



Universiteit
Leiden

The Netherlands

In shape: a novel approach to white matter hyperintensity analysis

Kuhn, J.A.

Citation

Kuhn, J. A. (2024, November 21). *In shape: a novel approach to white matter hyperintensity analysis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4150233>

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/1887/4150233>

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

9.2 DUTCH SUMMARY

9.2.1 Achtergrond

Cerebrale small vessel disease (SVD; cerebrale ziekte van de kleine bloedvaten) levert een belangrijke bijdrage aan het ontstaan van cognitieve stoornissen en dementie. Hyperintensiteiten van de witte stof (WMH's) zijn een belangrijke marker in de beeldvorming van SVD en kunnen worden gevisualiseerd op een MRI scan van de hersenen. In wetenschappelijk onderzoek worden WMH's traditioneel gekwantificeerd door middel van hun volume. Dit is echter een nogal ruwe marker die er niet in slaagt om de heterogeniteit van cerebrale SVD volledig vast te leggen. Bij visuele beoordeling van MRI-scans kunnen WMH's qua vorm en locatie heel verschillend zijn, zelfs als de berekende volumes ongeveer hetzelfde zijn. Methoden om dergelijke verschillen objectief te kwantificeren ontbraken echter. In dit proefschrift wordt de vorm van WMH onderzocht als een nieuwe marker voor SVD om de kennis over WMH's te verbeteren.

9.2.2 Doel

De overkoepelende doelen van dit proefschrift zijn om de vorm van WMH's te gebruiken voor een betere karakterisering van WMH, om de klinische interpretatie van WMH's te verbeteren en om gerelateerde ziekteprocessen te onderzoeken. Dit proefschrift is voornamelijk gebaseerd op data van niet-dementerende en thuiswonende ouderen. Bovendien is er een studie opgezet die zich richt op een geheugenkliniek populatie om meer pathologische inzichten te krijgen gerelateerd aan de vorming van WMH.

9.2.3 Samenvatting van de resultaten

In **hoofdstuk 2** werd de associatie van verschillende cardiovasculaire risicofactoren met de vorm van WMH onderzocht bij ouderen die deelnamen aan de 'biomarkerontwikkeling voor postoperatieve cognitieve stoornissen bij ouderen' (BIOCOG) studie. De studie bestaat uit niet-dementerende ouderen die een grote geplande operatie moesten ondergaan. De associatie tussen cardiovasculaire risicofactoren en kwantitatieve MRI-gebaseerde WMH-vorm markers en volumemarkers werd onderzocht met behulp van een lineaire regressieanalyse. Hypertensie was geassocieerd met een meer onregelmatige vorm van periventriculaire/confluerende WMH, maar niet met het totale WMH volume. Diabetes was geassocieerd met het volume van diepe WMH. De body mass index en hyperlipidemie toonde geen verband met WMH markers. Deze studie toonde aan dat verschillende cardiovasculaire risicofactoren verband lijken te hebben met een verschillend patroon van de WMH vorm bij niet-dementerende ouderen. Deze

bevindingen kunnen erop duiden dat verschillende onderliggende cardiovasculaire pathologische mechanismen leiden tot verschillende WMH MRI-fenotypes. Dit kan waardevol zijn voor het vroeg opsporen van personen die een verhoogd risico lopen op een beroerte en/of dementie.

Het verband tussen de WMH-vorm en lange termijn progressie van cerebrovasculaire markers bij ouderen, werd onderzocht in **hoofdstuk 3** in een groot longitudinaal populatieonderzoek (de Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) Reykjavik-studie). Het verband tussen de WMH-vorm op baseline en de toename van het WMH-volume, nieuwe infarcten, nieuwe microbloedingen en nieuwe verwijde perivasculaire ruimten bij follow-up werden in dit hoofdstuk bestudeerd. Een meer onregelmatige vorm van periventriculaire/confluerende WMH op baseline ging gepaard met een grotere toename van het WMH-volume na verloop van tijd en met het optreden van nieuwe subcorticale infarcten, nieuwe microbloedingen, nieuwe verwijde perivasculaire ruimten en nieuwe cerebellaire infarcten na 5,2 jaar. Bovendien waren minder langwerpige en meer onregelmatig gevormde diepe WMH's geassocieerd met een grotere toename van het WMH-volume en nieuwe corticale infarcten bij de follow-up. Een minder langwerpige vorm van diepe WMH was geassocieerd met nieuwe microbloedingen bij de follow-up. Onze bevindingen tonen aan dat de vorm van WMH indicatief kan zijn voor het type progressie van cerebrovasculaire ziekten. Dit benadrukt het belang van de WMH-vorm als marker voor het voorspellen van progressie van cerebrovasculaire ziekten.

In **hoofdstuk 4** lag de focus op het onderzoeken van de associatie tussen WMH-vorm op baseline en cognitieve achteruitgang gemeten in drie verschillende domeinen (geheugen, executieve functie en verwerkingssnelheid) over een periode van 5,2 jaar bij ouderen van de AGES Reykjavik studie. Een meer onregelmatige vorm van periventriculaire/confluerende WMH was gerelateerd aan cognitieve achteruitgang in het geheugendomein, het domein van de uitvoerende functies en het domein van de verwerkingssnelheid over een periode van 5,2 jaar. Er werd geen verband gevonden tussen diepe WMH-vorm en cognitieve achteruitgang. Deze bevindingen laten zien dat bij ouderen de patronen van WMH-vorm indicatief kunnen zijn voor cognitieve achteruitgang in een relatief kort tijdsbestek. Dit ondersteunt het bewijs dat de WMH-vorm een waardevolle marker is die kan worden gebruikt om de cognitieve uitkomst gerelateerd aan de progressie van cerebrovasculaire ziekten te voorspellen.

In **hoofdstuk 5** werd de associatie tussen WMH-vorm op baseline en het risico op dementie op lange termijn na $9,9 \pm 2,6$ jaar onderzocht bij ouderen in de AGES Reykjavik studie. Een meer onregelmatige vorm en groter volume van periventriculaire/

confluerende WMH en een groter volume van diepe WMH zijn geassocieerd met een verhoogd risico op dementie op de lange termijn. WMH-vorm markers kunnen in de toekomst nuttig zijn bij het bepalen van de prognose en kunnen helpen bij de selectie van personen voor toekomstige preventieve behandelingen.

In **hoofdstuk 6** werden MRI-fenotypes van de hersenen verkregen met behulp van een hiërarchische clusteringsmethode op MRI scans van ouderen in de AGES Reykjavik studie. In een tweede stap werd onderzocht of deze fenotypes gerelateerd waren aan het lange termijnrisico (10 jaar) op dementie. In totaal werden 3056 deelnemers geïnccludeerd en we identificeerden 15 subgroepen met verschillende MRI-fenotypes van de hersenen. Deze fenotypes varieerden van beperkte afwijkingen, voornamelijk een onregelmatige WMH-vorm en cerebrale atrofie, voornamelijk een onregelmatige WMH-vorm en microbloedingen, voornamelijk corticale infarcten en atrofie, voornamelijk onregelmatig gevormde WMH's en cerebrale atrofie tot subgroepen met multiple afwijkingen. Elke subgroep vertoonde een verschillend lange termijnrisico op het krijgen van dementie, waarbij vooral het MRI-fenotype van de hersenen met voornamelijk WMH's en atrofie een sterk verhoogd risico op dementie liet zien. Onze resultaten laten zien dat verschillende MRI-fenotypes van de hersenen kunnen worden geïdentificeerd bij thuiswonende ouderen en dat deze subgroepen op de lange termijn een verschillend risico hebben op het ontstaan van dementie. MRI-fenotypes van de hersenen kunnen in de toekomst helpen om de structurele afwijkingen van predispositie voor dementie beter te begrijpen.

In **hoofdstuk 7** werd een nieuwe prospectieve cross-sectionele studie gepresenteerd waarbij WMH-vorm markers met hoge spatiële resolutie en andere geavanceerde MRI-technieken zullen worden toegepast om de processen die betrokken zijn bij SVD beter te begrijpen. De WHite Matter hyperintensity Shape and glymphatics (WHIMAS) studie bestaat uit poliklinische geheugen- en geriatrische patiënten die zowel een 3 Tesla als 7 Tesla MRI-scans van de hersenen ondergaan. Het doel van de WHIMAS-studie is om variaties in de vorm van WMH beter te begrijpen en hun relatie met cerebrale SVD en hersenklaring markers en cognitief functioneren te onderzoeken. Dergelijke vroege markers van SVD zijn uiterst belangrijk omdat deze aan de basis kunnen staan van toekomstige selectie voor leefstijlinterventies of voor behandelstudies gericht op preventie van dementie.