



CHAPTER  
6

SUMMARY IN DUTCH

De hersenen bestaan uit witte en grijze stof. De grijze stof bevat de zenuwcellen; de witte stof de uitlopers van deze zenuwcellen, de 'bedrading'. De uitlopers verbinden de verschillende delen van de hersenen onderling en met het ruggenmerg. Witte stof heeft ook werkelijk een witte kleur. Dat komt door de aanwezigheid van myeline, de isolatielaag van de zenuwbanen. Deze laag is belangrijk voor het snel en zorgvuldig geleiden van prikkels via zenuwbanen binnen, en naar buiten de hersenen.

Witte-stofziekten zijn hersenaandoeningen waarbij het myeline beschadigd kan zijn of zelfs geheel is verdwenen, en komen zowel bij volwassenen als bij kinderen voor. De bekendste witte-stofziekte is multiple sclerose (MS), die voornamelijk bij volwassenen voorkomt. Bij kinderen gaat het vaak om erfelijke ziekten, maar soms is er een andere oorzaak: bijvoorbeeld een virusinfectie dat tijdens de zwangerschap de witte stof aantast. Witte-stofziekten treffen één op de duizend kinderen (200 kinderen per jaar in Nederland), maar omdat er veel verschillende ziekten zijn, is elke ziekte apart heel zeldzaam. Overigens kan bij ongeveer de helft van de kinderen met een aandoening van de witte stof de oorzaak niet worden vastgesteld. Een bijzondere witte-stofziekte heet Vanishing White Matter (VWM). Deze ziekte is 'stressgevoelig'. Er treedt vaak een snelle achteruitgang op bij een koortsende ziekte of een gering hoofdtrauma: het zieke kind valt van de fiets of de step en kan daarna ineens moeilijker lopen of heeft een andere motorische stoornis. Het kind kan langzaam herstellen, maar na een volgende val kan de stoornis blijvend zijn. Bij een infectie met koorts kan een kind heel snel achteruit gaan, binnen enkele dagen op de Intensive Care belanden en zelfs in coma raken en overlijden. Een andere witte-stofziekte is X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD), een erfelijke stofwisselingsziekte. Veel van de kinderen overlijden op jonge leeftijd na een periode van ernstige geestelijke en lichamelijke handicaps.

Meestal heeft een witte-stofziekte een specifiek patroon op een MRI-scan. De witte stof is meestal niet egaal aangedaan, maar volgens een bepaald patroon. Daaraan is een ziekte te herkennen. Door te zoeken naar overeenkomende specifieke patronen op de MRI-scan zijn aanvankelijk onbekende aandoeningen beschreven als nieuwe ziekten. Na het ontdekken van een nieuwe ziekte kunnen de betrokken genen voor de erfelijke aandoeningen worden gevonden. Van sommige ziekten zijn de genen al gelokaliseerd, zoals bij VWM. Na het vinden van een gen, of meerdere genen, kan er dan een DNA-test worden ontwikkeld, zodat bijvoorbeeld met een vlokkentest vastgesteld kan worden of het ongeboren kind een erfelijke ziekte van de witte stof heeft.

De witte stof kan op meerdere manieren in de problemen komen. Er kan onvoldoende myeline gevormd zijn (hypomyelinisatie) of er kan myeline worden afgebroken (demyelinisatie). Het kan ook zijn dat er littekenweefsel in en rond de zenuwbanen is gaan zitten, of te veel vocht (oedeem, cysten). Een standaard (conventionele) MRI-scan is heel gevoelig in het detecteren van afwijkende witte stof, maar het kan niet goed onderscheid maken in wat het onderliggende probleem is. Door zogeheten kwantitatieve MRI technieken, zoals MR Spectroscopie (MRS), Magnetization Transfer Imaging (MTI) en Diffusion Weighted Imaging (DWI), toe te passen, zou je de afwijkende witte stof beter kunnen karakteriseren.

Het doel van het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, was om de correlatie tussen de MRI en pathologie te bepalen door het bestuderen van de witte stof bij patiënten met een witte-stofziekte met verschillende kwantitatieve MRI-technieken bij leven (*in vivo*) en na overlijden (post mortem) en met histopathologische technieken.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding.

In **Hoofdstuk 2** wordt een studie beschreven die met behulp van *in vivo* en post-mortem MRI en histopathologische technieken, een karakteristiek patroon op een MRI-scan in bepaalde stapelingsziekten (MLD, GLD en GM1-gangliosidosis) probeert te begrijpen. Dit patroon bestaat uit strepen van (ogenschijnlijk) normaal signaal binnen een gebied van afwijkend signaal in de witte stof. In GM1 bleek er in de gebieden met strepen nog relatief veel myeline rondom bloedvaten te zijn. In MLD was er behalve het gespaarde myeline, ook een opeenstapeling van vethoudende gliale cellen en macrofagen te zien rondom bloedvaten. In GLD waren er veel zogeheten “globoid-cellen” met vettig materiaal in de gebieden met de strepen, myeline was hier echter totaal afwezig.

In **Hoofdstuk 3** worden twee studies beschreven, waarbij witte-stofafwijkingen bij patiënten met een bekende witte-stofziekte met drie kwantitatieve MRI-technieken gemeten werden. **Hoofdstuk 3.1** beschrijft een vergelijkende kwantitatieve MRI studie waarin we een methode ontwikkelden om vier groepen witte-stofpathologie (demyelinisatie, hypomyelination, myeline-vacuolisatie en verdwijnen van alle witte stof met cystische degeneratie) van elkaar te onderscheiden met behulp van kwantitatieve MRI parameters, die verkregen waren bij de drie afzonderlijke MRI technieken: MRS, MTI en DWI. De combinatie van de MRS metabolieten creatine (tCr), choline (Cho), en myo-inositol (Ins), en MTR- en ADC-waarden resulteerde in een juiste indeling in 95% van alle patiënten. Voor de hypomyelinatie-groep hadden alle parameters waarden dichtbij waarden gemeten in de controles, met uitzondering van verhoogde concentraties van tCr en Ins en een verminderde MTR-waarde. De meest opvallende bevindingen voor de demyelinisatie groep waren de zeer hoge Cho en Ins concentraties. De bevindingen voor de myeline vacuolisatie en cystische degeneratie groepen waren vrijwel vergelijkbaar met hoge ADC waarden en afname van de meeste metabolieten-concentraties, maar ze waren meer uitgesproken in de cystische degeneratie groep. Vooral de verlaging van de MTR is aanzienlijk ernstiger in de cystische degeneratie groep dan in de myeline vacuolisatie groep.

**Hoofdstuk 3.2** beschrijft een vergelijkende MRI - pathologie studie bij patiënten met X-ALD. In deze studie werden er na postmortale MRI (direct na obductie en na enkele weken formaline-fixatie) van hersenplakken van controle-personen en X-ALD patiënten, grote hersencoupees gemaakt en werden (immuno)histochemische technieken toegepast om de dichtheid van myeline, axonen, en cellen en astrocyten te kwantificeren. Met postmortale MRI direct na de obductie vonden we in de witte stof van de hersenplakken van de controle-personen dat MTR waarden ongewijzigd bleven, ADC waarden sterk verlaagd en FA waarden ongeveer gehalveerd waren vergeleken met de waarden gemeten *in vivo*. Na formaline fixatie was er een verlaging van de MTR waarden van ongeveer 20% en een verdere afname van de ADC waarden, terwijl de FA waarden toenamen tot waarden die ook gemeten worden *in vivo*. In X-ALD patiënten werden de verschillen in MTR-, ADC- en FA

waarden tussen de wisselend in ernst aangetaste witte stofgebieden *in vivo* ook gezien met de postmortale MRI: een erg laag MTR, hoog ADC en laag FA in het centrum van een witte stoflesie en vergelijkbare - maar minder uitgesproken- veranderingen in de randen van de lesies. Deze progressie van afwijkende MTR, ADC en FA waarden geeft primair een correlatie tussen deze MR parameters en de ernst van algemene weefselschade weer. Daarentegen zijn de veranderingen die met MRS gemeten werden in het centrum van de lesie en in de rand specifiek en geven een betere reflectie van de histopathologie. MRS toonde verlaagde concentraties van tCr en totaal N-acetylaspartaat (tNAA) en verhoogde concentraties van Ins en lactaat in het centrum van de lesies. MRS aan de randen van de lesies toonde een verhoogde concentratie van Cho, een geringere verhoging van Ins, en een duidelijker verhoging van lactaat en minder duidelijke verlaging van tNAA en tCr. Op de grote hersencoupees werden gebieden geselecteerd, waaronder gebieden met normale witte stof, actieve demyelinisatie en met totale demyelinisatie. De histopathologische parameters werden voor elk gebied gecorreleerd met de MRI parameters ADC, FA en MTR. De statistische analyses toonden sterke correlaties tussen histopathologische parameters en MRI-parameters. De histopathologie kon betrouwbaar worden voorspeld uit de beide Diffusie-parameters (FA en ADC) alleen. Toevoegen van MTR gaf geen verbetering van de voorspellende waarde.

In **Hoofdstuk 4** worden drie studies beschreven, waarbij witte stofafwijkingen bij patiënten met een onbekende pathologie van de witte-stofziekte met de drie kwantitatieve MRI-technieken gemeten werden. **Hoofdstuk 4.1** beschrijft een vergelijkende MRI studie bij patiënten met de ziekte van Alexander. Kwantitatieve MRI werd verricht bij 6 patiënten en vergeleken met controle personen. MRI beelden toonden vergelijkbare wittestofafwijkingen bij alle patiënten en slechts geringe toename van de afwijkingen op follow-up scans, ondanks de soms ernstige klinische achteruitgang van de patienten. MRS toonde verhoogde concentraties van Ins, lactaat en Cho. De concentratie van tNAA was verlaagd vergeleken met de waarden in controle-personen. ADC-waarden waren verhoogd, FA- en MTR-waarden verlaagd. Het invullen van de MRS, MTI en DTI parameters in de functies, die wij in een eerdere studie (beschreven in hoofdstuk 3.1) hadden opgesteld, resulteerde in classificatie van alle patiënten in de “demyelinisatie-groep”. De geringe toename van de afwijkingen pleitte echter sterk tegen actieve demyelinisatie als onderliggende pathologie van de wittestoflesies. Een alternatieve verklaring voor de veranderingen in de MRS, MTI en DTI parameters zou sterke hyperplasie en hypertrofie van astrocyten kunnen zijn, die optreedt bij de ziekte van Alexander en zoals ook wordt gezien bij laaggradige gliomen. **Hoofdstuk 4.2** beschrijft een kwantitatieve MRI studie die wij verricht hebben bij patiënten met stationaire witte-stofziekten. We hebben de MRI parameters verkregen bij patiënten met een congenitale cytomegalovirus (CMV) infectie vergeleken met die van periventriculaire leukomalacia (PVL). De kwantitatieve MRI werd verricht bij 6 patienten met PVL en 5 met CMV. Alleen bij PVL is de onderliggende pathologie van de witte-stoflesies bekend. De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat in de witte-stofafwijkingen van beide patientengroepen dezelfde veranderingen in de MRI parameters werden gezien: ADC-waarden waren sterk verhoogd, FA- en MTR-waarden

verlaagd; en de concentraties van tNAA en Cho waren verlaagd vergeleken met de waarden in controle-personen. Het feit dat er geen verschillen in MRI parameters werden gevonden tussen de beide patientengroepen suggereert dat de onderliggende pathologie van congenitale CMV lesies vergelijkbaar is met die van PVL: schade aan de witte stofmatrix met tekort aan myeline in aanwezigheid van gliose. **Hoofdstuk 4.3** beschrijft een MRI studie in acht patiënten met de witte stofziekte LBSL, met een kenmerkend MRI-patroon van inhomogene witte stof afwijkingen en selectieve aantasting van de hersenstam en de ruggenmerg-banen. MR-spectroscopie toonde een verhoogd lactaat, normaal tot licht verhoogd Cho, verminderde tNAA en gestegen Ins concentraties in de abnormale witte stof. Daarnaast was ADC verhoogd, FA was afgenomen en de MTR van de abnormale witte stof was gedaald. Met behulp van de discriminant functies beschreven in hoofdstuk 3.1, is de witte stof pathologie die voorspeld wordt “demyelinisatie”. Op dit moment, is er geen pathologie beschikbaar om dit te bevestigen.

Tenslotte worden de resultaten uit de Hoofdstukken 2 t/m 4 in **Hoofdstuk 5** samengevat en bediscussieerd. Ook worden er in dit hoofdstuk suggesties en richtlijnen gegeven voor toekomstig onderzoek.

