

# VU Research Portal

## **Whiter shades of grey**

Roosendaal, S.D.

2010

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Roosendaal, S. D. (2010). *Whiter shades of grey: Clinical relevance of grey matter abnormalities as visualized by MRI in multiple sclerosis*.

### **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 ?

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Nederlandse samenvatting

**‘Wittere grijstinten’** Klinische relevantie van afwijkingen in de grijze stof in multipele sclerose, zoals afgebeeld met MRI

Multipele sclerose (MS) is een ziekte die het centrale zenuwstelsel (het brein en het ruggemerg) aantast, meestal jonge mensen treft en vaak ingrijpend is voor hen omdat de ziekte tot chronische invaliditeit leidt. De toenemende schade in het brein en het ruggemerg kan bij patiënten tot diverse klachten leiden, bijvoorbeeld problemen met lopen, een verminderd gevoel, coordinatiestoornissen en incontinentie. Daarnaast worden ook cognitieve klachten frequent gevonden bij MS patiënten, met name het geheugen en de snelheid van het denken zijn vaak aangedaan.

In Nederland zijn er ongeveer 16000 MS patiënten. Meestal (in ongeveer 80% van de gevallen) begint de ziekte met een relapsing-remitting (RR) beloop. Hierbij ontstaan er nieuwe klachten die samengaan met het ontstaan van nieuwe afwijkingen in de hersenen, maar na enige tijd weer (deels) overgaan. Na enkele jaren ontstaat bij deze patiënten een ander beloop, waarbij er ze geleidelijk achteruitgaan. Dit wordt de secundair-progressieve (SP) fase van de ziekte genoemd. Daarnaast zijn er ook patiënten (ongeveer 20%) waarbij de ziekte al na de eerste symptomen een progressief karakter heeft, dit type wordt primair-progressief (PP) genoemd. De oorzaak van MS is nog onbekend, wel is duidelijk dat een combinatie van omgevingsinvloeden en genetische factoren een rol spelen.

Met name kunnen afwijkingen die in de witte stof van de hersenen liggen bij MS goed met MRI worden afgebeeld. Door pathologie studies is bekend dat er in die afwijkingen zich verschillende processen afspelen: ontsteking, afbreken van de beschermende laag rond de zenuwcellen (demyelinisatie) en littekenvorming. In afwijkingen in de grijze stof (GS) van de hersenen (de buitenste laag) komt veel minder ontsteking voor, wat een reden is dat ze minder goed met MRI te zien zijn. Lange tijd werd dan ook gedacht dat MS voornamelijk een ziekte van de witte stof is. Dit denkbeeld moest men verlaten toen duidelijk werd dat afwijkingen in de witte stof alleen niet de symptomen van patiënten konden verklaren.

Opvallend is dat al vroeg in de 20<sup>e</sup> eeuw het bestaan van afwijkingen in de GS gesuggereerd. Met de invoering van gevoeliger, immunohistochemische

kleuringen die corticale demyelinisatie beter aantonen is er de laatste decennia meer aandacht voor demyelinisatie in de grijze stof. Inmiddels weten we dat grijze stofschade al aanwezig kan zijn bij mensen die nog maar kort MS hebben, en dat bij sommige patiënten een groot deel van de GS beschadigd kan raken. Het afbeelden van demyelinisatie in de grijze stof met behulp van MRI in levende mensen was lange tijd erg moeilijk, met name omdat deze afwijkingen, in tegenstelling tot afwijkingen in de witte stof, nauwelijks inflammatoir zijn. Er nieuwe MRI technieken ontwikkeld, zoals 'double inversion-recovery' (DIR), waarop afwijkingen in de grijze stof beter zijn af te beelden bij levende patiënten. De scan parameters van DIR zijn zo ingesteld dat zowel het signaal van de witte stof als ook dat van de liquor cerebrospinalis onderdrukt worden, waardoor alleen de grijze stof en de afwijkingen in de GS voor het signaal zorgen. In een eerder onderzoek werd gevonden dat er veel meer corticale afwijkingen met DIR gedetecteerd kunnen worden dan met andere, conventionele MRI-technieken.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had tot doel de detectie van corticale en niet-corticale grijze stofafwijkingen verder te verbeteren, de relatie tussen afwijkingen in de witte stof (WS) en GS te bestuderen, en het klinische effect van GS schade te onderzoeken.

### **Detectie van corticale en niet-corticale grijze stofafwijkingen**

In **hoofdstuk 2.1** wordt een studie beschreven waarin de eigenschappen van een nieuwe versie van DIR, een zogenaamde 'single-slab 3D-DIR', met een verbeterde signaal-ruis verhouding en een kortere opnametijd, werden onderzocht. Tevens werd in deze studie het vermogen van deze techniek om corticale lesies af te beelden vergeleken met andere MRI-technieken. Beelden van 16 MS patiënten werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld door twee onderzoekers. De uitkomst was dat met 3D-DIR het hoogste aantal lesies in de cortex en lesies die deels in de WS en deels in de cortex gelegen zijn gedetecteerd kon worden. Dezelfde patiënten werden drie jaar later opnieuw onderzocht om te bestuderen hoe corticale lesies zich gedragen over de tijd (**hoofdstuk 2.2**). Er werd gevonden dat van elke tien corticale afwijkingen, er negen nog steeds zichtbaar waren na drie jaar op de 3D-DIR beelden, wat er op wijst dat deze scoringen betrouwbaar zijn. Tevens werd gevonden dat patiënten met een progressief ziekte-type meer corticale afwijkingen hadden dan

relapsing-remitting patiënten, maar niet meer WS afwijkingen. Dit suggereert dat de hoeveelheid corticale pathologie met name in progressieve patiënten sterk toeneemt. De twee studies beschreven in **hoofdstuk 2** tonen aan dat de single-slab versie van 3D-DIR de meest effectieve techniek is om de gevolgen van corticale afwijkingen, met name voor het cognitieve functioneren, voor patiënten te onderzoeken.

Een van de frequentst voorkomende cognitieve problemen bij MS patiënten is een verminderd geheugen. Omdat de hippocampus, een structuur in de hersenen (of beter: twee structuren; een in de linker hersenhelft en een in de rechter), een belangrijke rol speelt bij het geheugen werd het voorkomen van schade in deze structuur bij MS verwacht. In **hoofdstuk 3.1** staat een studie beschreven waarin hippocampus weefsel van overleden MS patiënten en van mensen niet aan een neurologische ziekte overleden, werd onderzocht op de aanwezigheid van demyelinisatie. In 15 van de 19 MS patiënten werden hippocampale afwijkingen gevonden, en ze werden vaker gevonden in patiënten die cognitieve problemen hadden gehad. Om ook hippocampale afwijkingen in levende patiënten te kunnen bestuderen werd de studie in **hoofdstuk 3.2** uitgevoerd. Coronale 3D-DIR beelden van 16 patiënten werden hiervoor onderzocht. Het gemiddelde aantal hippocampale afwijkingen was vergelijkbaar met dat gevonden in de post mortem studie, namelijk twee tot drie afwijkingen per patient. Slechts ongeveer de helft van deze afwijkingen konden met een conventionele MRI-techniek (3D-T2) worden afgebeeld.

### Het klinische effect van GS schade en de relatie met WS afwijkingen

Het mogelijke effect van corticale afwijkingen, afgebeeld met 3D-DIR, op cognitie werd onderzocht in de studie in **hoofdstuk 2.2**. Er werd in de patiëntengroep een relatie gevonden tussen het aantal corticale afwijkingen en testen voor geheugen en voor snelheid van informatieverwerking. Er werden echter ook relaties gevonden tussen deze cognitieve testen en het aantal WS afwijkingen, en tussen het aantal WM en corticale afwijkingen. In welke mate corticale afwijkingen exact bijdragen aan cognitieve problemen kon in deze studie daarom niet achterhaald worden.

Een andere manier om GS schade in MS patiënten te bestuderen is door atrofie, oftewel weefselverlies, van de GS te meten. In de studie beschreven in **hoofdstuk 4.1** werden GS en WS atrofie gemeten in een groep van 927 MS

patiënten. Hoe goed deze MRI maten en de grootte van focale WS afwijkingen fysieke en cognitieve problemen konden verklaren werd onderzocht met regressiemodellen. Het bleek dat GS atrofie dit het beste kon, wat de klinische relevantie van deze maat onderstreepte. Verder werd in deze studie onderzocht welke MRI variabelen GS atrofie kunnen verklaren. Dit bleek het volume van WS lesies te zijn, zoals gemeten op T2-gewogen beelden. Tenslotte werd bevestigd in deze studie dat GS atrofie wel, en WS atrofie niet of veel minder toegenomen is in progressieve patiënten in verhouding tot relapsing-remitting patiënten.

Een mogelijke oorzaak voor het onvermogen van WS MRI maten om cognitieve achteruitgang te verklaren kan gelegen zijn in hun gebrek aan specificiteit. Daarom werd in **hoofdstuk 4.2** een andere, meer specifieke, kwantitatieve MRI maat genaamd 'diffusion tensor imaging' (DTI) gebruikt om de bijdrage van WS schade aan cognitieve achteruitgang te bepalen. Dertig MS patiënten werden vergeleken met 31 gezonde proefpersonen, en er werd bij de patiënten schade gevonden in het corpus callosum (de verbinding tussen de beide hersenhelften) en in de fornix (een belangrijke verbinding van de hippocampus), deels gelegen buiten zichtbare WS afwijkingen. Patiënten presteerden slechter op een test voor snelheid van informatieverwerking, wat gerelateerd was aan schade in een gebied in het corpus callosum.

Het brein kan op een beperkt aantal manieren reageren op schade, in een poging toch te blijven functioneren. Naast reparatie van de schade is een mogelijkheid tot adaptatie. Hierbij worden andere hersengebieden en andere netwerken ingezet dan gebruikelijk om een bepaalde taak te vervullen. Met functionele MRI kan adaptatie worden gemeten, en kan daarmee deels de matige relatie tussen MRI maten van structurele schade en testen voor functionele beperking verklaren. In twee studies in dit proefschrift is functionele connectiviteit, die aangeeft in welke mate corticale gebieden *samen* actief of niet-actief zijn, berekend van fMRI beelden vervaardigd zonder dat de proefpersonen een taak uitvoerden. Omdat tijdens een taak de energiebehoefte van het brein maar in een beperkte mate toeneemt, vergeleken met het metabolisme van het brein in rust, is het belangrijk ook eventuele functionele verschillen in rust-toestand tussen MS patiënten en gezonde proefpersonen te onderzoeken.

Omdat we op grond van onze eerdere studies wisten dat de hippocampus beschadigd is bij MS patienten, vroegen we ons af in welk stadium hippocampale schade leidt tot geheugenverlies. Daarom is in **hoofdstuk 3.3** de functionele connectiviteit van de hippocampus met andere breingebieden vergeleken tussen 25 MS patienten en 30 gezonde proefpersonen. Ondanks dat de patienten normaal presteerden op een geheugentaak, werd er toch een verminderde functionele connectiviteit bij hen gevonden, en dan met name als er volumeverlies, of atrofie, van de hippocampus aanwezig was. Het lijkt er dus op dat de communicatie tussen de hippocampus en andere delen van het brein al verstoord is voordat dit zich klinisch uit als geheugenproblemen. Of een verminderde functionele connectiviteit daadwerkelijk voorspellend is voor geheugenverlies (en hippocampusatrofie) zal moeten blijken uit eventuele vervolgstudies.

FMRI studies, waarbij een taak moest worden uitgevoerd, lieten andere activatiepatronen zien in het brein van MS patienten, die geacht wordt adaptieve reorganisatie van het brein te weerspiegelen. In de studie beschreven in **hoofdstuk 5.1**, is onderzocht of functionele connectiviteitsveranderingen in rust al aanwezig zijn bij vroege MS patienten. Voor dit doel werden fMRI beelden van 14 patienten met alleen nog maar de eerste klachten die doen vermoeden aan MS (clinically isolated syndrome, CIS) vergeleken met 31 MS patienten met een relapsing-remitting (RR) ziekte type, en van beide groepen met die van gezonde proefpersonen. Een netwerk-analyse liet zien dat de CIS groep verhoogde connectiviteit had tussen corticale gebieden in meerdere netwerken. Daarentegen werden atrofie van de grijze stof en diffusie veranderingen in witte stof alleen gevonden in de RR groep, wat er op wijst dat de netwerkverschillen in CIS patienten suggestief zijn voor vroege corticale reorganisatie, welke vermoedelijk verloren gaat in een later stadium van de ziekte.

