



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Muscle MRI in Duchenne and Becker muscular dystrophy

Wokke, B.H.A.

Citation

Wokke, B. H. A. (2015, September 9). *Muscle MRI in Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35124>

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/1887/35124>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35124> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wokke, Beatrijs Henriette Aleid

Title: Muscle MRI in Duchenne and Becker muscular dystrophy

Issue Date: 2015-09-09

Summary

Chapter 8

SUMMARY

Muscle MRI and MRS are increasingly being implemented as diagnostic tool, parameter of disease severity and in the follow-up of neuromuscular disorders. Over the years several MR techniques have become available that could be of use in the assessment of various characteristic parameters such as increased levels of fatty infiltration) of these disorders. Muscles of both DMD and BMD patients show signs of oedema, fatty infiltration and fibrosis and possibly an altered muscle energy metabolism. The aim of this thesis was to evaluate several MR methods that could serve as potential outcome parameters in the assessment of muscle pathology in DMD and BMD patients. In **Chapter 2** we compared the visually scored (semi-quantitative) amount of fatty infiltration with quantitative values obtained using 3-point Dixon MRI, a chemical shift-based water-fat separation method. We showed that in muscle with low fat fractions visually scored values correlated well with their quantitative equivalents, but overall overestimated the amount of fatty infiltration. The quantitatively obtained fat fractions also showed less variability, especially in the more severely affected muscles and as such are more sensitive to subtle changes. Additionally we demonstrated that implementation of a multipeak model to account for the multiple peaks of the lipid spectrum in the 3-point Dixon method provided an even more accurate measurement of the fat fraction. We used the 3-point Dixon technique to evaluate the non-contractile and contractile (muscle without fatty infiltration) cross-sectional area in two upper and two lower leg muscle groups of DMD patients in **Chapter 3** and combined these values with quantitative strength measurements. We demonstrated that the process of muscle hypertrophy and increasing levels of fatty infiltration appear to be two distinct processes, as the rate of progression differed between the investigated muscle groups. Additionally, we showed that a combination of quantitative MRI and strength measurements could give an indication of muscle quality. As such, we demonstrated that the muscle strength in relation to the amount of contractile tissue is severely reduced in DMD patients. Thus, DMD patients need more muscle tissue to generate the same force. In **Chapter 4** we applied the 3-point Dixon technique amongst other methods to explore the relation between dystrophin levels and fatty infiltration in the lower leg muscles (as indicator of disease severity) of a group of BMD patients. No such relation could be found, but there was a clear correlation between levels of fatty infiltration and age in a subgroup of patients with an exon 45-47 mutation. This indicated that the location of the mutation, and not the amount of dystrophin, is a major determinant of disease severity in these BMD patients. In **Chapter 5** we measured the T2 relaxation times of muscle as marker of oedema/inflammation in DMD and BMD patients compared to healthy controls, after adjustment for the fatty infiltration obtained with Dixon MRI. We showed that the T2 relaxation times were increased in DMD patients, but not

in BMD patients and as such could be useful as outcome parameter in trials aiming to ameliorate the DMD to a BMD phenotype. In addition to MRI, MRS methods like phosphorous MRS can be used to investigate energy metabolism in the muscle. In **Chapter 6** we used a combination of ^{31}P MRS and Dixon MRI at high magnetic field to show that PDE/ATP ratios were increased in lower leg muscles of BMD patients prior to the onset of fatty infiltration. The other metabolites showed no consistent changes in the investigated muscles, although there was an increase in tissue pH in the more severely affected muscles, with increased fat levels. These findings suggest that ^{31}P MRS can be valuable to detect changes in early stages of the disease process.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Spier MRI en MRS worden in toenemende mate geïmplementeerd in de diagnostiek, als parameter van ziekte ernst en in het vervolgen van neuromusculaire ziekten. De afgelopen jaren zijn verschillende MR technieken beschikbaar gekomen welke zouden kunnen worden gebruikt in de evaluatie van verschillende karakteristieke parameters van de verschillende neuromusculaire ziekten zoals een toename van de vervetting in de skelet spieren. Zowel in DMD als in BMD worden er tekenen van oedeem, vervetting, fibrose en mogelijk veranderingen in het energie metabolisme in de spieren van patiënten geobserveerd. Het doel van dit onderzoek was om verschillende MR technieken te evalueren die mogelijk als uitkomstmaat gebruikt kunnen worden in de evaluatie van spieren van DMD en BMD patiënten. In **hoofdstuk 2** hebben we een visueel gescoorde (semikwantitatieve) schaal gebruikt om de vervetting in spieren van DMD patiënten te scoren en de vet waarden verkregen met deze schaal vergeleken met een kwantitatieve 3-punts Dixon MRI techniek. We hebben aangetoond dat in spieren met weinig vervetting de visuele score goed overeenkwam met de kwantitatief verkregen waarde. Echter, in het algemeen werd met de visuele scoringsmethode de vetfractie overschat in vergelijking met de kwantitatief gescoorde vetfracties. Tevens waren de kwantitatieve waarden minder variabel, voornamelijk in de meer ernstig aangedane spieren, en meer sensitief voor subtiele veranderingen. Aanvullend hebben we aangetoond dat met implementatie van een multipeak model, om te corrigeren voor de verschillende pieken van het vetsignaal bij het gebruiken van de 3-punts Dixon techniek, het vetsignaal meer nauwkeurig kon worden bepaald. In **hoofdstuk 3** hebben we de 3-punts Dixon techniek gebruikt om het contractiele (niet vervette spier) en niet-contractiele cross-sectionele oppervlakte van de spier te berekenen in 2 spiergroepen in zowel het boven- als onderbeen. Deze waarden hebben we gecombineerd met de kracht per spiergroep die kwantitatief is gemeten. Hierbij hebben we aangetoond dat het proces van spierhypertrofie en toename van vervetting in de spier 2 verschillende processen zijn, aangezien de snelheid waarmee de veranderingen optreden in de spiergroepen per proces verschillend zijn. Aanvullend hebben we aangetoond dat een combinatie van kwantitatieve MRI en krachtmetingen een indicatie kan geven van de spierkwaliteit. Door deze twee technieken te combineren konden we demonstreren dat de kracht die gerelateerd is aan de hoeveelheid contractiel weefsel per spiergroep ernstig is afgenomen in DMD patiënten, en dat deze patiënten meer spierweefsel nodig hebben om dezelfde hoeveelheid kracht te leveren. In **hoofdstuk 4** hebben we de 3-punts Dixon techniek in combinatie met andere methoden gebruikt om de relatie tussen dystrofine en vervetting in spieren in het onderbeen (als maat van de ernst van de ziekte) te bepalen in BMD patiënten. We konden geen relatie aantonen tussen de vervetting in de spieren en de hoeveelheid dystrofine maar er was wel een significante

relatie tussen de leeftijd van patiënten met dezelfde mutatie (exon 45-47 mutatie) en de hoeveelheid vervetting. Deze bevinding is een indicator dat de plek van de mutatie, en niet zozeer de hoeveelheid dystrofine, een belangrijke determinant is van de ernst van de ziekte van patiënten met de ziekte van Becker. In **hoofdstuk 5** hebben we de T2 relaxatie tijd, als parameter voor ontsteking in de spier, in DMD en BMD patiënten gemeten en vergeleken met gezonde controles, nadat de waarden zijn ‘gecorrigeerd’ voor de vervetting in de spieren, welke de T2 waarden beïnvloed. We hebben in dit hoofdstuk aangetoond dat de T2 relaxatie tijd in spieren van DMD patiënten is verhoogd, maar dat dit niet zo is in de spieren van BMD patiënten. Dit zou erop kunnen wijzen dat de T2 relaxatie tijd als uitkomstmaat gebruikt zou kunnen worden in trials waar het doel is het DMD fenotype te veranderen in het BMD fenotype. In aanvulling op de verschillende MRI methoden die gebruikt zijn kan MR spectroscopie (MRS) worden gebruikt om het energie metabolisme in de spier te onderzoeken. In **hoofdstuk 6** hebben we een combinatie van fosfor (^{31}P) MRS en Dixon MRI gebruikt op hoge veldsterkte en aangetoond dat PDE/ATP ratio's verhoogd zijn in onderbeen spieren van BMD patiënten en dat deze verandering al aanwezig is voordat er vervetting optreedt in de spieren. Voor de andere onderzochte metabolieten konden geen consistente veranderingen worden gevonden in de spieren die onderzocht zijn. In spieren met ernstige vervetting werd wel een verhoging van de pH in de spier gevonden. Deze bevindingen suggereren dat ^{31}P MRS een waardevolle aanvulling kan zijn om veranderingen vroeg in het ziekte proces van patiënten op te sporen.

