

Eeg en innovatieve behandeling van verminderde hersenconnectiviteit bij delirium

J. van der A, T.H. Ottens, D.Y. Lodema, W. de Haan, I. Tendolkar, M.H. Emmelot-Vonk, D.J.L.G. Schutter, E. van Dellen, A.J.C. Slooter

Achtergrond	Delirium gaat gepaard met neurofysiologische veranderingen, die door nieuwe ontwikkelingen in kwantitatieve eeg-analysetechnieken in kaart kunnen worden gebracht.
Doel	Een overzicht geven van onderzoeken naar neurofysiologische veranderingen bij delirium met verschillende kwantitatieve eeg-analysetechnieken.
Methode	Literatuurbeschrijving.
Resultaten	Bij delirium is er een toename in delta- en θ -activiteit, maar een afname van activiteit in de alfafrequentieband. Daarnaast is er een afname van functionele connectiviteit en efficiëntie van het hersennetwerk in de alfafrequentieband.
Conclusie	Delirium wordt gekenmerkt door een diffuse vertraging van het eeg, afname van functionele connectiviteit en verminderde efficiëntie van het hersennetwerk. Verbeteren van de functionele connectiviteit zou een nieuwe behandeling voor delirium kunnen zijn.

Delirium is een veelvoorkomend neuropsychiatrisch syndroom dat wordt gekenmerkt door een acute verandering in aandacht, oriëntatie en andere cognitieve functies als gevolg van een onderliggende organische aandoening.¹ Delirium heeft verschillende subtypes: hyperactief, hypoactief en gemengd. Een hyperactief delirium wordt gekenmerkt door agitatie en hyperkinesie, terwijl een hypoactief delirium wordt gekenmerkt door een gedaald bewustzijn en hypokinesie. Een gemengd delirium heeft afwisselend hyperactieve en hypoactieve periodes.

De prevalentie van delirium verschilt per patiëntengroep en ziekenhuisafdeling. Op algemene ziekenhuisafdelingen bij volwassenen van 65 jaar en ouder varieert de prevalentie tussen de 20-40%, terwijl bij intensieve care(ic)-patiënten percentages van 32-70% zijn gerapporteerd.²

Delirium is een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van dementie en versnelling van reeds bestaande cognitieve achteruitgang, en is daarnaast geassocieerd met verhoogde mortaliteit, een verlengde opnameduur en toename in zorgkosten.

In een recente consensusverklaring, die internationaal is onderschreven door verschillende medische disci-

plines, wordt gesteld dat delirium een klinische manifestatie is van acute encefalopathie.³ De onderliggende oorzaak is meestal multifactorieel, waarbij verschillende predisponerende factoren, waaronder dementie en hoge leeftijd, en uitlokkende factoren zoals sedatie en infecties kunnen leiden tot delirium. Een hypothese is dat - ongeacht de etiologie - er bij delirium sprake is van verminderde hersennetwerkconnectiviteit.⁴ De laatste decennia is daarom onderzocht hoe delirium gepaard gaat met veranderingen in functionele hersennetwerken, onder andere met elektro-encefalografie (eeg). In dit artikel geven we een beknopt overzicht van de verschillende eeg-analysetechnieken die worden ingezet bij onderzoek naar delirium. We beschrijven de resultaten van deze onderzoeken en bespreken de implicaties hiervan voor behandelmogelijkheden op basis van recente wetenschappelijke inzichten.

Eeg bij delirium

Eeg is een niet-invasieve methode om de elektrische activiteit van de hersenen te meten door het plaatsen van elektroden op de hoofdhuid. De Duitse psychiater Hans Berger publiceerde in 1929 zijn eerste registraties van elektrische hersenactiviteit. Aanvankelijk werd eeg

AUTEURS

Julia van der A, psycholoog, promovenda, Brain at Risk, UMC Utrecht.

Thomas H. Ottens, anesthesioloog-intensivist, Intensive Care Unit, HagaZiekenhuis, en arts-onderzoeker, Brain at Risk, UMC Utrecht.

Yorben Lodema, promovendus en arts in opleiding tot psychiater, UMC Utrecht.

Willem de Haan, neuroloog en senior onderzoeker, Alzheimer Centrum Amsterdam, Amsterdam UMC, locatie VUmc en Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

Indira Tendolkar, psychiater en hoogleraar Psychiatrie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

Mariëtte H. Emmelot-Vonk, klinisch geriater en hoogleraar Klinische geriatrie, afd. Geriatrie, UMC Utrecht.

Dennis J.L.G. Schutter, psycholoog, hoogleraar Experimentele biopsychologie, afd. Psychologische functie-leer, Universiteit Utrecht.

Edwin van Dellen, psychiater, universitair hoofddocent, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht; afd. Neurologie, UZ Brussel en Vrije Universiteit Brussel.

Arjen J.C. Slooter, neuroloog-intensivist in opleiding tot psychiater, en hoogleraar Intensive care neuropsychiatrie, afd. Psychiatrie en Intensive Care Centrum, UMC Utrecht; afd. Neurologie, UZ Brussel en Vrije Universiteit Brussel.

Correspondentie

Thomas Ottens (t.ottens@hagaziekenhuis.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-6-2023

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):633-636

vooral beschreven op basis van visuele beoordelingen. Bij deze spectraalanalyse worden oscillaties in het eeg gekwantificeerd in vijf frequentiebanden, namelijk delta (0,5-4 Hz), θ (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), β (13-30 Hz) en gamma (> 30 Hz). Lagere frequentiebanden zoals delta en θ zijn dominant tijdens diepe slaap of slaperigheid, terwijl alfa het dominante ritme in de occipitaalkwab is in rust, met name wanneer de ogen gesloten zijn. Dominantie van hogere frequentiebanden wordt geassocieerd met verschillende cognitieve processen. Met de komst van digitale kwantitatieve eeg-analysetechnieken is de spectraalanalyse vele malen nauwkeuriger geworden.

Spectraalanalyse

Acute encefalopathie, het onderliggend substraat van delirium, gaat gepaard met typerende eeg-veranderingen.³ Onderzoeken waarbij kwantitatieve spectraalanalyse werd gebruikt, laten consistent een vertraging van het rust-eeg tijdens delirium zien: patiënten met delirium hebben verhoogde activiteit in de delta- en θ -frequentiebanden (voornamelijk in frontale gebieden), en verlaagde activiteit in de alfafrequentieband (voornamelijk in occipitale en pariëtale gebieden).⁵ Dit patroon van vertraagde activiteit blijkt een jaar na de ziekenhuisopname nog steeds zichtbaar bij patiënten die tijdens de opname een delirium hebben ervaren, vergeleken met patiënten die geen delirium hebben gehad.⁶ Een relatieve toename van delta-activiteit blijkt een consistente biomarker voor het onderscheid tussen patiënten met versus zonder delirium.⁷ Deze eeg-veran-

deringen treden in deze combinatie vrijwel alleen op bij patiënten met delirium, hoewel toename van delta-activiteit ook is waargenomen bij patiënten met dementie met lewylichaampjes.^{8,9}

Met een *random forest classifier*, een vorm van kunstmatige intelligentie waarbij algoritmen worden ontworpen om classificaties te kunnen doen op basis van bestaande data, observeerden wij dat relatieve deltapower de beste discriminator is voor de detectie van delirium.⁷ Ook bij de hogere frequenties laten patiënten met een delier afwijkingen in het eeg zien. Zo laten studies zien dat er tijdens delirium sprake is van verminderde relatieve β power ten opzichte van gezonde controlepersonen.^{10,11} Voor γ power zijn de bevindingen minder consistent. Echter, een belangrijke kanttekening hierbij is dat spieractiviteit de detectie van hoge frequenties kan verstoren, wat met name van belang is bij mogelijke toepassing bij onrustige of slecht instrueerbare patiënten, zoals tijdens delirium.

Hersennetwerken: functionele connectiviteit en netwerkanalyse

Wanneer verschillende gespecialiseerde hersengebieden samenwerken om een bepaalde functie uit te oefenen, spreken we van een hersennetwerk. Een bekend voorbeeld is het *defaultmoden* netwerk, een samenwerkingsverband tussen verschillende hersendelen die actief zijn in rust en dat betrokken is bij het denken over de eigen persoon en toekomstplanning. De mate waarin activiteit in een bepaald hersengebied in de tijd samenhangt met activiteit in andere hersengebieden in een

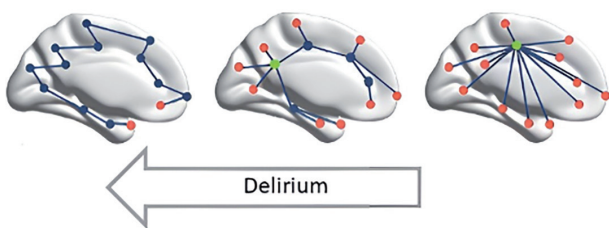
netwerk wordt functionele connectiviteit genoemd. Dit soort tijdsrelaties kunnen we onderzoeken met onder andere eeg en functionele MRI (fMRI).

Recentere eeg-onderzoekstechnieken zijn gericht op het kwantificeren van functionele connectiviteit om cognitieve functies, zoals aandacht en geheugen, beter te begrijpen. Functionele connectiviteit kunnen we meten door de mate van synchroniciteit te berekenen tussen gelijktijdig opgenomen eeg-signalen van dezelfde frequentieband. De *Phase-lag Index* (PLI) is een gangbare maat voor functionele connectiviteit die kwantificeert in hoeverre het eeg-signaal tussen twee elektrodes in fase lopen. Een PLI weerspiegelt de fasekoppeling tussen twee signalen, wat wordt geïnterpreteerd als maat voor functionele connectiviteit.

In verschillende studies heeft men onderzocht of er veranderingen optreden in de functionele connectiviteit bij patiënten met een delirium. Al deze onderzoekers rapporteerden significant lagere PLI-waarden in de alfafrequentieband bij patiënten met delirium, in vergelijking met patiënten zonder delirium of gezonde controlepersonen.¹¹⁻¹⁴ Met andere woorden, de communicatie tussen hersengebieden is verstoord tijdens delirium.

Vervolgens kan netwerktheorie worden ingezet om meer inzicht te krijgen in de efficiëntie en integratie van functionele hersennetwerken. Hersennetwerken bestaan uit knooppunten of *nodes* en de verbindingen tussen hersengebieden als *edges* (figuur 1). Nodes die een sleutelrol vervullen binnen het netwerk worden *hubs* genoemd. Het definiëren van een hub kan op verschillende manieren, zoals door te bepalen hoe vaak een node op de kortste paden tussen andere nodes voorkomt (centraliteit). Hubs spelen een belangrijke rol in het netwerk, omdat hier informatie uit verschillende hersengebieden passeert. De aanwezigheid van hubs in een netwerk heeft zowel voor- als nadelen. Hubs kunnen helpen om informatie op een efficiënte manier te inte-

Figuur 1. Visuele representatie van hersennetwerken waarbij knooppunten (*nodes*) worden weergegeven als stippen en verbindingen (*edges*) als lijnen



Rode knooppunten hebben slechts één connectie. Groene knooppunten vervullen een centrale rol binnen het netwerk (*hubs*). Bij delirium wordt een afname van centraliteit van het netwerk in de alfafrequentieband geobserveerd. Dit betekent dat het hersennetwerk minder geïntegreerd is.

greren, maar maken het netwerk ook kwetsbaar, omdat gerichte schade aan hubs grote gevolgen kan hebben voor het hele netwerk.

Het in kaart brengen van hersennetwerken kan helpen om te definiëren hoe de informatieverwerking tussen hersengebieden verschilt bij neuropsychiatrische aandoeningen, zoals delirium. Patiënten met postoperatief een hypoactief delirium hadden een minder centrale rol voor hubs in het functionele netwerk in de alfafrequentieband in vergelijking met patiënten met dezelfde klinische verschijnselen, maar met een andere onderliggende oorzaak, namelijk wakker worden na anesthesie.⁷ Deze verminderde integratie van het functionele netwerk in de alfafrequentieband lijkt een generiek verschijnsel te zijn van aandachtsstoornissen.⁹ In een andere studie rapporteerde men eveneens een afname van de centraliteit in de alfa- en bètafrequentiebanden, terwijl de centraliteit van het netwerk in de delta- en thètafrequentiebanden verhoogd was tijdens delirium.¹¹

Disconnectiviteitshypothese van delirium

Op basis van genoemde eeg- en fMRI-studies die een eenzelfde patroon van verminderde hersennetwerkinTEGRATIE laten zien, kunnen we delirium beschouwen als een disconnectiesyndroom.⁴ In de gezonde toestand is het functionele netwerk van de hersenen geïntegreerd en efficiënt georganiseerd. Bij predisponerende risicofactoren voor delirium, zoals hoge leeftijd, lijkt er sprake te zijn van vermindering van connectiviteitssterkte. Uitlokkende risicofactoren, zoals sedatie, kunnen de connectiviteit van het hersennetwerk verder verminderen, waardoor er een vermindering van functionele interacties en netwerkintegratie ontstaat. Onderzoek naar de relatie tussen functionele hersennetwerken en delirium is van belang voor het beter begrijpen van delirium en het ontwikkelen van nieuwe behandelingen. De huidige therapie voor delirium bestaat uit het bestrijden van symptomen (zoals agitatie) en het optimaliseren van omgevingsfactoren. Er is echter geen bewezen interventie voorhanden die de onderliggende pathofysiologische factoren direct verbetert. De effectiviteit van de bestaande interventies is beperkt, want bij sommige patiënten blijft delirium dagen tot weken bestaan nadat onderliggende factoren behandeld zijn. Dit zorgt voor een slechtere prognose, aangezien de duur van delirium onafhankelijk geassocieerd is met een slechtere cognitieve uitkomst op lange termijn.¹⁵ Mogelijk hebben de patiënten bij wie bestaande interventies onvoldoende uitkomst bieden meer baat bij interventies gericht op het moduleren van de hersennetwerken.

Toekomstperspectieven: neuromodulatie als behandeling?

Eigenschappen van hersennetwerken kunnen beïnvloed worden met gerichte neuromodulatie van hersennetwerken met transcraniële elektrische stimulatie (tES).¹⁶ tES is een niet-invasieve vorm van neuromodulatie met zwakke elektrische stroom om de hersenactiviteit te

moduleren. Bij deze behandeling plaatst men twee elektroden op de hoofdhuid, waarna een zwakke elektrische stroom van 1-2 mA tussen beide elektroden loopt. Deze methode kan op verschillende manieren worden toegepast, zoals met transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) of transcraniële wisselstroomstimulatie (tACS).¹⁷ Beide methoden worden momenteel onderzocht als behandelingen voor onder andere depressie en de ziekte van Alzheimer en voor functieherstel na een herseninfarct.

Ook als behandeling voor een aanhoudend delirium zou tES potentieel een effectieve behandeling kunnen zijn. Preklinisch onderzoek toonde aan dat een behandeling met tES aandachtsstoornissen, een kernsymptoom van delirium, kan verbeteren.¹⁸ Daarnaast toonde een onderzoek met gezonde mensen aan dat tES de alfa-activiteit, functionele connectiviteit en netwerkefficiëntie kan verhogen, waarvan bekend is dat deze bij delirium verminderd zijn.¹⁹ Verder is aangetoond dat tES cognitieve functies kan beïnvloeden die gerelateerd zijn aan delirium, zoals stoornissen in het bewustzijn, aandacht en perceptie.²⁰ Bovendien is tES goed uitvoerbaar en veilig.²¹ Echter, er is nog geen consensus over de optimale toepassing van tES bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen. De werkingsmechanismen en effectiviteit van tES als behandeling van delirium worden op dit moment onderzocht.

Besluit

De toepasbaarheid van eeg bij neuropsychiatrische aandoeningen is toegenomen sinds de ontwikkeling van kwantitatieve eeg-analysetechnieken. Delirium wordt gekenmerkt door een diffuse vertraging van het eeg, waarbij de activiteit in de delta- en thètafrequentieband zijn verhoogd, en activiteit in de alfa-frequentieband is verlaagd. Tijdens delirium is er een afname van functionele connectiviteit met verminderde efficiëntie van het hersennetwerk. Gerichte neuromodulatie is een interessante en potentieel veelbelovende behandeling voor het verbeteren van de functionele connectiviteit in het netwerk van hersengebieden die betrokken zijn bij delirium. Gezien de vergrijzing van de populatie kan de gezondheidswinst van een interventie gericht op de onderliggende hersendisfunctie van delirium veel impact hebben.

LITERATUUR

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5-TR. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
- 2 Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, e.a. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 90.
- 3 Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, e.a. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1020-2.
- 4 van Montfort SJT, van Dellen E, Stam CJ, e.a. Brain network disintegration as a final common pathway for delirium: a systematic review and qualitative meta-analysis. *Neuroimage Clin* 2019; 23: 101809.

- 5 Wiegand TLT, Rémi J, Dimitriadis K. Electroencephalography in delirium assessment: a scoping review. *BMC Neurol* 2022; 22: 86.
- 6 Katz IR, Curyto KJ, TenHave T, e.a. Validating the diagnosis of delirium and evaluating its association with deterioration over a one-year period. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 148-59.
- 7 Numan T, Slooter AJC, van der Kooi AW, e.a. Functional connectivity and network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128: 914-24.
- 8 Hut SCA, Dijkstra Kersten SMA, Numan T, e.a. EEG and clinical assessment in delirium and acute encephalopathy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 75: 265-6.
- 9 Blomsma N, de Rooy B, Gerritse F, e.a. Minimum spanning tree analysis of brain networks: A systematic review of network size effects, sensitivity for neuropsychiatric pathology, and disorder specificity. *Netw Neurosci* 2022; 6: 301-19.
- 10 Nielsen RM, Urdanibia-Centelles O, Vedel-Larsen E, e.a. Continuous EEG monitoring in a consecutive patient cohort with sepsis and delirium. *Neurocrit Care* 2020; 32: 121-30.
- 11 Fleischmann R, Traenkner S, Kraft A, e.a. Delirium is associated with frequency band specific dysconnectivity in intrinsic connectivity networks: Preliminary evidence from a large retrospective pilot case-control study. *Pilot Feasibility Stud* 2019; 5: 2.
- 12 van Dellen E, van der Kooi AW, Numan T, e.a. decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2014; 121: 328-35.
- 13 Numan T, Slooter AJC, van der Kooi AW, e.a. Functional connectivity and network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128: 914-24.
- 14 Tanabe S, Mohanty R, Lindroth H, e.a. Cohort study into the neural correlates of postoperative delirium: the role of connectivity and slow-wave activity. *Br J Anaesth* 2020; 125: 55-66.
- 15 Jackson TA, Wilson D, Richardson S, e.a. Predicting outcome in older hospital patients with delirium: A systematic literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 396-403.
- 16 Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *J Inher Metab Dis* 2018; 41: 1123-30.
- 17 Schutter DJLG. Syncing your brain: Electric currents to enhance cognition. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 331-3.
- 18 Oh J, Ham J, Cho D, e.a. The effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive and behavioral changes after electrode implantation surgery in rats. *Front Psychiatry* 2019; 10: 291.
- 19 Clancy KJ, Andrzejewski JA, You Y, e.a. Transcranial stimulation of alpha oscillations up-regulates the default mode network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119: e2110868119.
- 20 Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, e.a. tDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology* 2014; 82: 1112-8.
- 21 Bikson M, Grossman P, Thomas C, e.a. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul* 2016; 9: 641-61.