

**Nederlandse
Samenvatting**

Chapter 5

Waarde van MRI scans voor voorspelling van invaliditeit in patiënten met Multipele Sclerose

Multipele Sclerose (MS) is een relatief vaak voorkomende ziekte van de hersenen en het ruggenmerg. In Nederland komt de ziekte voor bij ongeveer 55 per 100.000 mannen en bij vrouwen ruim tweemaal zo vaak. De ziekte begint meestal tussen het 20^e en het 40^e levensjaar en kent een sterk wisselend beloop. Bij een MS patiënt zijn in de hersenen en het ruggenmerg beschadigingen zichtbaar aan het omhulsel dat de uitlopers van de zenuwcellen moet beschermen. Dit omhulsel bestaat uit myeline, en schade hieraan noemen we demyelinisatie. Als gevolg van deze demyelinisatie kunnen de zenuwcellen minder goed elektrische prikkels doorgeven maar ook afsterven. Uiteindelijk ontstaan er hierdoor neurologische symptomen. De ziekte kan zich op vele manieren manifesteren, symptomen kunnen o.a. bestaan uit: spierzwakte, gevoelsstoornissen, vermoeidheid en geheugen- of concentratiestoornissen. Bij de meeste (80%) patiënten wordt in de eerste jaren van de ziekte een Relapsing-Remitting (RRMS) beloop gezien. Hierbij hebben de patiënten periodes met neurologische symptomen die zich aanvankelijk (vrijwel) volledig herstellen. Ongeveer 60-70% van deze patiënten ontwikkelen uiteindelijk Secundair Progressieve MS (SPMS) waarbij er een continue verdere achteruitgang is zonder periodes van verbetering. Aanvallen van (nieuwe) klachten staan in deze fase minder op de voorgrond. Bij 10-20% van de patiënten is er vanaf het begin van de ziekte sprake van progressieve achteruitgang, dit ziektebeloop wordt Primair Progressief (PPMS) genoemd.

Met behulp van Magnetic Resonance Imaging (MRI) is het mogelijk om de afwijkingen in de hersenen en het ruggenmerg die worden veroorzaakt door MS af te beelden. Sinds de introductie van deze techniek is er veel radiologisch onderzoek gedaan naar MS. Inmiddels wordt MRI vaak gebruikt bij onderzoek naar de effectiviteit van geneesmiddelen, het stellen van de diagnose en het volgen van de ontwikkeling van de ziekte. Een aantal afwijkingen in de hersenen wordt beschouwd als relatief specifiek voor MS: haardvormige afwijkingen die direct tegen de ventrikels (hersenhollen) aan zijn gelegen (periventriculair), direct tegen- of (deels) in de hersenschors liggen (juxta-corticaal) of zich onder het niveau van het tentorium (vlies tussen kleine en grote hersenen) bevinden (infra-tentorieel). Afwijkingen in het ruggenmerg zijn ook relatief specifiek voor MS. Hier wordt onderscheid gemaakt tussen haardvormige en diffuse afwijkingen.

Na uitgebreid onderzoek is de rol van MRI voor het stellen van de diagnose MS grotendeels uitgekristalliseerd en voor vaststelling van de ziekte bestaan inmiddels concrete internationale richtlijnen. Over het gebruik van MRI om de klinische achteruitgang van patiënten te voorspellen is helaas minder bekend. Omdat het beloop van de ziekte zo sterk kan variëren tussen patiënten brengt de diagnose MS veel onzekerheid over de toekomst met zich mee, zowel bij de patiënt als bij de behandelende artsen.

Het doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift is het bepalen van de rol van MRI als voorspeller van klinische achteruitgang in patiënten met MS. We onderzoeken:

- a. of afwijkingen op een hersen- en ruggenmerg MRI scan klinische achteruitgang voorspellen,
- b. of afbeelden van zowel de hersenen als het ruggenmerg zinvol is (of dat kan worden volstaan met het afbeelden van de hersenen), en
- c. of MRI ook een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van het gebruik van bekende klinische voorspellers (zoals bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, aard van eerste symptoom).

Omdat het beloop van MS zich meestal over enkele decennia uitstrekt is in deze onderzoeken zoveel mogelijk gebruik gemaakt van lange observatie periodes.

In hoofdstuk 1 wordt een algemene inleiding gegeven over MS en het gebruik van MRI bij MS. Verscheidene uit de literatuur bekende klinische- en MRI voorspellers van klinische achteruitgang worden besproken.

Hoofdstuk 2 gaat in op de factoren die samenhangen met de ontwikkeling van veel gebruikte MRI voorspellers. Vrijwel alle MS-gerelateerde haardvormige afwijkingen die zichtbaar zijn op een MRI scan van de hersenen gaan gepaard met een (tijdelijke) doorbreking van de bloed-hersen-barrière. Dit kan worden aangetoond door aankleuring met een contrastmiddel (gadolinium) dat wordt ingespoten in de bloedvaten. Een deel van deze aankleurende afwijkingen blijft na de acute fase, die 1 à 2 maanden duurt, zwart (hypointens) op T1-gewogen opnamen¹. Deze hypointense afwijkingen worden gezien als destructief en lijken in de latere fasen van de ziekte voorspellers voor klinische achteruitgang.

¹ Op een T1 gewogen opname zijn afwijkingen zichtbaar die destructief van aard zijn. Hierop zijn echter niet alle MS-gerelateerde afwijkingen zichtbaar. T2-gewogen opnames zijn hier beter geschikt voor. Hier kan echter niet goed onderscheid worden gemaakt tussen meer of minder destructieve afwijkingen. De instellingen op het apparaat maken of het een T1- of T2-gewogen opname wordt.

In hoofdstuk 2.1 worden de patronen in ontwikkeling van deze aankleurende afwijkingen op de T1-gewogen opnamen beschreven in patiënten met 'actieve' MS (tenminste 5 aankleurende afwijkingen). De belangrijkste conclusie is dat deze patronen deels een patiënt-gebonden eigenschap zijn. Bij sommige patiënten evolueren meer aankleurende afwijkingen tot hypointense afwijkingen op T1-gewogen opnamen: de ene patiënt is meer geneigd om destructieve afwijkingen te maken dan de andere patiënt. Daarnaast blijkt dat bij patiënten met SPMS meer hypointense afwijkingen ontstaan dan bij RRMS patiënten. Onduidelijk is of er sprake is van patiënten die destructieve afwijkingen krijgen en daardoor snel van RRMS overgaan in SPMS of dat deze destructieve afwijkingen bij de SP fase van de ziekte horen. Verder longitudinaal onderzoek (langer tijdsverloop) is nodig om dit te onderzoeken.

Naast haardvormige (destructieve) afwijkingen is het diffuus weefselverlies (atrofie) van het hersenweefsel een veel gebruikte MRI voorspeller. In hoofdstuk 2.2 beschrijven we de belangrijkste factoren die de snelheid bepalen van afname van het volume hersenweefsel over een periode van 2 jaar. De patiënten (89 in totaal) zijn direct na de diagnose MS in de studie opgenomen. Gemiddeld neemt in deze groep het hersenvolume af met 0.9% per jaar. We beschrijven dat het volume van het hersenweefsel en het volume van haardvormige afwijkingen op T2-gewogen opnamen van de hersenen ten tijde van de diagnose MS de snelheid van het weefselverlies het beste voorspellen. Het is echter duidelijk dat er ook andere factoren een rol spelen omdat deze voorspellers maar ongeveer 30% van de variantie verklaren.

Er is een groot aantal meetinstrumenten voorhanden om de invaliditeit ten gevolge van MS te kunnen inschatten. In dit proefschrift gebruiken wij drie van de meest toegepaste klinische meetschalen: de Expanded Disability Status Scale (EDSS), de MS Functional Composite (MSFC) en de MS Severity Scale (MSSS). Er zijn per meetschaal specifieke voor- en nadelen, deze zijn te uitgebreid om hier te bespreken. In ieder geval bestaat er geen gouden standaard en is het gebruik complementair (ze zijn niet hetzelfde; de ene methode vult de ander aan).

Hoofdstuk 3 omvat vier studies die zich richten op de waarde van MRI voorspellers voor klinische achteruitgang. Hierbij worden verschillende patiëntengroepen met

uiteenlopende ziekteduur gedurende langere tijd gevolgd. Bij patiënten die een eerste neurologisch symptoom hebben dat bij MS kan passen is al langere tijd bekend dat de MRI scan kan helpen bij het voorspellen wie van deze patiënten daadwerkelijk MS krijgen. Ook zegt het aantal (of volume) van de haardvormige afwijkingen op de T2-gewogen opnamen iets over de prognose.

Hoofdstuk 3.1 beschrijft een studie waarin 42 patiënten met een eerste symptoom dat kan passen bij MS gedurende ruim 8 jaar worden gevolgd. De MRI scan blijkt te helpen bij het voorspellen van klinische achteruitgang tot een EDSS score van 3 of meer (eerste duidelijke tekenen van achteruitgang). Interessant aan deze studie is dat de plaats in de hersenen waar de afwijkingen zich bevinden invloed blijkt te hebben op de prognose van de patiënt: 2 of meer infratentoriële haardvormige afwijkingen geven een ongeveer 6 maal grotere kans op achteruitgang tot een EDSS score van 3 of meer (hazard ratio 6.3). In deze fase van de ziekte komen hypointense afwijkingen op T1-gewogen opnamen nog relatief weinig voor en hebben ze ook geen voorspellende waarde.

Hoofdstuk 3.2 beschrijft de twee jaar follow-up van een groep van 89 patiënten die direct na de diagnose MS zijn gevolgd. In deze studies is er een MRI scan gemaakt van de hersenen maar ook van het ruggenmerg. Deze scans zijn na 2 jaar herhaald waardoor zowel naar de afwijkingen op de eerste scan als naar de verschillen tussen de scans (snelheid van toename van de afwijkingen) kon worden gekeken. Klinische achteruitgang (gedefinieerd als toename van de EDSS score met één punt of meer) binnen een periode van twee jaar na de diagnose MS blijkt het nauwst samen te hangen met de snelheid van weefselverlies (atrofie) van het hersenweefsel. In de groep patiënten die klinische achteruitgaan (40%) neemt het volume van het hersenweefsel af met 1.3% per jaar, bij patiënten die niet achteruitgaan is dit 0.8%. Er is ook gekeken naar de toegevoegde waarde van de MRI scan waarbij blijkt dat er inderdaad een sterkere samenhang wordt gezien als naast klinische- ook radiologische parameters worden gebruikt. In de eerste twee jaar na de diagnose MS is er nog geen voorspellende- en dus geen toegevoegde -waarde van de MRI scan van het ruggenmerg.

De groep patiënten beschreven in hoofdstuk 3.2 is na deze eerste twee jaar na de diagnose MS verder gevolgd en de uitkomsten van de 5 jaar follow-up staan in hoofdstuk 3.3. Er wordt gebruik gemaakt van de scan ten tijde van de diagnose MS en de follow-up scan na 2 jaar. Klinische gegevens van de meting 5 jaar na

de diagnose zijn toegevoegd. Doordat de patiënten nu over langere tijd zijn gevolgd komt verdere klinische achteruitgang in beeld: de mediane EDSS neemt toe van 2.0 naar 3.0 terwijl het percentage patiënten met een EDSS score van 4 is toegenomen van 10% naar 40%. De belangrijkste voorspellers voor het al dan niet bereiken van een EDSS score van 4 of meer binnen 5 jaar na de diagnose MS zijn afwijkingen in het ruggenmerg (in tegenstelling tot de eerste twee jaar van de ziekte wanneer alleen hersenscans een voorspellende waarde hebben). Vooral als er diffuse afwijkingen zichtbaar zijn op de MRI van het ruggenmerg is er een slechte prognose: de kans (Odds ratio) om een EDSS score van 4 of meer te hebben binnen 5 jaar na de diagnose MS is dan ongeveer 8 keer groter dan wanneer deze er niet zijn.

Naast de EDSS score is ook gebruik gemaakt van een ander klinisch meetinstrument, de MSFC. De score op de MSFC 5 jaar na de diagnose blijkt te worden bepaald door de snelheid van weefselverlies (atrofie) van het hersenweefsel en het volume van de haardvormige afwijkingen op de T2-gewogen opnamen van de eerste MRI scan. Tezamen voorspellen deze ongeveer 45% van de variantie in de MSFC. Deze studie toont aan dat MRI invaliditeit optredend 5 jaar na de diagnose kan voorspellen. Daarnaast blijkt dat de MRI voorspellers kunnen variëren afhankelijk van de te voorspellen klinische uitkomstmaat (dat wil zeggen dat bijvoorbeeld met een klinische schaal die meer gericht is op de loopfunctie een andere MRI voorspeller van toepassing kan zijn dan wanneer een klinische schaal zich richt op problemen met geheugen en concentratie). Daarnaast is de mate van klinische achteruitgang van belang. De EDSS score is in de hogere regionen van de schaal (meer klinische achteruitgang) bijvoorbeeld sterk afhankelijk van de loopfunctie. Omdat het ruggenmerg een belangrijke structuur voor de loopfunctie is, lijkt het logisch dat voor het voorspellen van een hoge EDSS score een ruggenmergscan van belang is. Dit is één van de mogelijke verklaringen waardoor de ruggenmergscan in de ene studie niet (hoofdstuk 3.2), en in een andere wel (hoofdstuk 3.3) belangrijk lijkt.

Hoofdstuk 3.4 beschrijft een groep van 46 patiënten die al wat langer MS hebben (mediaan 5 jaar). Er wordt gekeken naar de voorspellende waarde van de MRI scan van de hersenen voor de ernst van de ziekte gemeten met de MSSS na een follow-up duur van 12 jaar. Het is daarmee de studie met de langste follow-up die is beschreven in dit proefschrift. De MSSS is een score die wordt bepaald

door de ziekteduur en de EDSS score, en geeft inzicht in de mate van klinische achteruitgang tot dan toe, gecorrigeerd voor de ziekteduur. De MRI scan is verricht ten tijde van inclusie in de studie en na een periode van ongeveer 3 jaar. De sterkste voorspeller van de MSSS na 12 jaar blijkt de toename van hypointense afwijkingen op T1-gewogen opnamen te zijn. In samenhang met klinische voorspellers blijken deze afwijkingen 34% van de variantie in MSSS op 12 jaar te voorspellen terwijl onafhankelijk van de klinische voorspellers ongeveer 20% wordt voorspeld.

Hoofdstuk 4 geeft een samenvatting van de bevindingen en bespreekt de opties voor verder onderzoek. Hierbij ligt de nadruk op het belang van het combineren van verschillende MRI voorspellers waarbij zowel de hersenscan als de ruggenmergscan van belang zijn.