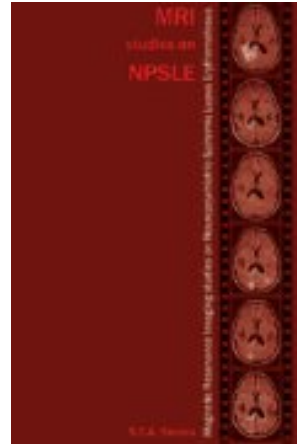


Magnetic resonance imaging studies on neuropsychiatric systemic lupus erythematosus



Stefan Steens



aCL	anticardiolipine-antilichamen
ADC	apparent diffusion coefficient
CS	corticosteroïden
dsDNA	dubbelstrengs deoxyribonucleïnezuur
DWI	diffusion-weighted imaging
ENA	extraheerbare nucleaire antigenen
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
GM	grey matter
ICV	intracranieel volume
Ig	immunoglobuline
MRI	magnetic resonance imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy
MTI	magnetization transfer imaging
MTR	magnetization transfer ratio
NPSLE	neuropsychiatrische SLE
PLUMB	piek locatie uniformiteit in MTR-histogrammen van het brein
RA	reumatoïde artritis
ROI	region of interest
SLE	systemische lupus erythematosus
WM	white matter

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een reumatologische aandoening die verschillende organsystemen kan aantasten. Veel patiënten met SLE ondervinden neurologische, psychiatrische en/of psychologische verschijnselen. Wanneer dit het geval is wordt gesproken van 'neuropsychiatrische SLE' (NPSLE). Vanuit een klinisch oogpunt is het grootste probleem bij de classificatie van deze patiënten het aspecifieke karakter van de neuropsychiatrische klachten en verschijnselen, in combinatie met beperkte kennis over de pathogenese van de ziekte en afwezigheid van een diagnostische test die als gouden standaard kan dienen. Na exclusie van secundaire oorzaken zoals bijwerkingen van

medicatie, bijkomende ziekten of metabole verstoring in het kader van de SLE, worden neuropsychiatrische verschijnselen toegekend aan directe aantasting van het zenuwstelsel door het SLE- ziekteproces. In dit geval wordt gesproken van 'primaire NPSLE'.

Conventioneel MRI-onderzoek wordt beschouwd als de belangrijkste modaliteit voor de radiologische evaluatie van NPSLE, en laat bij patiënten met focale neuropsychiatrische verschijnselen vaak herseninfarcten zien. Echter, bij vele patiënten met diffuse neuropsychiatrische verschijnselen zoals cognitieve achteruitgang zijn met MRI alleen aspecifieke afwijkingen of in het geheel geen afwijkingen te zien. In een poging deze 'clinicoradiologische paradox' op te lossen werden de geavanceerde kwantitatieve MRI-technieken magnetization transfer imaging (MTI) en diffusion-weighted imaging (DWI) toegepast. Deze technieken hebben twee voordelen ten opzichte van conventionele MRI-technieken: I) hogere gevoeligheid voor structurele hersenschade op microniveau, en II) de mogelijkheid om deze schade gemakkelijk en betrouwbaar te kunnen kwantificeren. Ondanks het feit dat de toepassing van deze technieken heeft bijgedragen aan de huidige kennis over diffuse NPSLE, zijn veel details over de pathogenese nog onbekend en wordt de diagnose primaire diffuse NPSLE nog steeds gesteld *per exclusionem*.

De doelen van dit proefschrift waren om I) de oorzaken van variatie in MTI- en DWI-parameters te evalueren en te onderzoeken of sequenties ontwikkeld konden worden die optimale, reproduceerbare MTI- en DWI-data op verschillende MRI-systemen kunnen genereren; II) de invloed van therapie met corticosteroïden (CS) op de uitkomsten van MTI, DWI en magnetic resonance spectroscopy (MRS) te onderzoeken; III) te onderzoeken of MTI-parameters veranderingen in totale hersenschade bij patiënten met diffuse NPSLE kunnen weergeven; IV) te evalueren of hersenafwijkingen bij diffuse NPSLE voorkomen in de witte stof (WM), grijze stof (GM) of beide; V) de onderlinge relatie te bepalen tussen parameters van MTI, DWI, MRS en spin-spin relaxatietijdmetingen in een klinisch diverse groep patiënten met diffuse NPSLE; VI) te onderzoeken of de met MTI gevonden afwijkingen samenhangen met de aanwezigheid van anticardiolipine-antilichamen (aCL), en VII) de prevalentie en het natuurlijke beloop van afwijkingen, zichtbaar op conventionele MRI-sequenties, te bepalen.

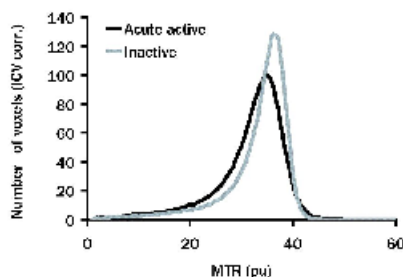
Zes belangrijke oorzaken van variatie in magnetization transfer ratio (MTR) histogramanalyse, zowel binnen één centrum als tussen verschillende centra, zijn weergegeven en geanalyseerd in hoofdstuk 3. Deze oorzaken zijn: configuratie van de zendspoel, stabiliteit van het MRI-systeem, vorm van de magnetization transferpuls en -sequentie, softwarematige segmentatie van MTR-beelden en het vervaardigen van het MTR-histogram. De belangrijkste oorzaken van variatie bleken non-uniformiteit van het zendveld en B1-fouten. De hierdoor veroorzaakte variatie in MTR-histogrammen kon niet worden gecorrigeerd door schaling en verschuiving van het histogram. Middels een PLUMB-plot (Piek Locatie Uniformiteit in MTR-histogrammen van het Brein) bleken non-uniformiteit van het zendveld en B1-fouten goed te visualiseren. Een zendende lichaamsspoel, met nauwsluitende oppervlaktespoelen voor ontvangst, bleek een betere uniformiteit te geven dan een gecombineerde zend/ontvangsthoofdspoel, zoals kon worden bepaald uit de hoogte van het MTR-histogram en de PLUMB-plots. Na een kleine aanpassing aan de MT-puls waren MTR-histogrammen tussen twee centra met MRI-scanners van verschillende fabrikanten, beide met een zendende lichaamsspoel, niet meer van elkaar te onderscheiden.

In diffusion-weighted imaging (DWI) is gebleken dat variatie in diffusieweging (b-waarden) en de toepassing van onderdrukking van het signaal van hersenvocht middels fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) variatie geeft in apparent diffusion coefficient (ADC)-waarden gemeten in kleine delen van de hersenen (region of interest, ROI). In hoofdstuk 4 werd het effect van verschillende diffusiewegingen (maximale b-waarden van 800, 1000 en

1500 s/mm²) en de toepassing van FLAIR op ADC-histogramparameters van het hele brein geanalyseerd. Ook werd de reproduceerbaarheid van ADC-histogramanalyse, gebaseerd op verschillende DWI-sequenties, bepaald. Zowel met toenemende diffusieweging als met de toevoeging van FLAIR werd een verschuiving van ADC-histogrammen naar lagere waarden met een toename in ADC-histogrampiekhoogte waargenomen, wat een verlaging van ADC-waarden suggereert. Metingen in ROI's in de WM veranderden echter niet. Dit suggereert dat, zelfs na optimale softwarematige segmentatie van ADC-beelden zonder FLAIR, er nog steeds een partieel volume-effect is op de overgang van hersenparenchym en hersenvocht. De toevoeging van FLAIR, waarmee het signaal van hersenvocht wordt onderdrukt, geeft ADC-histogrammen die minder gevoelig zijn voor dit effect, waardoor toename van diffusiviteit door cerebrale atrofie en toename van diffusiviteit door ziekteprocessen zoals NPSLE onderscheiden kunnen worden. Hierdoor geeft DWI met FLAIR een betere schatting van de integriteit van het hersenparenchym dan DWI zonder FLAIR. Bij gelijkblijvende pulssequentie werden geen significante verschillen waargenomen, wat suggereert dat ADC-histogramanalyse een robuuste en reproduceerbare techniek is.

Voordat kwantitatieve MRI-technieken zoals MTI en DWI gebruikt kunnen worden voor diagnostiek en als surrogaatmarkers voor therapie bij diffuse NPSLE, is het essentieel te weten of met deze technieken geobserveerde afwijkingen echt zijn toe te schrijven aan NPSLE. Veel patiënten met NPSLE gebruiken een lage dosis orale CS. Als het gebruik van CS geassocieerd is met cerebrale atrofie, zoals gesuggereerd in sommige studies, is er een reële kans dat de veranderingen in dichtheid van neuronaal en axonaal weefsel die hiermee gepaard gaan invloed hebben op MTI-, DWI- en MRS-resultaten, aangezien deze een maat geven van de structurele integriteit en chemische samenstelling van het hersenparenchym. In de in hoofdstuk 5 beschreven studie werd het effect van een lage dosis orale CS op MTI- en DWI-parameters van het gehele brein en MRS-metingen onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis (RA), een ziekte zonder bekende afwijkingen in het brein. Parameters van deze technieken werden vergeleken tussen RA-patiënten met en zonder CS en een groep gezonde controles. Er werden geen significante verschillen gevonden of significante correlaties met klinische parameters. Het is daarom onwaarschijnlijk dat MTI-, DWI- en MRS-parameters bij NPSLE-patiënten worden beïnvloed door een lage dosis orale CS.

Tot nu toe werden MTI-studies bij diffuse NPSLE uitgevoerd in een cross-sectionele studieopzet. In de studie in hoofdstuk 6 werd MTI toegepast in een longitudinale studieopzet, om veranderingen in aantasting van het brein in relatie tot activiteit van neuropsychiatrische manifestaties te bepalen. Hiertoe werd de neuropsychiatrische status tussen de eerste en tweede MRI geclassificeerd als verslechterd, stabiel of verbeterd, en gecorreleerd aan de piekhoogte van het MTR-histogram als een maat van hersenschade. Bij alle klinisch verslechterde patiënten trad een significante daling van de MTR-histogrampiekhoogte op, terwijl alle klinisch verbeterde patiënten een significante verbetering lieten zien (Figuur 1).

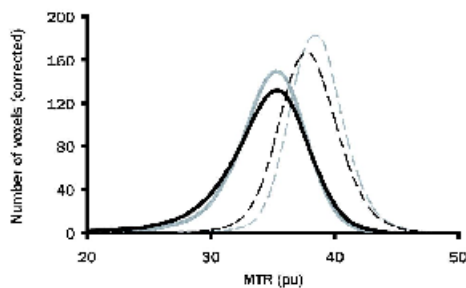


Figuur 1: Reversibele verlaging van de piekhoogte van het MTR-histogram. Tijdens het eerste onderzoek vertoont de patiënt symptomen van chorea (acuut actief), tijdens het

tweede onderzoek bijna zes maanden later zijn geen actieve symptomen meer aanwezig (inactief, histogrammen gecorrigeerd voor intracranieel volume, ICV).

Bij patiënten met klinisch stabiele ziekte was er geen significante verandering in de MTR-histogrampiekhoogte. Deze resultaten suggereren dat veranderingen in de MTR-histogrampiekhoogte bij individuele NPSLE-patiënten samenhangen met veranderingen in de klinische toestand en dat MTI, naast neuropsychologische en neurologische onderzoeken, een waardevolle toevoeging kan zijn bij de evaluatie van patiënten met diffuse NPSLE. Ook blijkt dat hersenschade bij NPSLE-patiënten, zoals gemeten met MTI, in ieder geval gedeeltelijk reversibel is.

In recente onderzoeken waarin histologische, immunologische en kwantitatieve radiologische technieken werden toegepast, zijn aanwijzingen gevonden voor een rol van antineuronale antilichamen bij het ontstaan van NPSLE. Als neuronale schade een rol speelt bij diffuse hersenschade in NPSLE, zou met name de GM aangetast worden door de hoge concentratie neuronen in GM. Tot nu werden MTI-analyses in diffuse NPSLE echter uitgevoerd in het gehele brein, en niet specifiek in de GM. Hoofdstuk 7 beschrijft een studie die werd uitgevoerd om de hypothese te testen dat met name de GM aangetast is bij diffuse NPSLE. Een significante verlaging van de piekhoogte van het MTR-histogram en van de gemiddelde MTR-waarde van de hersenen werd gevonden in GM van SLE-patiënten met doorgemaakte diffuse NPSLE in vergelijking met gezonde controles, terwijl geen significante verschillen werden gevonden voor WM MTR-parameters (Figuur 2).

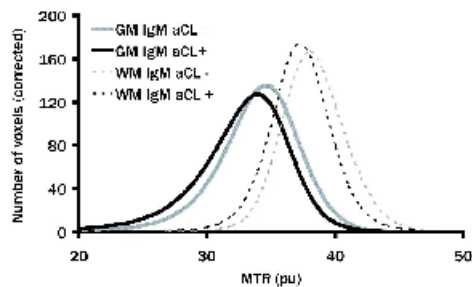


Figuur 2: Gemiddelde MTR-histogrammen (gecorrigeerd voor intracranieel volume) voor grijze stof (continu) en witte stof (onderbroken) bij gezonde vrijwilligers (grijs) en NPSLE-patiënten (zwart).

Deze studie toont dat bij patiënten die op conventionele MRI-beelden geen afwijkingen hebben die hun symptomen kunnen verklaren, permanente hersenschade met name gelokaliseerd is in de GM.

De heterogeniteit van neuropsychiatrische verschijnselen in diffuse NPSLE, en het deels reversibele en deels irreversibele karakter van hersenafwijkingen zoals beschreven in de voorgaande hoofdstukken, suggereren dat er mogelijk verschillende pathofysiologische processen een rol spelen bij NPSLE. MTI, DWI en MRS kunnen informatie verschaffen over verschillende pathologische processen in het brein. In de beschikbare studies bij NPSLE-patiënten is het niet duidelijk of deze technieken inderdaad verschillende pathofysiologische processen weergeven in een heterogene groep patiënten, of dat deze technieken verschillende aspecten van hetzelfde pathofysiologische proces reflecteren. In hoofdstuk 8 werden de associaties tussen parameters van deze technieken bepaald in een klinisch diverse groep patiënten met diffuse NPSLE. De met deze technieken gevonden correlaties tussen verschillende maten van weefselschade suggereren dat deze maten verschillende aspecten van hetzelfde ziekteproces weergeven, en dat de uiteindelijke hersenschade onder andere bestaat uit neuronale schade, axonale schade, atrofie, demyelinisatie en gliose.

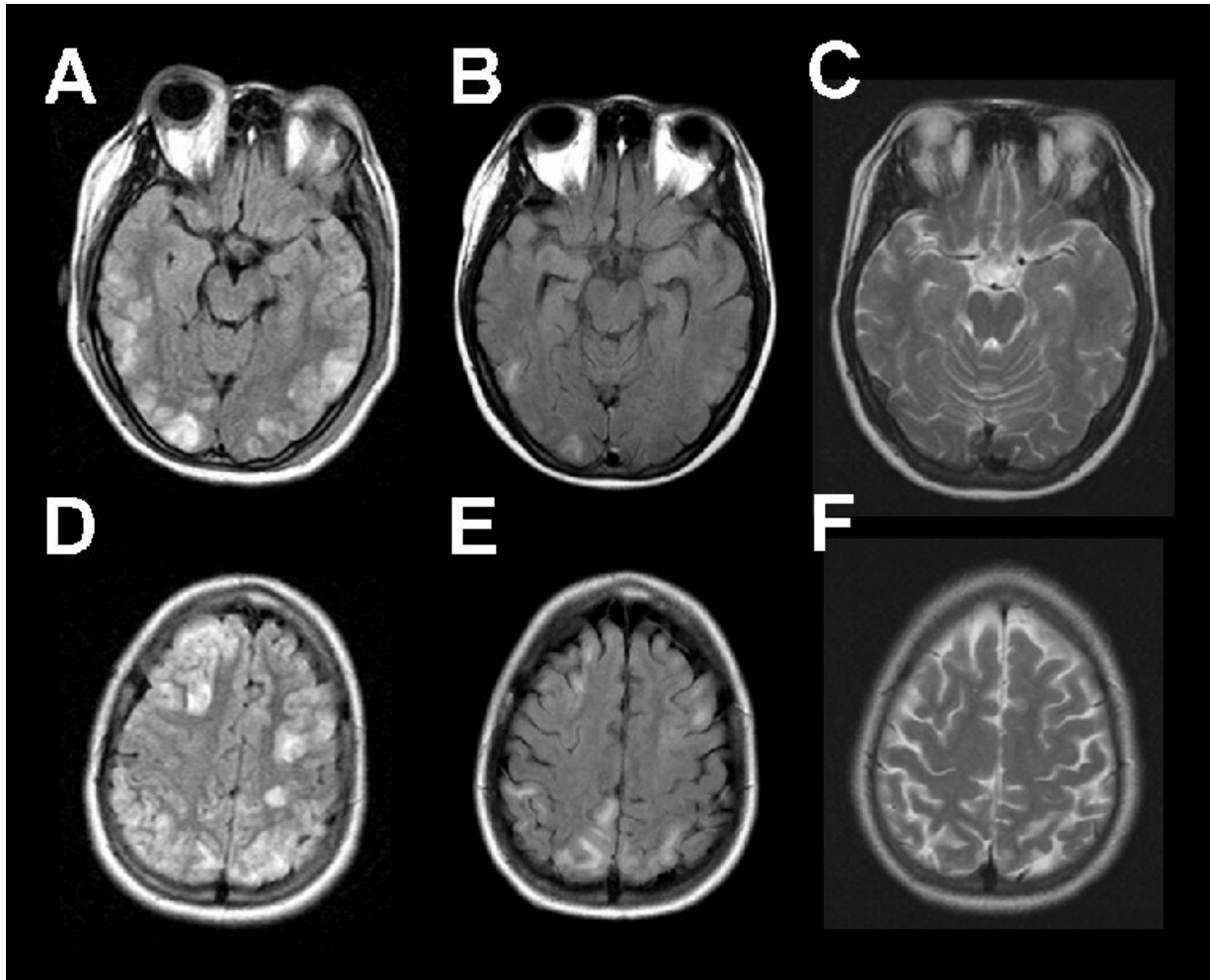
Anticardiolipine-antilichamen hebben een stollingsbevorderende werking, kunnen herseninfarcten veroorzaken en zijn vaak geassocieerd met focale neurologische symptomen bij NPSLE-patiënten. De rol van aCL in de pathogenese van neuropsychiatrische symptomen bij SLE-patiënten zonder macroscopische herseninfarcten is echter onduidelijk. In de studie in hoofdstuk 9 werd nagegaan of de aanwezigheid van aCL bij NPSLE-patiënten zonder afwijkingen op conventionele MRI ter verklaring van hun symptomen geassocieerd is met microscopische hersenafwijkingen detecteerbaar met MTI. Een significant lager gemiddelde en pieklocatie van het MTR-histogram werden geobserveerd voor WM, en een lager gemiddelde MTR voor GM bij patiënten met IgM aCL ten opzichte van patiënten zonder IgM aCL (Figuur 3).



Figuur 3: Gemiddelde MTR-histogrammen (gecorrigeerd voor intracranieel volume) voor patiënten met (zwart) en zonder (grijs) IgM-anticardiolipine-antilichamen voor grijze stof (GM, continu) en witte stof (WM, onderbroken).

Geen verschillen werden gevonden in MTR-histogramparameters tussen patiënten met en zonder IgG aCL, lupus anticoagulant, anti-dsDNA of anti-ENA antilichamen. De associatie geobserveerd tussen de aanwezigheid van IgM aCL en schade aan het brein in GM en WM bij deze patiënten met doorgemaakte diffuse NPSLE suggereert dat aCL, naast het veroorzaken van zichtbare herseninfarcten, ook bijdragen aan uitgebreide microscopische schade aan het brein. Dit kan mogelijk veroorzaakt worden door hypoperfusie op basis van de stollingsbevorderende werking van aCL, aantasting van kleine bloedvaten door activatie van endotheelcellen, of directe verstoring van antilichaamreceptoren.

In de retrospectieve observationele studie in hoofdstuk 10 werd een inventarisatie gemaakt van hersenafwijkingen op MRI in een grote groep patiënten met primaire NPSLE, gedefinieerd volgens de criteria vastgesteld door de American College of Rheumatology in 1999, en werd het natuurlijke beloop van MRI-afwijkingen bestudeerd. Alle patiënten hadden actieve neuropsychiatrische verschijnselen tijdens de eerste MRI. Laesies werden geclassificeerd naar locatie en MRI-karakteristieken. Van iedere afwijking werd vastgesteld of en welke veranderingen er in de tijd optraden. De meest opvallende bevinding was de aanwezigheid van signaalafwijkingen in de corticale GM bij 27% van de patiënten (Figuur 4).



Figuur 4: Beloop van afwijkingen in de corticale grijze stof bij een 15-jarige SLE-patiënte. Tijdens de eerste NPSLE-manifestatie (aseptische meningitis) laat MRI geen afwijkingen zien (niet afgebeeld). Negen maanden later vertoont patiënte tonisch-clonische insulden, en MRI laat bilateraal diffuse gebieden van hyperintensiteit zien van corticale grijze stof en subcorticale witte stof (A en D, FLAIR). Na immunosuppressieve medicatie verbeteren zowel kliniek als MRI (B en E, FLAIR, drie maanden later). 17 maanden na presentatie van tonisch-clonische insulden zijn nagenoeg geen afwijkingen meer zichtbaar (C en F, T2).

Afwijkingen in de WM werden gevonden in 52%, terwijl afwijkingen in basale gangliën en het infratentorium werden gezien in respectievelijk 17% en 19%. In totaal werden in deze groep van actieve NPSLE-patiënten in 65% MRI-afwijkingen gevonden. MRI-afwijkingen lijken aanvankelijk te bestaan uit gebieden van signaalverhoging die later kunnen normaliseren, afnemen, stabiliseren of toenemen met of zonder begeleidend verlies van hersenparenchym (atrofie of lacunaire laesies).

Om de waarde van geavanceerde radiologische technieken te demonstreren en bij te dragen aan het begrip van NPSLE, werd in hoofdstuk 11 verslag gedaan van een patiënt met progressieve juveniele NPSLE met documentatie van het klinische en radiologische beloop en de anatomische afwijkingen in het hersenparenchym. Deze gedetailleerde beschrijving illustreert dat, naast zorgvuldig intern en neurologisch onderzoek, geavanceerde en

conventionele radiologische technieken bij kunnen dragen aan de diagnostiek en behandeling van individuele NPSLE-patiënten.

Leiden, 31 mei 2006

Dr. S.C.A. Steens

Promotoren:

Prof.dr. M.A. van Buchem, radioloog
Prof.dr. T.W.J. Huizinga, reumatoloog

Leids Universitair Medisch Centrum

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.