

VU Research Portal

Cingulate Cortex Networks

Jones, B.F.

2007

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Jones, B. F. (2007). *Cingulate Cortex Networks: Role in learning and memory and Alzheimer's disease related changes*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

CINGULAIRE NETWERKEN

**Rol in leren en geheugen en veranderingen die optreden bij de ziekte van
Alzheimer**

Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Dementie is een aandoening die gepaard gaat met een achteruitgang van hogere cognitieve functies, waaronder het geheugen. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie en is aanwezig bij ongeveer 20% van de populatie boven de 80 jaar. De ziekte van Alzheimer brengt een zware psychologische en sociale druk met zich mee voor patienten en hun familie en de behandeling en verzorging van deze patienten zal naar verwachting toenemend een beroep doen op de beschikbare middelen voor de gezondheidszorg. Wetenschappelijk onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitief disfunctioneren zoals dat optreedt in geval van de ziekte van Alzheimer vormt niet alleen een interessante uitdaging voor wetenschappers, maar levert mogelijk ook uitgangspunten op voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische benaderingen voor deze ziekte.

Onderzoek heeft aangetoond dat hogere cognitieve functies, zoals het geheugen, op te splitsen zijn in deelfuncties die door verschillende delen van de hersenen verzorgd worden. Het neuronale substraat voor het vroege geheugenverlies zoals dat optreedt bij de ziekte van Alzheimer bevindt zich grotendeels in de mediale temporale kwab. Teneinde de optredende geheugendefecten bij de ziekte van Alzheimer goed te begrijpen is het dus noodzakelijk om na te gaan welke hersenregio's buiten de mediale temporale kwab ook zijn aangedaan en hoe deze interacteren met de mediale temporale kwab. Daarom is de cingulaire cortex een interessante regio om te onderzoeken in relatie tot leren en geheugen processen, omdat dit corticale gebied niet alleen direct betrokken is bij verschillende aspecten van leren en geheugen processen zelf, maar ook een rol speelt bij daarmee geassocieerde functies zoals attentie, motivatie en emotie.

Dit proefschrift

Het voornaamste doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift, was om inzicht te verkrijgen in de rol van de cingulaire cortex in leren en geheugen processen,

door analyse van zijn relatie met de mediale temporale kwab, alsmede de wijze waarop afwijkingen binnen deze relatie op kunnen treden bij de ziekte van Alzheimer.

In **hoofdstuk 2 en 3** zijn de onderlinge anatomische verbindingen tussen de cingulaire cortex en de mediale temporale (hippocampus en parahippocampale cortex) kwab onderzocht in de rat. Anatomische tracers, ingebracht in de cingulaire cortex, worden opgenomen in zenuwcellen en via zenuwvezels getransporteerd naar gebieden waarmee de cingulaire cortex verbonden is. De aanwezigheid van tracer materiaal binnen de verschillende hersengebieden is met behulp van lichtmicroscopie onderzocht. Binnen de cingulaire cortex zelf (**hoofdstuk 2**) bestaat er een specifiek patroon van verbindingen (figuur 2.9). De voornaamste bevindingen van deze studie zijn dat de voorste (rostrale) 3 deelgebieden (infralimbische-, prelimbische- en rostrale 1/3 van de dorsale anterieure cingulaire cortex) voornamelijk met elkaar verbonden zijn en niet of nauwelijks met de rest van de cingulaire cortex. Binnen de overige cingulaire gebieden, gelegen boven het corpus callosum, bestaan er voornamelijk verbindingen tussen de rostrale en achterste (caudale) uiteinden en tussen de middelste gedeelten. Dit topografisch patroon van verbindingen vormt mogelijk een verklaring voor een aantal discrepanties die gevonden zijn bij functioneel onderzoek en suggereert bovendien dat specifieke functies waarbij de cingulaire cortex betrokken is afhankelijk zijn van een aantal onderling verbonden cingulaire deelgebieden. Door hun ingewikkelde patroon van interconnecties lijken deze deelgebieden functioneel gesegregeerde netwerken te vormen.

In **hoofdstuk 3** worden de projecties van de cingulaire cortex naar de (para)hippocampale cortex beschreven. De resultaten laten zien dat alle deelgebieden van de cingulaire cortex sterk projecteren naar de parahippocampale regio. De rostrale 3 cingulaire gebieden projecteren voornamelijk naar de perirhinale en de laterale entorhinale cortex. De overige cingulaire gebieden projecteren voornamelijk naar de postrhinale en mediale entorhinale cortex, alsmede het presubiculum en parasubiculum. Deze bevindingen, gecombineerd met de resultaten zoals beschreven in hoofdstuk 2, suggereren dat de verschillende cingulaire deelgebieden unieke, doch sterk geïntegreerde functies hebben.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe projecties naar de hippocampale formatie, hetgeen suggereert dat cingulaire informatie bestemd voor de hippocampale formatie eerst verwerkt wordt in de parahippocampale cortex. De doorgifte van corticale input van de parahippocampale cortex naar de hippocampale formatie vindt plaats via een complex georganiseerd systeem van twee parallele, maar anatomisch grotendeels gesegregerde routes. Als de organisatie van de intrinsieke cingulaire verbindingen zoals beschreven in hoofdstuk 2 geïntegreerd wordt met de organisatie van het parahippocampale-hippocampale circuit, blijkt dat deze segregatie van informatie gehandhaafd blijft binnen het gehele cingulaire-hippocampale netwerk. Tevens wijzen de resultaten uit dat het mid-rostrocaudale deel van de dorsale anterieure cingulaire cortex volledig geïntegreerd is met beide netwerken, via projecties naar de rostrale en caudale delen van de cingulaire cortex en parahippocampale regio's horend bij beide parallele routes. Op deze manier zou deze regio betrokken kunnen zijn bij de integratie van informatie tussen de twee parallele netwerken.

In **hoofdstuk 4**, worden volumetrische metingen van MRI-scans beschreven met als doel om te onderzoeken of het volume van de verschillende deelgebieden van de cingulaire cortex is afgenomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Hiertoe werd eerst een methode ontwikkeld en gevalideerd om de volumes van vier verschillende regio's van de cingulaire cortex zo consequent mogelijk handmatig te meten op MRI-scans. De cingulaire regio's (de rostrale en caudale anterieure cingulaire cortex, de posterieure cingulaire cortex en de retrospleniale cortex) werden geselecteerd op basis van verschillen in hun cytoarchitectuur, connecties en functies. Het voornaamste doel van deze analyse was om te onderzoeken of deze methode geschikt is om de volumeafname van de vier cingulaire regio's consequent te kunnen meten en vervolgens om het regionale cingulaire volumeverlies bij de ziekte van Alzheimer te bepalen. De resultaten wijzen uit dat alle vier cingulaire deelgebieden een significante volumeafname laten zien bij patiënten met de ziekte van Alzheimer vergeleken met gezonde controles. Bovendien is het volumeafname in de posterieure cingulaire regio significant groter dan dat van de andere cingulaire regio's, hetgeen een grotere kwetsbaarheid van deze regio in familiäre AD veronderstelt. Omdat de vier cingulaire

deelgebieden verschillen wat betreft hun functie en verbindingen zou het detecteren en monitoren van hun volume verlies inzicht kunnen verschaffen in het natuurlijk verloop van de ziekte van Alzheimer. Daarnaast zou deze techniek uiteindelijk gebruikt kunnen worden om de diagnostische nauwkeurigheid in de vroege stadia van de ziekte te vergroten.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of functionele cerebrale netwerken in rust een abnormale organisatie vertonen bij de ziekte van Alzheimer. Hiertoe werd de zogenaamde grafische theoretische analyse toegepast op een maat voor de synchronisatie ('synchronisation likelihood') van signalen gemeten met behulp van electrodes die de elektrische activiteit registreren van verschillende delen van de hersenschors. Het voornaamste doel van deze analyse was om de integratie van het gehele netwerk vast te stellen en vervolgens te bepalen of lokale danwel globale interacties specifiek zijn aangedaan bij de ziekte van Alzheimer. De conclusie is dat er bij patiënten met de ziekte van Alzheimer sprake is van een verlies aan complexiteit en een suboptimale organisatie van corticale netwerken vergeleken met controles. Dit treedt met name op bij de connecties tussen de centrale, temporale en frontale regio's. Deze studie levert een verder bewijs voor de aanwezigheid van kleine-wereld ('small-world') karakteristieken in functionele cerebrale netwerken. Daarnaast is met deze studie voor de eerste maal aangetoond dat de pathologische netwerken bij de ziekte van Alzheimer minder 'small-world' karakteristieken vertonen dan in normale hersenen en dat ondersteunt het concept dat de ziekte van Alzheimer een disconnectie syndroom is.

Hoofdstuk 6 is een case study die de symptomen beschrijft na een infarcering in de linker anterieure cingulaire cortex en het onderliggende corpus callosum. De lesie was gelocaliseerd boven het corpus callosum, voor het niveau van de commissura anterior en spaarde de cingulum bundel (de witte stof die de informatie van en naar de cingulaire cortex vervoert). In de literatuur staat dit deel van de cingulaire cortex bekend als de *cognitieve regio* van de voorste cingulaire cortex. De patiënt presenteerde zich met voorbijgaande symptomen van afwezige spontane spraak, een vrijwel afwezige spontane motoriek, contralaterale halfzijdige verlamming, stoornissen in de concentratie en

aandacht en een algehele emotionele apathie ten aanzien van zijn situatie. Alhoewel hij normaal in staat was tot het nazeggen van woorden en zinnen, was er geen spontane verbale uiting mogelijk. Daarentegen was de betekenisvolle uiting van taal middels schrift relatief gespaard.

Deze case studie demonstreert dat unilaterale lesies van de linker *cognitieve regio* van de voorste cingulaire cortex gepaard gaan met stoornissen in een veelheid van functies inclusief de vrijwillige initialisatie van spraak en beweging, aandacht en motivatie. Deze symptomen zijn in overeenstemming met de vermeende integratieve rol van de voorste cingulaire cortex in cognitie, motivatie en motoriek. De discrepantie tussen de betekenisvolle communicatie middels spraak en schrift ondersteunt een verdere functionele specialisatie binnen deze regio.

Conclusies

Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift heeft aangetoond dat de cingulaire cortex een complexe heterogene structuur is die sterk verbonden is met de (para)hippocampale regio middels gesloten anatomische netwerken, die elk verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor specifieke, maar complementaire componenten van leren en geheugen processen. Alle deelgebieden van de cingulaire cortex vertonen volumeverlies bij de ziekte van Alzheimer, potentieel resulterend in een verstoring van anatomische netwerken betrokken bij leren en geheugen functies. Daarnaast gaat de ziekte van Alzheimer gepaard met een beschadiging van functionele connectiviteits patronen in rust, gekarakteriseerd door een verlies van interacties tussen verspreide delen van de hersenen. Het humaan onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift ondersteunt de theorie dat de symptomen die aanwezig zijn bij de ziekte van Alzheimer veroorzaakt worden door een interregionale disruptie van netwerken ten gevolge van neurale degeneratie, in plaats van door aantasting van een geïsoleerd hersengebied. De in dit proefschrift beschreven en ontwikkelde protocollen leveren een bijdrage aan een meer verfijnd inzicht in de complexe interacties op netwerk niveau en zouden daarmee relevant kunnen zijn voor het verbeteren van de diagnostische nauwkeurigheid in de vroege stadia van de ziekte van Alzheimer.