



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The iron brain: Post-mortem and in vivo imaging of iron in brain diseases**

Bulk, M.

### **Citation**

Bulk, M. (2021, March 3). *The iron brain: Post-mortem and in vivo imaging of iron in brain diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3147341>

Version: 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/1887/3147341>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3147341> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Bulk, M.

**Title:** The iron brain: Post-mortem and in vivo imaging of iron in brain diseases

**Issue Date:** 2021-03-03

# Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de rol van ijzer stapelingen in neurodegeneratieve ziektes door te onderzoeken wat visualisatie van ijzer met behulp van MRI precies reflecteert op pathologisch niveau en hoe deze ijzerstapelings samenhangen met de progressie van de ziekte in patiënten.

Over de afgelopen jaren zijn in onderzoeken naar neurodegeneratieve ziekten verschillende soorten MRI technieken gebruikt die bekend staan om hun gevoeligheid voor ijzer detectie en de mogelijkheid om de hoeveelheid ijzer in het brein te visualiseren en kwantificeren. Deze onderzoeken laten niet alleen verhoogde  $R_2^*$  waarden, fase veranderingen en verschillen in susceptibiliteit zien in de cortex van patiënten met de ziekte van Alzheimer en in het striatum bij patiënten met de ziekte van Huntington (ziektes die in deze thesis zijn onderzocht), maar ook in andere ziektes zoals de ziekte van Parkinson, amyotrofische laterale sclerose (ALS) en multiple sclerosis (MS). Veelbelovende observaties uit deze onderzoeken zijn dat veranderingen in ijzer stapelingen al te meten zijn in patiënten in een vroeg ziekte stadium en dat de hoeveelheid ijzer gecorreleerd is met een afname in cognitie. Dit maakt ijzer detectie met behulp van MRI een mogelijke biomarker voor ziekte progressie. Helaas bestaat er op dit moment nog veel onzekerheid en onduidelijkheid over de precieze interpretatie van deze MRI observaties. Onder andere over de microscopische verdeling en oorsprong van ijzer in het brein, maar ook over hoe deze veranderingen gerelateerd zijn aan onderliggende verouderings- en ziektemechanismes in het brein. Validatie en interpretatie van MRI bevindingen in levende patiënten kan gedaan worden door gebruik te maken van post-mortem hersenmateriaal van mensen overleden aan dezelfde ziekte. Post-mortem MRI in combinatie met histologische kleuringen op hetzelfde materiaal geeft informatie over de onderliggende pathologie en fungeert hiermee als een belangrijk koppelstuk om de resultaten in levende patiënten beter te begrijpen.

In *hoofdstuk 2* heb ik ijzer detectie middels MRI gevalideerd door gebruik te maken van corticaal hersenweefsel afkomstig van zowel patiënten met de ziekte van Alzheimer als gezonde controles. Een unieke onderzoekopstelling maakt de directe vergelijking tussen  $T_2^*$ -gewogen MRI, histochemie en een gouden standaard voor ijzer, laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry (LA-ICP-MS), mogelijk. Resultaten van dit onderzoek laten zien dat zowel een histologische kleuring voor ijzer als kwantitatieve MRI maten (zoals  $R_2^*$  en QSM) betrouwbare manieren zijn om de hoe-

veelheid ijzer in de grijze stof van de hersenen te bepalen. Deze resultaten motiveren het gebruik van MRI om ijzer stapelingen te onderzoeken in het brein van gezonde en zieke mensen. Ondanks dat de resultaten grote verschillen in de verdeling van ijzer over de verschillende corticale lagen in de grijze stof laten zien, werden verassend genoeg geen absolute verschillen in de hoeveelheid ijzer gemeten met de verschillende technieken tussen Alzheimer patiënten en gezonde controles. Tenslotte komt QSM als meest betrouwbare maat uit dit onderzoek, maar het anatomische contrast in de cortex is het beste te zien op kwalitatieve  $T_2^*$ -gewogen beelden.

In *hoofdstuk 3* heb ik de onderliggende histopathologie van de  $T_2^*$ -gewogen MRI contrast veranderingen zoals gevonden in patiënten met de ziekte van Alzheimer verder onderzocht om de precieze verdeling van ijzer stapelingen binnen de cortex en colokalisatie met verschillende hersencellen beter te begrijpen. Door ultra-hoog veld MRI toe te passen op post-mortem corticaal hersenweefsel van de frontaalkwab laat ik zien dat het MRI contrast in de cortex van Alzheimer patiënten veranderd is. Door vervolgens de MRI beelden met de histologische beelden te correleren op pixel-niveau, blijkt dat deze veranderingen veroorzaakt worden door toegenomen ijzer en veranderingen in de organisatie van het corticale myeline. Amyloid en tau blijken op spatieel niveau minder bij te dragen aan deze MRI veranderingen. Het vergelijken van twee subtypes binnen de ziekte van Alzheimer laat zien dat de ijzerstapelings- en myeline veranderingen binnen de cortex een ander patroon volgen in patiënten waarbij de ziekte voor het 65e levensjaar is begonnen ten opzichte van patiënten waarbij de ziekte later is begonnen. Deze verschillen in ijzerstapelings- en myeline veranderingen kunnen mogelijk met behulp van hoog-veld  $T_2^*$ -gewogen MRI gedetecteerd worden in patiënten.

In *hoofdstuk 4* heb ik het onderzoek uit *hoofdstuk 3* uitgebreid door te onderzoeken hoe deze contrast veranderingen op MRI zich verhouden over de gehele cortex. Hiervoor heb ik hersenweefsel van verschillende corticale gebieden geselecteerd op basis van het bekende verspreidingspatroon van tau pathologie. De combinatie van post-mortem MRI en histologie laat zien dat binnen dezelfde subtypes als in *hoofdstuk 3*, zowel de verspreiding van amyloid en tau pathologie als de MRI contrast veranderingen een verschillend patroon volgen. Over het algemeen laten Alzheimer patiënten waarbij de ziekte voor het 65e levensjaar is begonnen grotere veranderingen in MRI contrast zien. Per corticaal gebied correleert de ernst van de pathologie met zowel ijzer stapelingen als MRI contrast veranderingen, wat impliceert dat ijzer-gevoelige MRI technieken gebruikt kunnen worden om de verspreiding van Alzheimer geassocieerde pathologie over de gehele cortex te visualiseren.

In *hoofdstuk 5* heb ik onderzoek gedaan naar de ziekte van Huntington, dit is een neurodegeneratieve ziekte waarbij met name de subcorticale gebieden zijn aangedaan. Ook in dit onderzoek heb ik post-mortem hersenweefsel gebruikt om de onderliggende histopathologie van de eerder geobserveerde  $T_2^*$ -gewogen MRI contrast verandering in het striatum van Huntington patiënten te onderzoeken. Ultra-hoog veld post-mortem

$T_2^*$ -gewogen MRI laat zien dat het striatum van patiënten met de ziekte van Huntington afwijkend is ten opzichte van gezonde controles. De MRI beelden van het post-mortem weefsel worden met name beïnvloed door vergrote perivasculaire ruimtes, waarvan op dit moment nog onbekend is of dit gerelateerd is aan het ziekte proces of dat dit komt door fixatie van het weefsel. Microscopisch onderzoek van de histologische coupes laat zien dat naast ijzerstapelingen in de vaatwants, met name ijzerstapelingen in geactiveerde astrocyten de algehele toename van ijzer in het striatum verklaren en hierdoor ook het MRI contrast beïnvloeden.

Op basis van het onderzoek in *hoofdstuk 5*, heb ik in *hoofdstuk 6* de rationale en opzet voor een 7T MRI studie in patiënten met de ziekte van Huntington beschreven. Deze (inmiddels lopende) studie focust op de correlatie tussen ijzerstapelingen gemeten met 7T MRI in het brein van Huntington patiënten die zich in verschillende ziektestadia bevinden en markers voor ijzer, neurodegeneratie en neuroinflammatie gemeten in het hersenvocht. Toekomstige resultaten van deze studie zullen een basis leggen voor de mogelijkheid om ijzerstapelingen te gebruiken als MRI biomarker voor ziekteprogressie in de ziekte van Huntington. Ook zullen de resultaten inzicht geven in de rol van ijzerstapelingen met betrekking tot de onderliggende ziektemechanismen en symptomen.

In *hoofdstuk 7* heb ik quantitative susceptibility mapping (QSM) gebruikt om ijzerstapelingen in de basale ganglia van SLE patiënten met neuro-psychiatrische klachten te onderzoeken. In tegenstelling tot de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Huntington, laten patiënten met SLE geen atrofie van de hersenen zien op MRI, maar is de ziekte vooral geassocieerd met neuroinflammatie. Dit onderzoek had als doel de relatie tussen ijzerstapelingen en neuroinflammatie te onderzoeken in de afwezigheid van neurodegeneratie. De resultaten laten zien dat MRI (susceptibiliteits-) waardes gemeten in de basale ganglia niet verschillen tussen SLE patiënten en gezonde controles. Ook laten subgroepen binnen de SLE patiënten geen verschillen ten opzichte van elkaar zien en is er geen correlatie tussen ijzerstapelingen en ziekteactiviteit of schade gevonden. Microscopisch onderzoek op hersenmateriaal afkomstig van SLE patiënten komt overeen met de bevindingen in patiënten.

De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift zijn dat de contrastverandering op  $T_2^*$ -gewogen MRI, zoals gevonden in de cortex van Alzheimer patiënten en het striatum van Huntington patiënten, inderdaad worden veroorzaakt door ijzerstapelingen. Afhankelijk van de ziekte en de hersenregio die onderzocht wordt, correleren de MRI contrastveranderingen spatieel met verschillende pathologische fenomenen. Dit kunnen diffuse ijzerstapelingen zijn, maar ook ijzer geassocieerd met grijze en witte stofmyeline, geactiveerde microglia en astrocyten. Ten slotte, ondanks dat ijzer een belangrijke rol lijkt te spelen in neuroinflammatie, lijkt dit niet het geval te zijn in elke neuroinflammatoire ziekte: in SLE lijken ijzerstapelingen in geactiveerde microglia geen belangrijke rol te spelen in de ziekte.

