

Functional and structural brain markers of Alzheimer's disease : clinical studies using EEG and VBM

Citation for published version (APA):

van Deursen, J. A. (2009). *Functional and structural brain markers of Alzheimer's disease : clinical studies using EEG and VBM*. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20090409jd>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090409jd](https://doi.org/10.26481/dis.20090409jd)

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.

Summary

Alzheimer's Disease (AD) is the most common form of dementia and is characterized by progressive cognitive impairment and neuropsychiatric problems. At present there are no causal treatments that affect the pathological processes in AD. In search for a causal treatment there is a need for biological markers in order to gain more insight in the cognitive, neuropathologic, morphologic and neurophysiological changes in AD.

In the first part of the thesis the psychometric properties of measures obtained mainly from the electroencephalogram (EEG) were evaluated as candidate biomarkers to assist diagnosis and potentially as biomarkers to monitor disease progression, either as such or after interventions, of mild cognitive impairment (MCI) and AD.

The second part of the thesis examined the neural correlate of behavioral disorders in AD using voxel-based morphometry (VBM).

For all the studies in this thesis, a total of 44 AD patients, 20 MCI patients and 20 healthy controls subjects were included. Eight AD patients participated in both the EEG and VBM studies.

In **chapter 2** the available literature focusing on biological markers for the diagnosis and follow-up of AD is reviewed. The aim was to compare EEG with other biological markers in order to determine the value of EEG measures as candidate biomarkers in AD. The value of EEG measures was compared to cognitive markers, biochemical markers and markers derived from anatomical- and functional neuroimaging data. Moreover, the reliability, sensitivity and specificity of these markers was assessed. The conclusion of this review was that EEG measures can yield valuable candidate marker for the follow-up and evaluation of therapeutic interventions in AD. The review further discussed that with regard to new EEG paradigms there is little knowledge on their sensitivity, specificity and reliability.

In chapters 3 through 6 inclusive, experimental data on a variety of electrophysiological measures, cognitive performance measures and behavioural measures are compared between samples of patients with AD, MCI and Healthy Control subjects. The groups consisted of fifteen patients diagnosed as probable AD (11 male, 4 female) with a mean age (SD) of 75.2 (6.9) and a mean (SD) MMSE score of 20.8 (2.7, range 17-26), twenty MCI patients (12 male, 8 female) with a mean (SD) age of 70.6 (7.2) and a mean (SD) MMSE of 26.3 (1.6, range 23-29) and twenty healthy control subjects (12 male, 8 female) with a mean (SD) age of 69.5 (6.1) and a mean (SD) MMSE of 29.3 (0.8, range 28-30) completed the study. All participants were tested on all paradigms described in chapters 3 through 6, in two assessment sessions. To evaluate test-retest reliability (TRR), subjects underwent a similar second assessment one

week after the first. The NART and the MMSE were assessed only in the first session.

In **chapter 3**, high frequency (30-70Hz) gamma band oscillations in the human electro-encephalogram (EEG) were compared between AD patients, subjects fulfilling the MCI criteria and healthy control subjects. Gamma band oscillations are thought to reflect perceptual binding, an important step in the processing of sensory information. Gamma band power (GBP) was measured in four conditions; resting state, music listening, story listening and visual stimulation.

The overall TRR was high. Elevated GBP was observed in AD when compared to MCI and control subjects in all conditions. The results suggest that elevated GBP is a reproducible and sensitive measure for cognitive dysfunction in AD in comparison with MCI and controls.

In **chapter 4**, the 40-Hz steady state response (SSR), which reflects early sensory processing and can be measured with electroencephalography (EEG), was assessed. Auditory click trains at a frequency of 40-Hz evoked the 40-Hz SSR. The results showed a high TRR and a significant increase of 40-Hz SSR power in the AD group compared to MCI and controls.

The findings suggest that 40-Hz SSR might be an interesting candidate marker of disease progression.

In **chapter 5**, neurophysiological markers of decreased speed of information processing in AD and MCI were studied. Recent studies suggested that response speed (RS) measures can be more sensitive indicators of change in AD clinical trials when comparing to the standard instrument, ADAS-Cog. Insight into the potential neurophysiological underpinnings of slowed RS can be provided by measuring the associated event-related potentials (ERP). Response speed was measured during a simple reaction time (SRT) task and a choice reaction time task (CRT). An oddball paradigm and a contingent negative variation (CNV) paradigm were used to elicit ERP's. The SRT and CRT discriminated the patient groups significantly. The P300 amplitude and latency also discriminated the groups and showed a significant correlation with response speed. The CNV amplitude did not reveal a significant difference between groups and also showed a low TRR. The TRR of the SRT, CRT and P300 amplitude and latency in general was moderate to high. The current study suggests that response speed measures on a behavioural and neurophysiological level deserve attention as possible markers in the diagnosis and follow-up of AD.

In **chapter 6** the EEG paradigms that were studied in the previous chapters were compared head-to head in order to determine which para-

digm is most sensitive, specific and reliable in discriminating between AD, MCI and healthy controls. At present it is unclear to what extent EEG measures can be used to identify AD and to monitor its progression. The aim of the present study was to determine which of the EEG paradigms are the most sensitive, specific and reliable when it comes to discriminating between patients with AD or MCI and healthy controls. The EEG paradigms assessed as described in the 3 preceding chapters were in brief: gamma-band power during resting state, music listening, story listening and visual stimulation. During resting state, delta, theta, alpha and beta power were also analysed. The ERP's that were studied were: 40-Hz steady-state responses, the P300 and contingent negative variation. In addition to the EEG, a simple and a choice reaction time task as well as the ADAS-cog were assessed. The results show that the response speed tasks and the ADAS-cog were most accurate and reliable in discriminating patients with AD from MCI and healthy controls. Of the EEG paradigms studied, the P300, gamma-band power during music listening, and delta power during resting state were most accurate and reliable in discriminating between patient groups. Based on the present findings we can conclude that the EEG measures studied, provide no additional value to diagnostic information. However, in the follow-up of disease progression and treatment intervention several EEG paradigms are promising as candidate biomarkers.

Thirty-seven AD patients participated in the studies described in chapters 7 and 8 and were characterized by a mean (SD) age of 72.6 (9.1); a mean (SD) MMSE score of 20.4 (4.1); and a mean (SD) GDS score of 3.5 (0.9).

In *chapter 7* the association was studied between neuropsychiatric syndromes and cortical volume changes in AD. Neuropsychiatric symptoms are a common feature of Alzheimer's disease and have a negative effect on the quality of life of the patients and their caregivers. The pathogenesis or neural basis of neuropsychiatric symptoms in AD has not yet been clarified however. Studies using neuroimaging of neuropsychiatric disorders in AD have shown a large variability in the brain areas associated with individual symptoms. The accumulating evidence that neuropsychiatric symptoms rarely occur in isolation, but more often in syndromes, points to a common pathogenesis. The aim of the present study was to investigate the association between neuropsychiatric syndromes and cortical volume differences, using voxel-based morphometry (VBM). The neuropsychiatric inventory (NPI) was used to assess the presence and severity of symptoms, which were grouped in four syndromes, viz.: hyperactivity, psychosis, affective disorders and apathy. The results show that hyperactivity was associated with decreased gray matter (GM) densities in the bilateral parahippocampal cortex; in the

left middle temporal gyrus; in the bilateral medial frontal gyrus; and in the anterior cingulate cortex. Psychosis was associated with decreased GM densities in the left medial frontal gyrus; in the right anterior cingulate; in the right caudate nucleus; and in the left middle temporal gyrus. The present study was the first to investigate the volumetric correlates of neuropsychiatric syndromes in AD. Future studies should be able to point out whether neuroimaging of the neuropsychiatric syndromes in AD provides more consistent results than can be obtained by focusing on individual symptoms.

In **chapter 8**, the association was studied between apathy and cortical volume changes in Alzheimer's disease (AD). Apathy is among the most prevalent and severe neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD). The pathogenesis of apathy, and in particular of its sub-dimensions, has not yet been clarified. The aim of the present study was to investigate structural neuroimaging correlates of apathy while taking the following sub-dimensions into account: emotional blunting, lack of initiative and lack of interest. Gray matter (GM) volumes were determined by using voxel-based morphometry. Apathy was assessed in 37 AD patients with the help of the Neuropsychiatric Inventory, the Apathy Evaluation Scale (AES) and the Apathy Inventory. The results showed that one sub-dimension of apathy, i.e. emotional blunting was associated with decreased GM densities in the anterior cingulate cortex; in the left caudate nucleus; in the left superior temporal gyrus; in the right middle temporal gyrus; in the right insula; and in the left lingual gyrus. Furthermore, apathy as defined by the AES was related to decreased GM densities in the left superior frontal gyrus. These data support the idea that several brain areas, including the prefrontal sub-cortical areas, are involved in the pathogenesis of apathy and stress the role of neuronal circuits in mediating the different aspects of apathy and in particular the emotional sub-dimensions. Further neuroimaging studies are needed to confirm and validate the hypothesis that specific neuroanatomical correlates support the presence of the sub-dimensions of apathy and to determine its specificity across neuropsychiatric diseases.

In **chapter 9** the most important findings of this thesis are discussed in a broader perspective of objective measures that assess functional and structural changes in Alzheimer's disease. The methodological aspects of this thesis are considered. From this chapter it becomes clear that future research should aim to fill the gap between behavioral, functional, structural and neurochemical changes of Alzheimer's disease in order to better understand and measure its pathological features.

Samenvatting

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie. De ZvA wordt gekenmerkt door progressieve achteruitgang van cognitieve functies en de aanwezigheid van neuropsychiatrische problemen. Op dit moment zijn er geen therapieën beschikbaar die de pathologische oorzaak van de ZvA beïnvloeden. Het gebrek aan effectieve therapeutische interventies vraagt om goede biologische markers (biomarkers) voor het meten van veranderingen in de cognitie, neuropathologie, morfologie en neurofysiologie die gepaard gaan met de aanwezigheid en progressie van de ZvA.

In het eerste deel van deze thesis worden verschillende parameters van het elektro-encefalogram (EEG) geëvalueerd als potentiële nieuwe biomarker voor het stellen van de diagnose, het monitoren van het ziektebeloop, en het vervolgen van de effecten van therapeutische interventies.

Het tweede deel van dit proefschrift onderzoekt het neuro-anatomische correlaat van gedragsproblemen in de ZvA.

Aan de onderzoeken van dit proefschrift participeerden een totaal van 44 Alzheimer patiënten, 20 patiënten met milde cognitieve klachten (MCI) en 20 gezonde proefpersonen.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de beschikbare literatuur die betrekking heeft op de verschillende biomarkers voor de diagnose en het volgen van het ziektebeloop van de ZvA. Het doel was om EEG maten te vergelijken met andere biomarkers, om op deze manier meer inzicht te kunnen geven in de aanvullende waarde van EEG als biomarker voor de ZvA. De waarde van verschillende EEG parameters als biomarker werd vergeleken met cognitieve markers, biochemische markers, en markers verkregen uit functionele en structurele beeldvormende technieken. De sensitiviteit, specificiteit en betrouwbaarheid van de bovengenoemde meetinstrumenten werden met elkaar vergeleken. De conclusie van dit literatuuronderzoek is dat EEG waardevolle informatie kan bieden wanneer het instrument gebruikt wordt om het ziektebeloop van ZvA te volgen of wanneer het gebruikt wordt om het effect van therapeutische interventies te evalueren. Daarnaast werd het gebrek aan informatie over de sensitiviteit, specificiteit en betrouwbaarheid van EEG parameters ter discussie gesteld.

In hoofdstuk 3 tot en met 6 werden de experimenteel verkregen gegevens over een aantal elektrofysiologische meetinstrumenten, cognitieve meetinstrumenten en gedragsmaten vergeleken tussen patiënten met de ZvA, patiënten met MCI en gezonde ouderen. De groep met 15 Alzheimer patiënten (11 mannen, 4 vrouwen) hadden een gemiddelde leeftijd van 75.2 (SD 6.9) en een gemiddelde Mini Mental State Examination (MMSE) score van 20.8 (SD 2.7, 17-26). De groep met 20 MCI patiënten (12 mannen, 8 vrouwen) had een gemiddelde leeftijd van

70.6 (SD 7.2) en een gemiddelde MMSE score van 26.3 (SD 1.6, 23-29). De groep met 20 gezonde proefpersonen (12 mannen, 8 vrouwen) had een gemiddelde leeftijd van 69.5 (SD 6.1) en een gemiddelde MMSE score van 29.3 (SD 0.8, 28-30). Alle deelnemers ondergingen de onderzoeksprocedures zoals beschreven in hoofdstuk 3 tot en met 6. Om de test-hertest betrouwbaarheid (TRR) van de onderzoeksvariabelen te bepalen ondergingen alle deelnemers een tweede identieke testsessie een week na de eerste testsessie.

In **hoofdstuk 3** werden verschillen in het gamma band EEG onderzocht tussen patiënten met ZvA, MCI patiënten en gezonde ouderen. De gamma band is de hoogste EEG frequentie (30-100Hz), waarvan verondersteld wordt dat deze een belangrijke rol speelt in perceptie en het verwerken van sensorische informatie. De gamma band power werd gemeten in vier testcondities: rust, muziek luisteren, luisteren naar een verhaal en visuele stimulatie met abstracte beelden. In zijn algemeenheid toonde het EEG signaal een hoge TRR. In alle testcondities was de power van het gamma band signaal hoger in patiënten met ZvA ten opzichte van patiënten met MCI en gezonde proefpersonen. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat gamma band EEG een reproduceerbare en gevoelige methode is om Alzheimer patiënten te onderscheiden van MCI patiënten en gezonde ouderen.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van onderzoek naar de 40-Hz steady-state response (SSR). De 40-Hz SSR reflecteert vroege componenten van sensorische informatieverwerking en kan gemeten worden met EEG. In dit experiment werd de 40-Hz SSR geïnduceerd met behulp van auditieve stimuli op met een frequentie van 40 Hz. De resultaten tonen een hoge TRR van het 40-Hz signaal aan. De 40-Hz SSR is significant hoger in de ZvA groep vergeleken met de MCI groep en de controle groep. De bevindingen van dit experiment laten zien dat de 40-Hz SSR een interessante biomarker zou kunnen zijn om het ziektebeloop van de ZvA te monitoren.

In **hoofdstuk 5** werden de neurofysiologische correlaten van vertraagde snelheid van informatieverwerking in de ZvA en MCI onderzocht. Recent onderzoek toonde aan dat reactiesnelheid (RS) een gevoeliger indicator van verandering in het ziekteproces van de ZvA kan zijn dan het standaard meetinstrument, de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog). Event related potentials (ERP's) kunnen inzicht geven in de neurofysiologische processen die betrokken zijn bij RS. In dit experiment werd RS gemeten met behulp van een simpele reactiesnelheidstaak (SRT) en een keuze reactiesnelheidstaak (CRT). Een stimulus classificatie paradigma en een contingent negatieve variantie (CNV) paradigma werden gebruikt om de ERP's te induceren. De reactietijden gemeten met de SRT en CRT maakten een significant onderscheid

tussen de patiëntengroepen. De amplitude en latentie van P300 toonden significante verschillen tussen de groepen en een significante samenhang met de reactiesnelheid. De amplitude van CNV toonde geen significante groepsverschillen en een lage TRR. De SRT, CRT en P300 amplitude en latentie toonde een gemiddelde tot hoge TRR. De resultaten van dit experiment suggereren dat parameters van reactiesnelheid gemeten op zowel gedragsniveau als neurofysiologisch niveau meer aandacht verdienen als potentiële biomarker voor het vaststellen en vervolgen van de ziekte van Alzheimer.

In **hoofdstuk 6** werden de verschillende EEG paradigma's die beschreven werden in de voorgaande hoofdstukken met elkaar vergeleken. Op dit moment is het onduidelijk in welke mate EEG paradigma's een bijdrage kunnen leveren als meetinstrument om het ziekte beloop te monitoren. Het doel van dit onderzoek was te bepalen welke van de beschreven paradigma's het meest sensitief, specifiek en betrouwbaar zijn in het maken van een onderscheid tussen ZvA patiënten, MCI patiënten en gezonde ouderen. De EEG paradigma's die in de voorgaande hoofdstukken werden onderzocht waren: gamma band power tijdens rust, muziek luisteren, verhaal luisteren, en visuele stimulatie. De EEG data die werden verzameld tijdens rust werden ook geanalyseerd voor verschillen in de delta band (1-4 Hz), theta band (4-8 Hz), alfa band (8-13 Hz) en beta band (13-30 Hz). De onderzochte ERP's waren 40-Hz SSR, P300 en CNV. Aanvullend op de EEG parameters werden ook de SRT, CRT en ADAS-cog onderzocht. De resultaten tonen aan dat de reactiesnelheidstaken en de ADAS-cog het meest accuraat en betrouwbaar zijn in het discrimineren tussen patiënten met ZvA en MCI en gezonde controle personen. Van de EEG parameters waren de P300, gamma band tijdens muziek luisteren en delta band tijdens rust het meest sensitief, specifiek en betrouwbaar in het discrimineren tussen ZvA, MCI en gezonde ouderen. Gebaseerd op de bevindingen in dit hoofdstuk en de voorgaande hoofdstukken kan geconcludeerd worden dat EEG geen aanvullende waarde heeft in de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer. Daarnaast toont dit onderzoek aan dat EEG een biomarker is die mogelijk kan bijdragen aan het monitoren van het ziekte beloop en van waarde kan zijn in het meten van therapeutische effecten in de ziekte van Alzheimer.

Aan de onderzoeken die beschreven worden in hoofdstuk 7 en 8 participeerden 37 patiënten met de ziekte van Alzheimer. Deze patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 72.6 (SD 9.1) een gemiddelde MMSE score van 20.4 (SD 4.1) en een gemiddelde Global Deterioration Scale (GDS) van 3.5 (SD 0.9).

In **hoofdstuk 7** werd de associatie tussen neuropsychiatrische stoornissen en corticale hersenvolumen onderzocht in de ZvA. Neuropsychiatrische

stoornissen zijn een veel voorkomende complicatie van de ZvA. Deze stoornissen hebben een ernstige negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patiënten, hun familie en verzorgers. De pathogenese van neuropsychiatrische stoornissen in ZvA is echter nog niet duidelijk. Beeldvormende onderzoeken hebben een verbinding gelegd tussen veranderingen in verschillende hersengebieden en de aanwezigheid van individuele neuropsychiatrische symptomen. Recente onderzoeken wijzen erop dat neuropsychiatrische stoornissen zelden solitair voorkomen maar juist vaak in clusters van symptomen, de zogenaamde syndromen. De samenhang van symptomen in syndromen wijst op een overeenkomstige pathogenese. Het doel van dit onderzoek was de samenhang tussen de aanwezigheid en de ernst van neuropsychiatrische syndromen en veranderingen van het corticale hersenvolume te onderzoeken met behulp van voxel-based morphometry (VBM). De Neuropsychiatric Inventory (NPI) werd gebruikt om de aanwezigheid en de ernst van neuropsychiatrische symptomen te meten. Deze symptomen werden geclusterd in de volgende vier syndromen: hyperactiviteit, psychose, affectieve stoornissen en apathie. De resultaten tonen een associatie tussen hyperactiviteit en een verminderd grijze stof volume in de bilaterale parahippocampale cortex, de linker mediale gyrus temporalis, de linker mediale gyrus frontalis en de anterior cingulate cortex. Het syndroom psychose is geassocieerd met een verminderd grijze stof volume in de linker mediale gyrus frontalis, de linker gyrus temporalis, de rechter anterior cingulate cortex en de rechter nucleus caudatus. Dit onderzoek was het eerste dat het volumetrisch correlaat van neuropsychiatrische syndromen in de ZvA onderzocht. Toekomstige beeldvormende onderzoeken zouden moeten kunnen uitsluiten of het onderzoeken van neuropsychiatrische syndromen meer consistente resultaten oplevert dan het gebruik van individuele neuropsychiatrische symptomen.

In **hoofdstuk 8** werd de associatie tussen apathie en corticale hersenvolume veranderingen onderzocht in de ZvA. Apathie is een van de meest voorkomende en meest ernstige neuropsychiatrische complicatie van de ZvA. De pathogenese van apathie en de sub-domeinen van apathie is tot op heden onbekend. Het doel van dit onderzoek was meer inzicht te verkrijgen in het neurale correlaat van apathie en de volgende specifieke sub-domeinen: emotionele afvlakking, gebrek aan initiatiefname en gebrek aan interesse. Veranderingen van grijze stof volumens werden gemeten met behulp van VBM. De aanwezigheid en de ernst van apathie werd gemeten met de volgende meetinstrumenten: Neuropsychiatric Inventory (NPI), Apathie Evaluation Scale (AES) en de Apathie Inventory (AI). De resultaten tonen dat emotionele afvlakking geassocieerd is met een verminderd grijze stof volume in de anterior

cingulate cortex, linker nucleus caudatus, linker gyrus temporalis superior, de rechter mediale gyrus temporalis, de linker insula en de linker gyrus lingualis. Daarnaast was de ernst van apathie gemeten met de AES geassocieerd met een verminderd grijze stof volume in de linker gyrus frontalis superior. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat verschillende hersengebieden die ook subcorticale prefrontaal gebieden omvatten, betrokken zijn in de pathogenese van apathie. De huidige bevindingen bevestigen de rol van neurale circuits in de verschillende aspecten van apathie en meer specifiek in de emotionele sub-domeinen. Toekomstig onderzoek zou de rol van specifieke neurale circuits in het ontstaan van apathie moeten bevestigen en valideren.

In **hoofdstuk 9** werden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift ter discussie gesteld en in een breder perspectief geplaatst. Daarnaast werden verschillende methodologische aspecten in overweging genomen. Deze discussie wijst op het belang van toekomstig multidimensioneel onderzoek. Een multidimensionele benadering zou het gat tussen verschillende onderzoeksdomeinen binnen de ziekte van Alzheimer moeten overbruggen om deze ziekte beter te leren begrijpen en meten.

