



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Similar but not the same: methods and applications of quantitative MRI to study muscular dystrophies

Veeger, T.T.J.

Citation

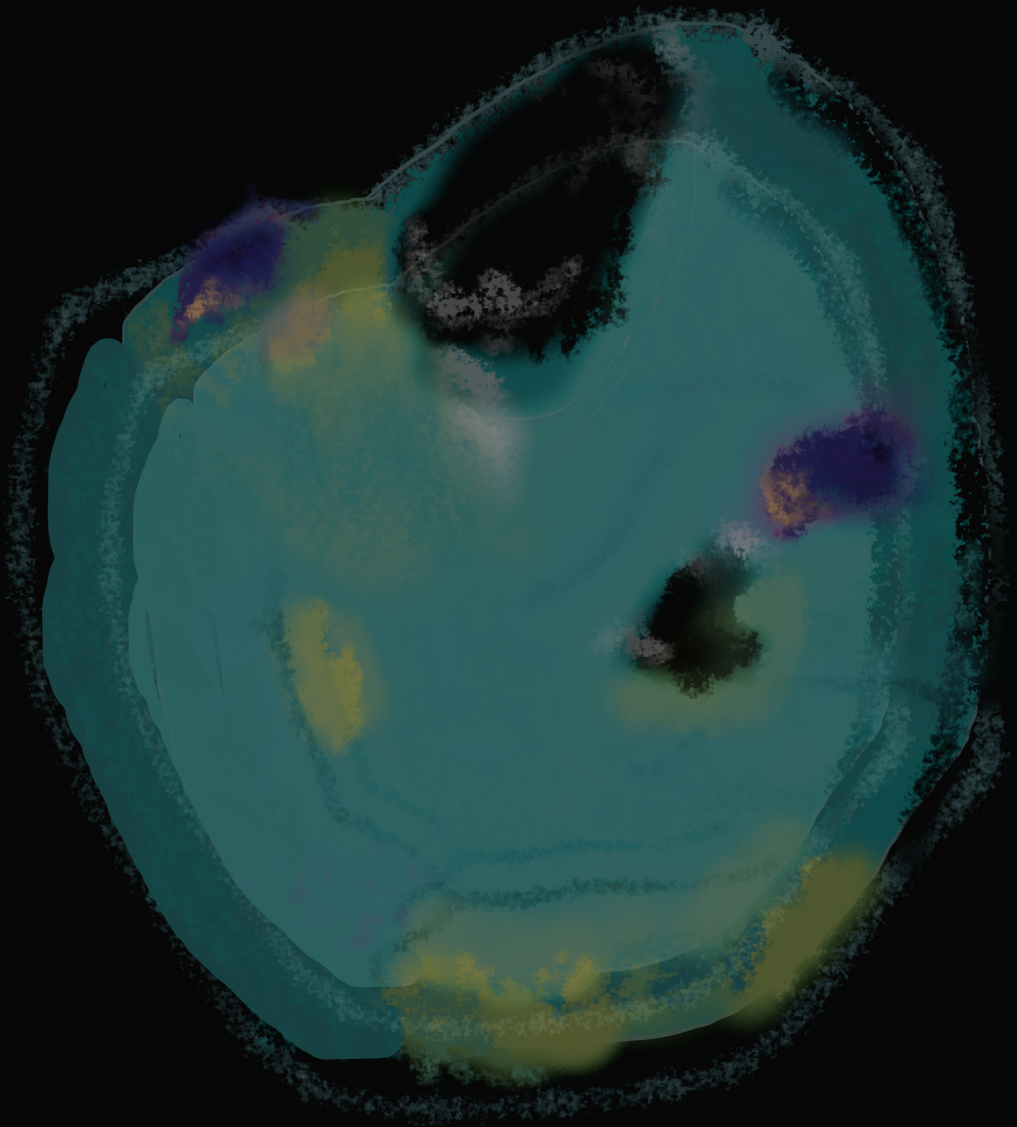
Veeger, T. T. J. (2023, May 4). *Similar but not the same: methods and applications of quantitative MRI to study muscular dystrophies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3607968>

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/1887/3607968>

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



APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Duchenne en Becker spierdystrofie (respectievelijk, DMD en BMD) worden gekarakteriseerd door het progressief verlies van spierfunctie. BMD wordt over het algemeen gezien als een minder progressieve vorm van DMD. In de spieren wordt de progressie zichtbaar in de vorm van toename van fibrose- en vetweefsel. Wat opvalt is dat, bij beide ziekten, dit proces van “vervetting” niet in alle spieren hetzelfde verloopt. In sommige spieren begint het eerder of gaat het sneller dan in andere spieren en volgorde waarin dit gebeurt is consistent in de tijd. Naast verschillen tussen spieren, is de vervetting ook binnen de spieren heterogeen. Blijkbaar zijn er factoren die tussen en binnen spieren verschillen die maken dat de vervetting verschillend optreedt, maar deze zijn tot op heden onbekend. Het identificeren van zulke factoren zou kunnen helpen bij het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was om nieuwe inzichten te creëren over het mechanisme achter de verschillen in vervetting tussen en binnen spieren, en om nieuwe methoden te ontwikkelen die hierbij kunnen helpen. Hierbij maakten we gebruik van geavanceerde MR-technieken en verschillende spier-parameters.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht wat de relatie is tussen verschillen in de architectuur van been spieren en de mate van vervetting, in DMD en BMD patiënten. De architectuur werd in deze studie uitgedrukt in vezellengte en fysiologische dwarsdoorsnede (PCSA). Uit de resultaten bleek dat spieren met lange vezels (in zowel DMD als BMD), en spieren met een grote PCSA (alleen in BMD) meer vervetting lieten zien. Daarnaast was er ook een interactie-effect tussen vezellengte en PCSA wat betekent dat spieren die zowel lange vezels als een grote PCSA, hadden een extra hoge vervetting lieten zien. Aangezien de vermenigvuldiging van vezellengte en PCSA representatief is voor het volume van een spier blijkt het dus dat het volume gerelateerd is met de mate van vervetting. Dit komt overeen met de klinische observatie dat de grotere proximale (dichterbij de romp) gelegen spieren eerder of sneller vervetten dan kleinere distale (dichterbij de voet) gelegen spieren. Gezien het feit dat de architectuur van de spier sterk gerelateerd is aan de functionele (contractiele) karakteristieken, bieden deze resultaten meer bewijs voor de hypothese dat spier mechanica een rol speelt in de pathofysiologie in DMD en BMD.

In **hoofdstuk 3** hebben we laten zien dat in BMD, net zoals in DMD, de vervetting van beenspieren over tijd verloopt volgens een Sigmoidale curve (een S-curve). Hierdoor, zou de huidige vervetting van individuele spieren een goede voorspeller kunnen zijn voor de mate van vervetting in de jaren daarna. Het toevoegen

van twee bekende MRI-maten welke gerelateerd zijn aan spierschade, hadden geen toegevoegde waarde bij het voorspellen van vervetting. Dit zijn belangrijke bevindingen omdat de vervetting bij BMD relatief langzaam optreedt met veel variatie in de progressie tussen patiënten. De langzame en variabele vervetting zorgt er namelijk voor dat het moeilijk is om de werking van een therapie binnen de typische duur van een klinische studie aan te tonen omdat het lastig is om klinisch relevante veranderingen te meten. Onze resultaten kunnen worden gebruikt om die patiënten en spieren te identificeren die zich in een fase van de ziekte bevinden waarin je een grote toename in vervetting kan verwachten. Klinische studies kunnen op deze (spieren van) patiënten worden gericht om de effectiviteit van de therapie makkelijker aan te tonen.

In **hoofdstuk 4** maakten we gebruik van een nieuwe arterial spin labelling (ASL) toepassing die het mogelijk maakte om de micro-vasculaire functie op twee verschillende plekken langs de lengte van de spier te meten. Dit hebben we toegepast in de tibialis anterior in het onderbeen. Hiertoe werd een inspanningstaak opgelegd, bestaande uit een plantair- en dorsaalflexie van de enkel. De resultaten lieten zien dat er proximaal (dichterbij de knie) een hogere perfusie en een snellere micro-vasculaire reactie optrad als gevolg van de inspanning dan distaal (dichterbij de enkel). Deze lagere lokale perfusie en langzamere micro-vasculaire reactie kan van belang zijn voor ziekten waar de capaciteit van de spier om te voldoen aan de behoefte aan zuurstof is verslechterd en waar tegelijkertijd lokale verschillen in de progressie van de ziekte optreden, zoals dat in BMD en DMD het geval is. Gebieden die al een inherent lagere perfusie en langzamere micro-vasculaire reactie hebben zijn mogelijk kwetsbaar voor de beperkingen die daar bovenop komen als gevolg van een ziekte, wat zou kunnen leiden tot verschillen in de progressie van de ziekte binnen de spier.

Hoofdstuk 5 beschrijft een nieuwe methode die we hebben ontwikkeld om de snelheid van rekveranderingen (strain rate) langs en dwars op de spiervezel, als gevolg van een inspanningstaak, te meten. Door middel van een combinatie van phase-contrast MRI (PC-MRI) en diffusion tensor MRI (DTI) tijdens een plantair- en dorsaalflexie van de enkel hebben we de veronderstelde sinusvormige verlenging en verkorting langs de vezel en verdunning en verdikking dwars op de vezel kunnen meten, uitgedrukt in, respectievelijk, positieve en negatieve vezelrek-snelheden. Dit hebben we gemeten langs de volledige lengte van het onderbeen en we vonden significante verschillen in de grootte van de vezelrek-snelheden langs de lengte van de meeste spieren, variërend in patroon. Over het algemeen werden er grotere vezelrek-snelheden gemeten aan één of beide uiteinden van de spier. In de toekomst kan deze nieuwe methode van waarde zijn voor studies die de relatie tussen spier kinematica en spier pathologie onderzoeken.