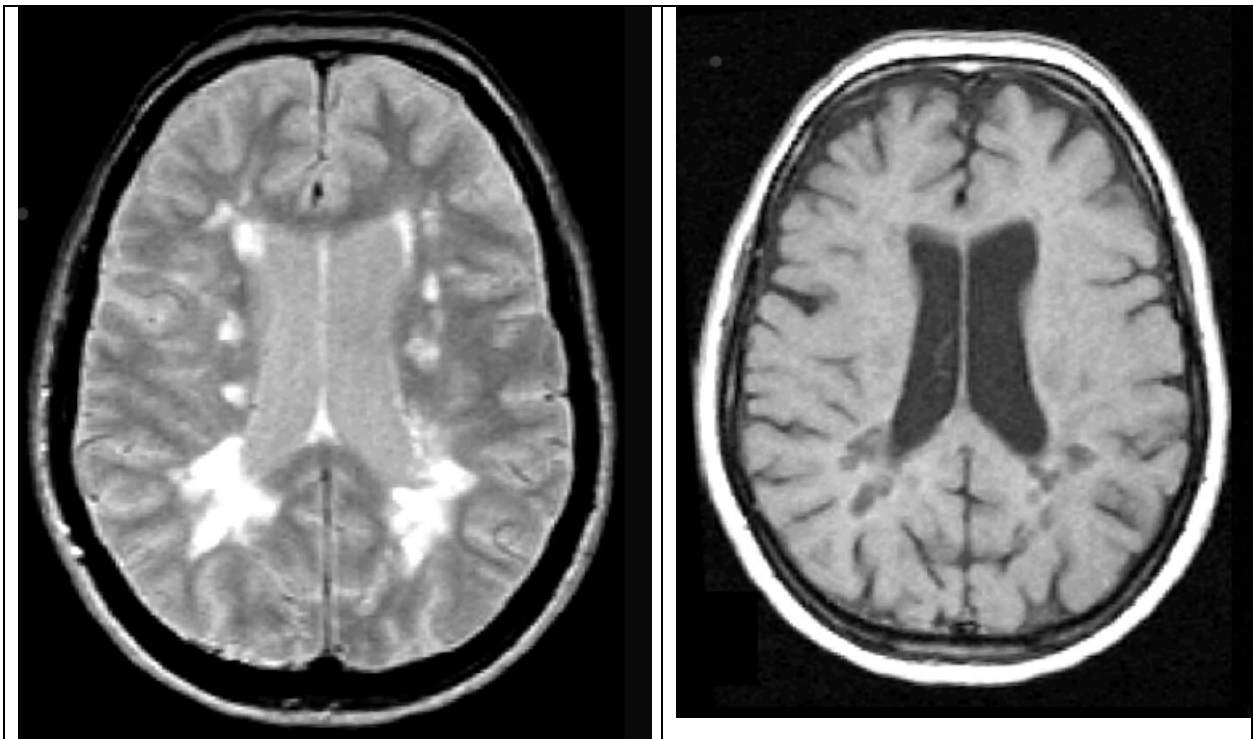


Marianne van Walderveen

Hypo-intense laesies ('Black holes') op T₁-gewogen SE MR-beelden in multiple sclerosis

Magnetic resonance imaging (MRI) is sensitief voor het visualiseren van de afwijkingen die voorkomen in het centrale zenuwstelsel (CZS) van patiënten met multiple sclerose (MS). Histopathologisch kunnen deze afwijkingen ontsteking, oedeem, demyelinisatie (en remyelinisatie), gliose en schade of verlies van axonen representeren; histopathologische karakteristieken die niet onderscheiden kunnen worden met T₂-gewogen MR-beelden. Het ontbreken van deze histopathologische specificiteit draagt waarschijnlijk bij aan de matige correlatie die wordt gevonden tussen het volume van afwijkingen op de T₂-gewogen beelden en de klinische invaliditeit van MS- patiënten (de zgn. 'klinisch-radiologische paradox'). Aankleuring van MS-laesies op T₁-gewogen MR-beelden, na toediening van gadolinium, is specifiek voor de ontstekingsfase van MS en correleert met het optreden van relapses. Naast deze aankleurende laesies kunnen MS-laesies ook een verlaagde signaalintensiteit op de T₁-gewogen MR-beelden vertonen, de hypo-intense laesies of 'black holes' (fig. 1A en B).

Het doel van dit proefschrift was om het klinische en histopathologische substraat van hypo-intense T₁- laesies te onderzoeken, in vergelijking met T₂-laesies, en de mogelijke bruikbaarheid van hypo-intense laesies als MR-parameter voor klinische invaliditeit te onderzoeken.

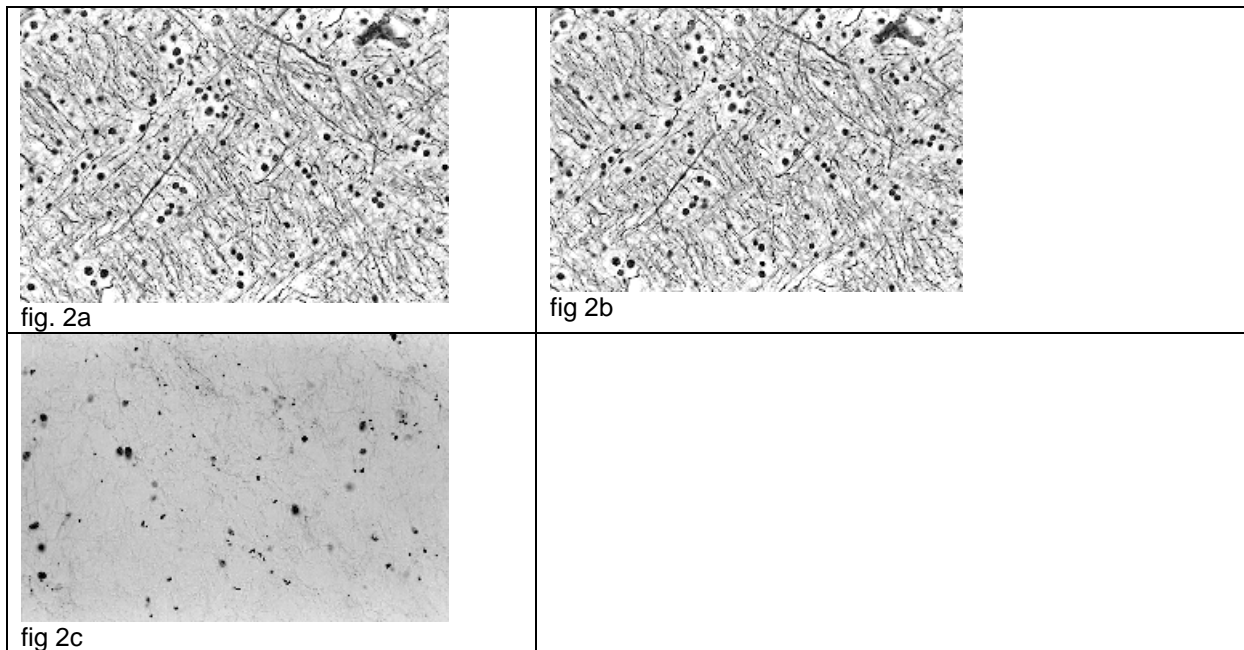


Klinische studies

Een cohort van 48 MS-patiënten werd met een follow-upperiode van twee jaar klinisch en met T₂-gewogen MR- beelden geëvalueerd. In een subgroep van 19 patiënten werden eveneens T₁-gewogen MR-beelden vervaardigd op beide tijdstippen. De toename van afwijkingen op de T₂-gewogen MR-beelden correleerde positief, maar niet significant, met de toename in invaliditeit, gescoord met de Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. In de subgroep van 19 MS-patiënten werd echter een

sterke correlatie gevonden tussen de toename in hypo-intense T_1 -laesies en de toename in EDSS. Uitbreiding van deze patiëntenpopulatie naar een cohort van 46 MS-patiënten die allen met T_2 - en T_1 -gewogen MR-beelden werden geëvalueerd en met een langere follow-upperiode (ca. 40 maanden), toonde opnieuw een sterke correlatie tussen de toename in hypo-intense laesies en de toename in EDSS, echter alleen voor patiënten die in de progressieve fase van de ziekte waren gekomen. Bij patiënten die in de vroege (relapsing remitting) fase van hun ziekte verkeerden was deze correlatie niet aanwezig, suggererend dat het optreden van hypo-intense laesies bij MS-patiënten mogelijk het gevolg kan zijn van uitputting van herstelmechanismen in het hersenweefsel.

Histopathologische studies



Post mortem MR-imaging van de hersenen biedt de mogelijkheid om MR-beeldkarakteristieken direct te vergelijken met de histopathologische karakteristieken. In twee post mortem-studies, respectievelijk 5 en 17 MS-patiënten betreffend, werden op deze manier 152 MS-laesies bestudeerd. Beide studies toonden dat – in vergelijking met laesies die niet hypo-intens zijn op T_1 -gewogen MR-beelden – in hypo-intense laesies de axonendichtheid verlaagd is (Fig. 2A-C) en dat er een variabele mate van zgn. matrixdestructie aanwezig is. Verder werd een sterke relatie gevonden tussen de mate van hypo-intensiteit op T_1 -gewogen MR-beelden en afname in dichtheid van axonen. Daar deze histopathologische resultaten mogelijk beïnvloed zijn door selectie van het hersenweefsel (de meeste patiënten waren in de eindfase van hun ziekte, wat mogelijk een selectie van chronische laesies veroorzaakt kan hebben), zijn deze resultaten met in vivo-studies geverifieerd

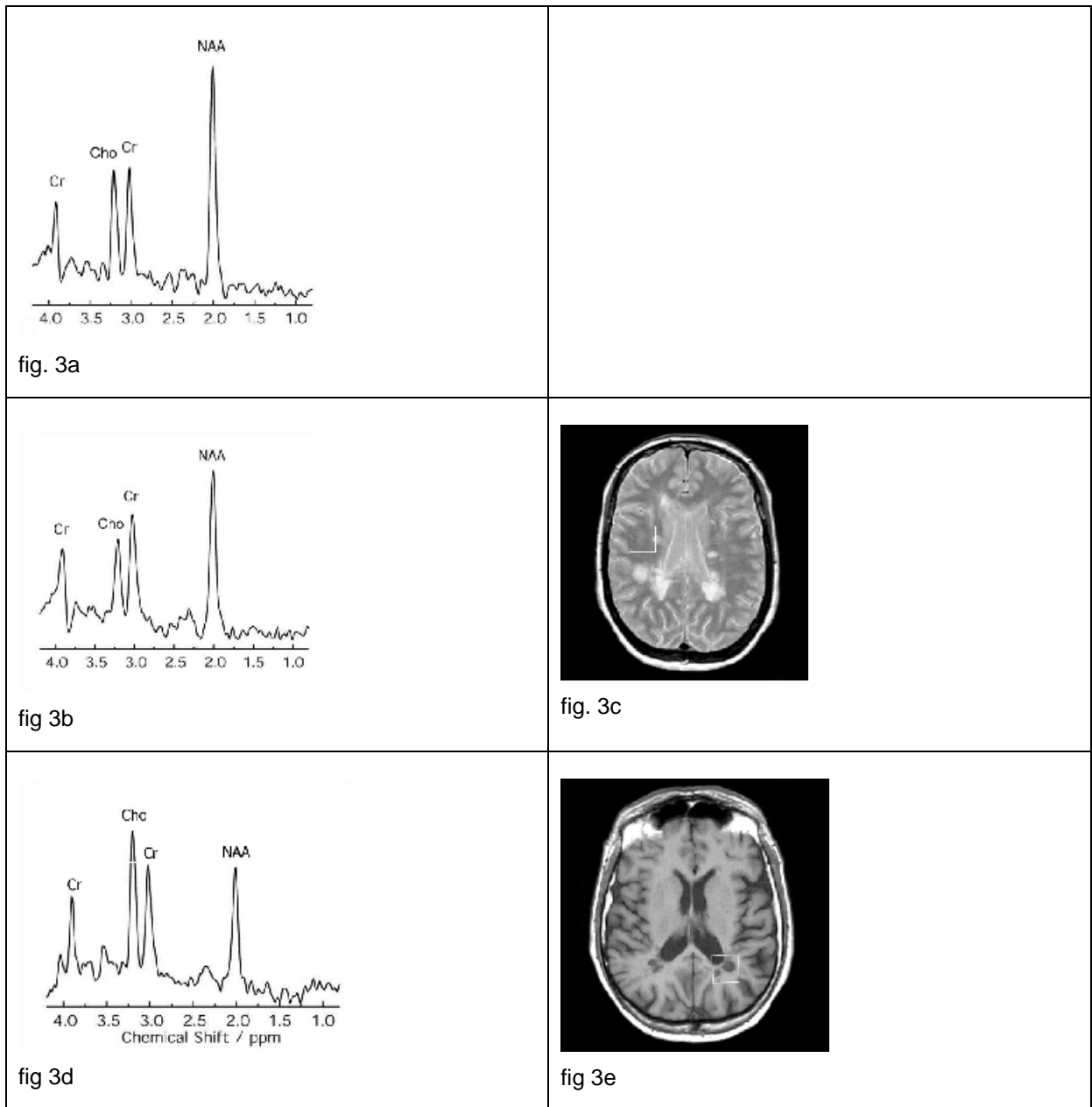
In vivo-studies

MR-spectroscopie biedt de mogelijkheid om in vivo de chemische samenstelling van hersenweefsel te onderzoeken, waarbij specifieke hersenmetabolieten geïdentificeerd kunnen worden. Interessant is de hersenmetaboliet N-acetylaspartate (NAA). NAA komt uitsluitend voor in neuron en hun uitlopers, dendrieten en axonen; de concentratie van NAA kan daarom gebruikt worden als maat voor axonale integriteit. T_1 -relaxatietijden geven in vivo-informatie over de structurele samenstelling van hersenweefsel. Verlenging van de T_1 -relaxatietijd treedt o.a. op bij vergroting van de extracellulaire ruimte (bijv. bij oedeem of verlies van axonen).

Bij 4 vrijwilligers en 14 MS-patiënten werden MR-spectroscopie- en T_1 -relaxatietijdmetingen verricht. In de patiëntengroep werden 26 laesies geselecteerd, die een verschillende mate van hypo-

intensiteit op T_1 SE MRI toonden (variërend van iso-intens, mild tot sterk hypo-intens). De mate van hypo-intensiteit van MS-laesies correleerde sterk met verlaging van de NAA-concentratie, waarbij in hypo-intense laesies de NAA-concentratie het laagst bleek te zijn. Interessant was hiernaast de bevinding dat in de normaal uitzijende witte stof (normal appearing white matter [NAWM]) bij MS-patiënten de concentratie van NAA ook verlaagd was t.o.v. de normale witte stof (normal white matter [NWM]) bij gezonde vrijwilligers (Fig. 3A-E). Deze in vivo-resultaten ondersteunen de histopathologische bevinding dat in hypo-intense T_1 -laesies axonale schade of verlies is opgetreden. Verder blijkt zelfs in NAWM axonale schade of verlies aanwezig te zijn, zonder dat dit begeleid wordt door signaalintensiteitsveranderingen op T_2 SE MRI. Hiernaast correleerde de afname in de NAA-concentratie sterk met verlenging van de T_1 -relaxatietijd, zowel in laesies als in NAWM, implicerend dat T_1 -relaxatietijdmetingen mogelijk gebruikt kunnen worden om weefseldestructie in vivo te monitoren.

Deze laatste hypothese werd in een tweede in vivo-studie onderzocht, waarbij 36 MS-patiënten en 10 gezonde vrijwilligers werden geanalyseerd. Met behulp van multislice inversion recovery echoplanar imaging werden T_1 -relaxatietijden gemeten in NWM (vrijwilligers), NAWM en MS-laesies (met verschillende mate van hypo-intensiteit op T_1 SE MRI). Hiernaast werden whole brain T_1 -histogrammen berekend, waarmee een indruk wordt verkregen van de distributie van T_1 -relaxatietijden in de hersenen. Deze studie toonde opnieuw dat in de hersenen van MS-patiënten de T_1 -relaxatietijd is verlengd, wat het meest uitgesproken is in hypo-intense laesies. De T_1 -histogrammen van MS-patiënten verschilden van die van gezonde vrijwilligers (o.a. verschuiving naar hogere T_1 -waarden), met als meest opvallende bevinding dat dit verschil met name bepaald wordt door de verlenging van T_1 -waarden in de NAWM. Deze studie wijst uit dat T_1 -histogramanalyse van de hersenen van MS-patiënten mogelijk gebruikt kan worden als globale MR-parameter voor weefseldestructie, in aanvulling op hypo-intense T_1 -laesies als focale MR-parameter voor weefseldestructie.



Ontwikkeling van hypo-intense laesies

De identificatie van factoren die de ontwikkeling van hypo-intense laesies beïnvloeden is van belang om zodoende het ontstaan van hypo-intense laesies (en dus ernstige weefselschade) te voorkomen. Aankleuring van laesies na toediening van gadolinium is de MR-parameter voor de ontstekingsfase van MS, terwijl hypo-intense T₁-laesies gebruikt kunnen worden als MR-parameter voor axonale schade of verlies. In twee studies werd de relatie tussen ontstekingsactiviteit en het ontstaan van axonale schade geëvalueerd. De eerste studie betrof een follow-upstudie waarin bij 11 patiënten aankleurende laesies werden geselecteerd. Tijdens maandelijkse follow-up werden de signaalkarakteristieken van deze laesies op precontrast T₁ SE MRI geëvalueerd. Het bleek dat de meeste aankleurende laesies initieel hypo-intens

worden op precontrast T₁ SE MRI, maar dat tijdens follow-up een deel van deze 'acute' hypo-intense laesies weer iso-intens wordt, wat waarschijnlijk weergeeft dat er weinig schade is opgetreden in het hersenweefsel (resorptie van oedeem en ontstekingscellen leidt tot normalisatie van het MR-signaal). Echter, een deel van deze 'acute' hypo-intense laesies blijft hypo-intens tijdens de follow-upperiode, indicierend dat zelfs in de vroege (ontstekings-) fase van MS-laesies verlies van axonen optreedt. In een tweede follow-upstudie werd de relatie tussen de mate van ontstekingsactiviteit en toename van hypo-intense T₁-laesies op de lange termijn geëvalueerd. 38 MS-patiënten die in het verleden gescand waren met maandelijks postcontrast T₁-en T₂-gewogen beelden, werden na een periode van 40 maanden nogmaals teruggevraagd en volgens een zelfde MR-protocol gescand. De aankleurende laesies op de maandelijks scans werden geanalyseerd als maat voor de ontstekingsactiviteit, en op de allereerste en de laatste scan werd het volume aan hypo-intense laesies gekwantificeerd. Deze studie liet zien dat de mate van ontstekingsactiviteit correleert met de toename in hypo-intense laesies, maar slechts in beperkte mate, en dat het initiële volume aan hypo-intense laesies een sterke voorspeller is voor de toename van deze laesies. Deze resultaten geven aan dat er mogelijk een subgroep van MS-patiënten is die blijkbaar geneigd is om destructieve laesies te ontwikkelen, hetgeen waarschijnlijk gerelateerd is aan – tot nu toe onbekende – genetische en pathologische factoren.

Conclusie

Hypo-intense laesies ('black holes') op T₁-gewogen SE MRI representeren gebieden met axonale schade of verlies en kunnen gebruikt worden als MR-parameter voor het monitoren van ziekteprogressie bij MS-patiënten.

Amsterdam, 2 februari 2001

Promotoren

Prof.dr. R.A. Manoliu

Prof.dr. C.H. Polman

Vrije Universiteit Amsterdam

Copromotoren

Dr. F. Barkhof

Dr. J.A. Castelijns

Vrije Universiteit Amsterdam

Mw. dr. M.A.A. van Walderveen

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Voor haar proefschrift ontving de auteur tijdens de Radiologendagen op 20 september 2002 de Philips Prijs.

Bijschriften bij figuren:

Figuur 1: Axiale T₂ SE MRI (A) van een secundair progressieve MS-patiënt toont multipale laesies in cerebro, karakteristiek gelokaliseerd rondom de ventrikels. De overeenkomende T₁ SE MRI (B) toont dat een deel van de T₂-laesies hypo-intens is, de zgn. 'black holes'.

Figuur 2: Vergelijkende microscopie van (A) normal appearing white matter (NAWM), (B) een mild hypo-intense laesie en (C) een sterk hypo-intense laesie (axonen (Bodian) kleuring). In vergelijking met het

aantal axonen in NAWM bedraagt het percentage overgebleven axonen 40% in de mild hypo-intense laesie en 0% in de sterk hypo-intense laesie.

Figuur 3. Vergelijking van spectra van (A) normale witte stof, (B,C) NAWM en (D,E) een sterk hypo-intense laesie (PRESS-techniek, TR 2500 msec, TE 135 msec, 128 acquisities). In vergelijking met het spectrum verkregen uit de normale witte stof toont het spectrum verkregen uit NAWM een verlaging van de hersenmetabooliet NAA. Een uitgesproken verlaging van de NAA-piek is aanwezig in het spectrum verkregen uit de sterk hypo-intense laesie. NAA = N-acetylaspartate; Cho = Choline-containing compounds; Cr = creatine en fosfocreatine.

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.