



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Disease progression and high field MRI in CADASIL

Liem, M.K.Y.

Citation

Liem, M. K. Y. (2011, November 9). *Disease progression and high field MRI in CADASIL*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18043>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18043>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en conclusies

Hoofdstuk 1 is een inleidend hoofdstuk over de klinische, genetische, histopathologische en radiologische kenmerken van CADASIL. Een overzicht wordt gegeven van verscheidene aspecten van ziekteprogressie in CADASIL die nog onvolledig begrepen zijn, en van enkele onopgeloste vragen in CADASIL die beantwoord zouden kunnen worden door middel van MRI scans met een hoge veldsterkte. De doelen van dit proefschrift worden beschreven: een beter inzicht verkrijgen in ziekteprogressie in CADASIL, door gebruik te maken van MRI technieken met standaard veldsterkten van 1,5 en 3 Tesla, en een beter inzicht verkrijgen in de hersenafwijkingen in CADASIL door gebruik te maken van MRI scans met een hoge veldsterkte van 7 Tesla.

In **hoofdstuk 2** bestuderen we prospectief het patroon en de snelheid van progressie van MRI afwijkingen in een cohort van CADASIL patiënten 7 jaar na een uitgangsmeting, met als doel voorspellende factoren te identificeren, die de snelheid en het patroon van progressie kunnen bepalen. Vijfentwintig *NOTCH3* mutatie dragers en 13 niet-mutatie dragers uit 12 ongerelateerde families zijn klinisch onderzocht en kregen een gestandaardiseerd MRI onderzoek op 1,5 Tesla bij de uitgangsmeting en 7 jaar later. Mutatie dragers toonden een significante toename van lacunaire infarcten, witte stofafwijkingen en aantal microbloedingen, maar geen toename in verlies van hersenvolume, vergeleken met niet mutatie-dragers. Het hebben van veel witte stof afwijkingen, lacunaire infarcten en microbloedingen bij het uitgangsonderzoek, en niet zozeer het hebben van cardiovasculaire risicofactoren, was geassocieerd met snellere progressie van deze MRI afwijkingen. CADASIL patiënten met veel MRI afwijkingen bij het uitgangsonderzoek hebben een verhoogd risico op snellere progressie van MRI afwijkingen.

In **hoofdstuk 3** bestuderen we in welke mate lacunaire infarcten, witte stofafwijkingen en microbloedingen op MRI leiden tot cognitieve achteruitgang in CADASIL. Neuropsychologische testen en MRI onderzoeken werden uitgevoerd bij 40 *NOTCH3* mutatiedragers en 22 gezonde controles. De ernst van cognitieve dysfunctie bij mutatie dragers was onafhankelijk geassocieerd met de hoeveelheid lacunaire infarcten op MRI ($P < 0.05$). De hoeveelheid witte stof afwijkingen en microbloedingen waren echter niet geassocieerd met cognitieve dysfunctie na correctie voor leeftijd. De hoeveelheid lacunaire infarcten blijkt de belangrijkste MRI parameter te zijn die geassocieerd is met cognitieve dysfunctie in CADASIL.

In **hoofdstuk 4** voeren we een vervolgstudie uit in hetzelfde onderzoekscohort van hoofdstuk 3, om te bepalen of er associaties zijn tussen de verschillende radiologische kenmerken van

CADASIL en achteruitgang in specifieke cognitieve domeinen. Vijfentwintig *NOTCH3* mutatie-dragers en 13 controle proefpersonen ondergingen gestandaardiseerde neuropsychologische testen en MRI onderzoeken bij een uitgang situatie en bij een vervolgonderzoek na 7 jaar. Bij het vervolgonderzoek toonden mutatie-dragers achteruitgang in globaal cognitief functioneren (CAMCOG, $p < 0.01$) en in de cognitieve domeinen taal, geheugen, en uitvoerende functies, in vergelijking tot controles. Toename van lacunaire infarcten, microbloedingen, en ventrikel volume, maar niet van witte stofafwijkingen of hersenatrofie, waren geassocieerd met cognitieve achteruitgang.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de rol van totale cerebrale bloed doorstroming (TCBF) en cerebrovasculaire reactiviteit (CVR) bij progressie van MRI afwijkingen in CADASIL. Basale TCBF werd gemeten in 25 *NOTCH3* mutatie-dragers en 13 controle proefpersonen bij het uitgangsonderzoek. CVR na toediening van acetazolamide werd gemeten in 14 *NOTCH3* mutatie-dragers en 9 controle proefpersonen. Toename van witte stof afwijkingen, lacunaire infarcten en microbloedingen op MRI werd 7 jaar later gemeten. Lagere CVR bij het uitgangsonderzoek was geassocieerd met een grotere toename van witte stof afwijkingen, maar niet met een grotere toename van lacunaire infarcten of microbloedingen. De hoogte van basale TCBF bij het uitgangsonderzoek was niet geassocieerd met toename van MRI afwijkingen. Verminderde CVR is een mogelijke voorspeller van ziekte progressie in de zin van toenemende witte stof afwijkingen in CADASIL. Aangezien CADASIL een goed model is voor sporadische small vessel disease, zou het interessant zijn om ook longitudinale onderzoeken in bepaalde populaties met een hoog risico uit de algemene bevolking uit te voeren, om de rol van CVR in de pathofysiologie van sporadische small vessel disease te onderzoeken.

In **hoofdstuk 6** bestuderen we een CADASIL patiënt met een homozygote *NOTCH3* mutatie door middel van gestandaardiseerd neuropsychologisch en MRI onderzoek. We vergelijken haar klinische fenotype met dat van een broer met een heterozygote mutatie en een zus zonder een mutatie. Het klinische fenotype van zowel de homozygote patiënt en haar heterozygote broer viel in het gunstige uiteinde van het klinische spectrum in CADASIL. Deze bevinding ondersteunt dat heterozygote en homozygote CADASIL patiënten klinisch niet van elkaar te onderscheiden zijn. Het feit dat een homozygote mutatie het klinische fenotype niet verergert, suggereert dat het pathogenetische mechanisme meest waarschijnlijk gebaseerd is op een toxisch effect door accumulatie van het gemuteerde *NOTCH3* eiwit dan op andere 'gain-of-function' effecten.

In **hoofdstuk 7** gebruiken we MR-angiografie (MRA) op hoge veldsterkte om de luminale diameters van lenticulostriatale arteriën te onderzoeken in levende CADASIL patiënten en om te onderzoeken of vernauwing van het lumen gecorreleerd is met het aantal lacunaire infarcten in de basale kernen. Voor dit doel zijn 22 *NOTCH3* mutatie-dragers en 11 gezonde

controle proefpersonen onderzocht door middel van 3D-time-of-flight MR-angiografie op een 7-Tesla MRI scanner. We vonden dat CADASIL patiënten normale lengtes en luminale diameters van lenticulostriatale arteriën hebben, en dat deze luminale diameters niet geassocieerd zijn met de hoeveelheid lacunaire infarcten in de basale ganglia. Dit suggereert dat lacunaire infarcten in de basale ganglia in CADASIL patiënten niet het gevolg zijn van luminale vernauwing in deze bloedvaten, maar waarschijnlijk van andere haemodynamische verstoringen.

In **hoofdstuk 8** gebruiken we in-vivo en ex-vivo MRI, gecombineerd met post-mortale histopathologische analyse, om diffuse ijzerstapeling in CADASIL te bestuderen. Vijftientig *NOTCH3* mutatie dragers en 15 gezonde controle proefpersonen werden onderzocht met hoge resolutie T2*-gewogen scans op een 7 Tesla MRI scanner. Post-mortaal hersenweefsel van 3 andere CADASIL patiënten werd geanalyseerd op ijzerstapeling met ex-vivo MRI en met histopathologische analyse. In-vivo MRI toonde dat, in vergelijking met gezonde controles, de mutatie dragers een verminderde signaal intensiteit en een toegenomen faseverandering hebben in het putamen en de nucleus caudatus, hetgeen suggestief is voor toegenomen diffuse ijzerstapeling. Ex-vivo MRI en histopathologische analyse bevestigden de aanwezigheid van toegenomen ijzerstapeling in deze hersenkernen. Deze resultaten suggereren dat progressieve ijzerstapeling een rol speelt in CADASIL.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Lacunaire infarcten, witte stofafwijkingen en microbloedingen zijn progressief in patiënten met CADASIL. Vasculaire risicofactoren en het hebben van migraine hebben geen significant effect op ziekte progressie in onze onderzoeken, wanneer we specifiek kijken naar snelheid van progressie van MRI afwijkingen. Echter, we vonden dat patiënten met veel MRI afwijkingen op een bepaalde uitgangssituatie een verhoogd risico hebben voor snellere progressie van deze afwijkingen. Met betrekking tot patiëntenzorg en counseling betekent dit dat patiënten met veel MRI afwijkingen wellicht frequenter klinisch of door middel van MRI scans gecontroleerd dienen te worden dan patiënten met weinig MRI afwijkingen.

Lacunaire infarcten, microbloedingen en toegenomen ventrikel volume, maar niet witte stof afwijkingen of globale atrofie, zijn geassocieerd met cognitieve achteruitgang in CADASIL. Deze MRI afwijkingen zijn wellicht de belangrijkste parameters om ziekte ernst te monitoren in CADASIL in een klinische of wetenschappelijke setting. De hypothese zou gesteld kunnen worden dat deze MRI afwijkingen ook sterker geassocieerd zouden kunnen zijn met cognitieve achteruitgang in andere soorten vasculaire dementie.

Progressie van witte stof afwijkingen in CADASIL is geassocieerd met afgenomen cerebrovasculaire reactiviteit maar niet met basale totale cerebrale bloed doorstroming. Het zou wederom interessant zijn te onderzoeken of deze associatie ook aanwezig is in andere soorten vasculaire dementie.

Patiënten met een homozygote *NOTCH3* mutatie hebben een vergelijkbaar klinisch fenotype als patiënten met een heterozygote mutatie. Dit suggereert dat het pathogenetische mechanisme van de *NOTCH3* mutatie op eiwit niveau meest waarschijnlijk gebaseerd is op een toxisch effect ten gevolge van de accumulatie van het gemuteerde NOTCH3 eiwit of op andere gain-of-function effecten.

Luminale diameters van lenticulostriatale arteriën zijn normaal in CADASIL, en lacunaire infarcten in de basale ganglia in CADASIL patiënten zijn niet het resultaat van luminale vernauwing van deze vaten. Dit suggereert dat het mechanisme dat leidt tot ischemie in de basale ganglia in CADASIL niet toe te wijzen is aan gegeneraliseerde vernauwing van lenticulostriatale arteriën, maar mogelijk aan andere haemodynamische verstoringen zoals verminderde cerebrovasculaire reactiviteit. Met betrekking tot small vessel disease in het algemeen, kan de hypothese gesteld worden dat gegeneraliseerde vernauwing van lenticulostriatale arteriën niet een noodzakelijke voorwaarde is voor het ontwikkelen van infarcten in de basale ganglia.

Toegenomen diffuse ijzerstapeling in het putamen en de nucleus caudatus zijn onderdeel van pathofysiologie in CADASIL. Blijkbaar is het proces van toegenomen ijzerstapeling niet exclusief voor degeneratieve of metabole hersenziekten, maar kan het ook veroorzaakt worden door een vasculaire hersenziekte zoals CADASIL. Mogelijk is ijzerstapeling ook toegenomen in andere vasculaire hersenziektes, waaronder vasculaire dementie.