



*Understanding the Human Subcortex using Ultra-High Field MRI and
Computational Cognitive Models*
G. de Hollander

In dit proefschrift beschrijf ik mijn promotieonderzoek, dat zich voornamelijk richtte op de structuur en functie van de subthalamische nucleus (STN) in de mens. De STN is onderdeel van de basale ganglia, een netwerk van kleine hersenkernen diep in het brein. De basale ganglia spelen een belangrijke rol in de controle van bewegingen en het nemen van snelle, perceptuele beslissingen. Een voorbeeld van zo'n snelle perceptuele beslissing is het herkennen van een specifiek gezicht in een groep mensen, of het wel of niet stoppen voor een oranje stoplicht. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson functioneren de basale ganglia niet goed. Patiënten met de ziekte van Parkinson hebben bijvoorbeeld moeite met het 'starten' van bewegingen en hebben vaak ook last van tremor, een voortdurende schudbeweging van één of meerdere lichaamsdelen. *Deep Brain Stimulation (DBS)* is een belangrijke therapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vergevorderd stadium. Bij deze therapie wordt een kleine electrode aangebracht in de diepere structuren van de hersenen, meestal de STN. Deze structuren worden dan beïnvloed met elektrische stimulering via de electrode. Hoewel DBS van de STN de motor-symptomen van de ziekte van Parkinson vermindert, kunnen ook ernstige bijwerkingen optreden, zoals een achteruitgang in cognitie, depressie, en milde vormen van manie (*hypomanie*).

Volgens het *driedelige model van de STN* bestaat de STN uit drie subdivisies: een *associatief* deel, een *motor* deel, en een *limbisch* deel. Deze subdivisies zijn verbonden met specifieke gebieden aan de buitenkant van de hersenen, de *cortex*. Omdat we weten dat deze gebieden in de cortex specifieke en zeer uiteenlopende functies hebben, denken sommige onderzoekers dat de verschillende subdivisies van de STN ook betrokken zijn bij specifieke functies. Het driedelige model van de STN biedt daarmee een verklaring voor de bijwerkingen van DBS: als de DBS-electrode niet alleen het motor deel, maar ook het associatieve deel of het limbische deel van de STN stimuleert, worden andere netwerken dan het motor-netwerk beïnvloed, en treden bijwerkingen op. Hoewel het driedelige model van de STN een elegante verklaring lijkt te bieden voor de bijwerkingen van DBS, is het model niet onomstreden. Als men de wat oudere wetenschappelijke literatuur grondig bekijkt, blijkt dat veel studies ook 2, 4, 5, of zelfs 10 subdivisies in de STN te beschrijven.

Vrijwel de enige manier waarop we momenteel de binnenkant van de hersenen in gezonde mensen kunnen onderzoeken is met behulp van MRI-scanners. De STN is echter relatief klein: ongeveer 100 kubieke millimeter (0.1 milliliter). Dit is ongeveer even groot als een bruine boon. Dat betekent dat de resolutie van de meeste MRI-scanners niet goed genoeg is om de STN duidelijk te onderscheiden van naburige kernen en witte stof-banen. Daar komt nog bij dat de STN ook minder goed van zijn omgeving is te onderscheiden dan gebieden in de cortex, omdat er diep in de hersenen niet overal zo een consistente structuur van witte en grijze stof en cerebrospinaal vocht is als in de cortex en het cerebellum.

Een nieuwe generatie van MRI-scanners, zogenaamde *Ultra-High Field (UHF)* MRI-scanners, heeft daar verandering in gebracht. Alle MRI-scanners gebruiken een zeer sterk magnetisch veld om kleine verschillen in magnetische eigenschappen in het menselijk lichaam te visualiseren. Traditionele *3 Tesla* MRI-scanners die men in de meeste ziekenhuizen vindt, hebben een veldsterkte die ongeveer 60 000 keer zo sterk is als die van het magnetisch veld van de aarde. UHF MRI-scanners hebben een veldsterkte van ongeveer 140 000 keer die van de aarde (7 Tesla) of meer. Door die hogere veldsterkte kan men beelden van het brein maken met driedimensionale pixels (*voxels*) met een hoogte, lengte en breedte van slechts een halve millimeter. Voor mijn promotieonderzoek heb ik data verzameld met UHF MRI-scanners om meer te begrijpen van de interne structuur van de STN en te kijken of het *driedelige model van de STN* inderdaad klopt.

Na een korte introductie begint dit proefschrift in hoofdstuk 2 met een recent *review*-artikel dat uiteenzet dat structuren diep in het brein een essentiële rol spelen in het functioneren van menselijke hersenen, maar dat ze lastig te zien zijn op standaard MRI-beelden en dat er ook maar weinig MRI-atlassen bestaan voor deze gebieden. Het laat ook zien welke technische ontwikkelingen, vooral gerelateerd aan UHF-MRI, gebruikt kunnen worden om deze situatie te verbeteren. Het stelt vervolgens dat, om de rol van diepe breinstructuren beter te begrijpen, het belangrijk is om formele, mathematische modellen van cognitie te gebruiken. Zulke formele modellen kunnen gebruikt worden om verschillen in cognitie tussen individuele proefpersonen kwantitatief te beschrijven, en deze verschillen vervolgens te relateren aan individuele verschillen in hersenactiviteit. Onze stelling is dat het relateren van individuele verschillen in cognitie en activiteit in het brein ons uiteindelijk meer kan leren over de werking van het brein, dan enkel naar hersenactiviteit te kijken, zonder formeel, kwantitatief *framework*. We stippen ook kort aan dat het beschikbaar stellen van data aan andere onderzoeksgroepen (*open data*) een veelbelovende manier is om meer MRI-onderzoekers zich op diepere breingebieden te laten richten.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studie met een specifieke techniek, quantitative susceptibility mapping (QSM). Als je iets of iemand in het sterke magneetveld van een MRI-scanner legt, verandert de sterkte van dit magneetveld op een niet-homogene manier. QSM gebruikt speciale MRI-beelden om te kwantificeren in hoeverre het magnetisch veld verstoord wordt door specifieke gebieden in de hersenen. Er zijn allerlei eigenschappen in de hersenen die het magnetisch veld kunnen verstoren, maar vooral de aanwezigheid van ijzermoleculen kan een grote invloed hebben. We weten dat de STN veel ijzer bevat en dat de hoeveelheid ijzer in een hersengebied gerelateerd is aan het aantal en soort neuronale cellen die zich in dat hersengebied bevinden en dat het ons dus wat kan vertellen over de interne structuur van een hersengebied. De QSM-beelden die we van zowel levende proefpersonen als post-mortem weefsel hebben gemaakt, laten keer op keer zien dat de hoeveelheid ijzer groter is in het deel van de STN dat iets meer naar de binnenkant en voorkant van de hersenen ligt. Mathematische analyse van deze beelden laten zien dat de toename van ijzer in dit deel van de STN heel geleidelijk is. Nergens in de STN valt een duidelijk grens aan te wijzen tussen een 'ijzer-rijk' en 'ijzer-arm' gebied. We trekken hieruit de conclusie dat de STN niet-

homogeen georganiseerd is, met mogelijke verschillende neuronale populaties, maar dat deze populaties in grote mate moeten overlappen.

In Hoofdstuk 4 wordt een studie beschreven waarin we post-mortem weefsel op verschillende manieren hebben gescand in de MRI-scanner. Ook hebben we hetzelfde materiaal behandeld met verschillende chemicaliën en daarna onder de microscoop bekeken en in digitale databestanden omgezet. Hieruit blijkt dat er verschillende soorten cellen in de STN aanwezig zijn en dat deze grotendeels langs dezelfde as als de ijzer-concentratie zijn georganiseerd (met meer cellen aan de voorkant van de STN). Mathematische analyse van de microscopische beelden laat opnieuw zien dat nergens in de STN sterke grenzen tussen neuronale populaties vallen aan te wijzen. Een veelbelovend resultaat is dat bepaalde magnetische eigenschappen die we met MRI kunnen meten kwantitatief te relateren zijn aan het soort neuronale populaties dat we met chemicaliën kunnen aantonen. Dit feit zou in de toekomst gebruikt kunnen worden om de neuronale populaties in levende proefpersonen te ‘reconstrueren’ aan de hand van de gemeten magnetische eigenschappen.

In de daaropvolgende hoofdstukken gaat deze thesis vooral over de functie van de STN, en niet alleen meer over de interne structuur. Zo beschrijft Hoofdstuk 5 een meta-analyse van de wetenschappelijke literatuur waarin functionele MRI (fMRI) is gebruikt. Met fMRI kan men hersenactiviteit in (diepere) hersenstructuren meten aan de hand van de hoeveelheid verbruikt zuurstof in het bloed. Het beschrijft de scanparameters en analysemethoden die men heeft gebruikt in MRI-studies die activiteit rapporteren in de STN en de direct aangrenzende substantia nigra (SN). Uit onze meta-analyse blijkt dat de gerapporteerde activatie-coördinaten vaak niet overeenkomen met de locatie van de STN of SN in het brein zoals we die met UHF-MRI hebben gevisualiseerd. Ook laten we met simulaties zien dat de gebruikte resolutie en analysemethoden vaak niet goed genoeg zijn om onderscheid te maken tussen activatie in de STN en SN.

In Hoofdstuk 6 worden een aantal functionele MRI (fMRI)-protocollen voor 7 Tesla-scanners vergeleken. Dit soort fMRI-protocollen zouden in staat moeten zijn om hersenactiviteit in diepere hersenstructuren te meten. Echter, onze studie laat zien dat 7 Tesla fMRI-protocollen die goed werken in de cortex, niet gevoelig genoeg zijn voor hersenactiviteit in diepere breinstructuren. Dit komt waarschijnlijk omdat (a) het signaal in deze gebieden meer ruis bevat, omdat ze verder af liggen van de antennes van de scanner, (b) een belangrijke magnetische eigenschap van de STN (de $T2^*$ -relaxatie tijd) erg verschilt van die in cortex, vanwege de hoge ijzerconcentratie en (c) de verschillen in verbruikt zuurstof kleiner zijn in diepere breinstructuren dan in cortex. We laten zien dat een specifiek 7 T fMRI-protocol voor de STN, met een iets lagere resolutie en een aantal aangepaste parameters, wel in staat is hersenactiviteit in de STN te meten. We laten ook zien dat een fMRI-protocol op een 3 Tesla-scanner, met eenzelfde resolutie, onmogelijk in staat is om hersenactiviteit in de STN te meten.

Hoofdstuk 7 is een wat conceptueel hoofdstuk dat beschrijft hoe cognitieve hersenwetenschappers hebben geprobeerd formele, wiskundige modellen van cognitie te koppelen aan neurale metingen. We beargumenteren eerst waarom het een goed idee is om zulke mathematische modellen van cognitieve processen te gebruiken in plaats van *verbale* theorieën en waarom ze kunnen helpen in de interpretatie van neurale data, zoals bijvoorbeeld fMRI data. Dan beschrijven we een schaal van ‘losse, kwalitatieve links’ tussen mathematische cognitieve modellen en neurale data naar meer ‘strakke, kwantitatieve links’. We beargumenteren dat strakkere, meer kwantitatieve links beter zijn dan meer kwalitatieve links, maar waarschuwen dat er wel een aantal belangrijke voorwaarden zijn aan het gebruikte cognitieve model, voordat strakkere links überhaupt mogelijk zijn. Ook beargumenteren we dat in deze links het modelleren van de neurale data vaak een ondergeschoven kindje blijft. Zo bevat de temporele dynamiek van de neurovasculaire response die we meten met fMRI waarschijnlijk veel informatie die momenteel niet wordt gebruikt.

Hoofdstuk 8 is een empirische fMRI-studie, waarin proefpersonen een taakje moesten doen dat een model vormt voor perceptuele beslissingen. Concreet kregen de proefpersonen een “wolk” van bewegende witte puntjes te zien en de taak van de proefpersonen was om aan te geven of de wolk naar links of naar rechts beweegt. Dit taakje wordt vaak gebruikt om perceptuele beslissingsprocessen beter te begrijpen en er zijn een aantal manipulaties waarvan we weten dat ze specifieke netwerken in de hersenen beïnvloeden. Zo hoopten we door de beslissingen makkelijker en moeilijker te maken een ‘associatief’ netwerk aan te spreken, door verschillende geldbeloningen voor verschillende antwoorden aan te bieden een ‘limbisch’ netwerk aan te spreken, en door proefpersonen hun antwoord te laten aangeven met hun linker- en rechterwijsvinger hoopten we linker- en rechterdelen van het motorsysteem aan te spreken. Echter, we vonden geen bewijs dat activiteit in de STN wordt beïnvloed door de moeilijkheid van de stimulus of met welke hand proefpersonen een responseknop indrukten. We vonden wel bewijs dat activiteit in de STN correleert met de neiging van proefpersonen om eerder een antwoord te geven dat potentieel meer geld oplevert. Echter, verschillende delen van de STN waren precies even gevoelig voor deze manipulatie. Dit suggereert dat in het domein van perceptuele beslissingen, verschillende delen van de STN geen verschillende functies hebben.

In Hoofdstuk 9 kijk ik nog een keer terug op alle voorgaande hoofdstukken. De empirische studies die beschreven zijn in hoofdstuk 3, 4, en 8 zijn lastig te vereenzelvigen met het driedelige anatomische model van de STN. Nergens vinden we bewijs voor specifiek *drie* subdivisies en als er al subdivisies zijn, moeten deze waarschijnlijk in hoge mate overlappend zijn. Ik beschrijf een aantal invloedrijke papers waar het driedelige model van de STN op is gebaseerd, en constateer dat (a) ook in eerdere literatuur er weinig bewijs is voor het specifieke aantal van drie subdivisies in de STN, (b) dat veel literatuur

over de basale ganglia in z'n geheel wellicht ten onrechte wordt gegeneraliseerd naar de STN in het bijzonder, en (c) dat vrijwel alle data die tot het driedelige model heeft geleid bijzonder voorzichtig geïnterpreteerd zou moeten worden en alleen was zegt over de structuur van subregio's in de STN en niet per se over hun functie. Ik stel een alternatieve interpretatie voor waarin de STN niet een specifiek aantal subdivisies kent, maar een meer *continue, topografische* representatie van de corticale gebieden die naar de STN projecteren bevat. Zo'n interpretatie komt ook overeen met andere neurocomputationele modellen van de basale ganglia die de STN vaak een meer globale en integratieve rol toebedelen. Ik eindig het hoofdstuk met een aantal suggesties voor toekomstig onderzoek en benadruk dat met name functionele MRI in de basale ganglia, en het de STN in het bijzonder, nog zeer in de kinderschoenen staat en dat meer technologisch en methodologisch onderzoek hard nodig is.