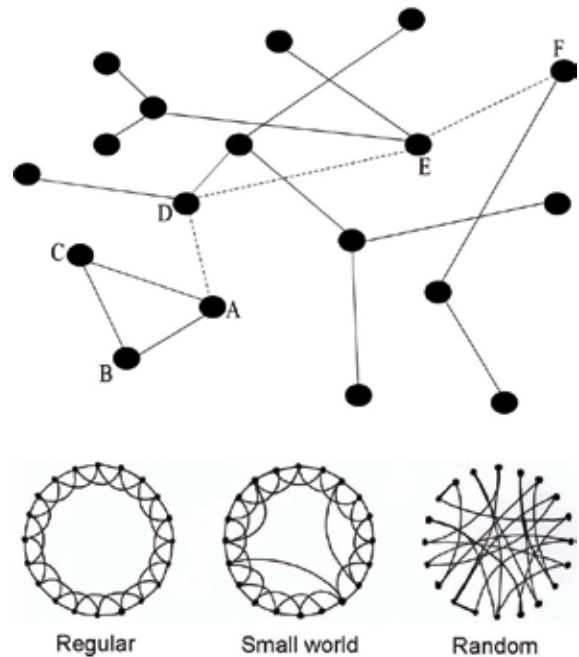


René Vogels Reisbeurs: reisverslagen

L. Douw

Sinds maart 2007 doe ik promotieonderzoek naar de veranderingen in functionele connectiviteit en netwerktopologie in de hersenen van mensen met een hersentumor. Functionele connectiviteit verwijst naar correlaties of synchronisatie tussen verschillende tijd-series, zoals het elektro-encefalogram (eeg), magneto-encefalogram (MEG) of functionele magnetische kernspintomografie (fMRI), en is een maat voor de communicatie in het brein. Deze functionele connectiviteit is zeer belangrijk voor het optimaal functioneren van de hersenen en wordt noodzakelijk geacht voor de hogere mentale functies. Niet alleen de mate van connectiviteit zegt iets over het functioneren van de hersenen, ook de topologie van synchronisatie is belangrijk. Met behulp van de netwerktheorie wordt er momenteel gekeken naar de architectuur van hersennetwerken om beter te begrijpen hoe de hersenen werken van zowel gezonde als zieke mensen.

Een hersennetwerk wordt als volgt in kaart gebracht: eerst wordt de functionele connectiviteit bepaald tussen ieder meetpunt. Dit kunnen elektrodes (eeg) of sensoren (MEG) zijn, of voxels in het geval van fMRI. Deze meetpunten zijn de 'knopen' van het netwerk, terwijl een hoge connectiviteit wordt gerepresenteerd door een lijn ofwel verbinding tussen de twee bijbehorende knopen te trekken (zie bovenste deel figuur 1).



Figuur 1.

Deze grafische representatie wordt nu gebruikt om verschillende eigenschappen van het netwerk uit te rekenen. De 'padlengte' is het kleinste aantal stappen dat nodig is om van ieder punt naar een willekeurig ander punt te komen. Van punt A naar F in figuur 1 is dus een padlengte van 3. Om de padlengte van het hele netwerk te bepalen, wordt de padlengte van alle punten naar alle willekeurige andere punten gemiddeld; deze maat geeft de globale integratie van het netwerk weer. Een andere eigenschap van netwerken is de 'clustercoëfficiënt'; die verwijst naar de mate waarin burens van een bepaalde knoop ook met elkaar verbonden zijn. De clustercoëfficiënt geeft een indruk van de lokale integratie van het netwerk.

Met behulp van deze twee eigenschappen kunnen netwerken ingedeeld worden op een schaal (zie onderste deel figuur 1). Wanneer zowel de clustercoëfficiënt als de padlengte hoog zijn, ziet het netwerk eruit zoals het meest linkse plaatje, ofwel het 'geordende' netwerk. In dit netwerk is er



Figuur 2. Universiteit van Cambridge.

veel lokale integratie, maar is het relatief moeilijk om van het ene punt naar het andere te gaan. Een tegengesteld netwerk is het 'willekeurige' netwerk aan de rechterkant, waarbij de padlengte kort is, maar er weinig lokale clustering is. Belangrijk is nu het netwerk in het midden: door slechts een paar lokale verbindingen uit het geordende netwerk naar verder weg gelegen knopen te verplaatsen, blijft de lokale clustering hoog, maar neemt de padlengte aanzienlijk af. Dit netwerk heet een small world-netwerk, en is waarschijnlijk optimaal voor het verwerken van informatie en het functioneren van de hersenen. Een small world-netwerk combineert lokale segregatie met globale integratie.

Deze wiskundige concepten passen wij sinds een aantal jaren toe op mensen met verschillende hersenziektes. In mijn promotieonderzoek kijk ik vooral naar mensen met een hersentumor. Deze patiënten blijken een meer willekeurig hersennetwerk te hebben dan gezonde mensen.¹ Bovendien is deze minder optimale netwerktopologie gecorreleerd aan het cognitief functioneren. Ook hebben wij gekeken naar het effect van tumorsectie op netwerkeigenschappen bij mensen met een hersentumor én epilepsie. Het blijkt dat het hersennetwerk na de operatie meer small world wordt, maar alleen bij de patiënten die postoperatief geen epileptische aanvallen meer hebben.² Met andere woorden: hoe beter het netwerk, hoe beter de patiënt!

Hoewel wij in het VUmc de enigen zijn die zich bezighouden met de toepassing van netwerktheorie bij hersentumorpatiënten, wordt er over de hele wereld volop onderzoek gedaan naar netwerktheorie en de hersenen. Onder leiding van Ed Bullmore houdt de groep in Cambridge, net als onze afdeling, zich al langere tijd bezig met hersennetwerken. Zij hebben in aanvulling op de small world-configuratie andere eigenschappen van hersennetwerken beschreven. Ook doen zij

onderzoek naar verschillen in netwerktopologie tussen gezonde proefpersonen en patiëntengroepen, zoals schizofrene patiënten. Zij hebben hun sporen verdiend wat het analyseren van deze complexe data betreft, wat geïllustreerd wordt door een recente review in *Nature Reviews Neuroscience*.³

Mijn reis naar het laboratorium van Bullmore in Cambridge heeft twee belangrijke doelen gediend. Ten eerste heb ik volop mee kunnen kijken met de netwerkanalyse die door de experts uit Cambridge werd uitgevoerd. Doordat deze netwerktheorie al een aantal jaar in zwang is, is er een groeiend aantal ideeën over welke eigenschappen van het netwerk van belang zijn, en waarvoor. Onze gedachtevorming over deze onderzoekslijn heeft zeker een sterke impuls gekregen door van gedachten te wisselen met de collega's uit Cambridge. Ten tweede heb ik tijdens mijn bezoek de kans gekregen samen met een aantal onderzoekers uit Cambridge mijn data te bekijken. Aangezien zij een andere methode gebruiken voor het analyseren van data, heeft dit ons nieuwe perspectieven geboden. Ook heb ik met onze software wat datasets van de onderzoekers daar bekeken, wat mij ook heeft geholpen bij het ontwikkelen van een betere methode voor mijn eigen onderzoek. Het was kortom een geweldige kans om kennis te maken met deze experts in het veld, en om zowel op conceptueel als praktisch gebied ontzettend veel te leren. Dit zal ons zeker helpen bij het verdere onderzoek naar hersennetwerken bij hersentumorpatiënten!

LITERATUUR

1. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, et al. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2039-49.
2. Douw L, Baayen H, Bosma I, et al. Treatment-related changes in functional connectivity in brain tumor patients: A magnetoencephalography study. *Exp Neurol* 2008;212:285-90.
3. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.

Periode: 28 september - 31 oktober 2009
Gastinstituut: laboratorium van prof. E. Bullmore, University of Cambridge, Verenigd Koninkrijk.

L. Douw, Neuropsycholoog/Promovendus, afdeling Neurologie VU medisch centrum, Amsterdam.