Maastricht University

Myelin and networks

Citation for published version (APA):

Drenthen, G. S. (2020). *Myelin and networks: Magnetic resonance imaging in epilepsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint en Universitaire Pers Maastricht.
https://doi.org/10.26481/dis.20200207gd

Document status and date:
Published: 01/01/2020

DOI:
10.26481/dis.20200207gd

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

Summary

The aim of this thesis is to gain more insights into the relevance of myelin and cerebral networks as an underlying neurobiological substrate of epilepsy. For this, dedicated quantitative Magnetic resonance imaging (MRI) techniques were applied to various types of epilepsy and the techniques were advanced with a focus on image acquisition and analysis for the myelin content and cerebral networks.

Epilepsy is one of the most common serious neurological disorders, with a world-wide prevalence of about 6 to 9 per 1000 persons. It is most commonly known for its recurrent epileptic seizures, which are defined as a temporary occurrence of symptoms due to abnormal, excessive or synchronous neuronal activity in the brain. Besides the epileptic seizures, epilepsy is often accompanied by neurocognitive comorbidities. Since the neuronal cell bodies that discharge synchronously during an epileptic seizure reside mainly in the gray matter of the brain, epilepsy was traditionally thought to be mainly a disorder of the gray matter. However, recent research has shown that epilepsy affects the complex interactions of different brain regions connected by via the fiber bundles of the white matter. Therefore, epilepsy is currently regarded as a disorder of the brain network, in which the white matter also plays an important role.

MRI is a powerful tool to non-invasively visualize the anatomy of the brain. Anatomical MR images have been extensively applied to study local brain abnormalities in patients with epilepsy, potentially aiding diagnosis or eventual surgery planning. However, the epileptic brain often has other, more subtle abnormalities which are not visible at radiological inspection of anatomical images obtained by MRI. Therefore, advanced MRI techniques aimed at studying cerebral networks including the white matter are necessary to gain additional insights into epilepsy.

Chapter 1 provides a general introduction on epilepsy, which was traditionally thought to be a disorder of the gray matter, since the neuronal cell bodies that discharge synchronously during an epileptic seizure reside mainly in the gray matter (e.g. the cortex) of the brain. However, recent research has shown that the pathophysiology of epilepsy is not limited to the gray matter, but rather affects the complex interactions of different brain regions connected through axon bundles in the white matter. Thereafter, the advanced MRI techniques used to study epilepsy are introduced, covering; multi-echo T2 relaxometry to estimate the myelin-water fraction (MWF) (i.e. myelin content), as well as diffusion, functional and anatomic MRI to study various types of cerebral networks.

In **chapter 2** the involvement of the myelin sheath in epilepsy is studied by reviewing the current literature. Abnormal myelination or demyelination is related to epilepsy in preclinical animal models as well as in human tissue. However, the currently available literature does not provide a complete view into the nature of myelin abnormalities in epilepsy. Therefore, future myelin imaging studies are prompted to provide new avenues for understanding the underling mechanisms in epilepsy, seizures and the interaction with the vulnerable and maturing brain during childhood.

In **chapter 3** an alternative analysis method to quantify the myelin content is proposed. We have applied the Orthogonal Matching Pursuit (OMP) to estimate the myelin content, and compared it to the most commonly applied algorithm, the Non-Negative Least Squares (NNLS) approach. Using numerical simulations and an *in vitro* phantom model it was demonstrated that the OMP is a more accurate method to estimate the MWF compared to the NNLS. Furthermore, *in vivo* results show similar findings between the two analysis methods as the simulations and phantom model, proving that OMP can be a preferred alternative to conventional methods for its accuracy and low computational complexity.

For MWF imaging to become more clinically feasible in patients with a variety of disorders, a rapid whole brain coverage with reproducible results is essential. Therefore, in **chapter 4**, the reproducibility of an accelerated MWF imaging technique was assessed. It was shown that the accelerated images are in excellent agreement with the reference method for MWF imaging. Furthermore, the accelerated MWF estimation with a scan time of 7:30 min was found to be highly reproducible.

The next three chapters set out to explore the involvement of myelin and structural/functional cerebral networks in a sample of children with childhood absence epilepsy (CAE) and healthy age-sex matched controls. CAE is an epilepsy syndrome that is characterized by seizures of brief losses of awareness occurring multiple times per day, in otherwise normally developing school-aged children.

In **chapter 5** the myelin content was estimated using the new acquisition method. This chapter, for the first time, showed a lower myelin-water content in the frontal lobe of children with CAE compared to healthy peers, probably implicating an altered neurodevelopmental aspect in CAE.

Diffusion MRI enables the characterization of the structural brain network in terms of white matter tracts that interconnect distributed gray matter regions throughout the entire brain. In **chapter 6** we investigated the development of myelin-water content of white tracts in healthy controls with ages ranging from 7 up to 32 years in a cross-sectional study. The myelin content was found to increase steadily throughout the whole brain from childhood into adulthood. Furthermore, the difference in myelin content between earlier and later myelinated tracts was lower in children with CAE, indicating that CAE is associated with widespread neurodevelopmental myelin differences.

Besides the macroscopic and microstructural components, cerebral regions are also known to show distinct temporal activity patterns in rest and during specific tasks using functional MRI (fMRI). The topological organization of the complex structural and functional interactions throughout the distributed regions of the brain can be described as a network. Graph theoretical analysis can then be used to calculate certain measures that characterize the brain network. In **chapter 7**, disruptions of the functional network in terms of weaker clustering and longer path lengths were observed in children with CAE compared to healthy controls. Moreover, longer path lengths were related to a worse seizure control and a longer duration of CAE.

In **chapter 8** the concept of the so-called structural covariance network (SCN) was applied to assess the relation between brain measurements and the severity of epilepsy in a sample of adult patients with epilepsy with focal seizures. The SCN is based on the correlations of morphological measures (e.g. thickness of the cortex) at various brain regions between subjects. It relies on the assumption that axonally connected regions have, to some extent, similar inter-subject variations and spatially distributed patterns of morphology. The clustering of the SCN was found to be associated with the severity of epilepsy in terms of more seizures, younger age at onset, and lower cognitive performance.

Chapter 9 provides a general discussion, here the findings of this thesis are discussed and integrated in a broader context and it provides directions for future research.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in de rol van myeline en hersennetwerken in epilepsie en de bijbehorende cognitieve bijwerkingen. Hiervoor is gebruik gemaakt van speciale kwantitatieve magnetic resonance imaging (MRI) beeldtechnieken, gericht op de myeline-inhoud en cerebrale netwerken.

Epilepsie is een van de meest voorkomende ernstige neurologische aandoeningen, wereldwijd hebben ongeveer 6 tot 9 per 1000 personen epilepsie. Deze aandoening is vooral bekend om de terugkerende epileptische aanvallen, die worden gedefinieerd als een tijdelijk optreden van symptomen als gevolg van abnormale, overmatige of synchrone neuronale activiteit in de hersenen. Naast de epileptische aanvallen gaat epilepsie vaak gepaard met cognitieve bijwerkingen. De neuronale cellen die tijdens een epileptische aanval overmatige en synchrone activiteit bevinden zich voornamelijk in de grijze stof. Daarom werd lange tijd gedacht dat epilepsie een ziekte van de grijze stof was. Echter, recenter onderzoek heeft aangetoond dat voor epilepsie de interacties tussen de door witte stof vezels verbonden hersengebieden belangrijk zijn. Daarom wordt epilepsie tegenwoordig gezien als een ziekte waarbij het netwerk van de hersenen is gewijzigd, en mogelijk zelfs aangetast, waarvoor de witte stof een belangrijke rol heeft.

MRI is een krachtige techniek waarmee de structuur van de hersenen in beeld kan worden gebracht op niet-invasieve wijze. Anatomische MRI-afbeeldingen worden uitgebreid gebruikt om hersenafwijkingen bij patiënten met epilepsie op te sporen, hetgeen kan mogelijk helpen bij de diagnose of bij de voorbereiding van een eventuele hersenoperatie. Daarnaast heeft het epileptische brein vaak andere, subtielere afwijkingen die niet zichtbaar zijn bij de radiologische inspectie van anatomische beelden. Daarom zijn geavanceerde MRI-technieken nodig om nieuwe inzichten te verkrijgen in epilepsie.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over epilepsie. Epilepsie werd lange tijd beschouwd als een aandoening van louter de grijze stof, omdat de neuronale cellen die synchroon ontladen tijdens een epileptische aanval zich voornamelijk in de grijze stof (de cortex) van de hersenen bevinden. Recent onderzoek heeft echter aangetoond dat de epilepsie zich niet beperkt tot de grijze massa, maar dat het door middel van complexe interacties van verschillende hersengebieden verbonden door axonbundels in de witte stof beïnvloedt. Vervolgens worden de geavanceerde MRI-technieken geïntroduceerd die zijn gebruikt om epilepsie in dit proefschrift te bestuderen, waaronder; multi-echo T2 relaxometrie om de myeline-water fractie (MWF) te bepalen (d.w.z. myeline-gehalte), evenals diffusie, functionele en anatomische MRI om de cerebrale netwerken te bestuderen.

Hoofdstuk 2 bestaat uit een overzicht van de bestaande literatuur over de relatie tussen de myelineschede en epilepsie. Abnormale myelinisatie of demyelinisatie is gerelateerd aan epilepsie in preklinische onderzoek (diermodellen) en in menselijk weefsel. Echter, de beschikbare literatuur geeft een onvolledig beeld van de aard van myeline-afwijkingen bij epilepsie, en daarom zijn onderzoeken met myeline-beeldvormingstechnieken nodig om meer inzicht te krijgen in epilepsie en epileptische aanvallen.

Hoofdstuk 3 gaat over de kwantificatie van het myeline-gehalte in de hersenen. Heir wordt een nieuwe data analysemethode voorgesteld om het myeline-gehalte te kwantificeren. De Orthogonal Matching Pursuit (OMP) is toegepast om het myeline-gehalte te bepalen, en de OMP is vergeleken met het meest toegepaste algoritme, de Non-Negative Least Squares (NNLS) methode. Met behulp van numerieke simulaties en een in vitro fantoommodel is aangetoond dat de OMP een meer accurate methode is voor de MWF-bepaling dan de NNLS. Bovendien laten de resultaten van metingen bij proefpersonen overeenstemmende bevindingen zien vergeleken met de simulaties en het fantoommodel. Hieruit blijkt dat OMP een goed alternatief kan zijn ten opzichte van de conventionele methoden.

Om MWF-beeldvorming beter klinisch toepasbaar te maken in verschillende patiënten en aandoeningen, zijn een snelle acquisitie van de gehele hersenen én reproduceerbare resultaten essentieel. Daarom is in **hoofdstuk 4** de reproduceerbaarheid van een versnelde MWF-beeldvormingstechniek onderzocht. Hier wordt aangetoond dat de versnelde techniek uitstekend overeenkomt met de referentiemethode voor MWF-beeldvorming. Bovendien blijkt de versnelde MWF-bepaling, met een scantijd van 7:30 min, zeer goed reproduceerbaar te zijn.

De volgende drie hoofdstukken hebben betrekking op myeline en structurele/functionele cerebrale netwerken bij kinderen met absence epilepsie (AE) en gezonde controle kinderen. AE is een epilepsiesyndroom dat wordt gekenmerkt door aanvallen met kort bewustzijnsverlies die verschillende keren per dag optreden.

In **hoofdstuk 5** is de MWF geschat met behulp van de nieuwe acquisitiemethode. In dit hoofdstuk is voor het eerst een lager myeline gehalte gevonden in de frontale kwab bij kinderen met AE.

Met behulp van diffusie-MRI kan het structurele hersennetwerk in beeld worden gebracht. Dit netwerk bestaat uit vele verbindingen (witte stof) die de neurale cellen (grijze stof) verbinden. In **hoofdstuk 6** hebben we de rijping van het myeline gehalte van verschillende witte stof verbindingen onderzocht. Het myeline-gehalte blijkt gestaag toe te nemen vanaf de kindertijd tot volwassenheid. Bovendien waren er bij kinderen met AE verschillen in de myeline gehaltes van verbindingen die vroeg en laat ontwikkelen. Dit geeft aan dat AE naast lokale afwijkingen, ook wordt gekarakteriseerd door wijdverspreide myelineverschillen.

Voorgaande resultaten beperken zich tot de structurele componenten van het brein, echter is het daarnaast ook bekend dat hersengebieden bepaalde activiteitspatronen vertonen in rust en tijdens specifieke taken. Met behulp van functionele MRI (fMRI) kan de organisatie van de complexe functionele interacties in de verschillende hersengebieden worden beschreven als een netwerk. Vervolgens kunnen relevante eigenschappen van het netwerk bepaald worden met behulp van netwerkanalyses. In **hoofdstuk 7** zijn verstoringen van het functionele netwerk waargenomen bij kinderen met AE in vergelijking met gezonde controles. Deze verstoringen uitten zich in een zwakkere clustering en langere paden van het

functionele netwerk. De langere paden in het netwerk blijken verder gerelateerd aan een slechtere controle van de aanvallen en een langere duur van AE.

In **hoofdstuk 8** wordt het zogenaamde Structural Covariance Network (SCN) gebruikt om de relatie tussen hersenstructuur en de ernst van epilepsie te beoordelen in volwassen patiënten met focale epilepsie. De SCN is gebaseerd op de correlaties tussen proefpersonen van morfologische metingen (bijv. de dikte van de cortex) in verschillende hersengebieden. Deze methode verondersteld dat verbonden regio's tot op een zekere hoogte vergelijkbare morfologische patronen hebben. De clustering van de SCN blijkt geassocieerd te zijn met hogere aanvalsfrequentie, lagere cognitieve prestaties en het krijgen van epilepsie op een jongere leeftijd.

Hoofdstuk 9 geeft een algemene discussie, hier worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en in een bredere context geplaatst.