebeeld zou leiden, lijkt niet veel te verklaren (zoals Aloïs Alzheimer zelf overigens al in 1911 constateerde), en klinische studies gericht op het opruimen van amyloïde zijn tot nu toe ronduit teleurstellend.¹³ Een curatieve therapie is momenteel nog niet in zicht, en het onderzoeken van alternatieve invalshoeken is daarom dringend nodig. Aangezien het beste structurele correlaat van cognitieve achteruitgang bij Alzheimer de mate van synapsverlies is, is de ziekte voorheen ook wel als disconnectiesyndroom beschreven.^{14,15} Het idee dat dementie wellicht vooral ontstaat

Tabel 1. Overzicht van veelgebruikte termen in hersennetwerk analyse.

| | |
|---|--|
| Netwerk | verzameling verbonden elementen |
| Graaf | visuele representatie van een netwerk |
| Grafentheorie | tak van wiskunde waarin structurele en functionele eigenschappen van netwerken worden bestudeerd |
| Structurele connectiviteit | de fysieke verbindingen in een netwerk |
| Functionele connectiviteit | de (mate van) communicatie tussen netwerkelementen |
| Connectoom* | topografische beschrijving van het geheel aan neuronale verbindingen in een organisme. Bij de mens worden hiermee meestal specifiek de connecties in de hersenen bedoeld |
| Hub | netwerkelement met veel verbindingen; knooppunt |
| Module | cluster of subgroep in netwerk van relatief hecht verbonden elementen, vaak met een gemeenschappelijk functioneel doel |
| Graad | gemiddeld aantal verbindingen per punt in een graaf; maat voor globale verbondenheid in een netwerk |
| Padlengte | kortste afstand tussen twee punten in een netwerk |
| Karakteristieke padlengte | maat voor globale verbondenheid: gemiddelde van de padlengten tussen alle mogelijke puntenparen in een graaf |
| Kritische transitie | omslagpunt waarbij netwerkeigenschappen plotseling drastisch veranderen, ook wel 'tipping point' genoemd |
| Emergentie | het bestaan van eigenschappen in een systeem die niet terug te voeren zijn op de afzonderlijke onderdelen |
| * deze neuro-centrische term (neuronale connecties zijn immers niet de enige soort connecties in het lichaam) werd door Olaf Sporns in 2005 geïntroduceerd. ¹¹ | |

door het wegvallen van connecties tussen hersengebieden is op zich interessant, maar niet direct bruikbaar in de praktijk. Met behulp van netwerkanalyse zijn cerebrale disconnectie en desintegratie echter een stuk beter te kwantificeren én te duiden. Waar zitten de zwakke plekken, en waarom?

Ondanks methodologische verschillen tussen studies komt er uit netwerkanalyse bij Alzheimerpatiënten tot nu toe een eenduidig beeld naar voren: structurele en functionele netwerken verliezen connecties, en hun organisatie wordt daardoor meetbaar omslachtiger.¹⁶ De mate waarin dit gebeurt is gerelateerd aan slechtere prestaties op cognitieve tests. Het fascinerende is dat de schade niet willekeurig is, maar dat vooral de knooppunt-gebieden ('hubs') kwetsbaar zijn.¹⁷ Ook de modulaire structuur wordt aangetast; communicatie in en vooral tussen hechte sub-netwerken verzwakt, netwerkstructuur gaat verloren, en dit correleert eveneens met cognitieve status.¹⁸ De verklaring hiervoor is dat de

verbindende 'connector-hubs', veelal gelegen in de associatie-cortex en dus belangrijk voor de integratie van multimodale informatie, wegvallen (zie *Figuur 1*, pagina 116). Kortom, netwerkorganisatie verandert bij Alzheimer op een manier die theoretisch ongunstig is, en dit correleert met klinische cognitieve achteruitgang.

Een intrigerende vraag is waarom juist de sterk verbonden knooppunten in onze hersenenwerken zo kwetsbaar zijn. Het zijn gebieden die relatief veel amyloïde depositie en atrofie laten zien, en dit lijkt dan ook een voor de hand liggende oorzaak.¹⁹ Het blijkt echter dat neuronale activiteit (en functionele connectiviteit) reeds veranderen voordat er evidente pathologische afwijkingen zijn.²⁰ Dit suggereert niet alleen dat functionele netwerkconnectiviteit in theorie een geschikte vroege marker van ziekte zou kunnen zijn, maar werpt tevens de vraag op of afwijkende activiteit een onderdeel van het ziektemechanisme is! Vanuit complex netwerk perspectief is verstoorde dynamiek die leidt tot dysfunctie een

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het zenuwstelsel is een structureel en functioneel complex netwerk, inclusief eigenschappen die niet te reduceren zijn tot afzonderlijke onderdelen, maar die juist sterk afhankelijk zijn van integratie.
2. Als we het zenuwstelsel als complex systeem serieus willen nemen moeten we integratie- en coördinatie-mechanismen beter begrijpen, en daarvoor het juiste gereedschap gebruiken; complexe netwerkanalyse.
3. Netwerkanalyse is een krachtige, praktische methode om structuur en functie in hersennetwerken te kwantificeren én te interpreteren, en is potentieel geschikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden.

plausibele optie. Bovendien zijn hubs vaak de meest actieve netwerkgebieden, en kan excessieve neuronale activiteit leiden tot celdood (excitotoxiciteit), en zelfs tot sterkere amyloïde-depositie.²¹ Daarbij vertonen mensen met milde cognitieve klachten (MCI) verhoogde activiteit, en verstoort het ApoE4-allel, risicofactor voor Alzheimer, activiteit en functionele connectiviteit onafhankelijk van Alzheimer-pathologie.^{22,23} Een recente studie steunt deze onconventionele activiteits-afhankelijke degeneratie-hypothese door een sterke gelijkheid met Alzheimer-gerelateerde bevindingen aan te tonen, inclusief een initiële verhoging van activiteit en functionele connectiviteit zoals beschreven in MCI.²⁴

Naast Alzheimer zijn ook andere vormen van dementie onderzocht; zowel frontotemporale dementie, Parkinson-dementie als dementie met Lewy-lichaampjes vertonen verstoorte netwerkorganisatie, maar op een andere wijze dan bij Alzheimer.²⁵ Dit impliceert dat deze methode nieuwe informatie kan bieden die mogelijk klinische verschillen tussen de ziektebeelden kan helpen verklaren. Samengevat kunnen we voorzichtig stellen dat netwerkanalyse bij dementie veranderingen detecteert die een relatie hebben met cognitie en pathologie, dat zij een theoretische verklaring geeft waarom deze veranderingen een verslechtering zijn, en dat zij het vormen van nieuwe hypothesen stimuleert.

Netwerktherapie op maat?

Naast het passief meten van netwerkeigenschappen is het verstoren van een systeem vaak een doeltreffende manier om het te bestuderen. Het daadwerkelijk ingrijpen in de hersenen voor therapeutische doeleinden vindt natuurlijk reeds op grote schaal plaats: niet alleen met behulp van psychofarmaca, radiotherapie en neurochirurgie, maar ook middels methoden als elektroconvulsieve therapie, deep brain stimulation, transcraniële magnetische stimulatie, etc. Hoewel hierbij vaak lokale

effecten worden nagestreefd, is dit in een zeer hecht verbonden netwerk als de hersenen nagenoeg onmogelijk. Dit inzicht en het invasieve karakter van deze methoden brengt de verplichting met zich mee zo goed mogelijk geïnformeerd te werk te gaan, mede om ongewenste neveneffecten te voorkomen. Met ondersteuning van netwerkanalyse kan invasieve therapie beter geïnformeerd en dus effectiever en veiliger worden gedaan. Zo kunnen bijvoorbeeld functionele 'hubs' worden vermeden bij epilepsiechirurgie om functieverlies te beperken. Bij het longitudinaal vervolgen van therapeutische interventies zijn netwerk-markers ook potentieel geschikte kandidaten.

Neuroloog en neurochirurg bevinden zich op een bevoorrechte positie om netwerkonderzoek (en therapie) te verrichten; dicht bij de patiënt, bekend met de vereiste onderzoekstechnieken, en in bezit van de klinische blik en het nodige medisch-biologische gezonde verstand om de meer technisch ingestelde neurowetenschappers te voorzien van plausibele onderzoekshypothesen. De drempel om te starten met netwerkonderzoek wordt steeds lager; het internet is inmiddels een vruchtbare bron van documentatie, gratis verkrijgbare analyse- en visualisatiesoftware, en steeds grotere connectoomarchieven.²⁶⁻²⁹ Wel zijn er de nodige methodologische obstakels te overwinnen, en zijn de beste toepassingsmogelijkheden misschien nog niet eens gevonden. Hoe en waarom reorganiseert ons brein functioneel bij het herstel van een herseninfarct? Hoe veranderen netwerkeigenschappen door cognitieve taken of psychofarmaca? Zijn er veranderingen in netwerkactiviteit te detecteren vóór een epileptische aanval? Zijn netwerkmodulen gerelateerd aan specifieke cognitieve processen? Hoe verstoort een delier de functionele connectiviteit? Krijgen we uiteindelijk misschien zelfs meer grip op functionele klachten (we hebben het tegen de patiënt tenslotte over intacte hardware maar haperende software)? Natuurlijk,

de ene vraag is klinisch relevanter dan de ander, maar een pril onderzoeksveld vraagt om een open houding. Intuïtieve kruisbestuiving tussen verschillende vakgebieden blijkt vaak succesvol: de grootste recente netwerkdoorbraak werd in 1998 veroorzaakt door een jonge post-doc die met behulp van het sociologische 'six degrees of separation' fenomeen probeerde de synchronisatie tussen tsjirpende krekels te verklaren.³⁰ Wellicht is het daarom ook minder verrassend dan het aanvankelijk lijkt dat Spinozapremie-laureaat prof. Marten Scheffer, die onder andere onderzoek doet naar omslagpunten in ecologische netwerken, zich tevens verdiept in het aanvalsmatige karakter van migraine.³¹

Conclusie

Het zenuwstelsel is meer dan de som der delen: net als in andere complexe systemen beïnvloeden eigenschappen als organisatie en integratie de kwaliteit van functioneren. De beschrijving van het complete menselijk connectoom is daarom een stap in de goede richting, maar zeker niet zaligmakend: het zal per individu verschillen, en dus zal niet het ontdekken van de details, maar van de onderliggende organisatorische principes de sleutel zijn tot een beter begrip van onze hersenen. Complexe netwerkanalyse is een krachtige methode om integratie en organisatie van de hersenen beter te leren kennen. Het lijkt een abstracte stap weg van de klinische praktijk, maar juist dit abstractievermogen leidt in complexe systemen tot heldere inzichten. Gezien ons bescheiden begrip van de coördinatie en integratie van hersenactiviteit, de brede inzetbaarheid van netwerkanalyse, het succes van toepassingen in andere vakgebieden, en de resultaten op neurowetenschappelijk gebied tot nu toe, is het niet ondenkbaar dat dit perspectief ook de klinische neurologie en neurochirurgie zal verrijken.

Referenties

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division;2000.
2. Bosma I, Reijneveld JC, Klein M, et al. Disturbed functional brain networks and neurocognitive function in low-grade glioma patients: a graph theoretical analysis of resting-state MEG. *Nonlinear Biomed Phys* 2009;3(1):9.
3. Alstott J, Breakspear M, Hagmann P, et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *Plos Comput Biol* 2009;5(6):e1000408.
4. Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 2005;128: 2224-39.
5. Buzsáki G. Rhythms of the Brain. Oxford University Press, USA;2006.
6. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005;9(10):474-80.
7. Newman M. Networks: An introduction. New York: Oxford University Press;2010.

8. Stam K, Douw L, De Haan W. Hersenweb: wat moderne netwerktheorie ons leert over de werking van de hersenen. Prometheus/Bert Bakker, Amsterdam;2010.
9. Hillebrand A, Barnes GR, Bosboom JL, et al. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. *Neuroimage* 2012;59(4):3909-21.
10. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52(3):1059-69.
11. Sporns O. Networks of the brain. Cambridge, Mass.: The MIT Press;2010.
12. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 2012;123(6):1067-87.
13. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1911;4:356-85.
14. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002;298: 789-91.
15. Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 2003;13: 79-92.
16. Tijms BM, Wink AM, De Haan W, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging* 2013;34(8):2023-36.
17. Stam CJ, De Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132(Pt 1):213-24.
18. De Haan W, Van der Flier WM, Koene T, et al. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2012;59(4):3085-93.
19. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009;29: 1860-73.
20. Kapogiannis D, Mattson MP. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011;10(2):187-98.
21. Bero AW, Yan P, Roh JH, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci* 2011;14:750-6.
22. Maestu F, Baykova E, Ruiz JM, et al. Increased biomagnetic activity in healthy elderly with subjective memory complaints. *Clin Neurophysiol* 2011;122(3):499-505.
23. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A β 42. *J Neurosci* 2010;30:17035-40.
24. De Haan W, Mott K, Van Straaten ECW et al. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 2012;8(8): e1002582.
25. Pievani M, De Haan W, Wu T, et al. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol* 2011;10(9):829-43.
26. Connected brains: home.kpn.nl/stam7883/index.html.
27. Brainwave: home.kpn.nl/stam7883/brainwave.html.
28. Virtual Brain: www.thevirtualbrain.org.
29. The human connectome project: www.humanconnectome.org.
30. Watts DJ, Strogatz SH: Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature* 1998;393:440-2.
31. Scheffer M, Van den Berg A, Ferrari MD. Migraine Strikes as Neuronal Excitability Reaches a Tipping Point. *PLoS ONE* 2013 8(8): e72514.