

Samenvatting

Verscheidenheid van ontstekingsactiviteit in Multipele Sclerose: multifocaal in beeld

Multiple Sclerose (MS) is een chronische ontstekingsziekte van het centraal zenuwstelsel, waarin demyeliniserende ontstekingshaarden rond de zenuwvezels in hersenen en ruggemerg zich uiten als focale neurologische uitvalsverschijnselen. De ziekte heeft een inflammatoire component, en een neurodegeneratieve component die gekenmerkt wordt door definitief weefselverlies. Omdat over de neurodegeneratieve component nog weinig bekend is, is behandeling gericht op de inflammatoire component. De ontstekingshaarden, ook wel “plaques” of “lesies” genoemd, zijn zichtbaar op MRI scans van de hersenen, maar daarop is het moeilijk onderscheid te maken tussen de verschillende mogelijke achtergronden van de lesies, zoals acute of chronische ontsteking, of oudere lesies met onherstelbare schade. Bovendien is het totale volume van alle lesies van 1 patient bij elkaar maar matig gerelateerd aan de invaliditeit van de patient.

Om acute ontstekingshaarden in beeld te brengen, en zo een beeld te krijgen van ziekte-activiteit, wordt het MRI-contrastmiddel gadolinium (Gd-DTPA) gebruikt. Dit contrastmiddel brengt de lekkage over een beschadigde bloed-hersen-barriere optredend bij ontsteking in beeld, al is dit echter maar beperkt gerelateerd aan de klachten en de toekomstige invaliditeit van patienten. Het nieuwe contrastmiddel USPIO brengt mogelijk specifiekere aspecten van ontsteking in beeld, doordat het opgenomen wordt door ontstekingscellen in de bloedbaan, door die cellen naar ontstoken gebieden getransporteerd wordt, en zo zichtbaar wordt op MRI-scans.

Buiten de focale lesies, brengt MRI ook andere aspecten van de ziekte in beeld: schade in de normaal-ogende witte stof in de hersenen, die niet met het blote oog te zien is, is wel te meten, met gespecialiseerde MRI-methoden.

Omdat behandelingen voor MS met name gericht zijn op de ontstekingscomponent van de ziekte, en behandelingsbeslissingen in het algemeen worden gemaakt op basis van MRI-scans, zou de klinische praktijk baat hebben bij verbeteren van methoden om die ontstekingscomponent in beeld te brengen, zowel in als buiten de focale lesies. Daarom had dit proefschrift tot doel, om met MRI methoden op zoek te gaan naar nieuwe patronen van ontstekingsactiviteit bij MS. Hiervoor is het nieuwe contrastmiddel USPIO gebruikt om aankleuring van focale lesies en normaal-ogende witte stof te onderzoeken. Verder zijn er aanwijzingen dat we de relatie tussen de zichtbare lesies, en de invaliditeit van de patient duidelijker kunnen leggen als we rekening houden met de lokatie van de lesies en hun ruimtelijke verdeling. De genetische achtergrond van de patient zou ook een rol kunnen spelen in verschillende ruimtelijke patronen van ontstekingsactiviteit. Daarom is er met behulp van een techniek om de ruimtelijke verdeling van lesies te onderzoeken, gekeken naar de relatie hiervan met klinische uitvalsverschijnselen van de patient, en met diens genetische achtergrond.

Zo is er in dit proefschrift op 4 verschillende niveaus gekeken naar de verscheidenheid waarin ontsteking zich uit op MRI beelden: Van genetische achtergrond als meest fundamentele niveau, via (met USPIO) het microscopische niveau van cellulaire infiltratie diffuus in de normaal-ogende witte stof en in de macroscopische focale lesies, en uiteindelijk naar de ruimtelijke verdeling van die lesies, gerelateerd aan klinische uitvalsverschijnselen. Dit brengt verschillende onderzoeksvelden samen in de gebieden van klinische neurologie, radiologie, celbiologie en immunologie, en de fysica en informatica van beeldvorming.

In **hoofdstuk 1** werd het tellen van nieuw ontstane lesies binnen een tijdinterval gebruikt om inflammatoire ziekte-activiteit in dat tijdsinterval te bepalen. Hieruit bleek dat bij MS-patienten die behandeld worden met Natalizumab, de ziekte-activiteit in buitenproportionele mate terug kan keren wanneer het gebruik van het medicijn gestaakt wordt. Dit kwam echter vooral voor bij mensen die het middel maar kort hadden gebruikt, en de ziekteactiviteit

verdween weer wanneer het medicijn werd herstart. Dit hoofdstuk introduceert de mogelijkheid van een rebound-effect bij het gebruik van Natalizumab, en illustreert hoe het tellen van nieuw ontstane lesies een gangbare methode is om ziekte-activiteit te evalueren.

Gadolinium is een specifiekere manier om ontstekingsactiviteit in beeld te brengen, maar mogelijk voegt USPIO als contrastmiddel nog informatie daaraan toe. De ijzeroxide deeltjes in dit contrastmiddel worden opgenomen door witte bloedlichaampjes en zo naar gebieden met ontstekingsactiviteit gebracht, waar MRI ze kan afbeelden. Daarom is in **hoofdstuk 2** USPIO-aankleuring in focale lesies vergeleken met gadolinium-aankleuring. Hierbij liet USPIO meer aankleurende lesies zien dan gadolinium, het is echter nog onbekend in hoeverre USPIO-aankleuring werkelijk ontstaat door perifere labelling van ontstekingscellen in de bloedbaan.

Hoofdstuk 3 was gericht op USPIO-aankleuring in de normaal-ogende witte stof. Uit histopathologisch onderzoek is gebleken dat de schade in de normaal-ogende witte stof niet alleen op onherstelbaar weefselverlies berust, maar dat er ook ontstekings-component een rol speelt. Omdat deze ontstekingscomponent mogelijk behandelbaar is, zou het nuttig zijn deze in beeld te kunnen brengen. In deze studie werd bij MS patienten USPIO-aankleuring in de normaal-ogende witte stof aangetoond, die niet te vinden was bij gezonde proefpersonen. Dit wijst op ontstekingsactiviteit in de normaal-ogende witte stof, en de mogelijkheid om dit met USPIO aan te tonen.

Vanuit de normaal-ogende witte stof keert **hoofdstuk 4** weer terug naar de focale lesies. Zoals eerder besproken, is het totale lesievolume van een patient maar matig gerelateerd aan diens invaliditeit. Dit zou kunnen liggen aan het feit, dat de lokatie van een lesie in de hersenen bepaalt wat voor neurologische verschijnselen de patient heeft. Daarom was hoofdstuk 4 erop gericht relaties te vinden tussen ruimtelijke verdeling van lesies in het brein, en invaliditeit. Door dit per voxel te analyseren, bleek dat lesies rond de hersenventrikels het meest geassocieerd waren met de ernst van invaliditeit op verschillende meetschalen. Dezelfde voxelgewijze analysemethoden zijn in **hoofdstuk 5** toegepast om mogelijke relaties te onderzoeken tussen erfelijke eigenschappen en ruimtelijke verdeling van MS-lesies. DNA-eigenschappen zouden bepalend kunnen zijn voor verschillen in immunologische werkingsmechanismen die weer leiden tot verschillen tussen patienten in ruimtelijke verdeling van lesies. In dit hoofdstuk worden enkele genetische kenmerken geïdentificeerd die verband lijken te houden met verhoogde kans op lesies rond de hersenventrikels.

De in dit proefschrift besproken nieuwe MRI-methoden om verscheidenheid van ontstekingsactiviteit bij MS patienten aan te tonen zouden op den duur gebruikt kunnen worden om de prognose van de individuele patient te bepalen, en het effect van therapie te evalueren, iets dat steeds belangrijker wordt naarmate meer verschillende therapieën beschikbaar komen. De voxelgewijze technieken beschreven in hoofdstuk 4 en 5 kunnen ook toegepast worden in andere aandoeningen die gepaard gaan met focale witte stofafwijkingen in de hersenen.

Het doel van dit proefschrift was het in beeld brengen van verscheidenheid van ontstekingspatronen in MS, met behulp van MRI, op vier verschillende niveaus: van het fundamentele DNA-niveau, via het celniveau waar gekeken is naar cellulaire infiltratie, naar de zichtbare plaques, hun ruimtelijke verdeling binnen de hersenen, en de relatie daarvan met de invaliditeit van de patient. Klinische toepassingen hiervan, en hypothesen voor toekomstig onderzoek zijn besproken op elk van de niveaus, om kennis te vergroten, en op den duur bij te dragen aan klinische richtlijnen om de prognose en optimale therapiekeuze voor MS patienten beter in beeld te krijgen.