

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

# Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, [www.reprorecht.nl](http://www.reprorecht.nl)) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, [www.cedar.nl/pro](http://www.cedar.nl/pro)).

*No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.*

[info@boomamsterdam.nl](mailto:info@boomamsterdam.nl)  
[www.boomuitgeversamsterdam.nl](http://www.boomuitgeversamsterdam.nl)



# Het menselijk connectoom: Van lokalisatie naar integratie

► Yael D. Reijmer

■ **Samenvatting** — De hersenen bestaan uit een complex netwerk van verbindingen: de witte stofbanen. Deze verbindingen zorgen voor een goede overdracht van informatie. Dit is essentieel voor allerlei cognitieve functies, zoals geheugen en aandacht. Met geavanceerde beeldvormingstechnieken kunnen we tegenwoordig het hersennetwerk in kaart brengen. Vervolgens kunnen we met wiskundige modellen beschrijven hoe efficiënt informatie tussen gebieden kan worden uitgewisseld. Deze benadering biedt nieuwe mogelijkheden om de relatie tussen neuropathologie en hersenfunctie te bestuderen. Als bepaalde verbindingen zijn beschadigd, wat voor consequenties heeft dat dan voor de samenwerking tussen hersengebieden? Wat betekent een verstoorde samenwerking tussen hersengebieden voor het cognitief functioneren? Met behulp van netwerkanalyse proberen wetenschappers antwoord te geven op deze vragen met als doel aanknopingspunten te vinden voor het verbeteren van de diagnose en behandeling van hersenziektes.

## Inleiding

De relatie tussen neuropathologie en cognitieve disfunctie is niet altijd duidelijk. Het komt regelmatig voor dat patiënten bij de geheugenpolikliniek komen met cognitieve stoornissen, maar zonder zichtbare schade op de MRI-scan. Anderzijds is het niet duidelijk waarom de ene patiënt na een ernstig herseninfarct cognitieve stoornissen ontwikkelt, terwijl de andere patiënt cognitief bijna volledig herstelt. Kortom, het verband tussen hersenletsel en het ontwikkelen van cognitieve stoornissen is voor veel klinici nog altijd moeilijk te begrijpen en te voorspellen. Verschillende factoren, zoals leeftijd en opleiding, spelen hierbij een rol. Daarnaast is het brein een dynamisch systeem waarin sommige gebieden elkaar op afstand kunnen beïnvloeden en andere gebieden tijdelijk bepaalde functies kunnen overnemen. Om deze dynamiek te kunnen begrijpen, is het van belang om te weten hoe de hersengebieden met elkaar in verbinding staan. Recente ontwikkelingen in de neurowetenschappen

maken het nu mogelijk om het netwerk van structurele en functionele verbindingen in het brein in kaart te brengen en met behulp van wiskundige modellen te beschrijven. Door de hersenen als een complex netwerk te beschrijven, ook wel een connectoom genoemd, kunnen we op een nieuwe manier de relatie tussen pathologie en cognitie bestuderen. In de afgelopen jaren is er een flinke stijging te zien in het aantal (klinische) studies dat deze netwerkanalyse toepast. Dit artikel geeft een beknopte beschrijving van deze nieuwe tak van de neurowetenschappen en hoe hij gebruikt kan worden om cognitieve stoornissen beter te begrijpen. Ook wordt bediscussieerd wat netwerktheorie kan toevoegen aan de diagnose en behandeling van patiënten in de dagelijkse praktijk.

### **Van lokalisatie naar integratie**

De termen ‘wiskundeknobbel’ en ‘talenknobbel’ worden nog steeds gebruikt, maar afgezien daarvan is de frenologie een geheel verlaten theorie. Toch zijn we in de neuropsychologie vaak bezig om cognitieve functies toe te schrijven aan afzonderlijke anatomische locaties in de hersenen. Ook in de klinische praktijk wordt er gebruikgemaakt van het lokalisatiemodel. Lokale laesies zijn immers vaak gerelateerd aan specifieke cognitieve stoornissen. Zo wordt degeneratie van de temporaalkwab geassocieerd met geheugenstoornissen en een herseninfarct in de frontaalkwab met problemen in de aandacht en het executief functioneren. Hoewel bepaalde cognitieve functies zoals de motoriek en visuele perceptie inderdaad vrij nauwkeurig gelokaliseerd zijn in het brein, zijn er bij hogere orde cognitieve functies zoals aandacht en executieve functies vaak meerdere hersengebieden betrokken (Menon, 2011). Functionele MRI-studies maken het mogelijk om het netwerk aan hersengebieden dat actief is bij deze hogere orde cognitieve functies, in beeld te brengen. Zo blijkt dat bij een gerichte aandacht- en werkgeheugentaak gebieden in de frontaalschors betrokken zijn, maar ook gebieden in het pariëtale, temporale en occipitale deel van het brein (Fox e.a., 2005). Deze bevindingen geven aan dat deze cognitieve functies voortkomen uit een succesvolle integratie van informatie tussen wijdverspreide hersengebieden. Dit betekent dat verstoring van de neuronale communicatie tussen elk van de gebieden die betrokken zijn bij deze functies, problemen in het functioneren tot gevolg kunnen hebben. Dit inzicht is niet nieuw (Von Monakov e.a., 1914), maar wordt desondanks nog beperkt toegepast in de klinische praktijk. Bij sommige vormen van afasie en apraxie is het bekend dat disconnectie van hersengebieden een belangrijke rol speelt, maar bij ziektes zoals dementie en schizofrenie wordt

minder vaak rekening gehouden met disconnectie als onderliggend mechanisme. Dit komt deels omdat het lange tijd ontbrak aan methoden die het integratievermogen van de hersenen konden kwantificeren.

### De structurele verbindingen van het netwerk

Naast het groeiende aantal MRI-studies die ons meer inzicht geven in het activatiepatroon van de hersenen, zijn er ook steeds meer studies die zich richten op het meten van de structurele verbindingen in de hersenen: de wittestofbanen. Met technieken zoals diffusie gewogen MRI en diffusie tensor imaging (DTI), kunnen we het netwerk van wittestofbanen reconstrueren (Hagmann e.a., 2008). Deze reconstructie is mogelijk omdat diffusie gewogen MRI gevoelig is voor de diffusie van watermoleculen in de hersenen. De richting waarin de watermoleculen zich verplaatsen geeft ons informatie over hoe de wittestofbanen lopen. Met behulp van computersoftware kunnen deze wittestofbanen vervolgens in beeld worden gebracht. Daarnaast wordt DTI gebruikt om de kwaliteit van de wittestofverbindingen te meten. De mate van diffusie van watermoleculen hangt namelijk ook samen met de dichtheid aan axonen en myeline (Concha, 2014). Hoe minder axonen en myeline in de witte stof, hoe meer vrijheid de moleculen hebben om zich te verplaatsen. Dit wordt uitgedrukt in een grotere diffusie, of 'mean diffusivity' (MD). Tegelijkertijd zal bij een verlies aan weefseldichtheid de hoofdrichting van de diffusie afnemen. Dit uit zich in een lagere 'fractional anisotropy' (FA). Deze parameters, MD en FA, worden vaak gebruikt om veranderingen in de microstructuur van de wittestofbanen te kwantificeren. Het grote voordeel van DTI-MRI is dat het gevoelig is voor schade aan de verbindingen van de hersenen op cellulair niveau. Een nadeel is dat DTI-parameters zoals MD en FA niet specifiek zijn voor schade. Factoren die niet gerelateerd zijn aan pathologie, zoals de kromming van vezelbanen, kunnen ook van invloed zijn op de beweging van de watermoleculen (Assaf & Pasternak, 2008). Desondanks heeft een groot aantal studies laten zien dat DTI succesvol is in het detecteren van schade aan de witte stof die niet zichtbaar is op de standaard klinische MRI-scans (Assaf & Pasternak, 2008).

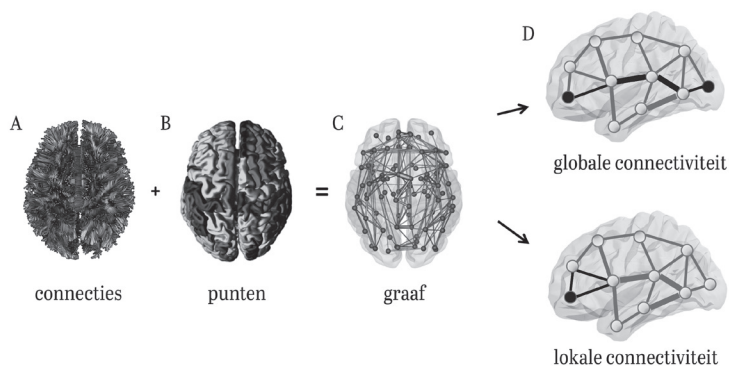
Een belangrijke bevinding is dat DTI-maten samenhangen met het cognitief functioneren van patiënten met onder andere dementie, vasculaire laesies en traumatisch hersenletsel (Van Norden e.a., 2012; Reijmer e.a., 2013a; Wallace e.a., 2018). De samenhang tussen DTI-maten en cognitie is deels onafhankelijk van de hoeveelheid zichtbaar hersenletsel op de scan (zoals verlies aan hersenvolume, wittestofhyperintensiteiten of een herseninfarct) (Van Norden e.a., 2012; Reijmer e.a., 2013a). Dit bete-

kent dat zelfs wittestofschade op microniveau een aanzienlijke invloed op het cognitief functioneren heeft. Dit is misschien ook niet zo vreemd; de hoeveelheid axonen en myeline is belangrijk voor de signaaloverdracht tussen neuronale cellen en bepaalt daarom in hoeverre hersengebieden met elkaar kunnen samenwerken. Geavanceerde DTI-scans zijn echter tot op heden nog geen vast onderdeel van de klinische praktijk. Dat betekent dat klinici momenteel niet alle schade in het brein van patiënten onder ogen krijgen.

### **Kritieke punten in het netwerk**

Het feit dat niet alle schade zichtbaar is op de klinische MRI-scan kan deels verklaren waarom de ene patiënt na een infarct ernstige cognitieve problemen heeft en de andere patiënt bijna volledig herstelt. Daarnaast lijkt ook de locatie van de laesie in de hersenen bij te dragen aan deze discrepantie. Dit kan goed verklaard worden vanuit de netwerktheorie, ook wel grafentheorie genoemd. Deze theorie wordt al jaren gebruikt in de wiskunde (Watts & Strogatz, 1998) en sociologie (Milgram, 1967), maar wordt sinds kort ook toegepast in de neurowetenschappen (Stam, 2014). Grafentheorie gaat ervan uit dat elk netwerk omschreven kan worden als een combinatie van punten (of ‘nodes’) en verbindingen. Samen vormen deze punten en verbindingen een netwerk (of ‘graaf’). Of je het nu hebt over het wegennetwerk (punten zijn steden en verbindingen zijn wegen) of het hersennetwerk (punten zijn hersengebieden en verbindingen zijn wittestofbanen), dezelfde principes zijn van toepassing: de efficiëntie van het netwerk wordt bepaald door de kwaliteit én organisatie van de verbindingen (Rubinov & Sporns, 2010). De organisatie van het netwerk bepaalt namelijk hoeveel informatie via een bepaalde verbinding loopt. In het geval van het wegennetwerk rijdt er veel meer verkeer over een snelweg zoals de A2 dan over de N35. Om die reden heeft een wegversperring op de A2 meer invloed op het verkeer in de wijde omgeving dan een wegversperring op de N35. Eenzelfde hiërarchie geldt voor de punten binnen het netwerk: sommige punten hebben relatief veel verbindingen ten opzichte van andere punten. Dit zijn de knooppunten of zogenaamde ‘hubs’ in het netwerk (Fornito e.a., 2016). Als we het spoornetwerk als voorbeeld nemen vormt station Utrecht Centraal een hub. Een storing op station Utrecht Centraal zorgt voor veel meer vertraagde treinen in het land dan een storing op station Kerkrade. Dezelfde principes lijken op te gaan voor de hersenen: als een lokale laesie zoals een herseninfarct een knooppunt beschadigt, heeft het ernstigere cognitieve problemen tot gevolg dan een herseninfarct op een andere locatie in het brein (Warren e.a., 2014).

In een recent onderzoek hebben wij deze hypothese over de relatie tussen laesielocatie in het netwerk en cognitie onderzocht (Reijmer e.a., 2016). Van 135 patiënten van de geheugenpolikliniek met verschillende gradaties van wittestofpathologie hebben we het hersennetwerk in kaart gebracht. Het netwerk werd gereconstrueerd op basis van de DTI-scans en bestond uit verbindingen tussen zestig vooraf gedefinieerde hersengebieden (zoals in Figuur 1). Vervolgens hebben we de zogenaamde ‘snelwegen’ van het netwerk in kaart gebracht. Een verbinding werd aangemerkt als een snelweg als deze relatief vaak gebruikt wordt om informatie over te brengen tussen hersengebieden. Dit wordt aangegeven door een hoge ‘centraliteit’ binnen het netwerk. Microstructurele schade (lagere FA) aan de centrale verbindingen van het hersennetwerk zorgde voor een relatief grote verstoring van het netwerk als geheel: het netwerk werd minder efficiënt. Dit leek zich ook te vertalen naar problemen met het cognitief functioneren: microstructurele schade aan de centrale verbindingen van deze patiënten verklaarde meer variatie in het executief functioneren dan microstructurele schade aan de overige verbindingen. Deze resultaten zijn in lijn met de principes van de netwerktheorie: als een kritiek onderdeel van het netwerk is aangedaan, heeft dat relatief grote gevolgen voor het functioneren van het netwerk als geheel.



**FIGUUR 1** Analyse van het hersennetwerk op basis van DTI-gewogen MRI-beelden. A) De wittestofverbindingen van het netwerk worden gereconstrueerd met behulp van tractografie. B) De punten van het netwerk worden bepaald door de grijze stof op te delen in een aantal gebieden. Hier wordt vaak een standaardbreinatlas voor gebruikt. C) Op basis van A en B kan worden bepaald welke hersengebieden (punten) met elkaar in verbinding staan. D) Met behulp van de netwerktheorie kunnen verschillende karakteristieken van het netwerk als een getal worden uitgedrukt. Een voorbeeld is de kortste afstand tussen elk paar punten of het aantal connecties dat samenkomt in een punt. De kwaliteit van de connecties wordt meegewogen in de berekeningen (in de figuur aangegeven met verschillende lijndiktes).

## Netwerkefficiëntie en cognitie: Van populatiestudies naar een individuele patiënt

Door schade aan de wittestofbanen te detecteren met DTI en de invloed van deze schade op de efficiëntie van het brein te kwantificeren met grafentheorie, kunnen we een inschatting maken van het integratievermogen van iemand zijn hersennetwerk. Studies die deze methode hebben toegepast, laten zien dat de efficiëntie van het gehele netwerk samenhangt met de snelheid van informatieverwerking en het executief functioneren, onder anderen bij ouderen met mogelijke dementie, ouderen met cognitieve problemen als gevolg van vaatschade en patiënten met traumatisch hersenletsel (Reijmer e.a., 2013b; 2015; Lawrence e.a., 2014; Caeyenberghs e.a., 2014). Mensen met een relatief lage efficiëntie van het hersennetwerk hebben ook een grotere kans op het ontwikkelen van dementie (Tuladhar e.a., 2016). Maten voor de efficiëntie van het netwerk verklaren meer variantie in cognitie (10 tot 20%, afhankelijk van de populatie) dan maten van hersenschade die nu in de kliniek worden gebruikt, zoals breinatrofie of herseninfarcten en wittestofhyperintensiteiten (Reijmer e.a., 2013b; 2015; Lawrence e.a., 2014; Tuladhar e.a., 2016). Dit zijn bevindingen uit populatiestudies, maar het zou mooi zijn als zulke netwerkanalyses ook toepasbaar zijn in de klinische praktijk tijdens de evaluatie van een enkele patiënt. Net als bij het beoordelen van een score op een cognitieve test kunnen netwerkmaten van één persoon worden vergeleken met die van een controlegroep van dezelfde leeftijd en hetzelfde opleidingsniveau. Met deze methode kunnen we beoordelen of de efficiëntie van het netwerk lager is dan we op basis van gezonde veroudering zouden verwachten en zo ja, waar in het netwerk de grootste afwijkingen zitten. Ter illustratie beschrijf ik hieronder kort twee casussen waarbij deze vorm van netwerkanalyse inzicht heeft gegeven in de neuronale basis van de cognitieve problemen.

### Casus 1: Diaschisis in de praktijk

De eerste casus gaat over een mannelijke patiënt van 65 jaar met een herseninfarct in de linkerhemisfeer (Aben e.a., 2017). In de weken na het infarct herstelde de patiënt cognitief goed, maar begon zich volgens zijn partner sociaal af te zonderen. Er waren geen aanwijzingen voor een depressie of angststoornis. Als onderdeel van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek dat deels was samengesteld in het kader van wetenschappelijk onderzoek, werd de Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests (FEEST) afgenomen. Hieruit bleek dat de patiënt moeite had met het verwerken van emotionele stimuli, met name het herkennen

van angstige gezichtsuitdrukkingen. Deze uitkomst had de neuropsycholoog niet verwacht: het herkennen van (negatieve) emoties wordt vaak toegeschreven aan gebieden in de rechter frontaal schors, maar het infarct zat in de linkerhemisfeer, ter hoogte van de temporaalschors en insula. Netwerkanalyse op basis van DTI-scans maakte vervolgens duidelijk dat het beschadigde weefsel zich niet beperkte tot de locatie van het primaire infarct, maar dat daarnaast ook verbindingen met de frontaalschors en subcorticale gebieden in de rechterhemisfeer waren aangedaan (Aben e.a., 2017). Een heel netwerk aan hersengebieden bleek beschadigd en dit overlapte deels met het netwerk aan gebieden dat betrokken is bij het herkennen van emoties.

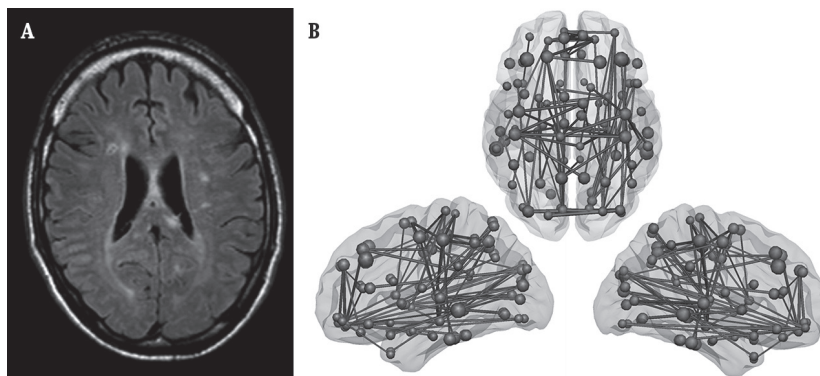
Deze casus laat zien dat het zichtbaar maken van het cerebrale 'disconnectieprofiel' van een patiënt kan bijdragen aan het opsporen en verklaren van cognitieve stoornissen die in het dagelijks leven moeilijk te herkennen zijn.

### **Casus 2: Het syndroom van Susac**

Deze casus gaat over een man van middelbare leeftijd die in het ziekenhuis werd opgenomen met ernstige aandacht- en geheugenstoornissen (score < vijfde percentiel), die over een periode van weken snel verergerden. De patiënt kon simpele testinstructies niet begrijpen, persevereerde in taal en gedrag, was gedesoriënteerd in tijd en plaats, en vertoonde decorumverlies. Er waren geen aanwijzingen voor hallucinaties of een psychose. Na uitgebreid onderzoek werd hij gediagnosticeerd met het syndroom van Susac. Deze zeldzame auto-immuunziekte kenmerkt zich onder andere door de aanwezigheid van kleine infarcten rond het corpus callosum. Inderdaad waren op de hersenscan enkele lokale infarcten te zien met een diameter van ongeveer 0,5 tot 1 centimeter. Verder waren er geen afwijkingen zichtbaar (geen verlies van hersenvolume of andere vasculaire laesies, zie Figuur 2A). De schade op de hersenscan stond dus in schril contrast met de ernst van de cognitieve symptomen. Dat wekte de indruk dat er meer aan de hand was dan we met het blote oog konden zien. Er werd een DTI-scan gemaakt en we hebben het hersennetwerk van deze patiënt afgezet tegen dat van een controlegroep. Deze analyse liet schokkende afwijkingen zien: de microstructuur van de witte stofbanen die de frontaal-, pariëtaal-, en temporaalschors met elkaar verbinden, was flink aangedaan (meer dan twee standaarddeviaties ten opzichte van de controlegroep, zie Figuur 2B). Er was sprake van ernstige cerebrale desintegratie: de globale efficiëntie van het netwerk lag beneden het eerste percentiel, na



correctie voor leeftijd. Regionaal zaten de grootste afwijkingen in connectiviteit in de frontaalschors. Deze bevindingen waren goed te rijmen met de cognitieve stoornissen en zelfs met het incoherente denken – het laatste wordt ook toegeschreven aan storingen in de integratie van neuronale signalen (Wheeler & Voineskos, 2014). In dit geval heeft netwerkanalyse geen bijdrage geleverd aan de diagnose, maar wel essentiële schade aan het licht gebracht die met grote waarschijnlijkheid ten grondslag ligt aan de symptomen. Deze bijkomende informatie kan de patiënt en zijn omgeving helpen om de veranderingen in het gedrag beter te begrijpen en te accepteren.



FIGUUR 2A De hersenscan van deze patiënt laat minimale afwijkingen zien en staat in groot contrast met de cognitieve problemen.

FIGUUR 2B Netwerkanalyse op basis van DTI-MRI laat flinke verstoringen zien in de connectiviteit tussen frontale, pariëtale, en temporale hersengebieden: > 2 standaarddeviaties lagere FA ten opzichte van de controlegroep.

### Netwerktherapie

Een ultiem doel is om de kennis over het hersennetwerk in te zetten voor behandeling. Studies hebben laten zien dat de (re)organisatie van het functionele netwerk na opgelopen hersenletsel voorspellend kan zijn voor de mate van cognitief herstel (Castellanos e.a., 2010; Arnemann e.a., 2015). Dit betekent dat het ‘netwerkprofiel’ van een patiënt de therapeut kan informeren over de kans op succes bij bepaalde cognitieve trainingen. Denk aan kenmerken van het netwerk die voorspellend zijn voor het compensatievermogen of de leerbaarheid van de patiënt, zoals de mate

waarin er 'omleidingen' kunnen worden gelegd (vergelijkbaar met omleidingen in het verkeer). Daarnaast kan het netwerk direct worden beïnvloed met non-invasieve neurostimulatietechnieken zoals repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) en transcranial direct current stimulation (tDCS) (Schulz e.a., 2014). De potentie van neurostimulatie is het meest onderzocht bij patiënten met een motorische stoornis als gevolg van een herseninfarct. Na het infarct vindt een reorganisatie van het functionele motornetwerk plaats: sommige verbindingen zijn verzwakt en andere verbindingen zijn weer versterkt bij patiënten ten opzichte van controles (Grefkes & Fink, 2014). Het activeren van de zwakke punten in het motornetwerk of het inhiberen van overactieve punten met behulp van neurostimulatie kan de balans in het netwerk herstellen en daarmee ook de motorfunctie (Ameli e.a., 2009, Grefkes e.a., 2010). Naast het verbeteren van motorische functies zijn er ook aanwijzingen dat het werkgeheugen kan worden verbeterd als gevolg van het stimuleren van strategische punten binnen het geheugennetwerk (Hulst e.a., 2016). Resultaten zijn echter niet eenduidig (Grefkes & Fink, 2014). Dit kan deels verklaard worden door het feit dat rTMS- en tDCS- technieken in ontwikkeling zijn en dat studies grote verschillen vertonen in de mate van stimuleren. Daarnaast hangt de effectiviteit van neurostimulatie af van de mate waarin het structurele netwerk is aangedaan. Bepaalde verbindingen moeten (deels) intact zijn om functionele reorganisatie of functioneel herstel mogelijk te maken. (Lindenberg e.a., 2012). Het vooraf in kaart brengen van het structurele hersennetwerk van een patiënt en de locatie van sterke en zwakke knooppunten kan mogelijk de effectiviteit van de bovengenoemde behandelmethoden verbeteren. Of DTI-netwerkanalyse van nut kan zijn voor het optimaliseren van individuele behandeltherapieën moet in toekomstige studies echter nog worden onderzocht.

## Conclusie

Het nauwkeurig in kaart brengen van het hersennetwerk is essentieel voor de toepasbaarheid van netwerkanalyse in de klinische praktijk. De technieken die momenteel worden gebruikt om de verbindingen van het netwerk te reconstrueren hebben echter nog hun beperkingen (Fornito e.a., 2013). Het reconstrueren van vezelbanen in gebieden waar meerdere vezelbanen elkaar kruisen gaat soms niet goed. Ook zijn maten zoals FA en MD gevoelig voor kleine verschillen in meetapparatuur. Dit maakt het lastig om gegevens die verzameld zijn op verschillende MRI-scanners, direct met elkaar te vergelijken. Er wordt momenteel veel onderzoek ge-

daan om de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van structurele en functionele netwerkmetingen te verbeteren. Zodra deze technische barrières zijn opgelost, zijn er veel mogelijke klinische applicaties van (DTI-gebaseerde) netwerkanalyse denkbaar. Zoals de bovengenoemde studies laten zien, kunnen de gevolgen van lokale laesies en neurodegeneratieve processen op de efficiëntie van het netwerk in maat en getal worden uitgedrukt. Dit kan helpen om het cognitief functioneren beter te begrijpen en mogelijkheden op cognitief herstel beter te voorspellen. Daarnaast kan het netwerkmodel worden gebruikt om de reorganisatie van structurele en functionele connectiviteit na hersenbeschadiging te beschrijven, wat weer aanknopingspunten kan bieden voor behandelstrategieën. Kortom, de combinatie van geavanceerde scantechnieken en netwerktheorie biedt tal van mogelijkheden om het negentiende-eeuwse concept diaschisis toetsbaar en toepasbaar te maken binnen de huidige neuropsychologie.

**Yael D. Reijmer** Brain Center Rudolf Magnus, Afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universiteit Utrecht, e-mail y.d.reijmer@umcutrecht.nl.

#### Literatuur

- Aben, H.P., Reijmer, Y.D., Visser-Meily, J.M.A., Spikman, J.M., Biessels, G.J. & De Kort, P.L.M., Study Group P (2017). Impaired emotion recognition after left hemispheric stroke: A case report and brief review of the literature. *Case Reports Neurological Medicine*, 1045039.
- Ameli, M., Grefkes, C., Kemper, F., Riegg, F.P., Rehme, A.K., Karbe, H., Fink, G.R. & Nowak, D.A. (2009). Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Annals of Neurology*, 66, 298-309.
- Arnemann, K.L., Chen, A.J., Novakovic-Agopian, T., Grattan, C., Nomura, E. M., & D'Esposito, M. (2015). Functional brain network modularity predicts response to cognitive training after brain injury. *Neurology*, 84, 1568-1574.
- Assaf, Y. & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34, 51-61.
- Caeyenberghs, K., Leemans, A., Leunissen, I., Gooijers, J., Michiels, K., Sunaert, S. & Swinnen, S.P. (2014). Altered structural networks and executive deficits in traumatic brain injury patients. *Brain Structure and Function*, 219, 193-209.
- Castellanos, N.P., Paul, N., Ordonez, V.E., Demuynck, O., Bajo, R., Campo, P., . . . Maestu, F. (2010). Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury. *Brain*, 133, 2365-2381.
- Concha, L. (2014). A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience*, 276, 14-28.
- Fornito, A., Zalesky, A. & Breakspear, M. (2013). Graph analysis of the human connectome: Promise, progress, and pitfalls. *Neuroimage*, 80, 426-444.
- Fornito, A., Zalesky, A. & Bullmore, E. (2016). Centrality and hubs. In: *Fundamentals of*

- brain network analysis (pp 137-161). Amsterdam/Boston etc: Academic Press (imprint van Elsevier).
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C. & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 9673-9678.
- Grefkes, C. & Fink, G.R. (2014). Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *The Lancet Neurology*, 13, 206-216.
- Grefkes, C., Nowak, D.A., Wang, L.E., Dafotakis, M., Eickhoff, S.B. & Fink, G.R. (2010). Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage*, 50, 233-242.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J. & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6, e159.
- Hulst, H.E., Goldschmidt, T., Nitsche, M.A., De Wit, S.J., Van den Heuvel, O.A., Barkhof, F., Paulus, W., Van der Werf, Y.D. & Geurts, J.J. (2016). rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 88, 386-394.
- Lawrence, A.J., Chung, A.W., Morris, R.G., Markus, H.S. & Barrick, T.R. (2014). Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*, 83, 304-311.
- Lindenberg, R., Zhu, L.L., Rüber, T. & Schlaug, G. (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*, 33, 1040-1051.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 483-506.
- Milgram, S. (1967). Small-world problem. *Psychology Today*, 1, 61-67.
- Monakow, C. von (1914). *Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde*. Wiesbaden: J.F. Bergmann.
- Norden, A.G. van., De Laat K.F., Van Dijk, E.J., Van Uden, I.W., Van Oudheusden, L.J., Gons, R.A., Norris, D.G., Zwieters, M.P. & De Leeuw, F.E. (2012). Diffusion tensor imaging and cognition in cerebral small vessel disease: The RUN DMC study. *Biochimica Biophysica Acta*, 1822, 401-407.
- Reijmer, Y.D., Brundel, M., De Bresser, J., Kappelle, L.J., Leemans, A. & Biessels, G.J.; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group (2013a). Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: A diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*, 36, 137-144.
- Reijmer, Y.D., Fotiadis, P., Martinez-Ramirez, S., Salat, D.H., Schultz, A., Shoamanesh, A., Ayres, A.M., Vashkevich, A., Rosas, D., Schwab, K., Leemans, A., Biessels, G.J., Rosand, J., Johnson, K.A., Viswanathan, A., Gurol, M.E. & Greenberg, S.M. (2015). Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*, 138, 179-188.
- Reijmer, Y.D., Fotiadis, P., Piantoni, G., Boulouis, G., Kelly, K.E., Gurol, M.E., Leemans, A., O'Sullivan, M.J., Greenberg, S.M. & Viswanathan, A. (2016). Small vessel disease and cognitive impairment: The relevance of central network connections. *Human Brain Mapping*, 37, 2446-2454.
- Reijmer, Y.D., Leemans, A., Caeyenberghs, K., Heringa, S.M., Koek, H.L. & Biessels, G.J. (2013b). Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease. *Neurology*, 80, 1370-1377.
- Rubinov, M. & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52, 1059-1069.
- Schulz, R., Gerloff, C. & Hummel, F.C. (2013). Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 64, 579-587.
- Stam, C.J. (2014). Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 683-695.
- Tuladhar, A.M., Van Uden, I.W., Rutten-Jacobs, L.C., Lawrence, A., Van der Holst, H., Van Norden, A., De Laat, K., Van Dijk,

- E., Claassen, J.A., Kessels, R.P., Markus, H.S., Norris, D.G. & De Leeuw, F.E. (2016). Structural network efficiency predicts conversion to dementia. *Neurology*, 86(12), 1112-1129, doi: 10.1212/WNL.0000000000002502.
- Wallace, E.J., Mathias, J.L. & Ward, L. (2018). Diffusion tensor imaging changes following mild, moderate and severe adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Imaging and Behaviour*, in print.
- Warren, D.E., Power, J.D., Bruss, J., Denburg, N.L., Waldron, E.J., Sun, H., Petersen, S.E. & Tranel, D. (2014). Network measures predict neuropsychological outcome after brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 111, 14247-14252.
- Watts, D.J. & Strogatz, S.H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393, 440-442.
- Wheeler, A.L. & Voineskos, A.N. (2014). A review of structural neuroimaging in schizophrenia: From connectivity to connectomics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 653.