

University of Groningen

## PET Imaging of Mild Traumatic Brain Injury and Whiplash Associated Disorder

Vállez García, David

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vállez García, D. (2015). *PET Imaging of Mild Traumatic Brain Injury and Whiplash Associated Disorder*. University of Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# 11

## Nederlandse Samenvatting

---

Traumatisch hersenletsel is de meest voorkomende oorzaak van hersenletsel in onze samenleving. Naar schatting komt traumatisch hersenletsel jaarlijks voor in 235 per 100.000 inwoners van Europa en in 500 per 100.000 inwoners van de Verenigde Staten. In ongeveer 80% van de gevallen wordt gesproken van mild traumatisch hersenletsel. Het meest voorkomende gevolg van ongelukken met motor voertuigen is een whiplash, wat per jaar ongeveer 300 per 100.000 inwoners van de Verenigde Staten en van West-Europa treft. Voor zowel mild traumatisch hersenletsel en whiplash geldt dat het gevolg van het letsel wordt onderschat, omdat het vaak niet ernstig lijkt en de symptomen al binnen enkele weken verdwijnen. Er zijn echter meerdere patiënten die blijvende symptomen ontwikkelen, zonder duidelijke aanwijzingen voor weefselschade als gevolg van het trauma. Dit schijnbaar ontbreken van een pathofysiologische proces dat ten grondslag ligt aan de blijvende symptomen heeft er toe geleid de interesse van klinici en wetenschappelijk onderzoekers vooral richting de verwachtingen, opvattingen en andere psychologische aspecten van het trauma zijn gegaan.

De rol van psychologische aspecten van mild traumatisch hersenletsel en whiplash zijn onmiskenbaar. Het mechanisme achter de blijvende symptomen is echter onbekend. Conventionele medische beeldvorming (i.e. magnetische resonantie imaging (MRI) en computed tomografie (CT)) tonen geen onderliggende pathofysiologische mechanismen aan. In het kader van deze onzekerheid kunnen functionele afbeeldingstechnieken, zoals positron emissie tomografie (PET), mogelijk inzicht verschaffen in de veranderingen als gevolg van mild traumatisch hersenletsel en whiplash, vooral in chronische fase.

Het eerste deel van dit proefschrift was gericht op het verbeteren van de methodologische aspecten van PET studies in kleine proefdieren. In **hoofdstuk 2** werd het gebruik van tracer-specifieke templates voor de registratie van PET en SPECT afbeeldingen van ratten hersenen onderzocht. Daarnaast werd de implementatie van SAMIT onderzocht, een software pakket dat het verwerken van PET en SPECT afbeeldingen voor analyse van de data op voxel niveau ondersteunt. Studies in diermodellen van humane hersenaandoeningen worden steeds meer gebruikt binnen de wetenschap. Anatomische informatie met een hoge resolutie is echter vaak niet beschikbaar, wat het moeilijk maakt om proefdieren met zichzelf en met elkaar te kunnen vergelijken. Om die reden is in dit hoofdstuk de registratie van afbeelding binnen eenzelfde modaliteit naar een tracer-specifieke template, geregistreerd naar standaard ratten hersenen, onderzocht. De resultaten lieten zien dat, in afwezigheid van anatomische informatie (i.e. een MRI scan), het gebruik van een tracer-specifieke template het meest geschikt is voor het ruimtelijk normaliseren van functionele PET en SPECT hersenafbeeldingen. Het bleek

daarnaast dat het aan te raden is om de hersenaftbeeldingen in ongeveer dezelfde dimensies te hebben als de referentie template. In het geheel waren de gemiddelde registratie fouten kleiner dan de ruimtelijke resolutie van de scanner die gebruikt werd in de studie. Met de beschreven procedure is het mogelijk geavanceerde analyses van de data op voxel niveau uit te voeren, waarbij de resulterende coördinaten van de voxels overeenkomen met een standaard atlas van ratten hersenen. Concluderend is de methode een betrouwbare benadering voor het maken en valideren van tracer-specifieke templates. Deze templates kunnen worden aangepast aan de specifieke eisen van elke individuele onderzoeksgroep en kunnen worden gebruikt in de evaluatie van humane hersenaandoeningen met specifieke ratten modellen.

In **hoofdstuk 3** werd de tracer [ $^{11}\text{C}$ ]CB184 geëvalueerd voor het afbeelden en kwantificeren van de overexpressie van de translocator protein (TSPO), in een ratten model voor herpes encefalitis. De TSPO is betrokken bij meerdere cellulaire functies en wordt onder fysiologische omstandigheden laag tot expressie gebracht. Bij ontstekingsprocessen in de hersenen gaat de expressie van de TSPO in glia cellen en infiltrerende macrofagen omhoog. [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195 is veel gebruikt als PET tracer voor het afbeelden en kwantificeren van TSPO expressie in allerlei aandoeningen, waaronder gliomen, een hersenbloeding, de ziekte van Parkinson en Alzheimer, multipale sclerose en traumatisch hersenletsel. Er kleven echter een aantal nadelen aan [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195, zoals een slechte signaal-ruis verhouding, variabel kinetisch gedrag en het ontbreken van gevoeligheid voor het detecteren van lichte activatie van microglia. In een zoektocht naar een beter alternatief is de nieuwe imidazopyridine [ $^{11}\text{C}$ ]CB184 onderzocht in een ratten model voor herpes encefalitis. De niet-specifieke binding van [ $^{11}\text{C}$ ]CB184 aan gezond weefsel bleek vergelijkbaar te zijn met dat van [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195, maar de specifiek binding in de hersengebieden aangetast door de herpes encefalitis, i.e. de hersenstam, was significant hoger. De resultaten suggereren dat [ $^{11}\text{C}$ ]CB184 een goed alternatief is voor het afbeelden van ontstekingsprocessen in de hersenen.

Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op traumatisch hersenletsel, met name op mild traumatisch hersenletsel. **Hoofdstuk 4** geeft een overzicht van de nucleair geneeskundige hersenstudies die zijn gedaan in (mild) traumatisch hersenletsel. Hoewel aanvullende studies nodig zijn, bleek dat [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET van de hersenen waardevol is voor het bestuderen van metabole afwijkingen als gevolg van traumatisch hersenletsel. Er zijn aanwijzingen dat [ $^{18}\text{F}$ ]FDG nuttig is voor het afbeelden van de acute fase van traumatisch hersenletsel bij patiënten die op conventionele structurele afbeeldingen (CT en MRI) geen afwijkingen laten zien die neurologische symptomen kunnen verklaren. In geval van chronisch traumatisch hersenletsel laten [ $^{18}\text{F}$ ]FDG

studies een diffuus verlaagd hersenmetabolisme zien in hersengebieden betrokken bij cognitief functioneren, zoals de thalamus. Daarnaast is in deze patiënten een verlaagde integriteit van neuronen ( $[^{11}\text{C}]$ flumazenil) en een toegenomen ontstekingsproces ( $[^{11}\text{C}]$ PK11195) gevonden in de thalamus en in de middenhersenen. Het gebruik van andere PET of SPECT tracers, zoals  $[^{11}\text{C}]$ flumazenil,  $[^{18}\text{F}]$ DOPA of  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ HMPAO, als markers van specifieke cellulaire processen is een aantrekkelijke mogelijkheid voor het afbeelden van secundaire hersenschade betrokken bij de pathofysiologie van traumatisch hersenletsel, en voor de evaluatie van verschillende behandelmethoden.

In **hoofdstuk 5** zijn de consequenties van mild traumatisch hersenletsel over een periode van drie maanden geëvalueerd, in een ratten model voor gesloten hoofdschade. De aanwezigheid van ontsteking in de hersenen ( $[^{11}\text{C}]$ PK11195) en veranderingen in glucose metabolisme ( $[^{18}\text{F}]$ FDG) zijn onderzocht met behulp van PET. Het model had geen effect op de dood, schedelbreuken of neurologische onderdrukking van reflexen in de ratten. Er werden ook geen statistische verschillen gevonden tussen het gedrag van de controle ratten en ratten met mild traumatisch hersenletsel, op de verschillende tijdstippen. Met PET werd aangetoond dat er hersenontsteking aanwezig was in de acute fase na het trauma, in de amygdala, globus pallidus, hypothalamus, pons, striatum en thalamus. Veranderingen in glucose metabolisme werden gevonden in verschillende hersengebieden tijdens de gehele periode van drie maanden. Een toename werd gevonden in de medulla en een afname in de amygdala, cortex, globus pallidus, striatum en thalamus. Het lijkt er op dat als gevolg van het mild traumatisch hersenletsel, in afwezigheid van gedragsveranderingen, het glucose metabolisme is veranderd in de hersengebieden corresponderend met die gebieden waar hersenontsteking werd aangetoond in de acute fase.

De laatste sectie in dit proefschrift ging over de whiplash geassocieerde aandoening. **Hoofdstuk 6** geeft een overzicht van de wetenschappelijk data met betrekking tot een schade mechanisme als gevolg van whiplash, met speciale aandacht voor de onverwachtheid van ongelukken als een essentieel onderdeel van het mechanisme. Daarnaast is een nieuw concept gepresenteerd waarbij symptomen van de whiplash geassocieerde aandoening worden gezien als het gevolg van een verkeerde verhouding tussen afwijkende informatie van de ruggengraat in de hals en de informatie van vestibulaire en visuele systemen, die samenkomen in het periaqueductal grijs van het mesencefalon en aangesloten hersengebieden.

**Hoofdstuk 7** onderzocht het bestaan van veranderingen in regionale bloedstroom in de hersenen (rCBF) van vrouwelijke patiënten met een chronische whiplash geassocieerde aandoening, met behulp van  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

PET. Hoewel conventionele structurele afbeeldingstechnieken niet leiden tot een conclusie over de prognose van de whiplash geassocieerde aandoening, laten verschillende PET en SPECT studies in chronische patiënten zien dat er verminderde perfusie en metabolisme is in de posterior parietal occipital hersenschors en een verhoogde perfusie in het posterior parahippocampale gebied, de posterior cingulate gyri, de medial prefrontal gyrus en de thalamus. In deze studie werden er geen veranderingen gevonden in de rCBF als gevolg van verschillende intensiteiten van niet pijnvolle elektrische stimulatie van de nek in zowel gezonde controle personen als in patiënten met een chronische whiplash geassocieerde aandoening. Echter, patiënten met een chronische whiplash geassocieerde aandoening lieten een statistisch lagere tolerantie zien voor de elektrische stimulatie, wat het idee van een verandering in de gevoeligheid voor een proces gerelateerd aan verhoogde centrale prikkelbaarheid ondersteunt. Bovendien werden er veranderingen gevonden in rCBF in de superieur pariëtale hersenschors, waarvan eerder is aangetoond betrokken zijn bij patiënten met chronische whiplash geassocieerde aandoening. Daarnaast is een afname in de rCBF gevonden in de thalamus en insula, wat bewijs levert voor de hypothese besproken in hoofdstuk 5 die uitgaat van een verkeerde balans in het interoceptive sensorische systeem.

