

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33229> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rooden, Sanneke van

Title: MR imaging in cerebral amyloidoses : entering a new phase

Issue Date: 2015-06-10

Nederlandse samenvatting

Het hoofddoel van dit proefschrift was te onderzoeken of het mogelijk is om amyloïd- β depositie gerelateerde veranderingen in het brein in beeld te brengen met hoog-veld (7 Tesla) MRI *in vivo*.

In hoofdstuk 2 hebben we aangetoond dat in post-mortem humane breinen met cerebrale amyloïdose, waaronder patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD), Down Syndroom (DS), sporadische en erfelijke cerebrale amyloïd angiopathie (CAA), er abnormale kenmerken gezien worden op de 7 Tesla (T) MRI beelden ten opzichte van gezonde controles. Deze abnormale kenmerken bestaan uit focale hypointensiteiten en een inhomogene cortex (minder goed omliggende gebieden waarin een verlaagde signaal intensiteit te zien was). Deze kenmerken konden worden gedetecteerd met T_2^* -gewogen sequenties met een klinisch acceptabele duur, hetgeen suggereert dat deze techniek toepasbaar is in een klinische setting.

In hoofdstuk 3 hebben we ons werk gecontinueerd en gebruik gemaakt van deze zelfde scantechniek in patiënten met AD en gezonde controles, in een poging ons *ex vivo* werk naar de *in vivo* situatie te vertalen. In deze studie konden we onze *ex vivo* bevinding van focale hypointensiteiten, die mogelijk amyloïd- β plaques representeren, niet repliceren. Desalniettemin toonde deze studie wel aan dat patiënten met de klinische symptomen van AD een verhoogde corticale faseverschuiving op T_2^* -gewogen beelden lieten zien met het gebruik van de nieuwe ultra-hoog veld techniek op 7T. Deze fase verschillen tussen patiënten met AD en controles toonden een hoge specificiteit, die onafhankelijk was van leeftijd en geslacht. Daarnaast correleerde de faseverschuiving met individuele *mini mental state examination* (MMSE) scores. Van alle corticale gebieden die bestudeerd zijn, liet de pariëtale cortex de hoogste specificiteit gecombineerd met de hoogste sensitiviteit zien voor de diagnose van AD en daarnaast ook de sterkste correlatie met MMSE.

In hoofdstuk 4 hebben we onze eerder gebruikte methode verfijnd om behalve kwantitatieve faseverschuivingen in de cerebrale kwabben ook met hogere anatomische resolutie in sub-gebieden van de cerebrale kwabben de faseverschuivingen vast te kunnen stellen. We hebben deze methode gebruikt om faseverschuivingen vast te kunnen stellen tussen twee type AD-patiënten:

degene die op een vroege leeftijd (EOAD) en degene die op een late leeftijd (LOAD) de symptomen van de ziekte ontwikkelen. Beide groepen werden ook vergeleken met controle proefpersonen. Zowel EOAD- als LOAD-patiënten lieten een verhoogde faseverschuiving zien in de cortex in vergelijking met controles. Met deze nieuwe methode waren we ook in staat om corticale faseverschillen te detecteren tussen de LOAD- en EOAD-patiënten. Het gemiddelde regionale fasecontrast was hoger in de EOAD-patiënten in vergelijking met de LOAD-patiënten in de superieure mediale frontale gyrus, de middelste frontale gyrus, de anterieure en middelste cingularis gyrus, postcentrale gyrus, superieure pariëtale gyrus, inferieure pariëtale gyrus en de precuneus onafhankelijk van ziekte-ernst gemeten met de MMSE. De bevinding van een verhoogde faseverschuiving in EOAD-patiënten in vergelijking met LOAD-patiënten suggereert dat ijzeraccumulatie, mogelijk veroorzaakt door amyloïd- β depositie, ernstiger is in EOAD-patiënten in specifieke gebieden van het brein.

Het doel van het werk beschreven in hoofdstuk 5 was om te onderzoeken of de faseverschuivingen relatief vroege cerebrale AD-veranderingen reflecteren. Hiervoor hebben we patiënten onderzocht met subjectieve cognitieve klachten (SCI), die als groep een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van AD-dementie en zeer waarschijnlijk ook patiënten bevat met een relatief vroeg stadium van AD. Daarnaast hebben we in deze heterogene groep patiënten onderzocht of de faseveranderingen geassocieerd zijn met cognitief functioneren. In deze studie vonden we dat in patiënten met SCI een verhoogde faseverschuiving is geassocieerd met verminderde geheugen prestaties, hoewel SCI als groep geen verhoogde faseverschuiving liet zien in vergelijking met controles.

In hoofdstuk 6 is met 7T MRI de prevalentie van microinfarcten in AD-patiënten onderzocht en is gekeken naar de associatie tussen microinfarcten, cognitieve functie en CAA. Recent is aangetoond dat de aanwezigheid van microinfarcten een veelvoorkomende neuropathologische bevinding is in het verouderende brein van cognitief gezonde ouderen, AD- en CAA-patiënten. Autopsie studies hebben een onafhankelijke relatie laten zien tussen de aanwezigheid van corticale microinfarcten en cognitief disfunctioneren. Met 1.5 en 3T MRI systemen zijn de microinfarcten moeilijk te detecteren en worden ze zelden gezien. Recent is aangetoond dat met 7T MRI de detectie van microinfarcten

verbeterd kan worden. Met 7T MRI vonden wij in onze studie een verhoogd aantal corticale microinfarcten in AD-patiënten in vergelijking met controles, en deze laesies konden worden geassocieerd met cognitief disfunctioneren. De aanwezigheid van microinfarcten was voornamelijk gerelateerd aan AD, hoewel onze resultaten indiceerden dat ze ook mogelijk aan CAA gerelateerd zijn. De mogelijkheid om deze laesies *in vivo* te detecteren met 7T MRI geeft meer inzicht over de contributie van microinfarcten aan de pathofysiologie van verschillende ziektes, zoals AD en vasculaire dementie.

In hoofdstuk 7 is de diagnostische waarde van twee recent ontdekte MRI-manifestaties van sCAA, namelijk microbloedingen (MBs) en superficiële siderose (SS), bepaald in patiënten met een erfelijke vorm van CAA (Hereditary Cerebral Hemorrhages With Amyloidosis – Dutch type (HCHWA-D) ofwel de Katwijkse ziekte). In tegenstelling tot de eerdere hoofdstukken in dit proefschrift waarin ultra-hoog veld MRI is gebruikt, is in dit hoofdstuk gebruik gemaakt van 1.5T MRI. Ons doel was om de beeldvormende componenten van de Bostoncriteria voor de diagnose van CAA te verbeteren met de extra informatie die verworven wordt met T_2^* -gewogen 1.5T MRI in een groep symptomatische en asymptomatische HCHWA-D-patiënten. Deze studie maakt gebruik van het voordeel dat bij HCHWA-D-patiënten de mogelijkheid bestaat de diagnose tijdens het leven non-invasief met genetische testen met zekerheid vast te stellen, hetgeen bij sporadische CAA doorgaans niet mogelijk is. Onze T_2^* -gewogen 1.5T MRI data laten zien dat in een groep patiënten met bewezen CAA (namelijk HCHWA-D) de Bostoncriteria een hoge sensitiviteit hebben voor de interpretatie van een hersenbloeding als manifestatie van CAA. De sensitiviteit van de criteria wordt verhoogd door de inclusie van cortico-subcorticale MBs en wordt niet verlaagd door de exclusie van hersenbloedingen in de diepe witte stof, basale ganglia, thalamus en hersenstam. SS wordt relatief weinig gezien in deze populatie patiënten en beïnvloedt de sensitiviteit van de Bostoncriteria niet.

De hoofdbevinding van het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd is de corticale faseverschuiving op T_2^* -gewogen sequenties in AD-patiënten. Eerder is aangetoond dat zulke faseverschuivingen een betrouwbare indicatie zijn van de aanwezigheid van ijzer in het brein. Het is bekend dat amyloïd- β deposities co-lokaliseren met ijzeraccumulaties. In autopsiemateriaal van AD-patiënten blijkt dat behalve amyloïd- β deposities, ook neurofibrillaire tangles en tau

deficiëntie co-lokaliseren met neuronale ijzeraccumulatie. Naast ijzer kunnen ook myeline en deoxy-hemoglobine invloed hebben op de faseverschuivingen. Hoewel de exacte herkomst van de geobserveerde faseverschuivingen in AD-patiënten niet volledig duidelijk is, kunnen deze faseverschuivingen een bijdrage leveren aan diagnostiek en gebruikt worden als biomarker.