

University of Groningen

## Adaptation after mild traumatic brain injury

van der Horn, Harm

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van der Horn, H. (2017). *Adaptation after mild traumatic brain injury: The role of structural and functional brain networks*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)**

Per jaar presenteren zich in Nederland naar schatting zo'n 85.000 patiënten met een licht traumatisch hersenletsel (LTH) op de spoedeisende hulp van een ziekenhuis. Licht traumatisch hersenletsel wordt gedefinieerd door een periode van bewustzijnsverlies die maximaal 30 minuten duurt en/of een periode van geheugenstoornissen die maximaal 24 uur duurt. Posttraumatische klachten die vaak worden gerapporteerd na een LTH zijn: hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, moeite met concentreren en vergeetachtigheid. De meeste patiënten herstellen hiervan in de eerste dagen tot weken na het ongeval, echter ongeveer 25% van de patiënten heeft maanden of zelfs jaren na het ongeval nog last van posttraumatische klachten. Het is helaas nog niet duidelijk waarom deze klachten soms zo lang voortduren. Hersenscans die worden gemaakt op de spoedeisende hulp (computed tomography (CT) scan) of later in een poliklinische setting (magnetic resonance imaging (MRI) scan) bieden meestal geen verklaring. Ook worden er bij neuropsychologisch onderzoek meestal geen afwijkende testresultaten gevonden. Het is wijd geaccepteerd dat het hersenletsel zelf de veroorzaker is van posttraumatische klachten in de acute fase na een LTH. Echter, het persisteren van posttraumatische klachten lijkt meer te worden bepaald door psychologische adaptatie, en dan in het bijzonder de capaciteit om emoties te reguleren.

Met geavanceerde beeldvorming is het mogelijk om het neurale substraat van het aanwezig zijn en persisteren van klachten na een LTH beter in kaart te brengen. Twee veelgebruikte technieken zijn: functionele MRI (fMRI) en diffusie gewogen MRI (DWI). Functionele MRI is een techniek waarmee met behulp van de magnetische eigenschappen van geoxygeneerd en gedeoxygeneerd hemoglobine de doorbloeding van de hersenen wordt gemeten tijdens rust condities (rust-fMRI) of tijdens het uitvoeren van een bepaalde taak. Aan de hand van de mate van doorbloeding wordt berekend hoe actief bepaalde hersengebieden en netwerken zijn, en hoe sterk gebieden binnen hersennetwerken met elkaar zijn verbonden (i.e. functionele connectiviteit). Met DWI wordt diffusie van watermoleculen in de hersenen gemeten. Met tractografie kunnen vervolgens de witte stof banen worden gereconstrueerd. Er kan dan worden onderzocht of eigenschappen van deze banen, of van netwerken van deze banen, zijn veranderd bij een bepaalde ziekte of aandoening. In dit proefschrift is gebruik gemaakt van fMRI en DWI om onderzoek te doen naar de relatie tussen hersennetwerken, klachten en emotie regulatie in patiënten na een LTH.

**Hoofdstuk 2** is een overzichtsartikel over de huidige stand van zaken met betrekking tot hersennetwerken en LTH. De rol van belangrijke hersennetwerken voor adaptieve cognitieve en emotionele mentale processen, zoals het default mode netwerk (DMN), de executieve netwerken (EN) en het salience netwerk (SN), worden besproken. De DMN is vooral betrokken bij naar binnen gerichte mentale processen, zoals nadenken over het verleden of de toekomst en dagdromen. Kerngebieden van de DMN zijn de mediale prefrontale cortex, de cortex cingularis posterior en de precuneus. De EN zijn belangrijk voor naar buiten gerichte mentale processen, zoals het uitvoeren van een werkgeheugentaak. Belangrijke gebieden van de EN zijn de laterale prefrontale cortex en de posterieure pariëtale cortex. De SN bestaat uit de insula en de cortex cingularis anterior en reguleert de balans tussen de DMN en EN. De vragen die aan bod komen in dit hoofdstuk: Wat is er tot nu toe bekend over deze netwerken bij patiënten met een LTH? En welke rol spelen deze netwerken in relatie tot emotie regulatie en aanhoudende klachten? Door parallellen te zoeken met resultaten van emotie regulatie studies in gezonde vrijwilligers en studies over psychiatrische aandoeningen, ontstond uiteindelijk een framework dat heeft gediend als een leidraad voor de experimentele hoofdstukken in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 3** werden microbloedingen (1-10 mm) onderzocht met susceptibiliteit gewogen en T2\*-gradiënt echo gewogen MRI sequenties in patiënten met LTH vier weken na het trauma en in gezonde controles. Deze scans worden ook in de kliniek gemaakt tijdens de follow-up van patiënten die aanhoudende klachten hebben. Het is echter nog onduidelijk wat de waarde is van deze aanvullende diagnostiek, en in het bijzonder hoe men microbloedingen moet interpreteren in relatie tot posttraumatische klachten. De patiëntengroep die werd onderzocht (en die ook voor alle andere studies in dit proefschrift is gebruikt) had geen traumatische afwijkingen op de CT scan die op de spoedeisende hulp was gemaakt. Van de 54 patiënten hadden er 15 (28%) microbloedingen op de MRI scan, die zich vooral in de frontale cortex bevonden. Van de 20 gezonde controles had niemand een microbloeding. De hoeveelheid, diepte (oppervlakkig vs. diep), en anatomische locatie van de microbloedingen was niet gerelateerd aan het wel of niet rapporteren van posttraumatische klachten. Binnen de groep patiënten met klachten, waren de hoeveelheid microbloedingen niet gecorreleerd met de hoeveelheid klachten. Deze bevindingen plaatsen het routinematig verrichten van deze MRI scans bij het vervolgen van patiënten met LTH en de klinische betekenis van microbloedingen in een ander daglicht.

In **hoofdstuk 4** zijn DWI, tractografie en graafanalyse gebruikt om structurele netwerken van witte stof banen te onderzoeken in patiënten met een LTH. Graafanalyse is een wiskundige methode die kan worden gebruikt om connectiviteit binnen hersennetwerken te bestuderen. Lokale graafmaten zeggen iets over de eigenschappen van afzonderlijke gebieden in een hersennetwerk. Globale

maten zeggen iets over de eigenschappen van het totale netwerk. Dit hoofdstuk laat zien dat de structurele verbindingen in de linker temporaal pool minder sterk waren in patiënten dan in gezonde controles. Globale netwerk maten daarentegen, verschilden niet tussen patiënten en controles. Wanneer er naar subgroepen werd gekeken, bleken patiënten zonder klachten lagere globale netwerk maten te hebben dan patiënten met klachten. Binnen de totale groep patiënten met LTH werden correlaties gevonden tussen netwerk maten en scores op neuropsychologische tests voor mentale snelheid en verbaal geheugen. Deze bevindingen hangen mogelijk samen met compensatoire veranderingen om cognitief goed te kunnen blijven functioneren na een LTH. Samenvattend laat deze studie zien dat de gevoeligheid om klachten te ontwikkelen na een LTH gerelateerd is aan globale structurele netwerk connectiviteit. Gezien de geringe verschillen tussen patiënten en controles, lijkt structurele schade in hersennetwerken door het ongeval niet betrokken bij het ervaren van posttraumatische klachten.

In **hoofdstuk 5** werd fMRI gebruikt om functionele hersennetwerken te onderzoeken tijdens het uitvoeren van een werkgeheugentaak door patiënten en gezonde controles. Activatie en deactivatie van deze netwerken tijdens de verschillende taak condities werd onderzocht met independent component analysis (ICA), wat een data gedreven methode is die kan worden gebruikt om neurale netwerken te identificeren. De taakprestatie, in termen van accuraatheid en snelheid van de responsen, was voor patiënten en controles gelijk. Echter, patiënten zonder klachten lieten sterkere deactivatie van de DMN zien dan patiënten met klachten en gezonde controles, vooral tijdens de moeilijke werkgeheugencondities. Netwerkactiviteit in patiënten met klachten verschilde niet van die in de gezonde controles. Deze resultaten zouden kunnen betekenen dat factoren die niet gerelateerd zijn aan het ongeval, zoals emotie regulatie en persoonlijkheidsfactoren, bepalend zijn voor het optreden of uitblijven van herstel na een LTH.

In **hoofdstuk 6** werden de patiënten en controles onderzocht in een rust-fMRI experiment, waarbij ze gedurende tien minuten hun ogen dicht moesten houden in de scanner zonder daarbij in slaap te vallen. Met behulp van ICA werd vervolgens de functionele connectiviteit van de DMN, EN en SN bestudeerd. Er werden geen verschillen in netwerk connectiviteit gevonden tussen de totale groep LTH patiënten en gezonde controles. Wel was de functionele connectiviteit van de EN en SN gerelateerd aan het wel of niet rapporteren van klachten twee weken na het ongeval. Binnen de totale groep LTH patiënten werden er correlaties gevonden tussen hogere scores op angst en depressie vragenlijsten en lagere connectiviteit van de EN, en van de EN met de SN. Resultaten van deze studie wijzen uit dat – via interacties met de SN – de EN belangrijk zijn voor emotie regulatie en het voorkomen van persisterende klachten na een LTH.

In **hoofdstuk 7** werd de in hoofdstuk 6 beschreven rust-fMRI dataset verder onderzocht met behulp van ICA en graafanalyse. Ook werd berekend hoe sterk afzonderlijke functionele hersengebieden (i.e. componenten) clusteren en grotere subnetwerken vormen, genaamd modules. Wederom werden er geen verschillen gevonden tussen patiënten en gezonde controles. Vergeleken met patiënten zonder klachten hadden patiënten met klachten hogere waarden op lokale graafmaten van de cortex cingularis posterior en gyrus parahippocampalis, en lagere waarden voor de frontale pool en gyrus frontalis superior en medius. Patiënten zonder klachten hadden één module meer dan patiënten met klachten en gezonde controles, bestaande (met name) uit gebieden in de cortex cingularis. Binnen de totale groep patiënten werden er correlaties gevonden tussen hogere waarden op lokale maten van gebieden in de EN en lagere depressie scores. Daarnaast waren hogere waarden voor hersengebieden van de DMN gecorreleerd met hogere depressie scores. Deze studie bevestigt de rol van executieve hersengebieden en netwerken in psychologische adaptatie na een LTH.

**Hoofdstuk 8** beschrijft een rust-fMRI studie naar veranderingen in hersennetwerk connectiviteit over de tijd in patiënten met klachten, patiënten zonder klachten en gezonde controles. De patiënten met klachten maakten deel uit van een grotere studie naar de effecten van een vroege psychologische interventie, waarbij ze werden gerandomiseerd voor cognitieve gedragstherapie (CGT) of telefonische coaching (TC). Na identificatie van functionele hersennetwerken met ICA, werd de functionele connectiviteit binnen en tussen netwerken, of delen van netwerken berekend. Binnen de groepen veranderde de functionele connectiviteit nauwelijks over de tijd, en er werden weinig tot geen verschillen gevonden tussen patiënten met en zonder klachten, en tussen de patiënten in de CBT en TC groep. In de groep patiënten met klachten was hogere functionele connectiviteit tussen het voorste en achterste deel van de DMN op één maand na het ongeval geassocieerd met een grotere hoeveelheid klachten op drie maanden na het ongeval (vlak na de behandeling). Deze bevinding suggereert dat de DMN als voorspeller ('biomarker') zou kunnen dienen om patiënten te selecteren die persisterende klachten zullen gaan ontwikkelen en/of niet zullen reageren op een psychologische interventie. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot de ontwikkeling van meer op maat gemaakte interventies ('personalized medicine').

Samenvattend verschaft dit proefschrift nieuwe inzichten in de pathofysiologische mechanismen onderliggend aan de gevolgen van een LTH. Een terugkerende bevinding was dat waar hersennetwerken van patiënten en gezonde controles weinig van elkaar verschilden, er binnen de patiëntengroep diverse verschillen waren in structurele en functionele connectiviteit tussen patiënten met en zonder klachten. Er werden correlaties gevonden tussen netwerk connectiviteit enerzijds en angst en depressie anderzijds, wat de rol van emotie regulatie onderstreept. Voor

toekomstig onderzoek naar LTH ligt er een uitdaging om het verband tussen neurale processen en factoren die niet aan het traumatisch hersenletsel zelf gerelateerd zijn, zoals persoonlijkheidsfactoren, verder in kaart te brengen.

