

# Complexiteit van hersenactiviteit bij de ziekte van Alzheimer

Promotie van B. Jelles

## Samenvatting

Op 1 februari 2002 promoveerde Mw. B. Jelles aan de Vrije Universiteit te Amsterdam op het proefschrift getiteld 'The dimension of dementia. Nonlinear dynamical analysis of brain function in Alzheimer's disease' bij de promotoren Prof. Dr. C.J. Stam en Prof. Dr. E.J. Jonkman en de copromotor Prof. Dr. F.H. Lopes da Silva. De belangrijkste bevindingen van het onderzoek worden hieronder weergegeven.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2002;6:507-509)

## Inleiding

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie en zal vanwege de toenemende vergrijzing in de toekomst, een steeds groter maatschappelijk probleem gaan vormen. De oorzaak van de ziekte van Alzheimer is nog niet volledig bekend; verschillende factoren lijken een rol te spelen in de etiologie van deze ziekte. Er bestaat geen betrouwbare test om de diagnose te stellen. EEG en MEG (magnetoencefalogram, beiden een weerspiegeling van hersenactiviteit, tonen bij de ziekte van Alzheimer vaak diffuse vertraging. Bij deze vertraging speelt gebrek aan de transmitter acetylcholine een rol. Ook andere mechanismen zouden echter kunnen bijdragen aan de vertraging van hersenactiviteit, zoals verlies van neuronen of van verbindingen tussen neuronen.

Een manier om de vertraging van hersenactiviteit te kwantificeren is met behulp van conventionele analyse. Hiermee kunnen ondermeer de frequentie en de coherentie van EEG en MEG worden bepaald. De conventionele analyse is echter niet bedoeld om iets te weten te komen over de onderliggende mechanismen van normale of abnormale hersenactiviteit.

Een relatief nieuwe ontwikkeling is de niet-lineaire analyse. Met deze vorm van analyse, die voortkomt uit de niet-lineaire dynamica, kan geprobeerd worden iets te begrijpen van het gedrag van het systeem dat ten grondslag ligt aan het signaal dat wordt geanalyseerd. In het geval van EEG of MEG wordt het signaal gegenereerd door het netwerk van corticale

neuronen. Met behulp van de niet-lineaire analyse van hersenactiviteit zou het dus theoretisch mogelijk zijn om het gedrag van dit corticale netwerk nader te beschrijven. Niet-lineaire analyse is nog volop in ontwikkeling. De onderzoeken gedaan in het kader van dit proefschrift zijn een weerslag van een deel van deze ontwikkeling.

## Niet-lineaire analyse

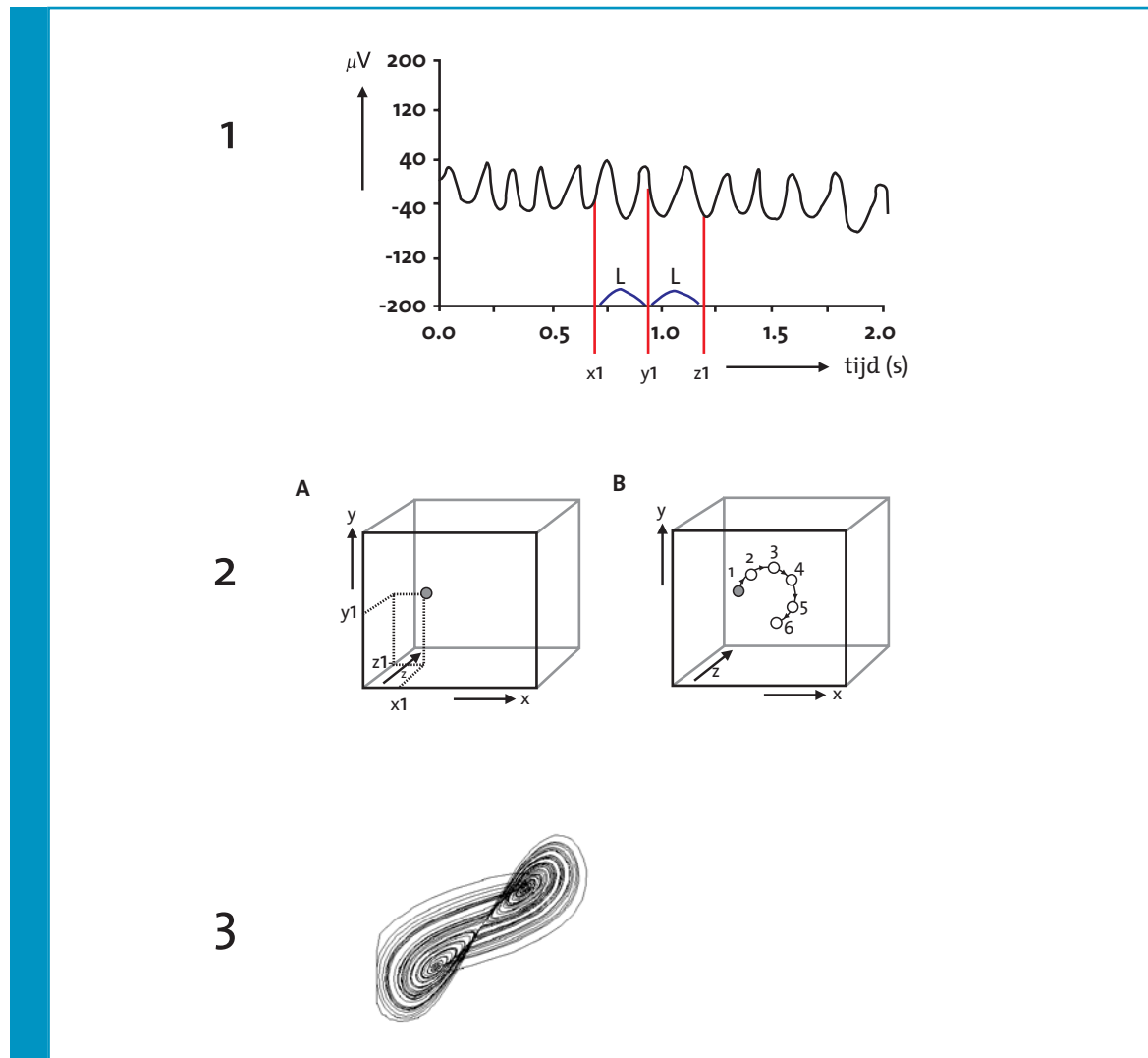
Vanuit de chaos-theorie werd een bijzonder soort gedrag omschreven: chaotisch gedrag. Dit gedrag wordt gekenmerkt door bepaalde wetmatigheden, terwijl het toch in principe onvoorspelbaar is. Niet-lineariteit is een voorwaarde voor chaos, zodat het aantonen van niet-lineariteit een eerste stap is om van chaotisch gedrag te mogen spreken.

Niet-lineaire analyse gebeurt door van het te onderzoeken signaal een representatie te maken in een denkbeeldige ruimte, de faseruimte (*Figuur 1*, op pagina 508). Een dergelijke weergave van het signaal in een faseruimte wordt een attractor genoemd. Van deze attractor kunnen bepaalde eigenschappen worden berekend, zoals dimensie of voorspelbaarheid. Het getal dat bij deze eigenschappen hoort, wordt gebruikt als uitkomstmaat bij de analyse van signalen zoals EEG of MEG en is een maat voor de complexiteit van het signaal. Hoge complexiteit past bij lineair gedrag, lage complexiteit bij niet-lineair gedrag.

Een probleem bij het gebruik van niet-lineaire maten is, dat de waarde ervan ook wordt bepaald door lineaire eigenschappen van het signaal, zoals frequentie. Daar moet dus voor worden gecorrigeerd. Er zijn verschillende correctietechnieken, zoals het gebruik van surrogaat data of het kijken naar asymmetrie van het signaal. De niet-lineaire maat geeft dan, samen met een correctietechniek, een indruk van de aanwezigheid van niet-lineaire eigenschappen van een signaal.

## Complexiteit van hersenactiviteit bij de ziekte van Alzheimer

De uitgangshypothese bij het onderzoek was, dat hersenactiviteit van Alzheimerpatiënten minder complex is vergeleken met die van gezonde mensen. Om deze hypothese te toetsen, werden om te beginnen EEG's van Alzheimerpatiënten en gezonde



**Figuur 1.** Schematische weergave van de constructie van een attractor.

1. Het signaal wordt 'ingebod' in een aantal dimensies, in dit geval drie. Bij elk van de drie punten, die een vaste 'time lag' ( $L$ ) van elkaar liggen, hoort een waarde, namelijk de amplitude van het signaal.
2. De drie waarden worden gebruikt als coördinaten in een driedimensionale ruimte, de faseruimte (A). Wanneer het signaal stapsgewijs op deze manier wordt geanalyseerd, ontstaat een reeks van punten, die door een lijn met elkaar verbonden kunnen worden tot een zogenaamde trajectorie (B).
3. De ruimte die wordt gebruikt door een trajectorie, wordt attractor genoemd, waarvan hier een grafische weergave. De eigenschappen van een attractor zeggen iets over de dynamiek van het systeem dat wordt geanalyseerd.

controles geanalyseerd door de correlatiedimensie te bepalen, een schatting van de attractordimensie. Hierbij bleek dat de correlatiedimensie bij de Alzheimer-EEG's verlaagd was, hetgeen wijst op een verminderde complexiteit. Er bleek bovendien een correlatie te bestaan tussen verminderde complexiteit en verminderde cognitieve prestaties. Wanneer gecorrigeerd werd voor lineaire veranderingen van het EEG met behulp van surrogaat data, bleek dat

de bijdrage van niet-lineariteit aan het Alzheimer-EEG afgenomen was in vergelijking met het normale EEG. Een betrouwbaardere correctie voor de bijdrage van lineaire veranderingen aan de waarde van een niet-lineaire maat, door middel van het beoordelen van asymmetrie van een signaal, liet echter zien dat de bijdrage van niet-lineariteit aan MEG-signalen nihil was (zowel bij gezonden als bij Alzheimerpatiënten). Dit wijst er dus op dat

afname van complexiteit vooral wordt veroorzaakt door lineaire verschillen tussen het Alzheimer en normale EEG casu quo MEG.

De meest voor de hand liggende oorzaak voor het onvermogen om niet-lineaire eigenschappen van hersenactiviteit te detecteren, is dat de dynamiek van hersenactiviteit hoog-dimensioneel is. De gebruikte niet-lineaire analysetechnieken zijn niet geschikt voor hoog-dimensionele systemen. Hieruit volgt dat ook bij de ziekte van Alzheimer de dynamiek van hersenactiviteit te complex is om niet-lineariteit aan te kunnen tonen.

Bij andere vormen van hersenpathologie is het wel mogelijk om in hersenactiviteit niet-lineaire dynamiek te detecteren. Het betreft dan steeds ernstige hersenaandoeningen van vooral de grijze stof, zoals postanoxische encefalopathie of de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Het feit dat bij de ziekte van Alzheimer geen niet-lineaire dynamiek kan worden gemeten, pleit er volgens bovengenoemd model voor dat de dynamische veranderingen vooral toe te schrijven zijn aan pathologie van de diepe witte stof. Het meest voor de hand liggende anatomische substraat bij deze bevinding is de nucleus basalis van Meynert, gelegen in de diepe witte stof en een belangrijke producent van acetylcholine.

Niet-lineaire analyse van hersenactiviteit bij de ziekte van Alzheimer heeft nog geen plaats in de klinische praktijk, omdat de toegevoegde waarde ten opzicht van conventionele EEG-analyse beperkt is. Een voorbeeld van een ziektebeeld waarbij niet-lineaire analyse iets toevoegt aan de conventionele analyse, is epilepsie. Toename van niet-lineaire dynamiek van het EEG kan al worden gemeten voordat epileptische activiteit zichtbaar wordt. Dit fenomeen wordt inmiddels verder onderzocht op zijn waarde als instrument om vroegtijdig aanvallen te detecteren.

## Conclusie

Met behulp van niet-lineaire analyse van hersenactiviteit is het mogelijk om Alzheimerpatiënten te onderscheiden van gezonde controles. Verder lijken niet-lineaire maten gecorreleerd met cognitieve dysfunctie bij de ziekte van Alzheimer. De gemeten afname van complexiteit van hersenactiviteit wordt vooral veroorzaakt door lineaire veranderingen van het EEG of MEG-signaal, in dit geval vertraging. Niet-lineaire dynamiek kan met de gebruikte technieken niet worden aangetoond. De bevindingen van bovengenoemd onderzoek pleiten voor een rol van de diepe witte stof in de veranderde dynamiek van hersenactiviteit bij de ziekte van Alzheimer. De niet-lineaire analyse is nog volop in ontwikkeling en het onderzoek naar niet-lineaire analysetechnieken van hersenactiviteit bij de ziekte van Alzheimer zal hopelijk in de toekomst technieken opleveren die meer relevant zijn voor de klinische praktijk.

## Correspondentie-adres auteur:

**Mw. Dr. B. Jelles, neuroloog**

VU medisch centrum  
Afdeling Neurologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Tel: 020-4442830  
E-mail: b.jelles@vumc.nl