

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20120> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bogaard, Simon Johannes Adrianus van den

Title: Huntington's disease : quantifying structural brain changes

Date: 2012-11-14





CHAPTER 12

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit manuscript was het doel gesteld om potentiële MRI biomarkers te vinden voor de ziekte van Huntington. Na een overzicht van alle huidige literatuur over MRI biomarkers (**hoofdstuk 2**), worden achtereenvolgens de technieken van conventionele (volumetrische) MRI, magnetization transfer imaging (MTI), diffusion tensor imaging (DTI) en magnetic resonance spectroscopy (MRS) toegepast in verschillende stadia van de ziekte van Huntington.

Volume analyse van subcorticale grijze stof structuren liet zien dat de gehele hersenen zijn aangedaan, maar in het bijzonder de basale ganglia. De relatieve hoeveelheid volumeverlies per structuur werd bepaald aan de hand van een ratio van volumeverlies ten opzichte van volumeverlies van het gehele brein. Naast de bekende atrofie van de nucleus caudatus en putamen werd ook gevonden dat de nucleus accumbens en het pallidum sterk volumeverlies tonen in de premanifeste fase van de ziekte. Verder werd het duidelijk dat alle onderzochte structuren op een gegeven moment in de ziekte enig volumeverlies tonen, maar wanneer we dit relateren aan het volumeverlies van het gehele brein, bleek dat de amygdala en de hersenstam relatief gespaard werden in de vroege manifeste fase. Hippocampus atrofie overtrof de snelheid van atrofie van het gehele brein pas in latere ziektestadia. Volume metingen werden gecorreleerd aan de hoofdonderdelen van de 'unified Huntington's disease rating scale' (UHDRS); namelijk de totale motor score (TMS) en de totale functionele capaciteit (TFC). Volume veranderingen van de nucleus accumbens, het putamen en het pallidum bleken het sterkst gerelateerd aan de motoriek afwijkingen bij de ziekte van Huntington, en de invloed van de nucleus caudatus was minimaal. Volume veranderingen van het putamen en de hippocampus waren gerelateerd aan het globale functioneren zoals gemeten met de TFC, echter, TFC is alleen van toepassing in de manifeste fase van de ziekte. Het volume van het putamen had de meeste invloed op de uitkomst van zowel TMS als TFC (**hoofdstuk 3**).

Door gebruik te maken van een techniek die 3D verplaatsingen van de oppervlakte van subcorticale grijze stof structuren visualiseert ('shape' analyse), konden we aantonen dat veel van deze structuren niet uniform aangedaan zijn, maar juist een meer gelokaliseerd volumeverlies tonen. Kleine gebieden van oppervlakteverplaatsingen werden gezien in het putamen, pallidum, nucleus accumbens en nucleus caudatus in premanifeste gendragers. In manifeste Huntington werden meer wijdverspreide gebieden gezien in alle structuren, maar het meest opvallend in het caudale gedeelte van de nucleus accumbens, het corpus van de nucleus caudatus, het putamen en het dorsale gedeelte van het pallidum. Deze specifieke regio's hebben hun eigen specifieke verbindingen

naar de cortex en daaruit afgeleid kunnen we deze bevindingen extrapoleren naar functionele corticale regio's en klinische symptomen **(hoofdstuk 4)**.

De structurele integriteit van verschillende hersenstructuren werd geanalyseerd door gebruik te maken van MTI. Deze techniek is gebaseerd op de uitwisseling van magnetisatie van protonen. Deze uitwisseling vindt plaats tussen protonen gebonden aan macromoleculen en protonen gebonden aan water. Deze techniek is mogelijk zeer sensitief voor het detecteren en kwantificeren van hersenveranderingen. De analyse toonde aan dat in de manifeste fase van de ziekte de structurele integriteit van het brein duidelijk verminderd is, maar dat dit nog niet aanwezig is in de premanifeste fase **(hoofdstuk 5)**. Een longitudinale analyse van deze methode liet geen afname van de structurele integriteit zien in een periode van 2 jaar. Dit verlaagt het biomarker potentieel van deze methode aanzienlijk. Ondanks dit tegenvallende resultaat, was er een onverwachte bevinding, namelijk een verhoogde MTR piekhoogte in het putamen in de premanifeste Huntington groep die ver van het verwachte ziektebegin was. Dit is een nieuwe bevinding die mogelijk kan leiden tot nieuwe inzichten in compensatiemechanismen in neurodegeneratieve processen bij de ziekte van Huntington. Echter deze nieuwe bevindingen moeten eerst bevestigd worden door verder onderzoek **(hoofdstuk 8)**.

DTI kan worden gebruikt voor het visualiseren van witte stof banen en het kwantificeren van de integriteit van deze axonbundels. In manifeste HD liet DTI zien dat multi-pele witte stof banen aangedaan zijn in deze fase van de ziekte, in premanifeste Huntington waren specifiek de witte stof banen aangedaan die naar de sensorimotorcortex gaan. De integriteitsveranderingen in witte stof banen van de sensorimotor cortex, de prefrontale cortex, de thalamus en het corpus callosum lieten een relatie zien met (oog)motoriek afwijkingen. Cognitieve achteruitgang was gerelateerd aan afwijkingen in de witte stof banen naar de sensorimotor cortex, de prefrontale cortex en het corpus callosum **(hoofdstuk 6)**.

Gebruik makend van de techniek MRS werd aangetoond dat zowel creatine als N-acetylaspartate (NAA) concentraties verlaagd waren in de nucleus caudatus en het putamen. NAA concentratie in het putamen was gerelateerd aan de UHDRS motor score en de TFC **(hoofdstuk 7)**. Een longitudinale analyse van metaboliëten liet zien dat meerdere metaboliëten veranderen rondom de tijd van ziektebegin. Deze metaboliëten betroffen NAA, creatine, choline and myo-inositol. Van deze metaboliëten liet vooral NAA het grootste potentieel als een biomarker zien **(hoofdstuk 9)**.

Conclusies en toekomstige perspectieven worden besproken (**hoofdstuk 10**): De keuze voor de optimale MRI biomarker is afhankelijk van het te onderzoeken ziektestadium en het type medicament. Voor het evalueren van de premanifeste fase is volumetrische MRI analyse en DTI het meest geschikt. Wanneer ook de overgangsfase naar manifeste Huntington de gewenste tijdsperiode is, is ook MRS zeer bijdragend, zeker als het potentiële medicament invloed uitoefent op bepaalde pathogene processen die te maken hebben met specifieke metabolieten. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het combineren van meerdere beeldvormingstechnieken, het zogenoemde 'multimodal imaging'. Een geïntegreerde MRI biomarker heeft het potentieel om verschillende ziektestadia beter te onderscheiden dan een enkele biomarker en kan op deze manier het evalueren van toekomstige therapieën verbeteren.

