



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **On cerebral lupus: from pathogenesis to clinical outcomes**

Magro Checa, C.

### **Citation**

Magro Checa, C. (2019, May 9). *On cerebral lupus: from pathogenesis to clinical outcomes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72199>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72199>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/72199>

**Author:** Magro-Checa, C.

**Title:** On cerebral lupus: from pathogenesis to clinical outcomes

**Issue Date:** 2019-05-09

# 11

---

## SAMENTVATTING EN CONCLUSIES

## NEDERLANDSE SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Eén van de belangrijke functies van het afweersysteem (immuunsysteem) is het lichaam te wapenen tegen binnendringende ziektekiemen, zoals virussen en bacteriën. Dit doet het lichaam onder andere door het aanmaken van antilichamen en het aansturen van witte bloedcellen (de immuunrespons). Antilichamen zijn eiwitten die 'vreemde' cellen herkennen en zich aan deze cellen binden om ze vervolgens te kunnen laten opruimen. Onder normale omstandigheden is de immuunrespons alleen gericht tegen lichaamsvreemde cellen. Het komt echter voor dat het immuunsysteem cellen van het eigen lichaam aanvalt en zo voor onnodige weefselschade zorgt. Deze inadequate immuunrespons tegen lichaamseigen cellen heet auto-immuniteit. De antilichamen die de lichaamseigen cellen 'aanvallen' heten auto-antilichamen. Er bestaan, voor zo ver tot op heden bekend is, meer dan 100 verschillende auto-immuunziekten.

Systemische lupus erythematoses (SLE) is zo'n (chronische) auto-immuunziekte. Het komt voor bij personen van iedere etnische afkomst, alle leeftijden en zowel mannen als vrouwen, maar meer dan 90% van de SLE patiënten die gediagnosticeerd worden zijn vrouwen in de vruchtbare leeftijd (15 tot 44 jaar). Patiënten kunnen uiteenlopende klachten hebben doordat bijna ieder orgaan van het lichaam door SLE aangetast kan worden. SLE kenmerkt zich door aanwezigheid van veel verschillende auto-antilichamen.

Net als andere organen, zoals nieren, hart en longen, kan ook het zenuwstelsel aangetast worden door SLE. Ziektebetrokkenheid van het zenuwstelsel kan leiden tot een diverse groep van neurologische en psychiatrische uitingen (zie **Tabel 1** in **Hoofdstuk 1**), ook bekend als neuropsychiatrische systemische lupus erythematoses (NP-SLE). Verondersteld wordt dat deze uitingen vaak bij SLE voorkomen en voor een slechte prognose zorgen met een 10 keer zo hoog risico op overlijden ten opzichte van de algemene bevolking.

Er is slechts weinig bekend over de onderliggende mechanismen die tot NP-SLE leiden, oftewel hóe het immuunsysteem gezond hersen- of zenuwweefsel aantast, en de daaruit voortkomende veranderingen (**pathofysiologie**) in de hersenen en het ruggenmerg. Aangezien de ziekte gekenmerkt wordt door het aanmaken van auto-antilichamen, is het aannemelijk om te denken dat deze antilichamen bijdragen aan het ontstaan van NP-SLE. Er wordt gedacht dat het centraal zenuwstelsel doelwit is van één of meerdere auto-antilichamen en dat de aanwezigheid van die bepaalde auto-antilichamen tot NP-SLE kunnen leiden. Naast de auto-antilichamen worden er bij laboratorium onderzoek nog allerlei andere afwijkingen, biomarkers, gevonden die vermoedelijk ook een bijdrage leveren in het ontstaan van NP-SLE. Biomarkers zijn meetbare stoffen in het lichaam die iets kunnen zeggen over gezondheid of ziekte. De biomarkers die genoemd zijn in het

kader van NP-SLE betreffen meerdere spelers (eiwitten en moleculen) in het veld van het immuunsysteem. Er is echter nog onvoldoende kennis over de associatie tussen het ontstaan van NP-SLE en de aanwezigheid van de auto-antilichamen en/of andere biomarkers.

Naar aanleiding van de vermoedelijke onderliggende ontstaanswijze kan NP-SLE in twee groepen worden verdeeld. De twee verschillende pathofysiologische processen die tot neuropsychiatrische symptomen leiden bij SLE patiënten zijn: (1) inflammatoir, geassocieerd met ontstekingsstimulerende en/of auto-immuun gemedieerde oorzaken; en (2) ischemisch/trombotisch, gerelateerd aan vernauwing/obstructie van bloedvaten (bijvoorbeeld herseninfarct). Deze inflammatie of ischemie van het centraal zenuwstelsel leidt tot verminderd functioneren, zich uitend in neurologische en/of psychiatrische klachten. Neuropsychiatrische klachten kunnen optreden door beschadiging/ontsteking van een specifiek gebied in de hersenen (focaal), zoals bij een infarct of bij epilepsie, maar kunnen ook door afwijkingen die over bijna de gehele hersenen verspreid zijn (diffuus), zoals hoofdpijn en cognitieve beperkingen. Op beeldvorming van de hersenen van NP-SLE patiënten, bijvoorbeeld op MRI scans, wordt schade gezien waardoor neuropsychiatrische klachten verklaard zouden kunnen worden. De afwijkingen op hersenscans hebben het begrip over de pathofysiologische veranderingen in NP-SLE vergroot en helpen bij het maken van beslissingen aangaande de diagnose en behandeling (zie **Figuur 1** in **Hoofdstuk 1**).

Ondanks de inspanningen van veel onderzoekers is tot op heden geen van de biomarkers uit het laboratorium of de neurologische beeldvorming specifiek voor de diagnose NP-SLE. Dat betekent dat er geen tests bestaan om de ziekte te kunnen aantonen. Er blijft daardoor een grote behoefte bestaan om biomarkers te ontwikkelen die op betrouwbare wijze verschillende aspecten van de ziekte representeren. In de klinische praktijk is het moeilijk om neuropsychiatrische klachten bij SLE patiënten te duiden en op de juiste manier te behandelen. Dit komt doordat neuropsychiatrische symptomen zeer divers zijn en niet specifiek zijn voor de ziekte SLE. Met andere woorden: de neuropsychiatrische klachten kunnen door SLE veroorzaakt worden maar kunnen ook een andere oorzaak hebben. Zo kan bijvoorbeeld een psychose door activiteit van SLE veroorzaakt worden óf kan het uitgelokt worden door bepaalde medicijnen óf als uiting van een ander primair probleem optreden. Het is van belang om hiertussen onderscheid te maken omdat het bepalend is voor de behandeling. NP-SLE is een **diagnosis per exclusionem**, dit houdt in dat alle andere bekende oorzaken van de specifieke neuropsychiatrische klacht uitgesloten moeten worden voordat de diagnose NP-SLE gesteld kan worden. Tot nu toe is de beste manier om NP-SLE aan te tonen, dan wel uit te sluiten, een multidisciplinair teamoverleg nadat de patiënt uitgebreid gezien is door verschillende specialisten en meerdere onderzoeken heeft ondergaan.

De behandeling van NP-SLE is veelal gebaseerd op klinische ervaring in plaats van op wetenschappelijk bewijs doordat er relatief weinig studies van hoge kwaliteit zijn gedaan. De behandeling die wordt ingezet is ofwel gericht tegen inflammatie ofwel tegen het voorkomen van ischemie (herseneninfarcten), of een combinatie van beide. Bij het vermoeden op inflammatoire NP-SLE, of wanneer de SLE actief is in andere organen wordt gestart met medicatie die het immuunsysteem onderdrukken (immunosuppressiva zoals corticosteroiden). Het doel van de therapie is om de klachten te verhelpen of in ieder geval te stabiliseren. Bij de verdenking op een herseneninfarct in het kader van ischemische SLE wordt gestart met antistollingstherapie om de kans op een herhaling in de toekomst te verkleinen.

### **Leiden NP-SLE cohort**

De studies die in dit proefschrift opgenomen zijn bevatten patiënten uit het Leiden NP-SLE cohort. Het Leids Universitair Medisch Centrum is een landelijk NP-SLE centrum waar patiënten vanuit andere ziekenhuizen naar verwezen worden als hun dokter de diagnose NP-SLE overweegt. Alle patiënten in dit cohort hebben dus SLE én neuropsychiatrische klachten. Iedere patiënt doorloopt een gestandaardiseerd programma, het NP-SLE Zorgpad. De zorg georganiseerd als zorgpad houdt in dit geval in dat alle medische consulten, het neuropsychologisch onderzoek, de 3-tesla MRI-scan van de hersenen, het laboratoriumonderzoek en eventueel ander aanvullend onderzoek op dezelfde dag plaatsvinden (zie **Tabel 2** in **Hoofdstuk 1**). Het team van het NP-SLE Zorgpad is multidisciplinair en bestaat uit specialisten van verschillende afdelingen: Reumatologie, Neurologie, Psychiatrie, Neuropsychologie, Vasculaire geneeskunde en Neuroradiologie. Deze specialisten komen tweewekelijks bij elkaar om de rol van SLE bij de betreffende neuropsychiatrische klachten te duiden op basis van alle verkregen onderzoeksresultaten. Op basis van de kennis en expertise van al deze specialisten tezamen kan een goed onderbouwde (meest waarschijnlijke) diagnose gesteld worden en een daarbij passend behandelplan. Na 3 tot 18 maanden vindt een herevaluatie plaats. Patiënten komen dan opnieuw één dag in het LUMC om hetzelfde zorgpad te doorlopen.

### **Het proefschrift**

In dit proefschrift zijn onderzoeken opgenomen die verschillende aspecten van NP-SLE beschrijven; van moleculair onderzoek tot patiëntenzorg. Deze onderzoeken worden verdeeld in 3 onderdelen:

Allereerst; uit laboratoriumonderzoek verkregen biomarkers, in het bijzonder de complement cascade en auto-antilichamen, en hun associaties met NP-SLE uitingen en pathofysiologische veranderingen zoals gezien worden op **magnetic resonance imaging (MRI)**.

Ten tweede; de rol van beeldvormingstechnieken van het centraal zenuwstelsel in het aantonen van kleine structurele veranderingen in de hersenen en de daaraan ten grondslag liggende pathofysiologische processen bij NP-SLE.

Als laatste; de bijdrage van de herevaluatie van NP-SLE patiënten in het verklaren van NP klachten en de rol van het multidisciplinair team als huidige gouden standaard bij de diagnostiek van NP-SLE. Tot slot werd er onderzocht of onderliggende pathofysiologische processen van NP-SLE tot een verschil in uitkomsten leidt.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

### Laboratorium biomarkers

Het complementsysteem speelt een belangrijke rol bij het verdedigingsmechanisme van het immuunsysteem. Het complementsysteem bestaat uit een reeks eiwitten die elkaar als een soort kettingreactie activeren en zo een ontstekingsreactie teweeg brengen. Het helpt onder andere bij het afbreken van ziektekiemen die in eerste instantie zijn herkend door antilichamen. Het complementsysteem wordt onderverdeeld in drie verschillende activatiepaden; de klassieke-, de lectine- en de alternatieve route (Zie **Figuur 2** in **Hoofdstuk 1**). Recente onderzoeken bij muizen toonden aan dat het complementsysteem, vooral de klassieke route, een cruciale rol speelt bij het ontstaan van verstoorde functies van het centraal zenuwstelsel en de klachten die patiënten als gevolg daarvan ervaren.

C1q, het eiwit waarmee de kettingreactie van de klassieke route begint, lijkt een hoofdrol te spelen in het proces naar neuropsychiatrische klachten. Als C1q ontbreekt ontstaat er een verstoring binnen het immuunsysteem waardoor individuen een verhoogd risico op infecties hebben en daarnaast ook een hoger risico op het ontwikkelen van auto-immuunziekten.

C1q deficiëntie is een zeldzame aandoening waarbij er sprake is van een C1q tekort. Dit ziektebeeld is tot nu toe de sterkste voorspeller voor het ontwikkelen van SLE. Patiënten met C1q deficiëntie hebben in 20% van de gevallen neuropsychiatrische betrokkenheid van de ziekte. Een mutatie in het C1qC-gen kan leiden tot een lage concentratie van, een non-functioneel, C1q in het bloed of tot volledige afwezigheid van het eiwit. In **Hoofdstuk 2** wordt een patiënt-casus beschreven waarin een link wordt gelegd tussen een C1q deficiëntie en ernstige NP-SLE (inflammatoir en ischemisch). In het bloed van deze patiënt werd een lage concentratie non-functioneel C1q gevonden veroorzaakt door een bepaalde mutatie in het C1qC-gen. In dit hoofdstuk staat ook een overzicht over NP-SLE bij patiënten met C1q deficiëntie weergegeven, gebaseerd op de beschikbare literatuur. Het lijkt er op dat patiënten met C1q deficiëntie een meer ernstige vorm van NP-SLE hebben dan patiënten

met NP-SLE zonder C1q deficiëntie. Vooral epilepsie, ontsteking van de bloedvaten in de hersenen en afwijkingen op hersenscans in een specifieke regio, de basale kernen, worden vaker gezien bij deze patiëntengroep. We veronderstelden een rol voor C1q in het optreden van centraal zenuwstelsel betrokkenheid bij SLE patiënten. Concluderend is disfunctie van de klassieke complement route geen noodzakelijke stap in het ontwikkelen van NP-SLE, maar C1q-deficiëntie is wel geassocieerd met NP-SLE en een meer ernstige klinische uitingsvorm hiervan.

Verlaagde concentraties van eiwitten uit het complementsysteem, activatie van de complement routes en verhoogde concentraties van antilichamen tegen C1q (anti-C1q) zijn kenmerken van actieve SLE. In **Hoofdstuk 3** wordt dieper ingegaan op de relatie tussen anti-C1q, immuuncomplexen, complement activatie en andere complement componenten bij SLE patiënten die hun eerste NP-SLE episode doormaken. We vonden een aantal associaties tussen het hebben van NP-SLE en een verlaagde concentratie van verschillende complement eiwitten, verminderde activatie van de alternatieve route en verhoogde spiegels van C1q-antilichamen. Een nadere analyse die rekening hield met meerdere factoren liet zien dat andere factoren deze associaties mogelijk (gedeeltelijk) verklaarden. Deze factoren betroffen de aanwezigheid van zogeheten antifosfolipiden antilichamen en een hoge algemene ziekteactiviteit van SLE. Wat verder opviel zijn de lage concentraties van complement factor C3 en activeringsroute AP50 die gevonden werden in NP-SLE patiënten met psychoses of cognitieve achteruitgang. Er is meer onderzoek nodig om deze relatie verder op te helderen en te bevestigen.

Ook al is de aanmaak van verschillende auto-antilichamen kenmerkend voor SLE, is er nog geen directe causale relatie gelegd tussen deze antilichamen en specifieke NP-SLE klachten of tussen de antilichamen en afwijkingen op MRI scans van de hersenen. De associaties tussen de aanwezigheid van antilichamen in het bloed en NP-SLE uitingsvormen werd geanalyseerd in **Hoofdstuk 4**. We gebruikten een clusteranalyse om te kijken of verschillende auto-antilichamen vaak gezamenlijk voorkomen en er zo verschillende clusters gezien konden worden. We konden 4 clusters onderscheiden bij SLE patiënten; Cluster 1 bestond uit patiënten zonder auto-antilichamen, Cluster 2 uit de antilichamen anti-dsDNA/anti-SSA/anti-SSB/anti-TRIM21, Cluster 3 uit anti-Sm/RNP en Cluster 4 uit anti-dsDNA/lupus anticoagulant (LAC)/anticardiolipin (aCL) IgM & IgG. De eerste drie clusters toonden geen verschil tussen SLE en NP-SLE maar het vierde cluster toonde wel een associatie met NP-SLE. Deze associatie tussen de antilichamen uit cluster 4 en NP-SLE komt overeen met wat in eerdere literatuur beschreven is. Deze relatie is het grootst in focale NP-SLE uitingen zoals infarcten en epilepsie en werd nog sterker na het excluderen van minder ernstige NP-SLE uitingen. Tussen de individuele auto-antilichamen, buiten de individuele antilichamen uit cluster 4, werden geen associaties met NP-SLE uitingen gevonden.



## Beeldvorming van de hersenen

In **Hoofdstukken 5-7** onderzochten we in hoeverre de op hersenscans geziene veranderingen waren geassocieerd met onderliggende immunologische veranderingen bij SLE. Daarnaast werd onderzocht in hoeverre beeldvorming van de hersenen bijdraagt in het onderscheiden van verschillende NP-SLE subtypes.

In **Hoofdstuk 5** werd de associatie tussen auto-antilichamen en afwijkingen op MRI scans van de hersenen geanalyseerd. Verder onderzochten we in dit hoofdstuk ook of deze MRI afwijkingen geassocieerd zijn met andere risicofactoren. Het gaat hierbij om zowel SLE-gerelateerde risicofactoren als de bekende cardiovasculaire risicofactoren. De auto-antilichamen die in deze studie beoordeeld zijn, waren LAC, aCL IgG, aCL IgM, anti-dsDNA, anti-SSA/Ro-52, anti-SSB/La, anti-Sm en anti-RNP. Deze werden in relatie tot de MRI afwijkingen zowel per antilichaam individueel vergeleken als in groepen antilichamen (som van totaal aantal antilichamen). Er werd geen associatie gevonden tussen inflammatoire MRI-afwijkingen en de verschillende auto-antilichamen. Tussen de aan ischemie gerelateerde MRI-afwijkingen en specifieke auto-antilichamen werd wel een associatie gevonden. Deze specifieke auto-antilichamen heten als groep antifosfolipiden, ze bestaan uit o.a. LAC, aCL IgG en aCL IgM. Ook het totaal aantal antifosfolipide antilichamen die bij één patiënt aanwezig zijn toont een associatie met ischemische afwijkingen op de MRI, waarbij een groter aantal een grotere associatie laat zien. Daarnaast dragen cumulatieve schade in (verschillende) organen door de SLE en het hebben van cardiovasculaire risicofactoren ook bij aan de ischemische veranderingen op de MRI's van de hersenen. Dit suggereert dat versnelde aderverkalking waarschijnlijk een grote rol speelt in schade die ontstaat in SLE.

In **Hoofdstuk 6** onderzochten we een eventuele bijdrage van kwantitatieve beeldvormingstechnieken bij NP-SLE patiënten. Het doel was te achterhalen of deze technieken een verschil in onderliggende pathofysiologie kon aantonen: wel/geen NP-SLE en inflammatoir/ischemisch. In deze studie werden naast de NP-SLE patiënten en SLE patiënten met (ongerelateerde) neuropsychiatrische klachten ook gezonde personen en SLE patiënten zonder neuropsychiatrische klachten als controle geïnccludeerd. De techniek waarover het hier gaat is magnetic transfer imaging (MTI) waarbij gebruik gemaakt wordt van de kwantitatieve waarden: magnetic transfer ratio (MTR) en histogram peak height (HPH). De resultaten van het onderzoek toonden verlaagde MTR-HPH waarden in de witte stof van inflammatoire NP-SLE patiënten ten opzichte van de ischemische NP-SLE, SLE met en zonder NP klachten en de gezonde controlegroep. Het was een prospectief onderzoek waarbij de MTR-HPH opnieuw werd berekend tijdens herevaluatie. Als uitkomst werd gevonden dat MTR-HPH verandert als ook de klachten veranderen. Deze resultaten suggereren een mogelijke rol van MTR-HPH als radiologische biomarker in het diagnostisch proces van NP-SLE. Het kan in de

toekomst dan wellicht ook gebruikt worden om het resultaat van behandelingen te monitoren.

Microstructurele, cel-specifieke veranderingen in de hersenen van SLE patiënten mét en zónder voorgeschiedenis van NP-SLE werden onderzocht in **Hoofdstuk 7**. Voor dit onderzoek gebruikten we een scanner met een extra hoge resolute, een 7-tesla MRI scanner, om zo T1-gewogen beelden, **diffusion tensor imaging (DTI)** en **single volume diffusion-weighted magnetic resonance spectroscopy (DW-MRS)** data te verkrijgen van een specifiek hersengebied, de voorzijde van de corpus callosum (de hersenbalk). We zagen hoe veranderingen op celniveau, voornamelijk veranderingen in de gliacellen (speciale hersencellen die ondersteunende functies hebben voor het hersenweefsel), significant correleerden met in het verleden doorgemaakte NP-SLE en SLE activiteit. De veranderingen die middels DW-MRS gezien werden waren een toename in de gemiddelde diffusie van de stoffen choline en creatine. We veronderstellen dat de veranderingen in diffusie eigenschappen van choline en creatine potentieel unieke biomarkers zijn voor het aantonen van reactivatie van gliacellen in reactie op inflammatie. Hiermee draagt de DW-MRS ook bij aan het bestuderen van de ontstaanswijze van structurele schade in de hersenen van patiënten met SLE/NP-SLE.

### **Verbeterd onderscheid tussen neuropsychiatrische symptomen wel of niet veroorzaakt door SLE**

De precieze attributie van neuropsychiatrische uitingen aan SLE is niet geheel opgehelderd. Ondanks de noodzaak van het correct diagnosticeren van NP-SLE, wat vooral van belang is in relatie tot de behandeling en prognose, is er weinig onderzoek gedaan in dit veld. Verschillende modellen om tot de diagnose NP-SLE te komen (attributiemodellen) zijn gepubliceerd, maar tot nu toe blijft de expert opinion van een multidisciplinair team de gouden standaard. In **Hoofdstuk 8** behandelen we de eventuele waarde van de herevaluatie van patiënten die 3-18 maanden eerder het zorgpad hebben doorlopen. Het effect van de ingezette behandeling na 3-18 maanden kan in retrospect een ander licht schijnen op de diagnose. De herevaluatie helpt bij het vergroten van de diagnostische nauwkeurigheid bij NP-SLE. Uit de studie beschreven in dit hoofdstuk blijkt dat neuropsychiatrische klachten te vaak onterecht toegeschreven werden aan inflammatoire NP-SLE. In retrospect gekeken werd minder vaak de diagnose inflammatoire NP-SLE gesteld dan bij eerste bezoek aan het zorgpad. De beschikbare attributiemodellen kunnen ook in het Leiden NP-SLE cohort de expert opinion niet vervangen. Totdat er meer betrouwbare tests beschikbaar zijn blijven we afhankelijk van het multidisciplinaire klinische zorgpad en de herevaluatie bij het diagnostisch proces.

Er is weinig bekend over het verloop en de prognose van de neuropsychiatrische symptomen bij SLE patiënten. In **Hoofdstuk 9** analyseerden we de verandering in gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) bij het tweede bezoek aan het NP-SLE Zorgpad ten

opzichte van het eerste bezoek. Dit werd gemeten met een gestandaardiseerde vragenlijst, de 36-item Short Form Health Survey (SF-36) die beide keren werd ingevuld. Dit onderzoek toonde aan dat patiënten met neuropsychiatrische klachten als gevolg van inflammatoire NP-SLE een grotere verbetering ondervonden in de kwaliteit van leven na behandeling dan de patiënten met neuropsychiatrische klachten ten gevolge van ischemische NP-SLE of ten gevolge van een andere oorzaak dan SLE. De belangrijkste voorspeller van de kwaliteit van leven was de ernst van de SLE ziekte activiteit op het moment van invullen. Deze resultaten geven indirect aan dat het starten van immunosuppressieve therapie zinvol is en ontsteking/inflammatie in de hersenen omkeerbaar is. We concluderen dat het meten van bepaalde uitkomsten, zoals kwaliteit van leven en ziekteactiviteit, nuttig zijn om te evalueren na starten van behandeling in het kader van NP-SLE. Daarnaast is de herevaluatie een goed moment voor het monitoren van het effect van een ingestelde behandelingen.

### **Tot slot**

In dit proefschrift werden een groot aantal meetbare uitkomstwaarden onderzocht bij SLE patiënten met neuropsychiatrische klachten. Deze uitkomstenwaarden bevatten zowel gegevens uit laboratoriumonderzoek als radiologische scans en klinische gegevens zoals resultaten van neuropsychiatrische tests en door de patiënt gerapporteerde resultaten. De studies die gedaan zijn binnen het Leiden NP-SLE cohort behoren tot de meest gerenommeerde onderzoeken in het veld van NP-SLE door het relatief grote aantal patiënten, het vervolgen van de patiënten in de tijd en het gestandaardiseerde zorgpad. Verder omvatten deze onderzoeken de uitsplitsing van de twee NP-SLE subtypen: ischemisch/trombotisch en inflammatoir/ontstekings-gemedieerd, iets wat uniek is binnen het onderzoeksveld. De in dit proefschrift gerapporteerde onderzoeken hebben voor meer inzicht gezorgd in de onderliggende mechanismen die leiden tot het optreden van neuropsychiatrische symptomen bij SLE patiënten.

