

# VU Research Portal

## **MRI in Multiple Sclerosis: From diagnosis to prognosis**

Korteweg, T.

2011

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

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

Korteweg, T. (2011). *MRI in Multiple Sclerosis: From diagnosis to prognosis*.

### **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)

## **Summary in dutch / Nederlandse samenvatting**

## **Van diagnose tot prognose**

Multiple sclerose (MS) is een chronische progressieve auto-immuun ziekte met onbekende origine die wordt gekarakteriseerd door laesies in het centraal zenuwstelsel. De pathologische kenmerken van deze laesies omvatten inflammatie, demyelinisatie en axonale schade. Omdat elk gedeelte van het centraal zenuwstelsel kan worden aangedaan zijn de klinische symptomen veelomvattend, zoals veranderingen in tastzin, visusstoornissen, spierzwakte, depressie en cognitieve problemen. MS heeft een incidentie van ongeveer 7 per 100.000 en een prevalentie van 120 per 100.000, waarbij tweemaal meer vrouwen dan mannen zijn aangedaan. De ziekte presenteert zich meestal in de derde of vierde decade van het leven, waardoor MS een van de meest voorkomende oorzaken is van handicaps bij jongvolwassenen. In ongeveer 85% van de patiënten presenteert de ziekte zich met een acute of subacute episode van neurologische uitval gevolgd door herstel, bekend als een clinically isolated syndrome (CIS) ofwel een klinisch geïsoleerd syndroom. De aangedane gebieden betreffen meestal de oogzenuw, de hersenstam, ruggenmerg, of een combinatie van deze gebieden. Minder frequent zijn de grote hersenen aangedaan. Daarnaast presenteert ongeveer 10 tot 15% van de patiënten zich met een langzaam ontwikkelende, constant progressieve ziekte. Van deze groep zal ongeveer tweederde nooit een bijkomende acute terugval hebben (relapse) en deze patiënten hebben het primair progressieve subtype van MS.

De basis van MS diagnostiek is het aantonen van disseminatie in tijd en plaats van laesies in het centrale zenuwstelsel laesies. De klinische diagnose MS kan in patiënten met een CIS daarom pas gesteld worden na de tweede episode van neurologische uitval (disseminatie in tijd). In sommige gevallen kunnen deze episodes jaren uiteen liggen. Met behulp van Magnetic Resonance Imaging (MRI) kunnen de laesies in het centraal zenuwstelsel direct zichtbaar worden gemaakt, en bij herhaaldelijk afbeelden kan ook een toename van het aantal laesies over de tijd aangetoond worden (disseminatie in tijd). Uit verschillende studies blijkt echter dat de aanwezigheid, hoeveelheid, grootte of precieze locatie van deze laesies niet direct samenhangt met (de ernst van) de symptomen die de patiënt heeft. Dit fenomeen staat bekend als de klinisch-radiologische paradox. Daarnaast komen de laesies ook voor bij verschillende andere ziekten waardoor de diagnostiek en inschatting van de ernst van de ziekte met behulp van MRI wordt belemmerd. Om toch een uitspraak te kunnen doen over de aanwezigheid van MS in patiënten met een CIS zijn er in 2001 internationale afspraken gemaakt over de interpretatie van MRI afwijkingen, waardoor in veel gevallen de diagnose toch in dit vroege ziektestadium kan worden gesteld. Dit is belangrijk omdat bij vroege behandeling met de nu beschikbare geneesmiddelen mogelijk het optreden van verdere hersenschade kan worden vertraagd.

Om deze reden is het ook belangrijk het toekomstige verloop van de ziekte en het optreden van hersenschade te kunnen voorspellen (prognose). Sommige patiënten ontwikkelen zeer snel vanaf het begin van de ziekte ernstige handicaps, terwijl andere minimale ziektelast hebben tot vele jaren na

het stellen van de diagnose. Met specifieke predictoren voor het ziekteverloop en het ontwikkelen van handicaps kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten die het meest zullen profiteren van behandeling en kan onnodige behandeling worden voorkomen in patiënten met een gunstig ziekteverloop.

Het doel van dit proefschrift was het verder onderzoeken van de onderliggende mechanismen die leiden tot het verder ontwikkelen van de ziekte en handicaps in de verschillende MS subtypes. De studies werden ondergebracht in het MAGNIMS netwerk, een groep van Europese klinici en wetenschappers met belangstelling voor het ondernemen van samenwerkingsstudies met gebruik van MRI-methoden in MS. Deze samenwerking maakte het mogelijk voldoende grote groepen van MS-patiënten te verzamelen met corresponderende MRI-gegevens die representatief zijn voor de dagelijkse praktijk in verschillende centra.

## **Deel I Diagnose**

Hoofdstuk 1 behandelde het onderzoek in de eerste subpopulatie MS patiënten, de patiënten met een CIS. We hebben kunnen bevestigen dat de afwijkingen die in dit vroege stadium van de ziekte zichtbaar kunnen worden gemaakt met conventioneel MRI onderzoek (T2-laesies) inderdaad de verwachte diagnostische waarde hebben die in eerder onderzoek in kleinere groepen patiënten is aangetoond. Deze afwijkingen vormen de basis van de al in 2001 vastgelegde internationale afspraken (McDonald criteria) voor de diagnostiek van MS met behulp van MRI. Onze grote patiëntengroep waarin het onderzoek werd verricht was afkomstig uit het eerder genoemde MAGNIMS netwerk.

In hoofdstuk 2 zijn we verder ingegaan op de toepassing van deze McDonald criteria in de algemene klinische praktijk. Het blijkt dat wanneer de criteria worden toegepast door verschillende gebruikers, de uitkomst (wel of geen MS) mede afhangt van de mate van vertrouwdheid met MS diagnostiek. Minder ervaren gebruikers scoren wisselvalliger dan de ervaren gebruikers. Wij concludeerden dat voordat de criteria kunnen worden toegepast, de gebruikers kunnen profiteren van een voorafgaande training of, andersom geredeneerd, de criteria te ingewikkeld zijn voor directe toepassing buiten gespecialiseerde MS-centra.

Hoofdstuk 2.1 beschrijft een observatie over het gebruik van ruggenmergafwijkingen bij het toepassen van de diagnostische criteria. Ook hier kan door een verschil in interpretatie van de diagnostische criteria een andere conclusie worden getrokken over de diagnose MS in CIS patiënten.

Aangezien de T2 laesies die voorkomen bij MS patiënten op het MRI-onderzoek ook kunnen voorkomen bij andere ziekten, kan er worden getwijfeld of de diagnostische criteria van McDonald, waarin de MRI bevindingen worden meegenomen, specifiek genoeg zijn om deze andere ziekten uit te sluiten. Hoofdstuk 3 beschrijft onze studie waarin de diagnostische McDonald criteria werden toegepast in patiënten die een andere ziekte dan MS hadden, maar sterk op MS lijkende MRI-bevindingen hadden.

Hieruit bleek dat de criteria een acceptabel onderscheidend vermogen hebben voor MS. Dit is met name een belangrijke bevinding voor de routinematige klinische praktijk wanneer een bevestiging nodig is van de diagnose.

Gezien de conclusies uit voorgaande onderzoeken hebben we onderzocht of de diagnostische McDonald criteria en met name het MRI gedeelte hiervan, konden worden verbeterd. Hoofdstuk 4 beschrijft het onderzoek waarin met geavanceerde statistische methoden werd gezocht naar MRI-bevindingen in CIS patiënten die specifiek waren voor MS. Het doel daarbij was zowel tot een model te komen dat gemakkelijker was toe te passen door gebruikers, als het verbeteren van de diagnostische accuratesse. Opnieuw werd gebruik gemaakt van de grote verzameling patiënten gegevens uit het MAGNIMS samenwerkingsverband uit hoofdstuk 2.1. Alhoewel er nieuwe, eenvoudiger modellen konden worden opgesteld na analyse, bleek de diagnostische accuratesse niet verder te kunnen worden verbeterd. Waarschijnlijk bevat de door ons gebruikte conventionele methode om T2 laesies met MRI aan te tonen onvoldoende informatie. Het onderzoek werd afgesloten met de aanbeveling om bij vervolgonderzoek ook afwijkingen mee te wegen die kunnen worden gevonden na het toedienen van (Gadolinium) contrast of bij follow-up (MRI) onderzoek.

## **Deel II Prognose**

Naast de gevestigde rol van conventionele MRI in de diagnostische criteria voor MS zijn de afwijkingen die gevonden worden bij het ontstaan van de ziekte ook voorspellend gebleken voor het verloop van de ziekte en het ontwikkelen van handicap. Zoals ook blijkt uit voorgaand beschreven onderzoek hebben de bevindingen van conventioneel MRI onderzoek echter te weinig sensitiviteit en specificiteit om de werkelijke schade aan de hersenen aan te kunnen tonen. Van nieuwe MRI technieken zoals automatische atrofie metingen of kwantitatieve MRI wordt gedacht dat deze een meer globaal beeld geven van de optredende hersenschade ten gevolge van inflammatie, demyelinisatie en axonaal verlies. Het is bekend dat hersenatrofie deels samenhangt met de hoeveelheid laesies op conventionele beelden die een weerspiegeling zijn van de optredende inflammatie in MS. Het exacte mechanisme dat hersenatrofie veroorzaakt is echter nog onbekend maar dit lijkt ook deels samen te hangen met veranderingen die optreden in hersengebieden die er normaal uitzien op het conventionele MRI beelden.

In de studie beschreven in hoofdstuk 5 werd het optreden van hersenatrofie in twee aansluitende tijdsintervallen bestudeerd in relatie met meetmethoden voor klinische verslechtering en de bevindingen op conventioneel MRI onderzoek, om meer inzicht te krijgen in het oorzakelijke onderliggende proces van hersenatrofie. De klinische en MRI veranderingen over een relatief kort eerste en relatief lang tweede tijdsinterval werden gecorreleerd met de atrofie van zowel het eerste als tweede interval. Met deze methode kon ook de relatie tussen de optredende atrofie in het eerste en tweede interval worden bestudeerd. De studie werd verricht in een andere subgroep van MS patiënten dan

tot nu toe geanalyseerd: in patiënten met reeds vastgestelde ziekte in een actieve fase (relapsing remitting MS) en in een gemixte groep van MS patiënten (relapsing remitting en primair progressief) met meer stabiele ziekte. Ook voor deze studie werden de gegevens verzameld via het MAGNIMS samenwerkingsverband. De gevonden hersenatrofie in de tijdsintervallen van ongeveer 1% per jaar was vergelijkbaar met resultaten uit eerder verricht onderzoek. Er werd slechts een bescheiden relatie gevonden tussen de klinische en MRI veranderingen over de tijdsintervallen en de optredende atrofie in beide patiëntgroepen. Ook de atrofie tussen de twee intervallen toonde slechts een zwakke relatie. We concludeerden dat de onderliggende pathologie die leidt tot atrofie niet volledig wordt weergegeven door de bestaande meetmethoden van klinische verslechtering, in vivo conventionele MRI bevindingen en veranderingen daarvan over korte tijdsintervallen. De matige onderlinge correlatie tussen de atrofie metingen van beide tijdsintervallen suggereert dat atrofie wisselt over de tijd in individuele patiënten.

In hoofdstuk 6 bestudeerden we het functionele motor systeem in relapsing remitting MS patiënten gedurende een eenvoudige motor taak in relatie met klinische parameters van ziekte progressie. Eerdere studies lieten zien dat hersengebieden die worden geactiveerd bij MS patiënten gedurende het uitvoeren van eenvoudige motor taken verschillend zijn van gebieden die worden geactiveerd bij gezonde proefpersonen. De regio's die worden betrokken door de MS patiënten bij het uitvoeren van een eenvoudige taak zijn onderdeel van netwerken die bij gezonde proefpersonen alleen worden gebruikt bij het uitvoeren van meer complexe taken. Dit kan een weerspiegeling zijn van een adaptief proces: een poging van de hersenen van MS patiënten om het hoofd te bieden aan schade die veroorzaakt wordt door de ziekte, die helpt de klinische uiting van de ziekte te beperken. Er is tot nu geen directe relatie aangetoond tussen functionele veranderingen gerelateerd aan beweging en klinische uitingen van ziekte progressie, mogelijk door gelimiteerde aantallen patiënten in de voorgaande studies. Onze studie werd ingebed in het MAGNIMS netwerk om een grote hoeveelheid patiënten mogelijk te maken en de haalbaarheid van een fMRI studie in multi-center verband te onderzoeken. De resultaten bevestigen eerdere studies met grotere bilaterale taak gerelateerde activatie in verschillende hersenregio's in patiënten. Daarnaast lieten patiënten een grotere activatie zien in verschillende hersenregio's in gecorreleerd met lagere handvaardigheid. Zowel patiënten als gezonde controles lieten hogere activatie zien bij hogere leeftijd. De resultaten impliceren dat reorganisatie van de hersenen met recrutering van additionele regio's de klinische presentatie van de ziekte verandert. Tussen de verschillende centra werd relatief gelimiteerde variatie gevonden, wat de haalbaarheid van een multicenter fMRI studie bevestigt.