

## **Nederlandse samenvatting en conclusies**

## **Schade aan de kleine hersenvaten op MRI-scans: Klinische impact en onderliggende pathologie.**

### **Schade aan kleine hersenvaten, ‘small vessel disease’.**

Bij ouderen worden op MRI scans van de hersenen vaak leeftijds-gerelateerde veranderingen gezien, onder andere als gevolg van schade aan de kleine hersenvaten. Schade aan kleine hersenvaten wordt in het Engels “*small vessel disease*” genoemd, oftewel *SVD*. De belangrijkste uitingen van *SVD* zijn witte stofafwijkingen (*WSA*), lacunaire infarcten en microbloedingen. *WSA* worden gedefiniëerd op T2-gewogen MRI scans (o.a. FLAIR opnames) en worden onderverdeeld in periventriculaire en diepe subcorticale *WSA*. De ernst van subcorticale *WSA* worden over het algemeen aangegeven als punctiform (mild), beginnend confluerend (matig) en confluerend (ernstig).<sup>1</sup> Lacunes zijn te zien als holtes in de witte stof of in de diepe grijze stof. Ze hebben dezelfde signaalintensiteit als liquor op alle MRI sequenties en vaak een hyperintense rand op T2-gewogen beelden.<sup>2,3</sup> Microbloedingen, tenslotte, zijn te zien als kleine, ronde, hypointense lesies op gradient-echo T2\*-gewogen scans.<sup>4</sup>

*SVD* wordt niet alleen geassocieerd met een hogere leeftijd, maar ook met risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie, diabetes, beroerte en roken.<sup>5-7</sup> In grote klinische studies is aangetoond dat *SVD* kan leiden tot cognitieve veranderingen, loopstoornissen, depressie en urine incontinentie.<sup>8-10</sup> Per individu is het optreden van symptomen echter moeilijk te voorspellen: het is niet duidelijk waarom *SVD* in sommige personen leidt tot symptomen, terwijl andere personen asymptomatisch blijven.<sup>11-14</sup> Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer komt *SVD* zelfs nog vaker voor dan bij de rest van de bevolking.<sup>15</sup> De rol die *SVD* speelt bij het cognitief verval bij deze patiënten is echter nog onbekend.<sup>16-18</sup> Aangezien *SVD* zeer vaak voorkomt en kan leiden tot invaliderende symptomen, die potentieel behandelbaar of te voorkomen zijn, is het zeer belangrijk ons begrip van deze hersenveranderingen te vergroten.

In dit proefschrift worden daarom manieren gezocht om de relatie tussen klinische uitingen en MRI-uitingen van *SVD* te verbeteren. Het doel van dit onderzoek is het kunnen voorspellen van de klinische impact van *SVD* per individu. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift samengevat.

### **Deel 1. Klinische impact van *SVD* in cross-sectionele MRI-studies.**

Aangezien veel klinische MRI-studies een cross-sectionele opzet hebben, hebben wij ook eerst geprobeerd de specificiteit van *SVD* te vergroten in cross-sectionele studies (*hoofdstuk 2*). We hebben hiervoor baseline data van de LADIS-studie gebruikt. De LADIS-studie is een samenwerkingsverband van elf Europese centra en heeft als doel de impact van *WSA* op het verlies van zelfredzaamheid bij

niet-demente ouderen te onderzoeken. Hiervoor zijn 639 proefpersonen jaarlijks gevolgd gedurende een periode van drie jaar en kregen zij een MRI-scan op baseline en na drie jaar follow-up.

In *hoofdstuk 2.1* hebben we verschillende methoden om WSA te meten met elkaar vergeleken in relatie tot loop/balans- en cognitieve stoornissen. De geteste methoden zijn een eenvoudige visuele schaal (Fazekas' schaal),<sup>1</sup> een gedetailleerde visuele schaal (Scheltens' schaal)<sup>19</sup> en een volumetrische meting van WSA.<sup>20</sup> De resultaten tonen aan dat de gevonden associaties tussen WSA en de klinische symptomen significant maar vergelijkbaar zijn tussen de verschillende meetmethoden. Zoals eerdere studies reeds beschreven, zijn de gevonden correlatie slechts bescheiden.<sup>14,21</sup> Hieruit blijkt dat eenvoudige en complexe meetmethoden voor WSA even 'valide' zijn, en dat de zwakke associaties tussen klinische symptomen en MRI uitingen van WSA dus niet verbeterd kunnen worden door het gebruik van meer exacte meetmethoden.

In *hoofdstuk 2.2* hebben we onderzocht of de locatie van lacunaire infarcten invloed heeft op het cognitief functioneren. Lacunes zijn geteld in de volgende 5 gebieden: lobaire witte stof, putamen/globus pallidus, thalamus, capsula interna/externa, infratentorieel. We hebben algemene cognitieve maten en specifieke cognitieve domeinen onderzocht in relatie tot bovengenoemde gebieden. De resultaten van deze studie laten zien dat thalamus lacunes geassocieerd zijn met een lagere MMSE-score en met slechtere motorische controle en executieve functies, onafhankelijk van de ernst van WSA. Lacunes in het putamen/ globus pallidus zijn geassocieerd met een slechter geheugen en een slechtere motorische controle. De locatie van lacunes blijkt dus een rol te spelen bij cognitieve functiestoornissen, onafhankelijk van de ernst van WSA.<sup>22,23</sup>

Uit deze cross-sectionele MRI studies kunnen we concluderen dat de impact van lacunes beter kan worden voorspeld als een aantal strategische locaties worden bepaald. Echter, meer gedetailleerde methoden om WSA te meten op T2-gewogen MRI scans leveren geen verbetering op van de associaties met klinische maten.

## **Deel 2: SVD in longitudinale studies.**

Uit deel 1 van dit proefschrift blijkt dat de mogelijkheden om SVD te specificeren in cross-sectionele studies beperkt zijn, mede omdat deze studies geen informatie geven over beloop in de tijd en causaliteit. In *hoofdstuk 3* hebben we daarom het natuurlijk beloop van SVD beschreven in een follow-up periode van 3 jaar en de risicofactoren van SVD-progressie onderzocht. Hiervoor hebben we baseline en follow-up MRI data van de LADIS gebruikt.

Eerst hebben we de meest geschikte methode bepaald om WSA progressie in de tijd te meten (*hoofdstuk 3.1*). Hiervoor hebben vier ervaren onderzoekers verandering van WSA in de tijd gescored

met behulp van drie conventionele visuele schalen<sup>1,19,24</sup> en twee speciaal ontworpen visuele progressie schalen (Rotterdam progressie schaal<sup>25</sup> en Schmidt progressie schaal<sup>26</sup>). De visuele schalen zijn vergeleken met volumetrische metingen van WSA. De speciaal ontworpen progressie schalen, vooral de Rotterdam progressie schaal blijken sensitiever en betrouwbaarder te zijn om WSA progressie te meten dan de conventionele schalen. De Rotterdam progressie schaal correleert ook het beste met de verandering in WSA volume.

In *hoofdstuk 3.2* hebben we de Rotterdam progressie schaal gebruikt om de WSA progressie in de drie jaar follow-up van de LADIS-studie te evaluëren. Daarnaast zijn de nieuw ontstane lacunes geteld. We hebben het natuurlijke beloop, de regionale distributie en de risicofactoren voor progressie van SVD in de tijd beschreven. Het blijkt dat niet alleen WSA, maar ook het aantal lacunes toenemen in de tijd, met name in proefpersonen die reeds SVD hadden op baseline. Verder zijn een doorgemaakte beroerte, diabetes en een hogere bloedglucosewaarde onafhankelijke risicofactoren van WSA progressie. Risicofactoren voor het ontstaan van nieuwe lacunes zijn het mannelijke geslacht, hypertensie, een doorgemaakte beroerte, een hogere systolische bloeddruk, een hogere body mass index en hogere HDL en triglyceride waarden. De gevonden vasculaire risicofactoren suggereren dat arteriosclerose en ischemie een rol spelen in de pathogenese van SVD. Daarnaast lijkt het erop dat progressie van WSA met name het gevolg is van toename van bestaande WSA. De regionale distributie van lacunes daarentegen, lijkt zich te verplaatsen in de tijd, wat leidt tot de hypothese dat lacunes in de basale kernen een andere pathogenese hebben dan lacunes in de subcorticale witte stof.

In *hoofdstuk 3.3* hebben we daarom de regionale verschillen in risicofactoren en de relatie met WSA van nieuwe lacunes onderzocht om meer inzicht te verkrijgen in hun pathogenese. Voor elke nieuw ontstane lacune hebben we de volgende eigenschappen bepaald: 1) hersengebied; 2) het ontstaan binnen een gebied van WSA op baseline; 3) de grootte van omringende WSA en 4) het risicofactorprofiel. De resultaten tonen aan dat nieuwe lacunes in de subcorticale witte stof vaker ontstaan in WSA die reeds aanwezig waren op baseline en dat deze veelal omringd worden door nieuwe en toegenomen WSA, vergeleken met nieuwe basale kernen en infratentoriële lacunes. Risicofactoren voor nieuwe lacunes in de subcorticale witte stof zijn hypertensie en eerdere beroerte. Boezemfibrilleren is een voorspeller voor nieuwe basale kernen/ infratentoriële lacunes. Deze studie toont aan dat er verschillen zijn in risicofactorprofiel en in de relatie met WSA tussen subcorticale en basale kernen/ infratentoriële lacunes. We denken dat lacunes in de subcorticale witte stof zich langzaam ontwikkelen in reeds door hypoxie beschadigd weefsel (te zien als WSA). Door toenemende hypoxie/ischemie leidt dit uiteindelijk tot infarcering. Het ontstaan van basale kernen/ infratentoriële lacunes lijkt meer acuut door occlusie van een enkele arteriole.

De longitudinale studies in hoofdstuk 3 tonen aan dat WSA en lacunes toenemen in de tijd, met name in patienten met SVD en vasculaire risicofactoren op baseline. Daarnaast kunnen we concluderen dat bij de pathogenese van SVD waarschijnlijk meerdere mechanismen zijn betrokken.

### **Deel 3: De onderliggende pathologie van SVD.**

Uit het eerste deel van dit proefschrift blijkt dat de pogingen om SVD in cross-sectionele T2-gewogen MRI-studies te specificeren onvoldoende succesvol zijn. De longitudinale MRI-studies tonen aan dat vasculaire risicofactoren een rol spelen bij SVD progressie en dat er bij de pathogenese van SVD meerdere mechanismen een rol spelen.<sup>27,28</sup> MRI blijft echter een indirecte afspiegeling van de daadwerkelijke onderliggende pathologie. Met conventionele T2-gewogen MRI is het niet mogelijk om de verschillende typen en ernst van weefselveranderingen aan te tonen. Door het direct matchen van MRI bevindingen met pathologische kleuringen in de postmortem setting, kunnen de pathologische veranderingen van SVD op MRI wel aangetoond worden.<sup>29,30</sup> Door correlaties tussen postmortem MRI en pathologische kleuringen worden de discrepanties tussen MRI en kliniek overbrugd. Postmortem MRI studies kunnen zo het begrip van MRI aspecten van SVD vergroten. Recente studies hebben ook getracht om de specificiteit van *in vivo* MRI scans te verbeteren met behulp van nieuwe kwantitatieve MRI technieken.<sup>31,32</sup> Het pathologische substraat van kwantitatieve MRI parameters in SVD is echter nog onbekend. Wanneer bekend is welke pathologische veranderingen worden weergegeven door deze kwantitatieve MRI methoden, kunnen deze vertaald worden naar *in vivo* MRI scans. In dit proefschrift hebben we de pathologische correlaten van twee kwantitatieve MRI technieken onderzocht: diffusie tensor imaging (DTI) en T1-relaxatietijd metingen. DTI is een techniek, die de mate en de richting van diffusie van watermoleculen meet.<sup>33</sup> In normale witte stof verloopt de diffusie van watermoleculen gemakkelijker met de vezelbanen mee, dan loodrecht op de vezelbanen; deze wordt anisotropie genoemd. T1-relaxatie tijd metingen geven waarschijnlijk pathologische processen weer, die invloed hebben op de hoeveelheid water in het hersenweefsel.

Eerst geven we in *hoofdstuk 4.1* een samenvatting van eerdere publicaties, die postmortem MRI en pathologie direct aan elkaar hebben gecorreleerd. Deze studies beschrijven dat heterogeniteit bestaat in de onderliggende pathologie van WSA: 1) schade aan het vezelnetwerk, variërend van een iets lossere netwerk tot ernstig myeline- en axonen verlies; 2) reacties van gliacellen, waaronder astrogliose, clasmatoendrose, verlies van oligodendrocyten en microglia activatie; en 3) microvasculaire veranderingen, zoals lipohyalinose, arteriosclerose, vaatwandlekkage en veneuze collagenose. De pathogenetische mechanismen, die worden beschreven, zijn ischemie/hypoxie, algehele hypoperfusie door autodysregulatie van de bloeddorstroming, lekkage van de bloed-hersenbarriere en clasmatoendrose door opname van serum eiwitten, onstekingsreacties, degeneratie en congofiele amyloid angiopathie.<sup>34-36</sup> Er is echter nog weinig bekend over de pathologische correlaten en

pathogenese van lacunes en microbloedingen. Postmortem MRI studies kunnen nog veel bijdragen om de etiologie van deze uitingen van SVD te verhelderen. Naast deze MRI uitingen van SVD, worden ook corticale microinfarcten en weefselveranderingen in de normaal ogende witte stof beschreven, die ‘onzichtbaar’ zijn op T2-gewogen MRI scans. Uit klinische-pathologische studies blijkt dat deze veranderingen ook een rol spelen bij het ontstaan van klinische symptomen bij SVD. De gevonden heterogeniteit in onderliggende weefselveranderingen is waarschijnlijk de verklaring voor de zwakke klinische-radiologische associaties bij SVD.

In *hoofdstuk 4.2* hebben we het onderliggende pathologische substraat van twee kwantitatieve MRI technieken (DTI en T1-relaxatietijd metingen) onderzocht. Daarnaast hebben we onderzocht of we met postmortem kwantitatieve MRI en pathologische kleuringen verschillen vinden tussen WSA van Alzheimer patiënten en van niet-demente controles. We hebben hiervoor gefixeerde hersenplakken van Alzheimer patiënten en niet-demente controles postmortem gescand. Daarna zijn pathologische kleuringen gedaan voor axonendichtheid, myelinedichtheid, astroglie en microglia activatie. De resultaten tonen aan dat er pathologische verschillen zijn in WSA van Alzheimer patiënten en van niet-demente ouderen, aangezien WSA in Alzheimer patiënten meer microglia activatie vertoont. Dit verschil wordt ook weergegeven door een hogere gemiddelde T1-relaxatietijd in WSA van Alzheimer patiënten. In tegenstelling tot conventionele T2-gewogen MRI, kan met kwantitatieve MRI de ernst van de betrokken pathologische veranderingen worden aangetoond: DTI (fractionele anisotropie) wordt bepaald door axonen verlies, terwijl de T1-relaxatietijd wordt bepaald door axonen/ myeline verlies en microglia activatie. Tot slot denken we dat het onderscheid tussen WSA en normaal ogende witte stof niet zinvol is, omdat er een pathologisch continuüm bestaat tussen normale en abnormale witte stof.

We kunnen uit deze post-mortem MRI studies concluderen, dat de zwakke klinische-radiologische correlaties worden veroorzaakt door de onderliggende pathologie van SVD: deze is heterogeen van aard en varieert in ernst. Kwantitatieve MRI laten verschillen zien in WSA tussen Alzheimer patiënten en niet-demente ouderen en zijn specifiek voor onderliggende weefselveranderingen. Verder zijn er ook SVD uitingen die niet op T2-gewogen MRI scans gezien kunnen worden, maar wel klinische impact kunnen hebben.

## **Conclusies**

We kunnen het volgende concluderen uit de studies in dit proefschrift:

1. De mate van WSA is geassocieerd met loop/balans- en cognitieve stoornissen. Omdat eenvoudige en complexere methoden van WSA metingen vergelijkbare correlaties opleveren met klinische maten, is een eenvoudige scoringsmethode afdoende voor de klinische praktijk.

2. De locatie van lacunes in de subcorticale grijze stof bepaalt mede het bestaan van cognitieve stoornissen, onafhankelijk van de ernst van WSA. Om de impact van lacunes op cognitieve dysfunctie te voorspellen, moet rekening gehouden worden met bepaalde strategische locaties.
3. Ouderen met SVD en vasculaire risicofactoren op baseline lopen risico op progressie van WSA en lacunes in de tijd.
4. Er bestaan verschillen in risicofactorprofiel en de relatie met WSA tussen lacunes in de subcorticale witte stof en lacunes in de basale kernen/ infratentoriele regio. Er zijn mogelijk meerdere mechanismen betrokken bij het ontstaan van lacunes.
5. De onderliggende pathologie van SVD uitingen is heterogeen van aard en varieert in ernst. Naast MRI-‘zichtbare’ SVD uitingen, bestaan er ook pathologische veranderingen die ‘onzichtbaar’ zijn op conventionele T2-gewogen MRI. Heterogeniteit in onderliggende pathologie verklaart de zwakke klinische-radiologische associatie bij SVD.
6. Kwantitatieve MRI maakt onderscheid tussen WSA van demente en niet-demente ouderen en geeft de (ernst van) onderliggende pathologische veranderingen weer. Kwantitatieve MRI kan daarom worden gezien als ‘pathologie-specifieke’ methoden *in vivo*.

## Reference List

- (1) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 August;149(2):351-6.
- (2) Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007 April;113(4):349-88.
- (3) Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002 November;1(7):426-36.
- (4) Cordonnier C, Al-Shahi SR, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007 August;130(Pt 8):1988-2003.
- (5) Longstreth WT, Jr., Arnold AM, Beauchamp NJ, Jr., Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch CH, O'Leary DH, Furberg CD. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005 January;36(1):56-61.
- (6) Longstreth WT, Jr., Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998 September;55(9):1217-25.
- (7) Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006 January 24;66(2):165-71.
- (8) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J, . Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994 July;44(7):1246-52.
- (9) O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, Barber B, Wesnes K, Saxby B, Ford GA. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci* 2002 November;977:436-44.
- (10) Guttmann CR, Benson R, Warfield SK, Wei X, Anderson MC, Hall CB, Abu-Hasaballah K, Mugler JP, III, Wolfson L. White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology* 2000 March 28;54(6):1277-83.
- (11) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipelotti L, Brown MM, Jager HR. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004 October;127(Pt 10):2265-75.
- (12) Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bouras C, Kovari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* 2007 November;130(Pt 11):2830-6.
- (13) Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, Bouras C, Giannakopoulos P. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004 February;35(2):410-4.
- (14) De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000 February;47(2):145-51.
- (15) Scheltens P, Barkhof F, Valk J, Algra PR, van der Hoop RG, Nauta J, Wolters EC. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. *Brain* 1992 June;115 ( Pt 3):735-48.
- (16) Pasquier F, Leys D, Scheltens P. The influence of coincidental vascular pathology on symptomatology and course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:117-27.
- (17) Stout JC, Jernigan TL, Archibald SL, Salmon DP. Association of dementia severity with cortical gray matter and abnormal white matter volumes in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1996 August;53(8):742-9.
- (18) Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: A quantitative study. *Stroke* 2000 September;31(9):2182-8.
- (19) Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993 January;114(1):7-12.
- (20) van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G, Erkinjuntti T, Mantyla R, Wahlund LO, Barkhof F. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 2006 March;37(3):836-40.
- (21) Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW, Tang T. A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology* 2001 September 25;57(6):990-4.
- (22) Van der Werf YD, Scheltens P, Lindeboom J, Witter MP, Uylings HB, Jolles J. Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia* 2003;41(10):1330-44.



- (23) Vermeer SE, Prins ND, den HT, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003 March 27;348(13):1215-22.
- (24) Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001 June;32(6):1318-22.
- (25) Prins ND, van Straaten EC, van Dijk EJ, Simoni M, van Schijndel RA, Vrooman HA, Koudstaal PJ, Scheltens P, Breteler MM, Barkhof F. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology* 2004 May 11;62(9):1533-9.
- (26) Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999 July 13;53(1):132-9.
- (27) Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003 March;34(3):806-12.
- (28) Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2:7-10.
- (29) Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 March;26(3):572-7.
- (30) Englund E, Brun A, Persson B. Correlations between histopathologic white matter changes and proton MR relaxation times in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987;1(3):156-70.
- (31) Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Gorani F, Seewann A, Petrovic K, Schmidt R. MTI of white matter hyperintensities. *Brain* 2005 December;128(Pt 12):2926-32.
- (32) O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 March;75(3):441-7.
- (33) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994 January;66(1):259-67.
- (34) Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006 June;37(6):1391-8.
- (35) Simpson JE, Ince PG, Higham CE, Gelsthorpe CH, Fernando MS, Matthews F, Forster G, O'Brien JT, Barber R, Kalaria RN, Brayne C, Shaw PJ, Stoeber K, Williams GH, Lewis CE, Wharton SB. Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007 December;33(6):670-83.
- (36) Simpson JE, Fernando MS, Clark L, Ince PG, Matthews F, Forster G, O'Brien JT, Barber R, Kalaria RN, Brayne C, Shaw PJ, Lewis CE, Wharton SB. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007 August;33(4):410-9.