

VU Research Portal

Novel imaging markers for neuroinflammation in multiple sclerosis

Hagens, M.H.J.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Hagens, M. H. J. (2019). *Novel imaging markers for neuroinflammation 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

Multipele Sclerose

Multiple sclerose (MS) is een chronische aandoening van de hersen en het ruggenmerg, samen het centraal zenuwstelsel. MS komt voor bij 1 op de 1000 Nederlanders en de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt is 30 jaar. Daarmee is MS de meest voorkomende chronische neurologische ziekte op jongvolwassen leeftijd. Hoe MS precies ontstaat is niet duidelijk. Waarschijnlijk begint deze ziekte met een auto-immuun reactie, een verkeerde reactie van het afweersysteem waarbij lichaamseigen cellen aangezien worden voor lichaamsvreemd. Hierbij ontstaat er een ontstekingsproces, waarbij schade ontstaat aan de beschermlaag van zenuwen genaamd myeline. Myeline zorgt ervoor dat de signalen van de zenuwen snel doorgegeven worden en door beschadiging van de myeline ontstaat hierin vertraging. Afhankelijk van waar in het centraal zenuwstelsel zo'n ontsteking optreedt, zal de patiënt hiervan neurologische klachten merken. Veelvoorkomende neurologische uitval bij MS zijn: minder kracht of een veranderd gevoel heeft in armen of benen, gestoorde coördinatie of balans, en verminderd zicht aan een of beide ogen door beschadiging van de oogzenuw, de nervus opticus. Het ontstaan van een nieuwe neurologische uitval door een nieuwe ontsteking wordt een schub genoemd.

Er zijn drie vormen van MS te onderscheiden, waarvan de meest voorkomende relapsing-remitting MS (RRMS) is. Deze vorm van MS wordt gekenmerkt door aanvalsgewijze schubs (relapse), met daarna gedeeltelijk of zelfs helemaal herstel van de neurologische uitval (remissie). Bij een eerste schub waarbij de diagnose RRMS (nog) niet gesteld kan worden, spreekt men van een clinically isolated syndrome (CIS). Van de patiënten met een CIS ontwikkelt 30-70% later wel RRMS. Deze vorm van MS kan niet genezen worden, maar behandeling kan wel nieuwe schubs tegengaan.

Bij ongeveer twee-derde van de RRMS patiënten gaan de aanvalsgewijze klachten na verloop van tijd over in geleidelijk toenemende klachten. Er wordt dan gesproken over secundair progressieve MS (SPMS). Daarnaast hebben zo'n 15% van de MS patiënten nooit schubs gehad en heeft de ziekte van het begin af aan al een geleidelijk beloop. Deze vorm van MS wordt primair progressieve MS genoemd (PPMS). Bij het schrijven van dit proefschrift waren PPMS en SPMS niet behandelbaar.

Conventionele beeldvormende technieken

Voor het stellen van de diagnose MS wordt er gebruik gemaakt van Magnetic Resonance Imaging (MRI) van het hersenen en het ruggenmerg. De veldsterkte van de magneten van een MRI scanner wordt uitgedrukt in Tesla (T). Hoe hoger deze veldsterkte, des te beter is de resolutie van de scan. De eerste MRI scanner in 1977 was 0,05T en na het ontwikkelen

van 0,5T scanners zijn deze ook in gebruik genomen in ziekenhuizen. Inmiddels is 1,5T de standaard en zijn de meeste protocollen en richtlijnen voor MS gebaseerd op studies met deze scanners. Veel ziekenhuizen beschikken nu ook over een hoge veldsterkte MRI, een 3T scanner.

Op een MRI scans zijn de ontstekingen en ‘littekens’ van oude ontstekingen terug te zien als kenmerkende witte plekje, laesies genoemd. Om zo vroeg mogelijk in de ziekte een juiste diagnose te stellen, is een kwalitatief goede MRI scan belangrijk. Voor het stellen van de diagnose MS worden de McDonald criteria gebruikt, waarvan de laatste revisie uit 2017 komt. Om te voldoen aan deze diagnostische criteria moeten er MS laesies voorkomen in minstens twee verschillende anatomische regio’s: (juxta)corticaal, periventriculair, infratentorieel en het myelum. Dit wordt disseminatie in plaats genoemd. Daarnaast moet er sprake zijn van disseminatie in tijd: er moet minstens een nieuwe laesie bijgekomen zijn op een volgende MRI scan of er moeten op één scan zowel oudere laesies als minstens een recente laesie voorkomen. Zo’n recente laesie kan onderscheiden worden van de oudere laesies, doordat deze aankleurt na toediening van een gadolinium houdend contrastvloeistof.

Naast het stellen van de diagnose, worden MRI scans ook gebruikt voor het beoordelen van het beloop van de ziekte en het beoordelen van het effect van medicatie die het ontstaan van nieuwe laesies remt. Echter weten we ook dat MRI scans beperkingen hebben, zo komt de ernst van de afwijkingen op de scan lang niet altijd overeen met de ernst van de klachten van de patiënt. Daarnaast kan met name bij PPMS en SPMS de neurologische uitval verslechteren zonder dat er nieuwe laesies bijkomen op de MRI. Een verklaring hiervoor komt uit onderzoek van de hersenen van MS patiënten die zijn overleden. Hieruit blijkt dat er nog veel meer processen zich afspelen in het centraal zenuwstelsel van MS patiënten dan we op een gewone MRI scan kunnen zien. Het zou voor zowel het begrijpen van de ziekte in het algemeen, als voor het begrijpen van het ontstaan en beloop van de ziekte bij een individuele patiënt zeer bijdragend zijn, wanneer we deze processen ook kunnen onderzoeken bij levende patiënten.

In dit proefschrift hebben we gekeken naar:

1. het effect van hoge veldsterkte MRI op het afbeelden van de MS laesies en of dit gevolgen heeft voor het stellen van de diagnose MS.
2. de mogelijkheid om de ontstekingsprocessen bij MS af te beelden met de nieuwe techniek Positron Emissie Tomografie (PET).

Effect van hoge veldsterkte MRI

Uit eerder onderzoek is gebleken dat met een 3T MRI scan meer MS laesies in de hersenen te zien zijn dan met een 1,5T scan, maar wat dit voor de klinische praktijk betekent is nog onduidelijk. Daarnaast hebben deze eerdere studies een aantal beperkingen: er zijn

slechts vrij kleine groepen patiënten onderzocht, er is naar het effect op slechts één 1,5T en één 3T scanner in één ziekenhuis gekeken, er zijn geen scans van het ruggenmerg gemaakt en er zijn geen gezonde controle proefpersonen onderzocht. Om een duidelijk antwoord te krijgen op de vraag of hoge veldsterkte inderdaad meer MS laesies kan aantonen en of dit daadwerkelijk gevolgen heeft voor de diagnose van de patiënt, hebben we een multicenter onderzoek opgezet. In zes verschillende Europese ziekenhuis (aangesloten bij het Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis, MAGNIMS, netwerk) werden in totaal 66 CIS patiënten gescand op zowel 1,5T als 3T, binnen zes maanden na het ontstaan van de eerste neurologische uitval. Bij de patiënten waarbij de diagnose MS nog niet gesteld kon worden, werden deze scans na 3-6 maanden en 12-15 maanden herhaald. Bij ieder bezoek werd de neurologische uitval nagevraagd en zijn er neurologische testen gedaan om dit te objectiveren. Daarbij werden er 26 gezonde proefpersonen gescand. Alle scans en aanvullende informatie zijn centraal verzameld in het VUmc.

In hoofdstuk 2.1 zijn de eerste twee scans van 30 CIS patiënten en de scans van 10 gezonde controles beoordeeld door acht verschillende beoordelaars. Van de deelnemende centra hebben vier ervaren neuroradiologen en vier wat minder ervaren beoordelaars, zoals radiologen in opleiding en promovendi, apart van elkaar deze scans in het VUmc beoordeeld. Voor zowel de 1,5T als de 3T scans van de geselecteerde proefpersonen werd het aantal laesies per anatomisch gebied geteld en vervolgens de diagnose MS of geen MS gesteld. Vervolgens is de variatie in aantal gescoorde laesies per anatomisch gebied tussen de acht verschillende beoordelaars geanalyseerd. De overeenstemming tussen de beoordelaars over het aantal laesies was over het algemeen gemiddeld tot goed en er was geen duidelijk verschil tussen de twee veldsterktes. Dit gold ook voor de interpretatie van de diagnose. Wel was de groep ervaren neuroradiologen het meer met elkaar eens waren op 3T, terwijl de overeenstemming voor de minder ervaren beoordelaars juist wat daalde op 3T. Hieruit kan geconcludeerd worden dat voor het correct interpreteren van een 3T scan aanvullende training nodig is.

In hoofdstuk 2.2 wordt het hele cohort geanalyseerd middels een consensus tussen drie beoordelaars uit het VUmc. Bij de gezonde proefpersonen werd er ongeveer 1 laesie gezien per proefpersoon, waarschijnlijk door vaatbeschadigingen. Er werd geen significant verschil gezien in het aantal laesie geteld op 1,5T en op 3T. Bij de CIS patiënten werd er wel een verschil tussen de twee veldsterktes gevonden: op 3T werden er in de hersenen 15% meer MS laesies gezien dan op 1,5T. Het aantal laesies in het ruggenmerg was gelijk tussen de twee veldsterktes. Gezien de grotere kans op artefacten in het ruggenmerg op hoge veldsterkte, onder andere door bewegingen zoals slikken en ademen, is het belangrijk te weten dat hierdoor niet minder laesies gezien werden op 3T. Het aantal aankleurende laesies na toediening van een gadolinium houdend contrastvloeistof was

beperkt in het hele cohort en er was geen significant verschil tussen de twee veldsterktes. Ondanks de hogere laesie detectie op 3T in de hersenen, werden er niet meer patiënten gediagnosticeerd met MS op 3T in vergelijking met 1.5T.

Concluderen maakt het voor het stellen van de diagnose MS niet uit of er een 1,5T of een 3T scanner gebruikt wordt. Bij het radiologisch vervolgen van een patiënt moet men wel bedacht zijn op de toegenomen laesie detectie op hoge veldsterkte MRI, een veranderd aantal laesies tussen twee scans kan immers ook door het techniek verschil komen.

Positron Emissie Tomografie

PET is een niet invasieve manier om biologische processen in de hersenen nauwkeurig te onderzoeken. Voor het maken van een PET scan wordt er via een infuus een tracer aan de proefpersoon toegediend. De PET tracer die gebruikt wordt bepaalt welk proces er onderzocht wordt. Een PET-tracer is een eiwit, in dit geval een eiwit betrokken bij het ontstekingsproces bij MS, gekoppeld aan een radioactieve stof. De radioactieve stof werkt als een soort vlaggetje voor het eiwit waar de onderzoeker in geïnteresseerd is, doordat de radioactieve stof door de PET scanner gedetecteerd wordt en zo informatie geeft over het eiwit dat onderzocht wordt. Omdat de ontstekingen bij MS een complex en dynamisch proces zijn, is het belangrijk om bij iedere nieuwe tracer zorgvuldig de beste analyse techniek na te gaan. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van bloedafname tijdens de scan, om gedurende het maken van de scan de hoeveelheid radioactieve stof in het bloed te kunnen vergelijken met de gemeten radioactiviteit door de PET scanner. Hiervoor wordt er voorafgaand aan de scan een infuus in de slagader in de pols van de proefpersoon geplaatst, welke wordt aangesloten op een pomp voor continue bloedafname en op detectie apparatuur voor bepaling van de hoeveelheid radioactiviteit. Met deze informatie kan er een wiskundig model bepaald worden, die het beste beschrijft op welke manier de tracer het hersenweefsel binnenkomt, daar aan receptoren bindt en eventueel weer het hersenweefsel uitgaat. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van compartiment modellen (zie ook figuur 1 van de introductie), die onderscheid maken tussen de hoeveelheid tracer die aanwezig is in bloedvaten, die vrij (of niet specifiek gebonden) aanwezig is in hersenweefsel en die aan de specifieke receptor in het hersenweefsel gebonden is. De kinetiek van de tracer, het verloop tussen deze compartimenten, kan vervolgens uitgedrukt worden in 'snelheidsconstanten'. Deze snelheidsconstanten kunnen vergeleken worden tussen verschillende proefpersonen of binnen verschillende hersengebieden van één proefpersoon.

Microglia-PET

De PET tracers die in dit proefschrift gebruikt zijn, binden aan receptoren betrokken bij het ontstekingsproces in MS. Deze receptoren bevinden zich in of op het celtype microglia. Microglia zijn in de hersenen in rusttoestand aanwezig en kunnen door omgevingsfactoren op verschillende manieren geactiveerd worden. Deze geactiveerde microglia hebben een centrale rol in het ontstekingsproces bij MS.

In hoofdstuk 3.1 wordt de tracer [^{18}F]DPA714 onderzocht in een groep PPMS en SPMS patiënten en gezonde controles. [^{18}F]DPA714 bindt aan de 18-kDa translocator protein (TSPO) receptor in verschillende subtypes microglia. Bij analyse van TSPO-receptor tracers moet er gelet worden op een genetisch variatie in de binding aan deze tracer, die zowel bij patiënten als bij gezonde proefpersonen voorkomt. Bij mensen met een lage affiniteit voor de TSPO-receptor, is de binding van deze groep PET tracers zo laag dat deze mensen niet als proefpersonen in onderzoek gebruikt kunnen worden. De deelnemers aan deze studie zijn dus van te voren al getest op deze genetische variatie. Bij zowel de proefpersonen met een middel en een hoge affiniteit voor de TSPO-receptor, bleek de kinetiek van [^{18}F]DPA714 het best beschrijven te worden door een model met twee compartimenten met reversibele binding aan de receptor. Verder bleek de gekozen analyse methode erg belangrijk voor de correcte interpretatie van de PET scans. Wanneer de weinig specifieke uitkomstmaat 'volume of distribution' (V_T) gebruikt werd, was er geen verschil tussen de patiënten en de controles. Wanneer het kleinere specifiek signaal gemeten met 'binding potential' ($\text{BP}_{\text{ND}} = k_3/k_4$) gebruikt werd, werd er een grotere binding van [^{18}F]DPA714 in de hersenen van de MS patiënten gevonden ten opzichte de gezonde controles. Bovendien was er bij patiënten een verdere toename van de binding in de MS laesies in vergelijking met de rest van het hersenweefsel. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de ontstekingen bij MS niet alleen voorkomen in de MS laesies zoals gezien op de MRI, maar ook in de rest van de hersenen die er ogenschijnlijk normaal uitzien op een MRI scan. Verder onderzoek in een grotere groep proefpersonen zou uit kunnen wijzen of de maat van de geactiveerde microglia in relatie staan tot de ernst van de neurologische uitval en het beloop van de ziekte.

In hoofdstuk 3.2 wordt de nieuwe tracer [^{11}C]SMW139 onderzocht, die bindt aan de purinerge receptor P2X_7 op geactiveerde microglia. Waar TSPO-receptoren voorkomen in verschillende subtype microglia, bevindt de P2X_7 -receptoren zich met name op pro-inflammatoire microglia. Hierom werd er gekozen voor een onderzoeksgroep met RRMS patiënten met actieve MS laesies op het moment van deelname aan de studie. Voor zowel de patiënten als de controle groep, was het meest geschikte model (net als in de vorige studie) een twee compartiment model met reversibele binding aan de receptor. Doordat er beperkte specifieke binding van [^{11}C]SMW139 in de hersenen van de proefpersonen was, waren sommige snelheidsconstanten lastig te bepalen, met name

voor de kleinere hersen gebieden. Hierop werd het model aangepast, waarbij voor de snelheidsconstante die de loslating van [^{11}C]SMW139 aan de P2X_7 -receptoren weergeeft (k_4) niet per hersengebied apart bepaald werd, maar voor de gehele witte en grijze stof per proefpersoon. Dit verbeterde de betrouwbaarheid van de uitkomsten. Hieruit bleek dat er een grote binding van [^{11}C]SMW139 in de hersenen van RRMS patiënten was ten opzichte van de gezonde proefpersonen. Wellicht in tegenstelling tot wat men zou verwachten, was de specifieke binding BP_{ND} lager in de MS laesies dan in de rest van de hersenen van de RRMS patiënten en nog lager in de actieve laesies. Dit betekent dat de P2X_7 -receptor wel betrokken is in het ontstekingsprocessen die diffuus in de hersenen van de RRMS patiënten afspeelen, maar dat het andere receptoren zijn die betrokken zijn bij de actieve ontstekingen in de MS laesies. Met deze eerste studie met deze nieuwe tracer, konden er nog geen uitspraken gedaan worden over de klinische relevantie van deze uitkomsten.

Immuno-PET

als laatste wordt in hoofdstuk 3.3 een nieuwe toepassingen van PET onderzoek bij MS beschreven. Naast het afbeelden van de ontstekingen, kan ook de behandeling van deze ontstekingen onderzocht worden met PET. In deze studie werd het medicijn rituximab gelabeld met de radioactieve stof zirconium-89. Hierdoor kon er na toediening van [^{89}Zr]rituximab middels PET scans gekeken worden waar deze tracer in het lichaam naar toe gaat. Doordat de radioactieve stof zirconium-89 veel langer stabiel blijft dan de hierboven genoemde stoffen fluor-18 en koolstof-11, kon er in een week na toediening van de tracers meerdere PET scans gemaakt worden. In deze periode werd er geen opname van [^{89}Zr]rituximab in de hersenen van de twee onderzochte RRMS patiënten gezien. Dit zou betekenen dat het medicijn rituximab geen directe werking in de hersenen van RRMS patiënten kan hebben. Het effect dat rituximab heeft op het remmen van de ziekte activiteit in deze patiënten groep, zal buiten de hersenen om plaatsvinden, middels een direct effect de ontstekingscellen die in het beenmerg worden aangemaakt.