

VU Research Portal

MRI and histopathology in multiple sclerosis

Seewann-Gaitatzis, A.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Seewann-Gaitatzis, A. (2019). *MRI and histopathology 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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Multipele sclerose (MS) is een ziekte van het centrale zenuwstelsel, wat bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg, die vooral jonge mensen treft en tot een veelvoud van klachten kan leiden. Wereldwijd zijn er ongeveer 2.5 miljoen MS patiënten en de ziekte komt twee keer zoveel bij vrouwen als bij mannen voor. MS is gekenmerkt door het ontstaan van ontstekingshaarden aan de myelineschede, de bescherm- en isolatielaag rondom zenuwuitlopers. Dit leidt tot het verdwijnen van deze huls en wordt demyelinisatie genoemd. De gebieden zonder myeline worden ook wel aangeduid als MS plaques of laesies. Zonder de bescherming van de myelineschede degenereren de zenuwuitlopers. Zij kunnen hun signalen niet meer effectief doorgeven en dat veroorzaakt neurologische klachten. Deze klachten variëren afhankelijk van de locatie van het aangedane gebied en de hoeveelheid aangedane gebieden in de hersenen en het ruggenmerg. Veel voorkomende verschijnselen zijn balans en coördinatie stoornissen, een verminderd gevoel, incontinentie, concentratie en geheugen problemen.

Het ziektebeloop kan sterk verschillen tussen individuele MS patiënten wat betreft de ernst en het soort klachten dat wordt ervaren. Op dit moment is het niet goed te voorspellen hoe het beloop zal zijn. In het algemeen worden er drie vormen van MS beschreven. In ongeveer 85% van de gevallen begint de ziekte met een relapsing-remitting (RR) beloop. Hierbij ontstaan nieuwe klachten die samengaan met het ontstaan van nieuwe laesies in de hersenen of het ruggenmerg, die naar enige tijd weer (deels) overgaan. Na enkele jaren zal een deel van deze patiënten overgaan tot de secundair progressieve fase (SPMS), waarbij ze geleidelijk achteruitgaan en niet meer herstellen. In ongeveer 10% van de gevallen is het ziektebeloop progressief vanaf het begin. Dit MS type wordt primair-progressief (PPMS) genoemd. De oorzaak van MS is niet bekend, wel is duidelijk dat een combinatie van omgevingsinvloeden en genetische factoren een rol spelen. Er bestaat tot op heden geen enkelvoudige test om de diagnose MS met zekerheid te stellen. Door het in kaart brengen van klachten in combinatie met bevindingen van bepaalde testuitslagen kan de diagnose MS worden vastgesteld. MS laesies in de hersenen en het ruggenmerg, vooral die laesies die gelegen zijn in de witte stof, kunnen goed met magnetic resonance imaging (MRI) worden afgebeeld. Op de MRI beelden zijn de laesies als witte plekje te zien met een voor MS typische vorm en locatie. Soms zie je ongewone laesies, zoals grote, op tumoren lijkende ('tumefactive') laesies. Zo'n bevinding maakt het stellen van de diagnose en het inschatten van het ziektebeloop soms bijzonder lastig.

Opvallend is dat het aantal MS laesies in de hersenen niet goed correleert met de ernst van de ervaren symptomen. Vooral geheugenstoornissen kunnen hiermee niet goed worden verklaard. We denken dat de gebruikelijke of "gewone" MRI technieken

niet alle beschadigingen die bij MS optreden kunnen laten zien. De laesies in de grijze stof (corticale laesies) worden bijvoorbeeld nauwelijks opgepikt, dit in tegenstelling tot laesies in de witte stof. De afwijkingen in de grijze stof kunnen zeer uitgebreid zijn, vooral in de progressieve fase van de ziekte en zijn voor een belangrijk deel verantwoordelijk voor het ontwikkelen van beperkingen (invaliditeit). Nieuwe MRI technieken zoals double inversion recovery (DIR) maken laesies in de grijze stof beter zichtbaar dan de “oudere” MRI technieken. MS laesies zijn niet de enige pathologische uiting van MS die aandacht verdient. Weefselbeschadiging treedt niet alleen op in laesies maar ook daarbuiten. Zowel in gebieden die op het oog normaal lijken (‘normal appearing matter’) als in gebieden met diffuse afwijkingen zijn pathologische veranderingen te vinden. Ook deze veranderingen zijn met gewone MRI technieken niet zichtbaar of verder te onderzoeken. De zogenoemde *kwantitatieve* MRI technieken kunnen deze veranderingen wel zichtbaar maken en geven daarom een completer beeld van de weefselbeschadiging bij MS.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had tot doel het beschrijven van zowel grijze stof laesies als de zogenoemde diffuse afwijkingen in de hersenen van MS patiënten. Daarnaast wordt het klinische beloop van patiënten met tumor-achtige laesies bestudeerd. In het onderzoek is gebruik gemaakt van MRI bij leven (in vivo) en na het overlijden (post mortem) en van histopathologische technieken (door hersenweefsel te bekijken onder de microscoop).

Hoofdstuk 2 geeft een algemene inleiding hoe de hersenen van overleden MS patiënten met MRI en onder de microscoop in beeld kunnen worden gebracht door middel van een overzichtsartikel. Het beschrijft een gestandaardiseerd protocol om de hersenen van MS patiënten post mortem te beschrijven, zowel microscopisch als met verschillende MRI technieken. Het is dan mogelijk te bepalen welk MRI techniek het meest geschikt is om MS laesies op te pikken. Ook kan worden verklaard welke weefselverandering op MRI als laesie te zien is. De onderzoeken in hoofdstuk 3.1, 3.2, 4.1, en 6.2 maken van deze methode gebruik.

In **Hoofdstuk 3** worden twee studies beschreven die de detecteerbaarheid van grijze stof laesies bespreken. **Hoofdstuk 3.1** behandelt welke MRI sequentie -3D FLAIR of 3D DIR - het meest gevoelig is om grijze stof laesies te detecteren in een post-mortem setting. Door middel van histologie werd het aantal laesies in de grijze stof van 14 MS patiënten bepaald. Dit aantal werd vergeleken met de gescoorde aantallen laesies op 3D DIR en 3D FLAIR MRI. De met dit onderzoek bepaalde gevoeligheid (sensitiviteit) wordt besproken, evenals de specificiteit van deze MRI sequenties, met andere woorden: hoeveel MRI laesies geen histopathologische veranderingen laat zien. Uit de resultaten bleek dat er met 3D DIR in vergelijking met 3D FLAIR ongeveer twee keer zo veel laesies zichtbaar werden. Ook heeft deze sequentie een hoge specificiteit. Desondanks werd

het grootste aantal grijze stof laesies met 3D DIR nog steeds gemist. In **hoofdstuk 3.2** wordt onderzocht welke grijze stof laesies met MRI zichtbaar zijn en welke niet. Om dit te doen werden alle laesies met MRI en door middel van histopathologie gescoord en in twee groepen verdeeld: MRI zichtbaar of MRI onzichtbaar. Vervolgens werden de laesies met zogeheten kwantitatieve MRI technieken en histopathologische technieken onderzocht. Er werd met MRI en histopathologie geen verschil tussen de groepen aangetoond, maar het bleek dat de MRI zichtbare laesies veel groter waren dan de MRI onzichtbare laesies. Bovendien werd vastgesteld dat hersenen met grote zichtbare laesies meer (kleine onzichtbare) grijze stof laesies vertonen. Men ziet dus met de MRI alleen maar het “topje van de ijsberg”.

In **hoofdstuk 4** worden twee onderzoeken beschreven die diffuse afwijkingen (DAWM) in de witte stof van MS patiënten onderzoeken. DAWM is vaak zichtbaar op de MRI scan als vage, slecht afgegrensde gebieden van afwijkend signaal. In **hoofdstuk 4.1**, werd er in een post-mortem setting onderzocht welke weefselveranderingen voor DAWM verantwoordelijk zijn. Uit de resultaten bleek dat vooral schade aan zenuwuitlopers en myeline verantwoordelijk is voor DAWM. Het werd geconstateerd dat deze veranderingen een uiting is van het accumulerende schade in de MS hersenen en waarschijnlijk bijdraagt tot progressie van de ziekte. Het leek daarom belangrijk om DAWM ook bij levende MS patiënten betrouwbaar te kunnen meten. In **hoofdstuk 4.2** werd DAWM in progressieve MS patiënten met kwantitatieve MRI technieken gemeten en vergeleken met de veranderingen die werden gezien binnen laesies en normaal ogende witte stof. Deze studie bevestigt dat DAWM ook in-vivo betrouwbaar gemeten kan worden. De resultaten suggereren dat er een verschil is tussen de mate van DAWM in primair progressieve ten opzichte van secundair progressieve MS patiënten. In **hoofdstuk 5** werden grote, atypische MS laesies bestudeerd. Atypische MS laesies kunnen zich op verschillende manieren presenteren en kunnen bijvoorbeeld op tumoren lijken. Het stellen van een diagnose en het voorspellen van de verdere beloop is dan bijzonder moeilijk. In **hoofdstuk 5.1** werd een poging gedaan om atypische laesies op basis van uiterlijke kenmerken op MRI te rangschikken. Dit is gedaan door 69 verschillende atypische laesies te bekijken en te beschrijven. De op elkaar lijkende laesies zijn vervolgens gegroepeerd in vier groepen en werden gecorreleerd met klinische gegevens. Er werd vastgesteld dat de aanwezigheid van bepaalde grote laesies niet altijd met een ernstig ziektebeloop geassocieerd is. De gekozen groepering werd vervolgens toegepast bij een prospectieve verzameling van atypische laesies.

In **hoofdstuk 6** werd het post-mortem protocol, zoals beschreven in hoofdstuk 2, op andere hersenaandoeningen toegepast, zoals dementie en vasculaire veranderingen in de hersenen. **Hoofdstuk 6.1** geeft een samenvatting van eerdere publicaties, die post-mortem MRI en histopathologie aan elkaar hebben gecorreleerd

en met name naar witte stof afwijkingen in de hersenen kijken. Witte stof afwijkingen zijn een uiting van schade aan de kleine hersenvaten ('small vessel disease'), maar de onderliggende oorzaak voor deze veranderingen in de hersenen is heteroog. De review laat zien dat vooral schade aan het vezelnetwerk, reacties van gliacellen, en microvasculaire veranderingen voor de witte stof afwijkingen verantwoordelijk zijn. De gevonden heterogeniteit in onderliggende weefselveranderingen is waarschijnlijk de verklaring voor de zwakke klinische-radiologische associatie bij small vessel disease. Ten slotte wordt in **hoofdstuk 6.2** onderzocht of er een verschil is in de ernst en het soort witte stof afwijkingen bij Alzheimer patiënten ten opzichte van niet-demente controles. Hiervoor zijn 48 hersencoupees met witte stof afwijkingen post mortem gescand waarbij ook gebruik werd gemaakt van kwantitatieve MRI technieken. Vervolgens zijn pathologische kleuringen uitgevoerd om axon dichtheid, myeline dichtheid, astrogliaose and microglia activatie zichtbaar te maken. De resultaten van zowel het histopathologisch onderzoek en de MRI metingen tonen verschillen aan tussen de witte stof afwijkingen van Alzheimer patiënten en die van niet-demente controles. De voornaamste bevinding is dat de witte stof afwijkingen meer uitgebreid waren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.