Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/347328

File ID 347328
Filename Chapter 10: Nederlandse samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):
Type Dissertation
Title Structural and functional neuroimaging in Myoclonus-Dystonia
Author R.J. Beukers
Faculty Faculty of Medicine
Year 2011
Pages 135

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/403493

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Chapter 10

Nederlandse samenvatting

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van de structurele en functionele beeldvormende technieken bij Myoclonus-Dystonie besproken en de resultaten in een breder perspectief geplaatst. Het doel van dit proefschrift was om bestaande pathofysiologische theorieën en het maternal imprinting mechanisme te onderzoeken om daarmee een bijdrage te leveren aan het begrijpen van dystonie in het algemeen en Myoclonus-Dystonie in het bijzonder. Vanwege de monogenetische overerving van de aandoening vormt M-D een uitstekend model om deze mechanismen te onderzoeken.

Samenvatting

M-D is een autosomaal dominant overervende hyperkinetische bewegingsstoornis, in ongeveer de helft van de gevallen veroorzaakt door mutaties in het epsilon-sarcoglycaan (*SGCE*) gen. Deze mutatie is geclassificeerd als DYT-11, onder de erfelijke dystonieën. Een interessant fenomeen is dat van de "maternal imprinting", dat wil zeggen dat alleen het paternale *SGCE* allel tot expressie komt. Dit impliceert dat alleen patiënten die de mutatie van vader erven het klinisch fenotype van de ziekte ontwikkelen.

Verschillende theorieën bestaan betreffende de pathofysiologie van dystonie. Een van deze theorieën suggereert overmatige motor cortex excitatie door hyperactiviteit van de directe putamino-pallidale banen. Een andere theorie suggereert abnormale sensomotorische integratie, terwijl een derde theorie bestaat uit een relatief nieuw idee; dat de onwillekeurige bewegingen leiden tot (micro)-anatomische veranderingen door neuronale plasticiteit. Tenslotte komt de laatste jaren steeds meer bewijs beschikbaar dat naast de basale kernen ook het cerebellum een rol speelt bij het ontstaan van dystonie. Geen van deze theorieën is nog definitief.

Om deze theorieen te onderzoeken hebben we de beschikking over verschillende structurele en functionele beeldvormende technieken. Voxel based morphometry (VBM) en diffusion tensor imaging (DTI) kunnen worden gebruikt om anatomische veranderingen in grijze en witte stof te detecteren om hiermee de theorie van neuronale plasticiteit te onderzoeken. Het afbeelden van de dopamine D2 receptor met [123-I]Iodobenzamide Single Photon Emissie Tomografie (IBZM SPECT) kan worden gebruikt om de hypothese van overactieve putamino-pallidale banen

te onderzoeken. Functionele MRI detecteert veranderingen in bloedstroom, gebaseerd op de verschillende magnetische eigenschappen van oxyhemoglobine en deoxyhemoglobine en is een middel om sensomotorische structuren af te beelden om hiermee patronen van sensomotorische integratie te onderzoeken.

Functionele beeldvormende technieken

De functionele beeldvormende technieken functionele magnetische resonantie (fMRI) en [123-I]Iodobenzamide single photon emission tomography ([123-I]IBZM SPECT) werden gebruikt in een groep paternaal overgeërfde, klinisch duidelijk aangedane genmutatie dragers. Vervolgens waren we in staat het maternal imprinting mechanisme te onderzoeken door dezelfde techniek toe te passen bij maternaal overgeërfde asymptomatische en zeer gering aangedane genmutatie dragers.

Met [123-I]IBZM SPECT kan de dopamine D2 receptor (D2R) in vivo worden afgebeeld. Deze techniek werd gebruikt in een groep van 15 M-D patiënten en vervolgens in drie van deze patiënten na het hebben ondergaan van diepe hersenstimulatie (DBS) van de globus pallidus internus (GPi).

fMRI werd gebruikt om abnormale activatie van sensomotorische gebieden in genetisch bevestigde, paternaal overgeërfde klinisch aangedane patiënten te onderzoeken, vergeleken met een controlegroep (**hoofdstuk 2**). Deze techniek werd gebruikt in een klassiek "boxcar" design met een eenvoudige vingertap motortaak. Vergeleken met de controlegroep werd significante overactiviteit werd gezien in de contralaterale parietale cortex (secundaire somatosensorische cortex), ipsilaterale premotor- en primaire somatosensorische cortex en het ipsilaterale cerebellum. De corticale activatiepatronen van *SGCE* mutatiedragers gedurende deze motortaak zijn consistent met een desorganisatie van het sensomotorische systeem in de cerebello-thalamo-corticale banen in paternaal overgeërfde M-D patiënten.

Een studie in een ander erfelijk dystoniesyndroom (DYT-1) met [18-F] Fluorodeoxyglucose positron emissie tomographie ([18-F]FDG-PET) vond toegenomen glucosemetabolisme in dezelfde gebieden: putamen, globus pallidus, cerebellum en supplementary motor area (SMA). De klinisch aangedane DYT-1 en DYT-6 mutatiedragers vertoonden extra glucose metabolisme in de pre-

SMA en parietale associatieve gebieden. Dit suggereert een specifiek metabool patroon, afhankelijk van penetrantie. Ook deze resultaten zijn consistent met een desorganisatie van het sensomotorische systeem.

Vervolgens hebben we ons fMRI studieprotocol toegepast om een groep van acht maternaal overgeërfde SGCE mutatiedragers (van wie vier licht klinisch aangedaan) te vergelijken met acht paternal overgeerfde mutatiedragers en acht gezonde controles (**hoofdstuk 3**). De belangrijkste bevinding is dat maternaal overgeërfde mutatiedragers vergelijkbare afwijkingen vertonen in de bovengenoemde sensomotorische gebieden, zij het in mindere mate.

Functionele veranderingen in beeldvormende studies bij niet aangedane mutatiedragers in andere erfelijke dystoniesyndromen (bijvoorbeeld DYT-1 en DYT-6) zijn beschreven. Echter, de overerving bij deze aandoeningen is autosomaal dominant met verminderde penetrantie en niet onderhevig aan het maternale imprinting mechanisme. Onze resultaten suggereren "biased" genexpressie afhankelijk van welke ouder de mutatie doorgeeft en niet zozeer een strict dichotoom maternal imprinting mechanisme, dit is consistent met klinische observaties.

In een studie gericht op het afbeelden van de striatale dopamine D2 receptor door middel van [123-I]IBZM SPECT in genetisch bevestigde M-D patiënten en een controlegroep (**hoofdstuk 4**) werd na correctie voor leeftijd en roken in een multivariate analyse beiderzijds een significant lagere striataal/occipitale D2R bindings ratio (SOR) gezien bij klinisch aangedane patiënten en ook in een analyse met alle DYT-11 patienten vergeleken met de controlegroep.

Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in studies bij DYT-1 en DYT-6 mutatiedragers, waarbij een iets andere methode voor het adbeelden van de D2R werd gebruikt ([11-C]Raclopride PET). Deze studies vonden eveneens significante afnamen van striatale D2 receptor beschikbaarheid bij zowel a-symptomatische DYT-1 mutatiedragers als symptomatische DYT-1 en DYT-6 mutatiedragers, dit impliceert togenomen endogeen striataal dopamine, onafhankelijk van klinische penetrantie. Deze bevindingen zijn consistent met de theorie van toegenomen endogeen striataal dopamine en daardoor competitieve D2R bezetting.

In een vervolgstudie gebruikten we dezelfde techniek om het effect van diepe hersenstimulatie (DBS) van de globus pallidus internus (GPi) op drie patiënten uit de vorige studie te onderzoeken, vergeleken met twee niet-geopereerde controle patiënten uit de vorige studie (**hoofdstuk 5**).

Het klinisch effect van de GPi-DBS op de myoclonus en de dystonie gemeten met gevalideerde symptoom schalen was verbluffend, vergelijkbaar met eerdere studies van GPi-DBS in M-D. De D2R binding echter, verschilde niet voor en na de ingreep. Deze afwezigheid van verandering is consistent met studies naar het effect van nucleus subthalamicus (STN) stimulatie bij de ziekte van Parkinson, maar niet met een GPi-DBS studie bij de ziekte van Parkinson, welke een normalisatie van D2R bindingspotentiaal beschrijft na de ingreep. In onze twee controle patiënten werd een verdere verlaging van de D2R bindingspotentiaal gezien. Onze bevindingen bevestigen het klinisch resultaat op de motorische symptomen van GPi-DBS bij M-D patiënten en suggereren dat de ingreep mogelijk de D2 binding kan stabiliseren.

Structurele beeldvormende technieken

De gebruikte structurele beeldvormende technieken zijn voxel based morphometry (VBM) en diffusion tensor imaging (DTI). VBM werd gebruikt om macrostructurele veranderingen te kwantificeren volumina van grijze- en witte stof en om deze veranderingen te correleren aan klinische schalen voor ernst van symptomen van myoclonieën en dystonie. DTI werd gebruikt om microstructurele anatomische veranderingen te beoordelen in M-D patienten. Deze technieken werden gebruikt om de neuronale plasticiteitstheorie te onderzoeken, welke stelt dat de veranderde activiteit van de aangedane hersenstructuren leidt tot (micro-) anatomische veranderingen in deze structuren.

In de VBM studie gericht op grijze stof veranderingen in genetisch bevestigde M-D patienten en een controlegroep (**hoofdstuk 6**), bleek de ernst van de dystonie sterk gecorreleerd te zijn met een toegenomen hoeveelheid grijze stof in beide putamina. Dit is van belang, omdat van de putamina wordt aangenomen dat ze een belangrijke rol spelen in de pathogenese van dystonie door hyperactiviteit van de directe putamino-pallidale banen met verminderde inhibitoire output naar het interne segment van de globus pallidus en daardoor verhoogde thalamische output naar de (pre)motor cortex met excessieve motor cortex excitatie als eindresultaat.

Meer specifiek in M-D: in een Japanse studie met muizen met een *SGCE* mutatie worden naast een klinisch beeld van myoclonieën en dystonie ook hogere striatale concentraties van dopamine en dopamine-metabolieten gemeten.

Andere VBM studies in erfelijke en niet erfelijke dystonieën laten eveneens veranderingen zien; een studie in primaire torsie dystonie (DYT-1) en idiopatische cervicale dystonie patiënten vond een toename van bilaterale putaminale grijze stof in de idiopathische patientengroep en de klinisch niet-aangedane DYT-1 groep, maar niet in de klinisch aangedane DYT-1 groep. Dit kan een soort compensatie mechanisme suggereren.

Twee morfometrische studies bij blepharospasme patiënten vonden eveneens toename van grijze stof in beide putamina.

In deze groepen van patiënten met niet-erfelijke dystonieën werden ook in andere gebieden veranderingen gevonden: twee morfometrische MRI studies in patienten met cervicale dystonie rapporteerden een toename van grijze stof in de globus pallidus internus, terwijl een derde studie een toename vond in de nucleus caudatus beiderzijds, de thalami en rechter cerebellum. Samenvattend vonden wij duidelijke aanwijzingen voor putaminale betrokkenheid bij de pathogenese van M-D, wellicht ook specifiek voor M-D. Mogelijke verschillen in pathofysiologische mechanismen zouden een verklaring kunnen zijn voor de uiteenlopende bevindingen in de literatuur bij de verschillende typen dystonie.

In onze studie van de witte stof in genetisch bevestigde M-D patiënten waarin DTI en VBM werden gebruikt (**hoofdstuk 7**) werd de grootste afwijking gezien in de hersenstam, meer specifiek het gebied van de nucleus ruber: VBM liet een significante toename zien van witte stof, DTI toonde een verminderde gemiddelde diffusiviteit en een toegenomen fractionele anisotropie. Bovendien toonde de DTI studie een afgenomen gemiddelde diffusiviteit in de witte stof dichtbij sensomotorische gebieden.

Een dergelijk gebied van abnormale connectiviteit in de subthalamische hersenstam is ook beschreven in een DTI studie bij een kleine groep primaire torsie dystonie (DYT-1 en DYT-6) patiënten.

Echter, in tegenstelling tot onze bevindingen werd juist een verminderde fractionele anisotropie gerapporteerd. Mogelijk kan dit verklaard worden door de prominent aanwezige myoclonus in M-D. Een andere verklaring kan zijn dat de neuronale plasticiteit in M-D patiënten een gerichtere axonale groei veroorzaakt, hetgeen resulteert in een toegenomen FA, terwijl de axonale groei in DYT-1 en DYT-6 patienten meer divergent verloopt. DTI studies in niet erfelijke dystonieën laten geen consistent beeld zien van aangedane hersengebieden, mogelijk wordt dit veroorzaakt door verschillende pathofysiologische mechanismen.

In het algemeen kunnen twee aannemelijke verklaringen worden genoemd voor het fenomeen van veranderde volumina van grijze en witte stof bij dystonie. Ten eerste kunnen deze veranderingen primair zijn en dus mogelijk ten grondslag liggen aan de abnormale bewegingen door veranderde neuronale activiteitspatronen. Anderszins is het ook mogelijk dat de gevonden veranderingen secundair zijn aan de onwillekeurige bewegingen doordat deze bewegingen reactieve veranderingen kunnen veroorzaken door neuronale plasticiteit. Het is aangetoond dat overmatige willekeurige bewegingen bij gezonde personen die een complexe motortaak aanleren (jongleren), leiden tot een duidelijke toename van de hoeveelheid grijze stof en dat deze veranderingen reversibel zijn. Abberante plasticiteit van het sensomotorische systeem wordt geacht een integraal onderdeel te zijn van de pathofysiologie van dystonie en is duidelijk aangetoond bij patiënten met focale hand dystonie, hoewel het vooralsnog onduidelijk is of ook deze veranderingen reversibel zijn. Hoe dan ook, onze resultaten vormen aanvullend bewijs voor de betrokkenheid van motorische hersenstructuren in de pathofysiologie van dystonie. Onze resultaten zijn consistent met toegenomen cerebello-thalamische connectiviteit en kunnen zijn veroorzaakt door neuroplasticiteit. Of de gevonden veranderingen de oorzaak of het gevolg zijn van de aandoening blijft vooralsnog onduidelijk. Om dit op te helderen zou het interessant zijn om grote groepen niet manifeste genmutatiedragers te onderzoeken om te zien of de gevonden veranderingen zich ook voordoen in deze groep.

Tenslotte worden in **hoofdstuk 8** de klinische overeenkomsten tussen M-D en een andere erfelijke bewegingsstoornis besproken: spinocerebellaire ataxie type 14 (SCA-14). Beide kunnen zich presenteren met romptremor, multifocale myoclonieen en axiale dystonie. We suggereren dat in patiënten met dit klinisch beeld waarin de genetische diagnostiek naar M-D negatief is, SCA-14 moet worden overwogen.

Interessant is het feit dat cerebellaire betrokkenheid, zoals de C in de naam SCA al aangeeft, een van de belangrijkste kenmerken is bij de spinocerebellaire ataxieën, terwijl deze cerebellaire betrokkenheid bij M-D een relatief nieuw gegeven is.

Algemene discussie en perspectieven voor de toekomst

Veel is nog onbekend over de pathofysiologie van M-D en de functie van het epsilon sarcoglycaan eiwit. De studies in dit proefschrift gebruikten beeldvormende technieken om de belangrijkste theorieën omtrent de pathofysiologie van (erfelijke) dystonieën te onderzoeken: hyperactiviteit van de putamino-pallidale banen, defecte sensomotorische integratie en neuronale plasticiteit. Zoals gezegd zijn sluiten deze theorieën elkaar niet uit.

Zowel onze studie met de structurele beeldvormende techniek VBM naar de macrostructurele veranderingen in grijze stof, alsook de DTI studie naar microstructurele veranderingen in grijze en witte stof ondersteunen het idee van neuronale plasticiteit, vooral in bilaterale putamina en cerebello-thalamische banen.

Onze studie met de functionele beeldvormende techniek fMRI ondersteunt het idee van defecte sensomotorische integratie en bevestigt cerebellaire betrokkenheid bij de pathogenese van M-D. Bovendien lijkt het maternale imprinting mechanisme niet zozeer een strict dichotoom fenomeen te zijn, maar meer een voorkeursexpressie gebaseerd op welke ouder de mutatie doorgeeft. Tenslotte wordt de hypothese van een overactieve putamino-pallidale banen gesteund door onze D2R [123-I]IBZM SPECT studie.

De betrokkenheid van overactieve putamina, zoals geimpliceerd door zowel de lagere D2R binding alsook de correlatie tussen ernst van de dystonie en putaminaal volume is consistent met eerdere bevindingen bij DYT-1 dystonie. Dit suggereert in ieder geval deels overeenkomende pathofysiologische mechanismen bij erfelijke dystoniesyndromen. De cerebellaire betrokkenheid zoals gezien werd in de fMRI studie is niet alleen consistent met DYT-1 dystonie, maar wordt ook sterk gesteund door de recente vondst van een hersenspecifieke isovorm van *SGCE* met een uitzonderlijk hoge expressie in het cerebellum.

Een aantal belangrijke vragen blijft echter vooralsnog onbeantwoord. Ten eerste is het onduidelijk of de gevonden structurele en functionele veranderingen in de sensomotorische hersengebieden deel uitmaken van de oorzaak van het klinisch fenotype, of dat ze hier een gevolg van zijn. In een ideale wereld zonder technische en praktische beperkingen zou ik een grote groep effectief behandelde patiënten willen vergelijken met een grote groep onbehandelde patiënten om dit te onderzoeken, er vanuit gaande dat de veranderingen reversibel kunnen zijn ten gevolge van neuronale plasticiteit.

Echter, omdat op dit moment diepe hersenstimulatie de meest effectieve therapie lijkt te zijn voor M-D, sluit dit postoperatieve fMRI onderzoeken uit. Wellicht is de enige oplossing om deze vraag te beantwoorden het post-mortem onderzoeken van de hersenen van behandelde en onbehandelde patiënten.

Een tweede belangrijk punt is de invloed van myoclonieën op onze resultaten. Meerdere strategieën zouden kunnen worden gebruikt om dit punt uit de wereld te helpen, de meest voor de hand liggende is om grote groepen klinisch heterogene M-D patiënten te onderzoeken met en zonder dystonie maar met myoclonieën. Een elegantere manier zou kunnen zijn om gecombineerde event related EMG-fMRI te gebruiken met de myoclonische bursts als regressor.

Een derde vraag is of de gevonden veranderingen genotype- of fenotype specifiek zijn. Twee benaderingen kunnen worden gebruikt om dit probleem op te lossen; de meest praktische zou zijn om groepen patiënten met het fenotype maar zonder de genmutatie te onderzoeken, omdat maar ongeveer 50% van de patiënten met het klinisch fenotype een aantoonbare mutatie in het *SGCE* gen hebben. Een andere benadering is om patiënten met het genotype, maar zonder het fenotype te onderzoeken, dus maternaal overgeërfde mutatiedragers.

Samenvattend vormen de studies in dit proefschrift aanvullend bewijs voor structurele en functionele veranderingen van het sensomotorische system in M-D, vooral in de bilaterale putamina en het cerebellum. Voor alle genoemde pathofysiologische modellen (hyperactieve putamina, defecte sensomotorische integratie en neuroplasticiteit) wordt steun gevonden in onze studies.

Ik zou graag een geintegreerd model voor de pathofysiologie van M-D, waarin de *SGCE* mutatie leidt tot een veranderde structurele ontwikkeling en daardoor

functie van de eerder genoemde putamino-pallidale en geassocieerde cerebello-thalamische banen. Dit leidt op zijn beurt tot hyperactiviteit van deze banen en veroorzaakt excessieve excitatie van de motorcortex leidend tot onwillekeurige bewegingen. Deze continue hyperexcitatie kan dan leiden tot veranderde sensomotorische integratie en zelfs secundaire structurele veranderingen door neuronale plasticiteit.

Het maternale imprinting mechanisme is minder dichotoom dan tot nu toe werd aangenomen. Diepe hersenstimulatie van de GPi heeft een spectaculair effect op de motorische symptomen van M-D en zorgt mogelijk voor stabilisatie van de dopamine D2 receptor bindingscapaciteit.