

**“Je gaat het pas zien als je het doorhebt.”**

**(Johan Crujff)**

# Chapter 6

NEDERLANDSE SAMENVATTING



## Nederlandse samenvatting

Multiple sclerose (MS) is een neuro-inflammatoire en neurodegeneratieve ziekte van het centrale zenuwstelsel. Het is een van de meest voorkomende oorzaken van chronische neurologische klachten in jongvolwassenen. In Nederland komt MS voor bij 1 op de 1000 mensen; de ziekte komt tweemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. MS-patiënten ervaren lichamelijke klachten, o.a. motorische en sensibele stoornissen, loopstoornissen, coördinatieproblemen, visuele klachten, darm, blaas en seksuele stoornissen, vermoeidheid en epilepsie. Bij 40-65% van de patiënten komt ook cognitieve problemen voor. Het grootste deel van de MS-patiënten (80%) heeft een *relapsing remitting* (RR) ziektebeloop, met aanvallen van neurologische klachten gevolgd door perioden van remissie waarin de symptomen weer (deels) herstellen. Uiteindelijk ontwikkelt 65% van deze RRMS-patiënten een langzame verslechtering van lichamelijke en cognitieve klachten en treedt er geen herstel meer op: de secundair progressieve (SP) fase van MS. De overige 10-20% van de MS-patiënten heeft een progressief ziektebeloop vanaf het begin: primair progressieve (PP) MS. De levensverwachting van MS-patiënten is vijf tot tien jaar korter dan die van gezonde mensen; de doodsoorzaak is vaak infectie (en complicaties daarvan) van longen, blaas en huid.

*Magnetic resonance imaging* (MRI) is het belangrijkste hulpmiddel om de diagnose MS te stellen, naast de klinische beoordeling door een neuroloog. Bij MS ontstaan meerdere (multipel) harde littekentjes (sclerosis) in de hersenen en het ruggenmerg, ons centrale zenuwstelsel. Deze littekentjes zijn zichtbaar op MRI als laesies. Sinds de introductie van de eerste MRI-scanner met een veldsterkte van 0,05 Tesla (T) in 1977, zijn er veel ontwikkelingen geweest, o.a. het gebruik van steeds hogere magnetische veldsterkten. Op dit moment is 1,5 T de standaard magnetische veldsterkte voor klinische MRI-scanners, 3 T wordt hoge veldsterkte genoemd, en alles hoger dan 4 T (meestal 7 T) ultrahoge veldsterkte. De eerste 7T-MRI-scanner werd geïnstalleerd in 1999, op dit moment zijn er ongeveer 40 7T-MRI-scanners in de wereld (2013). Het belangrijkste voordeel van de hogere veldsterkte is een toename van de signaal-ruis-ratio, wat gebruikt kan worden om resolutie te verbeteren en zo meer kleinere anatomische details te zien, of om de scantijd te verkorten.

6

De belangrijkste pathologische mechanismen die leiden tot de schade aan het centrale zenuwstelsel bij MS-patiënten zijn inflammatie, demyelinisatie en degeneratie van neuronen en axonen. MS werd lang gezien als een typische ziekte van de witte stof in de hersenen. Het laatste decennium is er veel moeite gedaan om ook schade in de grijze stof van de hersenen aan te tonen, echter het visualiseren van laesies in de grijze stof (corticale laesies) blijft complex. Het is wel belangrijk om deze corticale laesies aan te kunnen tonen, want ze zijn klinisch zeer relevant: corticale laesies komen veel voor, ze zijn aanwezig in de vroegste stadia van de ziekte, en ze zijn beter gerelateerd aan klinische en cognitieve symptomen van MS-patiënten dan witte-stof-laesies. Het is zelfs gesuggereerd dat de diagnose MS verbetert wanneer corticale laesies mee worden genomen in de diagnostische criteria.

Het doel van dit proefschrift was het bestuderen van de toegevoegde waarde van ultrahoge-veldsterkte 7T-MRI voor de ziekte MS. Om dit te bereiken maakten we gebruik van 3T- en 7T-MRI-scanners, in een studiesetting bij levende mensen (in vivo) en bij overleden mensen (postmortem). Ook bekeken we hersenen onder de microscoop (histopathologie). Dit hoofdstuk is een samenvatting van de resultaten van zes studies, die de technische mogelijkheden van 7T-MRI onderzochten, en de mogelijke klinische rol van deze nieuwe MRI-scanner.

## Voordelen vanuit een technisch perspectief

In dit hoofdstuk onderzochten we de technische voordelen van de nieuwe 7T-MRI-scanner, vergeleken met de klinisch al beschikbare 3T-MRI-scanner. In **HOOFDSTUK 2.1** scanden we 38 MS-patiënten en vijf gezonde controlepatiënten op beide scanners, en we vergeleken MS-laesiedetectie. We gebruikten hiervoor de sequenties uit het standaard klinisch protocol voor MS-diagnose op 1,5 T: T1w, T2w en FLAIR. Het bleek dat 7T-MRI met al deze sequenties meer corticale laesies detecteerde; 7T-FLAIR zelfs tot 238% meer dan 3T-FLAIR.

Vervolgens wilden we onderzoeken welke beschikbare sequentie op 7 T de meeste corticale laesies detecteert. Op 1,5 T en 3 T werd in het afgelopen decennium goede resultaten behaald met een sequentie specifiek op de grijze stof gericht: Double Inversion Recovery (DIR). In **HOOFDSTUK 2.2** vergeleken we de sensitiviteit voor corticale laesie detectie van klinische sequenties (T1w, T2w en FLAIR) met de grijze-stof specifieke DIR op 7 T. We analyseerden beelden van 37 MS-patiënten en vonden de hoogste corticale laesiedetectie met de FLAIR sequentie: 89% meer laesies dan DIR, 87% meer dan T2w en 224% meer dan T1w. Dit resultaat is in tegenstelling met resultaten op lagere veldsterkten, waar DIR altijd de meeste corticale laesies detecteerde. We concluderen dat de grijzestof-specifieke DIR minder waarde heeft op ultrahoge veldsterkte. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat bij verhoging van de magnetische veldsterkte T1- en T2-relaxatietijden van verschillende weefseltypen convergeren, wat het moeilijker maakt om bepaalde weefsels te onderdrukken met een inversiepuls. Ook heeft de DIR-sequentie op 7 T meer last van ruis en artefacten, die het scoreproces zoals vastgesteld door de MAGNIMS-studiegroep bemoeilijken. Verder is het nog mogelijk dat op 7 T de inversiepuls extra weefseltypen onderdrukt, zoals gedeelten van laesies.

Op dit punt in het proefschrift wisten we dat corticale laesiedetectie op ultrahog veld (7T-MRI) hoger is dan op hoog veld (3T-MRI). Echter, het was nog steeds niet bekend hoeveel van alle corticale laesies we daadwerkelijk zien met MRI, en - nog belangrijker - hoeveel we er nog missen. Om dit te bestuderen, vergeleken we in **HOOFDSTUK 2.3** het aantal laesies dat we zien op MRI met het daadwerkelijke aantal laesies dat we zien in de hersenen onder de microscoop. Van 19 overleden MS-patiënten en 4 overleden controles werd een coronale hersenplak gescand op een 7T- en een 3T-MRI-scanner, met een multi-contrastprotocol. Ook in deze postmortemstudiesetting vonden we meer corticale laesies met 7 T, voor alle sequenties. De grootste verbetering werd gezien met 7T-FLAIR, die 225% meer corticale laesies detecteerde dan 3T-FLAIR, een vergelijkbaar resultaat als in onze in vivo studie. De hoeveelheid corticale laesies die we zien met MRI, als percentage van het daadwerkelijk in de hersenen aanwezige aantal, is altijd erg laag geweest: op 1,5 T werd slechts 5% van de corticale laesies gedetecteerd met T2w-sequenties, en op 4,7 T verbeterde dit naar 10%. De ontwikkeling van de grijzestof-specifieke DIR-sequentie verhoogde deze sensitiviteit tot 18%, maar dit blijft nog steeds 'het topje van de ijsberg'. Wij vonden in onze 7T-studie een duidelijk hogere sensitiviteit, tot 35% met FLAIR. Hoewel onze studieresultaten veelbelovend zijn, realiseren we ons dat corticale pathologie in MS uitgebreider is dan wat zelfs 7T-beelden kunnen onthullen. Waarom niet alle corticale laesies zichtbaar zijn op MRI blijft onduidelijk, maar MRI-zichtbaarheid is meest waarschijnlijk gerelateerd aan laesiegrootte en mate van inflammatoire activiteit van de laesies.

In dit hoofdstuk hebben we laten zien dat ultrahoge-veldsterkte-MRI van toegevoegde waarde is vanuit technisch perspectief gezien: 7T-MRI detecteert meer corticale laesies dan 3T-MRI in MS-patiënten.

## Uitzichten op klinische toepassing

Naast de verbetering in detectie van corticale laesies, maakte 7T-MRI het mogelijk om de morfologie van MS-laesies preciezer te onderzoeken. Hiervoor implementeerden we een nieuwe beeldtechniek op 7 T. Deze techniek was eerder op 3 T beschreven, de zogenoemde FLAIR\* (FLAIR-ster), een combinatie van 2 sequenties in 1 beeld: FLAIR-beelden voor de detectie van MS-laesies en onderdrukking van hersenvloeistof, en T2\*-beelden voor het visualiseren van bloedvaten. Voordelen van het gebruik van deze FLAIR\*-techniek op 7 T zijn dat geen intraveneus contrastmiddel hoeft te worden toegediend, en dat de hogere resolutie resulteert in verbeterde laesiedetectie en zichtbaarheid van kleine bloedvaatjes.

In **HOOFDSTUK 3.1** onderzochten we de uitvoerbaarheid van de nieuwe beeldtechniek FLAIR\* op 7 T, en de morfologische kenmerken van MS-laesies in relatie tot patiëntkarakteristieken, in 33 MS-patiënten en 7 gezonde controlepatiënten. Drie morfologische kenmerken van MS-laesies werden gevisualiseerd. Als eerste, dat MS-laesies zich bevinden rondom een centraal bloedvat (centrale vene, CV). Een CV was aanwezig in 78% van alle MS-laesies. Waar eerdere 7T-T2\*-studies zich richtten op perivasculaire oriëntatie van alleen (diepe)witte-stof-laesies, onderzochten wij ook de perivasculaire oriëntatie van alle andere (corticale) laesietypes. We vonden dat het percentage laesies met een CV het hoogst was in de periventriculaire regio (94%) en afneemt naarmate je dichterbij de cortex komt (diepe witte stof 84%, juxtacorticaal 66%, leukocorticaal 52%); weinig corticale laesies hadden een CV (25%). Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat corticale laesies op een andere manier ontstaan. Als tweede morfologische kenmerk ontdekten we hypointense ringen rond MS-laesies. Het derde kenmerk was dat we FLAIR\*-laesies vonden die hypointens (vergeleken met omringende witte stof) waren op T2, waar ze normaalgesproken isointens zijn. De aanwezigheid van hypointense ringen en laesies was niet gerelateerd aan klinische kenmerken van de patiënten, en ook niet aan de verschillende MS-subtypen. Het lijkt er dus op dat de aanwezigheid van hypointense laesies en ringen een MS-breed fenomeen zijn. Hypothetisch, zijn de ringen en hypointense laesies een subtype laesie of een fase in laesie-ontwikkeling, die niet op lagere veldsterkte kon worden gevisualiseerd.

## 6

Aansluitend vergeleken we in **HOOFDSTUK 3.2** deze drie morfologische laesie-kenmerken op 7T-FLAIR\* tussen 16 MS-patiënten van ons eigen cohort, en 16 patiënten met vasculaire aandoeningen uit het SMART-cohort (een studie naar cerebrovasculaire aandoeningen uit het UMC Utrecht). We vonden dat laesies in de MS-groep significant vaker perivascuair georiënteerd waren. Verder zagen we in de MS-groep de eerder beschreven hypointense laesies en ringen. Hoewel dit niet veelvoorkomend was, bleek het wel specifiek voor MS, want deze kenmerken waren niet zichtbaar in de vasculaire groep. Het belangrijkste resultaat van deze studie was dat de specificiteit van de diagnose MS stijgt door het gebruik van 7T-FLAIR\* (van 69% naar 94%), als de aanwezigheid van een CV wordt meegenomen.

In dit hoofdstuk ontdekten we met 7T-MRI karakteristieke kenmerken van MS-laesies, die MS-breed zijn en specifiek voor MS. Deze kenmerken van laesies verbeteren het onderscheid tussen MS en vasculaire ziekten, wat een belangrijke klinische toepassing van 7T-MRI kan betekenen.

## Meer dan laesies: kwantificatie van het 'onzichtbare'

In het laatste onderdeel van dit proefschrift onderzochten we de mogelijke toepassingen van 7T-MRI om verder te kijken dan laesies. Tijdens het analyseren van de 7T-beelden voor de hierboven beschreven studies, viel het ons op dat de patiënten veel vergrote ruimten rondom bloedvaten hadden (Virchow Robin Spaces, VRS). Deze VRS zijn ook zichtbaar op lagereveldsterkte-MRI, maar in minder detail omdat ze erg klein zijn. De aanwezigheid van VRS is geassocieerd met vasculaire en neurodegeneratieve ziekten, echter vreemd genoeg zijn VRS gerelateerd aan neuro-inflammatie in MS. In **HOOFDSTUK 4.1** analyseerden we de frequentie en de grootte van VRS in 34 MS-patiënten en 11 gezonde controlepatiënten. We vonden dat VRS meer voorkomen in MS; ze zijn niet groter dan VRS in gezonde controlepatiënten. De aanwezigheid van VRS in MS-patiënten was geassocieerd met supratentoriële hersenatrofie (als marker voor neurodegeneratie) en niet met laesie-aantallen (als marker voor neuro-inflammatie), wat suggereert dat VRS misschien een marker voor neurodegeneratie zou kunnen zijn in MS.

**HOOFDSTUK 4.2** beschrijft een multicenter MAGNIMS-studie, waarin we keken naar ijzerdepositie in hersenen van MS-patiënten, met  $R2^*$ -mapping op 3T-MRI. Zeven Europese MS-centra scanden 97 MS-patiënten en 81 gezonde controlepatiënten. MS-patiënten hadden een significant verhoogde  $R2^*$ -waarde in bijna alle diepegrijzestof-gebieden. Deze  $R2^*$ -verhoging was het meest uitgesproken in de progressieve fase van de ziekte, en werd onafhankelijk voorspeld door ziekteduur en klachten van de patiënten.

In dit laatste hoofdstuk toonden we aan dat (ultra)hoge-veldsterkte-MRI extra weefselchade in MS-hersenen kan aantonen, naast de bekende zichtbare laesies. Dit is belangrijk voor toekomstig onderzoek naar de pathogenese van de ziekte en haar verschillende subtypen.