

# Connecting the dots : functional networks and cognition in chronic epilepsy

## Citation for published version (APA):

Vlooswijk, M. C. G. (2011). *Connecting the dots : functional networks and cognition in chronic epilepsy*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## 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:

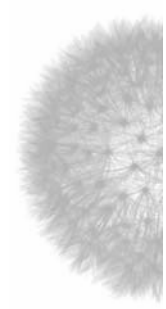
[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

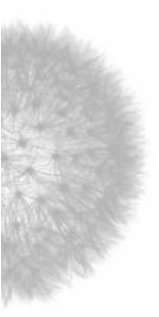
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



## Summary





## Summary

The cognitive comorbidity often encountered in patients with localization-related epilepsy has long been studied by focusing on clinical factors that could underlie its development. Yet, an explanatory model for the cognitive problems could not be derived from such studies. The need for researchers and clinicians to understand the cerebral processes responsible for the development of cognitive problems in these patients, was the basis for the research project described in this thesis. The possibilities to study cognitive dysfunction in cryptogenic localization-related epilepsy with functional MRI (fMRI) and MR volumetry were explored extensively.

In **chapter 2** results of previous fMRI studies in relation with cognitive functioning in patients with epilepsy are presented and interpreted. It is extremely difficult to compare individual fMRI studies because they differ on a variety of important aspects, such as the included patient population, the applied cognitive paradigms, and the fMRI data analysis techniques. The results of most studies though can be summarized in two possible processes: (1) there is a decreased activation in those regions normally activated in healthy controls, which is associated with cognitive dysfunction, or (2) there is a shift of activation from the normally activated regions to other cerebral regions. This shift of activation is usually considered as a dysfunctional process, i.e. associated with cognitive impairment.

Given that (1) those studies focusing on functional activation patterns could not identify one single key cerebral region to be involved in major cognitive processes such as memory and language, and (2) most of these studies describe a shift of activation, it follows that the cerebral processes associated with cognitive dysfunction in epilepsy engage larger cerebral networks rather than isolated cerebral regions.

In the second part of **chapter 2**, currently applied analysis techniques that address network functionality were discussed. These techniques all offer advantages and disadvantages, and the applicability in the investigation of cognitive problems in epilepsy is still being further explored.

In **chapter 3**, the results of the exploratory study are presented. This study was set out to investigate the effects of number of life-time secondarily generalized tonic-clonic seizures, one of the hallmark clinical factors, on cognitive function. fMRI activation patterns were analyzed in a rather global manner, focusing on relative activation levels in prefrontal and frontotemporal areas. This revealed a relative shift of activation from the frontotemporal to prefrontal brain regions in patients with higher number of life-time generalized seizures, as well as lower intelligence scores. The study design, the small number of patients, and the heterogeneity of epilepsy

syndromes demand careful interpretation of these results, and a causal relationship between these three parameters cannot be concluded.

For the subsequent studies a new patient group was investigated, consisting only of patients with a non-symptomatic (cryptogenic) epilepsy.

Our goal in **chapter 4** was to develop a practical, reproducible, and reliable protocol for the determination of hippocampal volumes by manual delineation. Guidelines and recommendations for image acquisition, manual delineation, delineation software, volume calculation and reliability measures were provided. It was demonstrated that the application of this protocol in our patient population resulted in reliable hippocampal volumes. In contrast to current practice, there was no additional value for correction for total intracranial volume. Although manual delineation remains very time-consuming, there is no (semi) automated delineation method that gives comparable reliable results. The protocol developed in **chapter 4** was applied in **chapter 5** to investigate hippocampal volumes in relation with memory assessment and fMRI of memory functions.

Both memory (**chapter 5**), as well as language functions (**chapter 6**), were evidently impaired in the patient group as compared to controls, although in general this group was characterized by milder cognitive impairment when compared to the former study. Activation patterns during fMRI tasks for memory and language processing did not differ significantly between both groups. For memory in particular, hippocampal volumes could not explain the cognitive differences. For both cognitive processes, network functionality was investigated by comparing functional connectivity values, i.e. a measure expressing signal-time course correlation, for a set of predefined regions. These regions were selected based on their activation during the particular fMRI tasks.

In the memory study (**chapter 5**), functional connectivity values did not differ between patients and controls. However, when focusing on the patient group, a correlation between a neuropsychological subtest for transient working memory and strength of functional connectivity within the selected prefrontal network was observed. That is, higher functional connectivity values correlated with better cognitive performance.

For fMRI of language processing (**chapter 6**), similar and even more pronounced results were obtained. Functional connectivity values in the prefrontal and frontotemporal regions were lower in the patient group as compared to controls. Functional connectivity values, especially within the prefrontal network, also correlated with language function. This effect increased when concentrating on those patients with worst performance on the neuropsychological language tests.

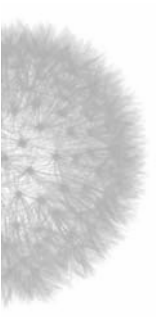
In contrast to the approach in **chapters 5 and 6** to study predefined functional networks including the regions recognized to participate in specific cognitive functions, graph theoretical network analysis offers the opportunity to investigate the topology of the whole-brain network. Characteristics of a so-called ‘small-world’ network - which is acknowledged to be a highly efficient network organization for all kinds of networks, including cerebral networks – include a high amount of clustering in combination with long-distance connections which enable efficient information transfer throughout the whole network. In **chapter 7**, graph theoretical network parameters were calculated for patients and controls, and correlated with a measure for intellectual decline. Chronic epilepsy interfered with normal small-world characteristics as were observed in healthy controls, with patients displaying both less clustering (a measure for segregation) and a lower path length (a measure for integration). It could be demonstrated that the severity of intellectual decline was associated with more disturbed local segregation. Although patients’ networks still fulfill the criteria for a small-world network, a deviation towards more random networks, especially in those with more pronounced intellectual decline, was observed.

In **chapter 8** the implications and applicability of the main findings of this thesis were discussed, as well as the possibilities for future research.





## Samenvatting







## Samenvatting

Onderzoek naar cognitieve comorbiditeit bij patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie is lang gericht geweest op de klinische factoren die hieraan ten grondslag zouden kunnen liggen. Dit heeft echter niet geleid tot een verklarend model voor die cognitieve problemen. De behoefte van onderzoekers en klinici om de cerebrale processen te begrijpen die betrokken zijn bij cognitieve problemen vormde de basis voor het onderzoeksproject dat heeft geleid tot dit proefschrift. De mogelijkheden om cognitieve dysfunctie in cryptogene lokalisatiegebonden epilepsie te onderzoeken middels functionele MRI (fMRI) en MR volumetrie werden uitgebreid onderzocht.

In **hoofdstuk 2** werden de resultaten gepresenteerd en geïnterpreteerd van voorgaande fMRI studies die zich richtten op cognitief functioneren bij mensen met epilepsie. Het is buitengewoon moeilijk om afzonderlijke fMRI studies met elkaar te vergelijken, aangezien ze in vele aspecten van elkaar verschillen, zoals de patiëntenpopulatie, de cognitieve fMRI-testen en de technieken om de fMRI resultaten te analyseren. De resultaten van de meeste studies zijn echter samen te vatten in twee mogelijke processen: (1) er is minder activatie in die gebieden die bij gezonde controlepersonen geactiveerd worden, iets wat geassocieerd is met cognitieve dysfunctie, of (2) er is verschuiving van activatie waarbij andere dan de normaal geactiveerde gebieden actief worden. Deze activatieverschuiving wordt meestal beschouwd als een dysfunctioneel proces, d.w.z. geassocieerd met cognitieve stoornissen.

Op basis van de observaties dat (1) de studies die zich richten op functionele activatiepatronen niet één enkel hersengebied kunnen identificeren dat betrokken is bij de belangrijkste cognitieve processen zoals geheugen en taal, en dat (2) de meeste studies een activatieverschuiving beschrijven, kan worden opgemaakt dat niet de geïsoleerde hersengebieden, maar juist de grotere hersennetwerken betrokken moeten zijn bij die hersenprocessen die geassocieerd zijn met cognitieve stoornissen bij epilepsie.

In het tweede deel van **hoofdstuk 2** werden huidige technieken voor analyse van netwerk functionaliteit besproken. De verschillende technieken hebben alle zo hun voor- en nadelen en de toepasbaarheid in het onderzoek naar cognitieve problemen bij epilepsie wordt momenteel nog nader onderzocht.

In **hoofdstuk 3** werden de resultaten van het pilot onderzoek gepresenteerd. Deze was opgezet om de invloed van het aantal doorgemaakte secundair gegeneraliseerde epileptische aanvallen – een van de belangrijkste klinische factoren – op fMRI activatiepatronen en intelligentie te exploreren. De fMRI data werden geanalyseerd met de nadruk op relatieve activatieniveaus in prefrontale en frontotemporale

gebieden. Hierbij werd een relatieve activatieverschuiving van de frontotemporale naar de prefrontale hersengebieden gezien bij patiënten met een hoog aantal doorgemaakte gegeneraliseerde aanvallen. Deze patiënten hadden ook lagere intelligentiescores. De studie-opzet, het kleine aantal patiënten en de heterogeniteit van epilepsiesyndromen vereisen een voorzichtige interpretatie van deze resultaten en een oorzakelijk verband tussen de drie parameters (aantal aanvallen, fMRI activatiepatroon en intelligentie) werd dan ook niet eenduidig aangetoond.

Voor de navolgende studies werd een nieuwe patiëntengroep onderzocht die uitsluitend bestond uit patiënten met niet-symptomatische (cryptogene) epilepsie.

Het doel van **hoofdstuk 4** was de ontwikkeling van een praktisch, reproduceerbaar en betrouwbaar protocol om het hippocampale volume te bepalen middels manueel intekenen van MRI beelden. Richtlijnen en aanbevelingen voor beeldacquisitie, manueel intekenen, software, volumeberekening en betrouwbaarheidsmaten worden gegeven. Toepassing van dit protocol bleek tot betrouwbare hippocampale volumes te leiden in onze patiëntenpopulatie. In tegenstelling tot de gangbare praktijk was correctie voor totaal intracraanieel volume niet van toegevoegde waarde. Hoewel manueel intekenen tijdrovend blijft, is er tot op heden geen (semi) geautomatiseerde methode die vergelijkbare resultaten geeft. Het protocol dat is beschreven in **hoofdstuk 4** werd toegepast in **hoofdstuk 5** om hippocampale volumes en de relatie met testresultaten voor geheugen en fMRI van geheugenfuncties te bestuderen.

Zowel het geheugen (**hoofdstuk 5**) als taalfuncties (**hoofdstuk 6**) waren duidelijk gestoord in onze patiëntengroep in vergelijking met de controlepersonen. De activatiepatronen tijdens fMRI taken voor geheugen en taal verschilden niet tussen patiënten en controles. Variaties in hippocampale volume konden de geheugenverschillen niet verklaren. Voor zowel geheugen als taal werd de netwerkfunctie bestudeerd door functionele connectiviteitswaarden – een maat voor correlaties van het signaalverloop over de tijd- tussen de groepen te vergelijken binnen een aantal hersengebieden. Deze gebieden waren geselecteerd op basis van hun activatie tijdens de desbetreffende cognitieve fMRI taken.

In de geheugenstudie (**hoofdstuk 5**) verschilden de functionele connectiviteitswaarden niet tussen patiënten en controles. Bij nader onderzoek van de patiëntengroep werd een verband gevonden tussen de neuropsychologische subtesten voor het vluchtige werkgeheugen en de functionele connectiviteitssterkte binnen het geselecteerde prefrontale netwerk. Een hogere functionele connectiviteit was gecorreleerd met een betere cognitieve prestatie.

In de fMRI studie naar taalprocessen (**hoofdstuk 6**) werden vergelijkbare resultaten gezien, maar deze waren nog meer uitgesproken. Functionele connectiviteitswaarden

in de prefrontale en frontotemporale gebieden waren lager in de patiëntengroep dan in de controlegroep. De functionele connectiviteitswaarden, vooral die binnen het prefrontale netwerk, correleerden ook met taalfunctie. Dit effect was het sterkst in die groep patiënten met de slechtste prestaties op de neuropsychologische taaltesten.

In tegenstelling tot de benadering in **hoofdstukken 5 en 6** waarbij vooraf geselecteerde functionele netwerken werden onderzocht, biedt graaftheoretische netwerk analyse' de kans om de opbouw van het gehele breinnetwerk te bestuderen. Karakteristiek voor een zogenaamd 'small-world' netwerk – dat wordt beschouwd als de meest efficiënte netwerkorganisatie voor allerlei netwerken, waaronder ook het brein – is uitgebreide lokale clustering in combinatie met enkele lange-afstandsverbindingen voor snelle informatie-overdracht door het hele netwerk. In **hoofdstuk 7** werden de 'graaftheoretische netwerk' parameters berekend voor patiënten en controles. Deze parameters correleerden met een maat voor intellectuele achteruitgang. Chronische epilepsie interfereert met normale 'small-world' kenmerken zoals die in gezonde controles worden gezien, waarbij patiënten zowel minder clustering (een maat voor segregatie) als een kortere padlengte (een maat voor integratie) vertoonden. De ernst van intellectuele achteruitgang bleek geassocieerd met een gestoorde lokale segregatie. Hoewel de hersennetwerken van patiënten nog steeds voldoen aan de criteria voor een 'small-world' netwerk, wordt een afwijking richting een meer ongestructureerd opbouw van het netwerk gezien, met name bij die patiënten met een meer uitgesproken intellectuele achteruitgang.

In **hoofdstuk 8** worden de betekenis en toepasbaarheid van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken, evenals de mogelijkheden voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.