



Universiteit
Leiden
The Netherlands

On lupus of the brain : magnetic resonance imaging studies

Emmer, B.J.

Citation

Emmer, B. J. (2010, November 25). *On lupus of the brain : magnetic resonance imaging studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16179>

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/1887/16179>

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

Chapter 8

Summary

Summary

Chapter 1 is a general introduction to several clinical, radiological and pathological questions still unanswered in neuropsychiatric SLE (NPSLE). NPSLE can be divided into primary and secondary NPSLE. Primary NPSLE can be divided into diffuse and focal NPSLE. The etiology of NPSLE is still largely unknown and thought to be multi-factorial. The role of ischemia, anti-neuronal antibodies and systemic influences like circulating cytokines is not clear. As mentioned in the introduction, this thesis set out to: i) evaluate whether parameters based on quantitative MRI techniques correspond to changes in clinical status in NPSLE patients; ii) investigate the role of anti-neuronal antibodies in the etiology of neuropsychiatric signs and symptoms in SLE patients; iii) assess the metabolic substrate of changes in parameters based on quantitative MRI techniques in patients with NPSLE; iv) study the influence of circulating systemic cytokines, like TNF Alpha, on cerebral metabolism; v) study the role of ischemia in NPSLE patients without obvious infarction using perfusion weighted MR imaging; vi) assess the distribution of white matter changes detected by quantitative MRI in patients without obvious brain changes on conventional MR imaging.

The natural evolution of changes detected by a quantitative MRI techniques, magnetization transfer imaging (MTI) in NPSLE patients is studied in chapter 2. To assess whether MTI parameters change synchronous with clinical changes in NPSLE patients, 19 patients were subjected to MTI at least on two separate occasions. Twenty-four pairs of scans of these patients were available. The clinical course was defined as improvement, stable, or deterioration. Whole brain magnetization transfer ratio (MTR) histograms were generated. The peak height of these histograms was used as an estimate of parenchymal integrity. Based on the change in clinical status, paired examinations were grouped and tested for significant differences between the first and the second examination using paired samples t-tests. During the course of these paired observations four patients clinically deteriorated, and all four showed a significant peak height decrease (mean decrease 8.6%, $p=0.02$). In 14 patients with stable disease, peak height did not change significantly (mean increase of 0.4%), whereas in the six patients who clinically improved all MTI scans showed a significant relative peak height increase (mean increase 12.0%, $p=0.02$). These results show that peak height of whole brain MTR histograms corresponds with changes in the clinical status of individual NPSLE patients. This suggests that MTI can be a valuable tool in the clinical assessment of these patients.

Mouse models have shown that anti-neuronal antibodies can cause cerebral damage and symptoms in mice when the blood brain barrier is breached under the influence of stress or infection. Mice showed damage in the amygdala and altered stress response when they were injected with anti-NMDA receptor antibodies as well as a stress hormone. In chapter 3 we investigated whether the brain regions found in the mouse model were also

affected in humans and whether anti-neuronal anti-bodies played a role in this involvement in a group of 37 NPSLE patients, 21 SLE patients and a group of 12 healthy controls. We used diffusion weighted imaging (DWI), an MRI technique that is particularly sensitive to structural brain damage, in which the apparent diffusion coefficient (ADC) is a measure reflecting tissue integrity in a quantitative way. The ADC reflects the area of movement of a proton expressed in square mm during 1 second. We found that the average apparent diffusion coefficient in the amygdala of NP-SLE patients ($940 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) was significantly lower ($p=0.008$) than in healthy control subjects ($1152 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$). The average ADC in the amygdala of patients with anti-NMDAR antibodies ($n=4$; $802 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) was significantly ($p = 0.029$) lower than the average ADC of patients without anti-NMDAR antibodies ($n=4$; $979 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) and also significantly lower ($p=0.001$) than in healthy control subjects. This is the first study to observe damage in the amygdala in NPSLE patients. SLE patients with anti-NMDAR antibodies showed more severe changes in the amygdala than SLE patients without anti-NMDAR antibodies, suggesting a role for these anti-bodies in the development of damage in the amygdala of NPSLE patients

Several studies have shown that MTI can be used to detect cerebral changes in normal appearing brain tissue of NPSLE patients. Bosma and coworkers found a significantly lower peak height of the MTR histogram of the whole brain in NPSLE patients compared to control subjects. A more recent study reported selective damage in the gray matter in NPSLE patients. In addition, as reported in chapter 2 of this thesis, peak heights of MTR histograms may increase after improvement of the clinical situation of patients. However, despite these findings the underlying pathology and the relation with specific NP syndromes remains unknown. In chapter 4, 18 SLE patients, 34 NPSLE patients and 15 healthy controls underwent MTI and proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$). We first investigated whether in NPSLE patients MTR histogram parameters correlate with neurochemical findings obtained with $^1\text{H-MRS}$. Subsequently, we investigated whether MTR histogram changes are related to specific SLE and NPSLE characteristics. In SLE patients no difference was found in MTR histogram parameters between patients with and without NP syndromes. The SLE patients with NP syndromes had a lower MTR histogram peak height than healthy controls. MTR histogram peak height of the brain parenchyma as well as of gray and white matter separately and mean MTR of the gray matter were significantly associated with the ratio of N-acetylaspartate to creatine ratio, suggesting neuronal damage. Of all SLE criteria, renal dysfunction and arthritis were associated with MTR histogram parameters. After correction for age, gender and these SLE criteria, only cognitive dysfunction was associated with the MTR histogram peak height of the investigated neuropsychiatric syndromes. In conclusion, we found that the MTR peak height is lower in NPSLE than in healthy controls, in line with previous studies. Furthermore, MTR peak height reflects neuronal damage as detected by $^1\text{H-MRS}$.

Finally, the MTR peak height is associated with cognitive dysfunction but not with other NP syndromes present in our study.

Recent evidence suggests that circulating systemic cytokines can also influence the cerebral immune system. (11) The influence of cytokines in NPSLE is likely to be obscured due to multi-factorial etiology of neuropsychological symptoms. In chapter 5 we studied the influence of systemic inflammation on the brain in rheumatoid arthritis, a systemic autoimmune disease characterized by elevated levels of the cytokine TNF alpha. Thirty-five RA patients and 28 healthy control subjects were subjected to single voxel ¹H-MRS in the centrum semi-ovale. None of the patients had any neurological signs or symptoms. Clinical markers of disease activity were correlated with ¹H-MRS findings. In this study patients with active RA, reflected by an elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), had higher choline/creatine ($p < 0.05$) and lower NAA/choline ratios ($p < 0.05$) compared to inactive RA patients (normal ESR). Moreover, the choline/creatine and NAA/choline ratios correlated significantly ($p < 0.05$) with the ESR when corrected for age, sex, smoking, left or right handedness, alcohol consumption, medication and disease duration. Medication had no additional effect on these associations. Our data show that systemic inflammation in RA is associated with metabolic changes in the brain.

In chapter 6 we investigated whether ischemia plays a role in SLE patients with NP symptoms without obvious infarction on conventional MR imaging. We applied dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in 15 active NPSLE, 26 inactive NPSLE patients and 11 control subjects. Cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT) maps were reconstructed and regions of interest were compared between groups. In addition, the effect of SLE criteria, NPSLE syndromes, immunological coagulation disorder and medication on CBF, CBV and MTT was investigated. No significant differences were found between the groups in CBF, CBV and MTT. No significant correlation of SLE criteria, NPSLE syndromes, anti-cardiolipin antibodies, lupus anti-coagulant, the presence of anti-phospholipid syndrome (APS) or medication on CBF, CBV or MTT was found. In summary, our findings showed that CBF, CBV and MTT in white and gray matter in SLE patients are not significantly different as compared to healthy controls and neither are differences observed between patients with an without specific symptoms and between patients with and without an immunological disorder involving coagulation. This suggests that perfusion changes do not play an important role in the pathogenesis of diffuse NPSLE, without radiological evidence for infarcts on conventional MRI-sequences.

Abnormalities in the cerebral white matter of patients with SLE are common. Mostly, non-specific white matter hyper intensities and white matter atrophy secondary to infarction are found in these patients. Furthermore, using quantitative MRI techniques, changes can be detected, in particular in normal appearing gray matter but also in normal appearing white matter. However, it is still not known in what regions of the white matter

these subtle quantitative changes occur and whether these were related to the location of the abnormalities detected in the gray matter. Diffusion tensor imaging is an MRI technique that, like DWI, not only measures the movement of protons but also the direction of movement. In this way white matter tracts can be reconstructed and their integrity can be quantified. In chapter 7 we investigated the integrity of white matter tracts and the location of white matter involvement in patients without white matter changes on conventional MR imaging. We used tract based special statistics (TBSS) to compare diffusion tensor imaging (DTI) data of 12 SLE patients without significant abnormalities on MR and 28 healthy controls. Our results suggest reduced integrity of the white matter of tracts in the inferior fronto-occipital fasciculus, fasciculus uncinatus, the fornix, the posterior limb of the internal capsule (corticospinal tract) and the anterior limb of the internal capsule (anterior thalamic radiation). The fact that white matter tracts between limbic structures are involved is in line with previous findings of selective damage in the amygdala in humans and studies indicating selective damage in the hippocampus in a mouse model of cerebral SLE.

In conclusion, this thesis shows that immune abnormalities have an influence on the central nervous system in SLE (chapter 3&4). Reversible abnormalities in quantitative brain MRI in NPSLE are associated with clinical symptoms (chapter 2). These abnormalities are associated with neuroimaging features which may be interpreted as reversible axonal and/or neuronal dysfunction (chapter 5). In line with this, severe ischemia does not appear to play a major role in NPSLE patients without obvious infarction on conventional MRI (chapter 6). Chapter 3 suggests that the influence of auto-immune antibodies is similar to the influence of auto-immune antibodies found in mouse models of NPSLE affecting specific locations of the brain. Using advanced MRI techniques and statistical analysis in chapter 7 suggests that the influence of auto-antibodies in human NPSLE also extends to white matter.

More studies are needed to unravel the mechanisms involved in antibody-associated damage in specific regions of the brain. More extensive segmentation of brain images, permits assessing in more detail what parts of the brain are affected in NPSLE patients. By performing similar analyses in patients without SLE but with systemic inflammatory conditions, the effect of such conditions on specific brain areas can be assessed in more detail. In addition, delayed contrast enhanced scans could help detect increased blood brain barrier permeability. Areas with increased blood brain permeability are regions of the brain susceptible to direct antibody-mediated damage. Furthermore, by comparing neuropsychiatric symptoms in SLE patients with similar symptoms in patients without SLE the role of SLE in the origin of these symptoms might be made more obvious. This could help separate influences of chronic disease, like fatigue and depression, from symptoms caused by direct specific autoimmune-mediated influences. Finally, SLE patients without obvious neuropsychiatric complaints could be studied to detect whether there

is evidence of subclinical disease in patients not fulfilling NPSLE criteria. Such studies could help assessing the prevalence of cerebral lupus in SLE patients.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 vormt een algemene inleiding tot verschillende klinische, radiologische en pathologische vragen die in neuropsychiatrische SLE (NPSLE) nog onbeantwoord zijn. NPSLE kan worden onderverdeeld in primaire en secundaire NPSLE. Primaire NPSLE kan worden verdeeld in diffuse en focale NPSLE. De etiologie van NPSLE is nog grotendeels onbekend en is waarschijnlijk veroorzaakt door meerdere factoren. De rol van ischemie, anti-neuronale antilichamen en systemische invloeden zoals circulerende cytokines is niet duidelijk. Zoals vermeld in de inleiding, beoogt dit proefschrift i) te beoordelen of de parameters op basis van kwantitatieve MRI-technieken overeen komen met veranderingen in de klinische status van NPSLE patiënten; ii) de rol van anti-neuronale antilichamen in de etiologie van neuropsychiatrische symptomen bij SLE patiënten te onderzoeken; iii) het metabool substraat van de veranderingen in de parameters op basis van kwantitatieve MRI-technieken bij patiënten met NPSLE te beoordelen, iv) de invloed van systemisch circulerende cytokines, zoals TNF-Alpha op cerebrale metabolisme te bestuderen; v) de rol van ischemie in de NPSLE patiënten zonder duidelijk infarct met behulp van perfusie gewogen MR imaging te onderzoeken; vi) de distributie van witte stof veranderingen door middel van kwantitatieve MRI bij patiënten zonder duidelijke afwijkingen in de hersenen bij conventioneel MRI onderzoek.

De natuurlijke evolutie van de veranderingen zoals aangetoond door een kwantitatieve MRI-techniek, magnetization transfer imaging (MTI) in NPSLE patiënten is bestudeerd in hoofdstuk 2. Om te beoordelen of MTI parameters synchroon met de klinische veranderingen in NPSLE patiënten veranderen werden 19 patiënten onderworpen aan MTI bij ten minste twee verschillende gelegenheden. Vierentwintig paren van scans waren beschikbaar van deze patiënten. Het klinisch beloop werd omschreven als verbetering, stabiel, of verslechtering. Magnetization transfer ratio (MTR) histogrammen van het gehele brein parenchym werden gegenereerd. De piekhoogte van deze histogrammen werd gebruikt als een schatting van parenchymale integriteit. Op basis van de verandering in de klinische toestand van de onderzochte patiënten, werden gekoppelde onderzoeken samengevoegd en getest op groepsniveau op significante verschillen tussen het eerste en het tweede onderzoeken met behulp van gepaarde samples t-toets. In de loop van deze gepaarde onderzoeken verslechterden vier patiënten klinisch, en alle vier toonden een significante daling piekhoogte (gemiddelde daling 8,6%, $p = 0,02$). Bij 14 patiënten met een stabiel ziektebeloop, vertoonde de piekhoogte geen grote veranderingen (gemiddelde stijging van 0,4%), terwijl de MTI scans van de zes patiënten die klinisch verbeterden alle MTI scans een significante piekhoogte (gemiddelde toename 12,0%, $p = 0,02$) verhoging lieten zien. Deze resultaten tonen aan dat de piekhoogte van de whole brain MTR-histogrammen overeen komt met veranderingen in de klinische toestand van de NPSLE

patiënten. Dit suggereert dat MTI een waardevol instrument kan zijn in de klinische beoordeling van individuele NPSLE patiënten.

Muismodellen hebben aangetoond dat anti-neuronale antilichamen cerebrale schade en symptomen bij muizen kunnen veroorzaken als de bloed-hersenbarrière wordt beschadigd onder invloed van stress of een infectie. Bij muizen ontstond schade in de amygdala en bovendien veranderde hun reactie op stress toen ze werden ingespoten met anti-NMDA receptor antistoffen in combinatie met een stress-hormoon. In hoofdstuk 3 onderzochten we of hersenstructuren die gevonden werden in het muis model overeenkomen met die in de mens en of anti-neuronale anti-lichamen een rol speelden bij een groep van 37 NPSLE patiënten, 21 SLE patiënten en een groep van 12 gezonde controle personen. We gebruikten diffusie gewogen imaging (DWI), een MRI-techniek die bijzonder geschikt is voor de structurele schade aan de hersenen. Daarbij is de schijnbare (Apparent) diffusie coëfficiënt (ADC) een maat om de integriteit van het weefsel op een kwantitatieve manier te weerspiegelen. De ADC is een maat voor de bewegingsvrijheid van een proton, uitgedrukt in vierkante mm gedurende 1 seconde. We vonden dat de gemiddelde ADC in de amygdala van NP-SLE patiënten ($940 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$) significant lager was ($p = 0,008$) dan bij gezonde proefpersonen ($1152 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$). De gemiddelde ADC in de amygdala van patiënten met anti-NMDAR antilichamen ($n = 4$; $802 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$) was ook significant ($p = 0,029$) lager dan het gemiddelde van de ADC-patiënten zonder deze anti-NMDAR antilichamen ($n = 4$; $979 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$) en aanzienlijk lager ($p = 0,001$) dan bij gezonde proefpersonen. Dit is de eerste studie die schade meet in de amygdala bij NPSLE patiënten. Bij SLE patiënten met anti-NMDAR antilichamen kwamen meer uitgesproken veranderingen in de amygdala tot uiting dan bij SLE patiënten zonder anti-NMDAR antilichamen. Dat suggereert dat deze antilichamen een rol spelen in de beschadiging van de amygdala van NPSLE patiënten.

Verschillende studies hebben aangetoond dat MTI kan worden gebruikt om veranderingen in het normaal lijkende hersenweefsel van NPSLE patiënten op te sporen. Bosma en collega's vonden een significant lagere piekhoogte van het MTR-histogram van het gehele brein in NPSLE patiënten in vergelijking met dat van gezonde proefpersonen. Een meer recente studie rapporteerde selectieve schade in de grijze stof in NPSLE patiënten. Bovendien kan de piekhoogte van de MTR-histogrammen toenemen na de verbetering van de klinische situatie van de patiënten zoals gerapporteerd in hoofdstuk 2 van dit proefschrift. Desondanks blijven de onderliggende pathologie van deze bevindingen en de relatie met specifieke NP syndromen onbekend. In hoofdstuk 4 ondergingen 18 SLE patiënten, 34 NPSLE patiënten en 15 gezonde controles MTI en proton magnetische resonantie spectroscopie ($^1\text{H-MRS}$). We hebben eerst onderzocht of in NPSLE patiënten de parameters van het MTR histogram correleren met neurochemische veranderingen zoals gemeten met $^1\text{H-MRS}$. Vervolgens onderzochten we of veranderingen in het MTR-histogram gerelateerd zijn aan specifieke SLE of NPSLE kenmerken. Bij SLE patiënten werd

geen verschil gevonden in de parameters van het MTR histogram tussen patiënten met en zonder NP syndromen. De SLE patiënten met NP syndromen hadden een significant geringere hoogte van de piek in het MTR-histogram dan gezonde controle personen. De hoogte van de piek in het MTR-histogram van het gehele brein parenchym alsmede apart van grijze en witte stof en de gemiddelde MTR van de grijze stof toonden een significant verband met de verhouding tussen N-acetylaspartaat en creatine, wat past bij neuronale schade. Van alle SLE criteria toonden de aanwezigheid van een nierfunctiestoornis en artritis een verband met parameters van het MTR histogram. Na correctie voor leeftijd, geslacht en deze SLE criteria, liet van alle onderzochte neuropsychiatrische syndromen alleen cognitieve dysfunctie een verband zien met de hoogte van de piek van het MTR-histogram. Tot slot vonden we dat de MTR piekhoogte in NPSLE lager is dan bij gezonde controles, wat overeenstemt met eerdere studies. Bovendien lijkt de MTR piekhoogte neuronale schade te weerspiegelen, zoals kan worden vastgesteld door ^1H -MRS. Ten slotte blijkt in onze studie de hoogte van de piek van het MTR histogram samen te hangen met cognitieve disfunctie, maar niet met andere aanwezige NP syndromen.

Uit recente gegevens blijkt dat systemische circulerende cytokines ook het cerebrale immuunsysteem kunnen beïnvloeden. (11) De invloed van cytokines wordt bij NPSLE waarschijnlijk verduisterd door de multi-factoriële etiologie van neuropsychologische symptomen. In hoofdstuk 5 onderzochten we de invloed van systemische ontsteking van de hersenen bij reumatoïde artritis, een systemische auto-immuunziekte gekenmerkt door verhoogde niveaus van het cytokine TNF-alfa. Vijfendertig RA-patiënten en 28 gezonde proefpersonen werden onderworpen aan single voxel ^1H -MRS in het centrum semi-ovale. Geen van de patiënten had neurologische symptomen. Klinische maatstaven van ziekte-activiteit werden gecorreleerd met ^1H -MRS bevindingen. In dit onderzoek bij patiënten met een verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten (ESR) en actieve RA, hadden een hoger choline / creatinine ($p < 0,05$) en een lagere NAA / choline ratio ($p < 0,05$) in vergelijking met niet-actieve RA-patiënten (met een normaal ESR). Bovendien was de choline / creatine en NAA / choline ratio's significant gecorreleerd ($p < 0,05$) aan de ESR na correctie voor leeftijd, geslacht, roken, links- of rechtshandigheid, alcoholgebruik, medicatie en ziekteduur. Medicatie had geen extra consequenties voor deze verbanden. Onze gegevens tonen aan dat systemische ontsteking bij RA is gepaard gaan met metabole veranderingen in de hersenen.

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of ischemie een rol speelt bij SLE patiënten met NP symptomen zonder duidelijke infarcten op conventionele MRI onderzoeken. Wij hebben dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusie MRI toegepast in 15 actieve NPSLE, 26 inactieve NPSLE patiënten en 11 controlepersonen. Cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) en mean transit time (MTT) kaarten werden gereconstrueerd en geselecteerde gebieden in de hersenen werden vergeleken. Daarnaast werd het effect van SLE criteria, NPSLE syndromen, immunologische stollingsstoornis

en medicatie op de CBF, CBV en MTT onderzocht. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen in de CBF, CBV en MTT. Er werd geen significante correlatie gevonden tussen SLE criteria NPSLE syndromen, anti-cardiolipine antilichamen, lupus anti-stollingsmiddel, de aanwezigheid van anti-fosfolipiden syndroom (APS) of medicatie met CBF, CBV of MTT. Onze bevindingen suggereerden dat de CBF, CBV en MTT in witte en grijze stof bij SLE patiënten niet significant verschillend zijn in vergelijking met gezonde controles noch zijn verschillen waargenomen tussen patiënten met of zonder specifieke symptomen en tussen patiënten met of zonder een immunologische aandoening gerelateerd aan coagulatie. Dit suggereert dat de perfusie veranderingen geen belangrijke rol spelen in de pathogenese van diffuse NPSLE, althans bij patiënten zonder radiologische aanwijzingen voor infarcten op conventionele MRI-sequenties.

Afwijkingen in de witte stof van de hersenen van de patiënten met SLE komen vaak voor. Meestal worden niet-specifieke witte stof hyper intensiteiten en witte stof atrofie secundair aan infarcting gevonden bij deze patiënten. Daarnaast kunnen met behulp van kwantitatieve MRI-technieken veranderingen worden vastgesteld in met name grijze stof, maar ook in de normaal uitzijnde witte stof. Het is echter nog niet bekend in welke regio's van de witte stof deze subtiele kwantitatieve veranderingen zich voordoen en of deze gerelateerd zijn aan de locatie van de gevonden afwijkingen in de grijze stof. Diffusion Tensor Imaging is een MRI-techniek die, net als DWI, niet alleen de beweging meet van protonen, maar ook de richting van de beweging. Op deze manier kunnen witte stof banen gereconstrueerd worden en de structurele integriteit van de witte stof banen kan worden gekwantificeerd. In hoofdstuk 7 onderzochten we de integriteit van de witte stof banen en de locatie van de witte stof betrokkenheid bij patiënten zonder witte stof veranderingen op conventionele MR imaging. We gebruikten tract based spatial statistics (TBSS) om Diffusion Tensor Imaging (DTI) gegevens van 12 SLE patiënten zonder significante afwijkingen op MR te vergelijken met die van 28 gezonde controles. Onze resultaten suggereren verminderde integriteit van de witte stof van de inferieure fronto-occipitale fasciculus, de fasciculus uncinatus, de fornix, het crus posterior van de capsula interna (corticospinale baan) en van het crus anterior van de capsula interna (anterieure radiatie van de thalamus) in SLE patiënten. Het feit dat de witte stof banen tussen limbische structuren aangedaan zijn, is in overeenstemming met eerdere bevindingen van selectieve schade in de amygdala bij de mens en studies die wijzen op selectieve schade in de hippocampus in een muismodel van cerebrale SLE.

Dit proefschrift laat zien dat het immuunsysteem afwijkingen een invloed hebben op het centraal zenuwstelsel bij SLE (hoofdstuk 3 & 4). Reversibele afwijkingen in de hersenen bij kwantitatieve MRI bij NPSLE houden verband met klinische symptomen (hoofdstuk 2). Deze afwijkingen zijn geassocieerd met neuroradiologische afwijkingen die kunnen worden uitgelegd als omkeerbaar axonale en / of neuronale disfunctie (hoofdstuk 5). Hiermee stemt overeen dat uitgesproken ischemie geen belangrijke rol

lijkt te spelen in NPSLE patiënten zonder duidelijke infarctering op de conventionele MRI (hoofdstuk 6) Hoofdstuk 3 suggereert dat de invloed van auto-immuun antilichamen op specifieke locaties in de hersenen in NPSLE patiënten vergelijkbaar is met de invloed van auto-immuun antilichamen gevonden in muismodellen van NPLSE. Geavanceerde MRI-technieken en statistische analyse in hoofdstuk suggereren dat de invloed van auto-antilichamen in menselijk NPSLE ook de witte stof betreft.

Meer studies zijn nodig om de mechanismen die betrokken zijn bij antilichaam-geassocieerde schade in specifieke gebieden van de hersenen te ontrafelen. Uitgebreidere segmentatie van de hersenbeelden, maken een gedetailleerdere studie mogelijk om vats te stellen welke delen van de hersenen zijn aangetast bij NPSLE patiënten. Door soortgelijke analyses bij patiënten zonder SLE maar met systemische ontstekingen, kan het effect van dergelijke aandoeningen op specifieke hersengebieden in meer detail worden beoordeeld. Bovendien kunnen delayed contrast enhanced scans helpen bij het opsporen van verhoogde doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière. Gebieden van de hersenen met een verhoogde doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière zijn gebieden die gevoelig zijn voor directe, door antilichamen veroorzaakte, schade. Bovendien zou de rol van SLE bij het ontstaan van deze symptomen duidelijker kunnen worden, door neuropsychiatrische symptomen bij SLE patiënten te vergelijken met soortgelijke symptomen bij patiënten zonder SLE. Dit kan helpen symptomen die veroorzaakt worden door invloeden van chronische ziekte, zoals vermoeidheid en depressie te onderscheiden van directe en specifieke auto-immuun-gemedieerde invloeden. Ten slotte kunnen SLE patiënten zonder duidelijke neuropsychiatrische klachten worden bestudeerd om na te gaan of er sprake is van subklinische ziekte bij patiënten die niet voldoen aan de NPSLE criteria. Dergelijke studies kunnen helpen bij het in kaart brengen van de prevalentie van cerebrale lupus bij SLE patiënten.