Maastricht University

Brain imaging in mild traumatic brain injury and neuropsychiatric disorders : a quantitative MRI study

Citation for published version (APA):

Hofman, P. A. M. (2000). *Brain imaging in mild traumatic brain injury and neuropsychiatric disorders : a quantitative MRI study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20000518ph

Document status and date:
Published: 01/01/2000

DOI:
10.26481/dis.20000518ph

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 Apr. 2024

SUMMARY

The central issues of this thesis are the nature of the relationship between structural brain lesions on the one hand, and neurocognitive and neuropsychiatric disorders on the other hand and the contribution neuroimaging can make in the evaluation of brain lesions. Two categories of subjects have been studied: patients who sustained a mild traumatic brain injury and patients who suffer from a neuropsychiatric disorder.

In chapter two the types of injuries found in patients who sustained a mild traumatic brain injury (mTBI) are described, as well as the different imaging modalities used in the assessment of these patients. The routine application of magnetic resonance imaging (MRI) in mTBI is not justifiable based on current clinical practice. Although MRI is more sensitive for traumatic brain lesions than computed tomography (CT), CT detects all lesions that determine the management of patients. The value of perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) is unclear, and this issue is addressed in chapter six. Currently the plain skull X-ray is still widely used. The main goal in acute imaging of mTBI patients is to select those patients who need special care, or neurosurgical intervention. The most threatening condition is that of an epidural haematoma, which may lead to a rapid deterioration of the patient, and which has, if untreated, a high mortality. The rationale behind the use of the skull X-ray is that it will detect those patients at risk for an intracranial haemorrhage.

In chapter three a meta-analysis is presented which only partly supports this assumption. If a patient has a skull fracture, the chance that there is also an intracranial haemorrhage is increased by a factor 5. However, the majority of patients with an intracranial haemorrhage will not be detected as they do not have a skull fracture. The sensitivity of the diagnosis of a skull fracture for the presence of an intracranial haemorrhage is 0.38, and the specificity is 0.95. Furthermore, intracranial haemorrhage has a prevalence of 0.083 in mTBI patients, which is much higher than reported previously. Therefore the plain skull X-ray is unsuitable for triage of mTBI patients. In patients presenting with a normal Glasgow Coma Scale score of 15, without focal neurology, no imaging is needed. For all other patients either observation or computed tomography (CT) is recommended.

Magnetization transfer (MT) weighted imaging is a technique that allows for a quantitative assessment of tissue. The transfer of magnetization results in a decrease of signal intensity and the rate of MT is usually expressed as the MT ratio (MTR). However, MTR is typically measured in a region-of-interest (ROI), and the results depend on the position of the ROI. Another approach is to analyse the entire data set by presenting the MTR data as a histogram. This method introduces a bias because the MT data of both grey and white matter are analysed together and a change in grey/white ratio causes a change in the MTR histogram, that is unrelated to a change in the MTR. In chapter four we therefore proposed a new

post-processing technique to circumvent this problem. White matter is segmented from CSF, grey matter and extra-cerebral tissue and subsequently the histogram of the white matter MTR distribution is analysed. To characterize this histogram we fitted a Gaussian function to the data, and thus the MTR histogram is characterized by the amplitude, the mean MTR and the curve width. This method is tested on a patient population with a post-concussional syndrome (PCS). This group was selected because the aetiology of PCS is still a matter of debate, and it is often considered a psychosomatic syndrome. If a new technique could show abnormalities in this group, it probably would do so in other conditions as well. The analysis of the segmented white matter is more sensitive for subtle white matter changes than the whole brain analysis. The new post-processing technique showed a significantly difference in curve widths between patients with a PCS and matched controls. Because of the potential application of this technique the effects of age and sex on white matter are of importance. Therefore the MT-weighted images of a group of healthy subjects were analysed. As to be expected there was an effect of age: with increasing age the mean MTR decreased, and the curve width increased. These effects are most likely due to increased water content and gliosis in combination with structural changes to the myelin.

Surprisingly, we also found an effect of sex on the MTR of cerebral white matter. The mean MTR in females is lower than in males. The cause of this sex difference is not known, but it stresses the need to take also sex into account when interpreting MT-weighted imaging results.

In chapter five brain damage in post-concussional syndrome (PCS) patients is studied. Previously persistent neurocognitive complaints after mTBI were considered a psychosomatic disorder. At this moment it is believed that PCS has a partially organic aetiology, although no imaging evidence exists for this assumption. We therefore studied a group of patients with a PCS after a mild or moderate head injury with neurocognitive tests and a MRI study of the brain. Patient results were compared with data from a matched control group. Patients performed significantly less well on neurocognitive testing compared to the control group, and they had significantly more white matter lesions. Histogram analysis of MTR data showed signs of brain abnormalities. We therefore concluded that this study provides strong evidence of post-traumatic brain alterations in patients who sustained a relatively mild closed head injury, and these results support the hypothesis of an at least partially organic aetiology for post-concussional symptoms in these patients. However, in a retrospective study there is a strong potential for selection bias, and it is very difficult to attribute brain lesions to the trauma. Therefore a longitudinal study was needed.

Chapter six describes such a study, where the association between neurocognitive perform-

ance and brain damage in mTBI is examined. The presence of brain damage was determined with MRI and perfusion SPECT of the brain. Patients were included in the study immediately after the trauma. In the follow-up period of six months neurocognitive tests and MRI were repeated. We found a high prevalence of cerebral lesions in these patients: 57% of the patients had post-traumatic lesions on MRI, and 61% had abnormalities on the SPECT study. Patients with abnormal neuroimaging showed mild brain atrophy after six months. The prevalence of post-traumatic lesions detected by MRI and SPECT is much higher than the prevalence of intracranial haemorrhage of 0.083 on CT as reported in chapter three. This illustrates the high sensitivity of MRI and SPECT compared to CT. The neurocognitive performance of the patients was within the normal range. However, patients with an abnormal MRI study performed less well on a formal test immediately after the trauma and after two months. These differences are not statistically significant. After six months the performance of both groups was identical, except for the performance on a reaction time task. Patients with an abnormal MRI perform significantly less well on this test. Of the twenty-one patients only one fulfilled the criteria of a PCS. We concluded that there is no significant association between the results of subacute neuroimaging and neurocognitive performance, and that other factors, such as psychological factors, age and educational level, determine the outcome of mTBI at least as much as brain lesions.

In chapter seven white matter changes are studied in a different way. Hyperintense regions may be found on the T2-weighted MR images of healthy subjects as well as on brain studies of patients with neuropsychiatric disorders. The exact aetiology of these white matter hyperintensities (WMH) is unknown, but they probably have a cerebrovascular origin. Three types of WMH are distinguished: perivascular hyperintensities or dilated Virchow-Robin spaces (VRS), periventricular hyperintensities (PVH) and subcortical white matter hyperintensities (SCH). VRS are commonly considered a normal phenomenon. PVH and SCH may have a different aetiology and should be considered separately. There are different ways in which WMH can be imaged and rated. Magnetic resonance imaging is by far the most sensitive method for the assessment of WMH, and a T2-weighted sequence is most commonly employed. There are considerable differences in rating systems, but a rating system should at least register information on the location, the size and the number of hyperintensities, and it should be easy to use, not too time-consuming, and reliable. We used a semi-quantitative rating method that meets these criteria. Because we are interested in the association of WMH and neuropsychiatric disorders, it is mandatory to control for conditions that have a known association with WMH. The first is age, but diabetes mellitus, hypertension, cerebrovascular disease, and head trauma are also associated with an increased prevalence of WMH. Since it has been suggested that subjects with a ‘privileged background’ are less susceptible for WMH, controlling for the socioeconomic

status is necessary as well.

In chapter eight the prevalence of WMH in a healthy population is described. SCH were found in all age groups, but there was a statistically significant increase of hyperintensity volume with age. PVH were predominantly found in the elder population. Interestingly, the prevalence of PVH has been found to be associated with diminished cognitive function, whereas the prevalence of SCH is associated with depression. Cognitive decline is very prevalent in the elderly as well as certain mood disorders (e.g. dysthymia). The high volume of SCH in the elderly population could indicate the biological basis for this phenomenon.

In a schizophrenic population presented in chapter nine an increased prevalence of periventricular bands was found. These bands and ventricular capping together form the PVH. This finding of an increased prevalence of periventricular bands supports a perinatal aetiology of schizophrenia.

In chapter ten we found no difference between patients with a bipolar mood disorder and a control population. In the literature it is suggested that patients have a higher prevalence of WMH, but these findings may, according to our results, be due to a selection bias of the control group. In some studies controls had a higher socioeconomic status than patients, and in those studies the prevalence of WMH in the controls was relatively low, enhancing the difference between patients and controls. This stresses the need for careful matching of patients and controls.

In chapter eleven we found that the prevalence of WMH in patients with Alzheimer's disease is not different from the prevalence in a normal population. In this study patients with depression and vascular risk factors were excluded.

In chapter twelve a non demented patient group with cognitive impairment is studied. In this group the prevalence of PVH is increased compared with a matched control group. In this comparison we also controlled for known risk factors of WMH.

A group of patients with alcohol related disorders was studied in chapter thirteen. Patients with Korsakoff's syndrome as well as alcohol dependent patients had more PVH and SCH. Further study is needed to determine the functional consequences of these WMH.

Chapter fourteen is a general discussion on WMH in neuropsychiatric disorders. For the concluding remarks and the conclusions of this thesis the reader is referred to chapter fifteen.

SAMENVATTING

De centrale thema's in dit proefschrift zijn de relatie tussen structurele hersenafwijkingen enerzijds en neurocognitieve en neuropsychiatrische afwijkingen anderzijds, en de bijdrage die beeldvorming kan leveren aan de beoordeling van deze afwijkingen. Twee groepen patiënten zijn hiervoor onderzocht: patiënten die een lichte hersenschudding (LH) hebben opgelopen en patiënten die lijden aan een neuropsychiatrische aandoening.

In hoofdstuk twee worden de verschillende soorten letsels beschreven zoals die gevonden worden bij patiënten die een LH hebben doorgemaakt. Tevens wordt een aantal beeldvormende technieken beschreven. Samenvattend kan worden gesteld dat na een LH hetzelfde type laesies wordt gevonden als na een zwaarder trauma, alleen zijn de laesies kleiner en geringer in aantal. Op basis van de klinische praktijk is het routinematig gebruik van magnetische resonantie beeldvorming (MRI) na een LH niet te rechtvaardigen. Alhoewel MRI gevoeliger is voor post-traumatische afwijkingen dan computer tomografie (CT), worden met behulp van CT alle voor de acute behandeling relevante laesies opgespoord.

De waarde van hersen single-photon emission computed tomography (SPECT) bij de beoordeling van patiënten met een LH is nog onduidelijk. In hoofstuk zes wordt hier verder op ingegaan.

Op dit moment is de conventionele schedelfoto een veel gebruikt beeldvormend onderzoek bij patiënten met een LH. Het belangijkste doel van de schedelfoto is om die patiënten te selecteren die verdere zorg behoeven. De meest bedreigende conditie is een epiduraal hematoom, hetgeen kan leiden tot snelle achteruitgang van de conditie van de patient. Onbehandeld kent het epiduraal hematoom een hoge mortaliteteit. De ratio van het gebruik van de schedelfoto is dat hiermee patiënten met een verhoogd risico voor een epiduraal hematoom worden opgespoord.

In hoofdstuk drie wordt een meta-analyse beschreven die bovenstaande aanname maar gedeeltelijk ondersteund. De aanwezigheid van een schedelfractuur verhoogt de kans op de aanwezigheid van een bloeding met een factor 5, echter, de meerderheid van de patiënten met een bloeding heeft geen fractuur. De sensitiviteit van de diagnose schedelfractuur voor de aanwezigheid van een intracraniële bloeding is 0,38 en de specificiteit 0,95. De prevalentie van deze bloedingen na een LH is 8,3%. Geconcludeerd wordt dat de schedelfoto ongeschikt is voor de triage van LH patiënten. Zij die een Glasgow Coma Scale score hebben van 15 (optimaal), en geen focale neurologische verschijnselen behoeven geen beeldvorming. Alle andere patiënten moeten of geobserveerd worden of onderzocht met behulp van CT.

Magnetisatie-overdracht gewogen MR beeldvorming is een techniek die het kwantitatief beoordelen van weefsel mogelijk maakt, met name van de cerebrale witte stof. De overdracht van magnetisatie resulteert uiteindelijk in een verlaging van het MR signaal en de mate van

deze afname kan worden uitgedrukt in een ratio, de “magnetisation transfer ratio” (MTR). De MTR kan lokaal berekend worden of over het gehele brein. Het gehele brein analyseren heeft het voordeel dat er gebruik wordt gemaakt van de hogere sensitiviteit van de methode. Het nadeel is dat het resultaat van deze analyse ook afhangt van de verhouding tussen de hoeveelheid grijze en witte stof. In hoofdstuk vier wordt daarom een alternatieve analysemethode beschreven. Omdat het primair om de witte stof gaat wordt deze gesegmenteerd en worden de grijze stof, liquor en andere extra-cerebrale structuren verwijderd. De MTR van de witte stof wordt vervolgens in een histogram gepresenteerd. Om dit histogram te karakteriseren wordt een Gausse curve gemodelleerd naar de MTR data en de hoogte en spreiding van de curve, en de positie van de piek karakteriseren het MTR histogram. Deze methode werd getest op MTR data van een groep patiënten met een postcommotioneel syndroom (PCS). Er werd voor deze groep gekozen omdat de etiologie van het PCS nog steeds onduidelijk is en PCS door velen beschouwd wordt als een psychosomatisch syndroom. Wanneer een nieuwe methode aanwijzingen aan het licht brengt voor een organische c.q. cerebrale oorzaak van PCS, dan zal deze methode waarschijnlijk ook afwijkingen laten zien bij andere aandoeningen. Het ligt voor de hand aan te nemen dat de analyse van gesegmenteerde witte stof gevoeliger is voor subtiele witte stof afwijkingen dan de analyse van het gehele brein, en deze aanname blijkt ook te kloppen. Omdat deze techniek goed gebruikt kan worden voor groepstudies werd ook gekeken naar de effecten van leeftijd en geslacht op het MTR histogram van de witte stof. Zoals verwacht daalt de gemiddelde MTR met het toenemen van de leeftijd en de wordt de curve breder. Deze effecten zijn het best te verklaren met een toegenomen watergehalte van de cerebrale witte stof, gecombineerd met gliose en structurele veranderingen van myeline. Er werd ook een verschil gevonden tussen mannen en vrouwen: de gemiddelde MTR is lager bij vrouwen. De oorzaak van dit sekseverschil is nog onduidelijk, het maakt wel duidelijk dat bij de beoordeling van MTR data ook het effect van het geslacht moet worden verdisconteerd.

In hoofdstuk vijf wordt verder ingegaan op hersenletsel bij PCS patiënten. Lang zijn persisterende neurocognitieve klachten na een mTBI gezien als psychosomatische. Thans wordt aangenomen dat PCS een deels organische etiologie heeft, al bestaan er nog geen studies die hersenletsel aantonen bij PCS patiënten. Daarom is een groep patiënten onderzocht met een PCS die meer dan een jaar eerder een LH hadden doorgemaakt. Zowel de patiëntengroep als een controlegroep werden onderzocht met neuropsychologische tests en een MRI van het brein. De patiënten presteerden duidelijk slechter bij het neuropsychologische onderzoek. Er werden ook meer witte stof afwijkingen gevonden bij de patiënten en ook de MTR histogram analyse liet een verschil zien tussen beide groepen. Deze studie verschaft dus sterke aanwijzingen voor post-traumatisch hersenafwijkingen bij patiënten met een PCS na een LH. Deze resultaten ondersteunden ook de hypothese van een organische etiologie van post-commotionele sympto-

men. Het nadeel van de retrospectieve opzet van de studie is echter dat er een grote kans is op een onbedoelde patiënten selectie. Een prospectieve studie is daarom noodzakelijk.

In hoofdstuk zes wordt zulk een studie beschreven. Patiënten met een LH werden direct onderzocht met behulp van een MRI, perfusie SPECT en neuropsychologisch onderzoek. Patiënten werden vervolgens nogmaals onderzocht na twee en na zes maanden. Er werd een hoog percentage patiënten gevonden met hersenletsel: bij 57% van de patiënten werden afwijkingen gezien op MRI en bij 61% op het SPECT onderzoek. Patiënten met afwijkingen hadden cerebrale atrofie op het onderzoek na zes maanden. De prevalentie van dergelijke post-traumatische afwijkingen is veel hoger dan de prevalentie van intracraniële hematomen van 8,3% die eerder werd gerapporteerd. Dit illustreert dat CT een onderschatting geeft van uitgebreidheid van de cerebrale schade na een LH. De patiënten presteerden binnen de normale spreiding op de neuropsychologische tests. Patiënten met een hersenletsel presteerden echter wel slechter direct na het trauma en na 2 maanden. Zes maanden na het trauma is er geen verschil meer tussen patiënten met en zonder hersenletsel. Alleen op een reactietijdtest presteerden patiënten met een hersenletsel slechter na 6 maanden. Van de 22 patiënten was er slechts één die voldeed aan de criteria van een PCS. Het lijkt er dus op dat er naast hersenletsel ook andere factoren een rol spelen bij de etiologie van het PCS. Daarbij kan gedacht worden aan psychologisch factoren, leeftijd en opleiding.

In hoofdstuk zeven wordt een ander aspect van cerebrale schade bestudeerd. Hyperintense gebieden worden zowel gevonden in de witte stof van gezonde personen als van patiënten met een neuropsychiatrische ziekte. De exacte etiologie van deze witte stof hyperintensiteiten (WMH) is onbekend, maar ze hebben waarschijnlijk een cerebrovasculaire oorzaak. Er kunnen drie type WMH worden onderscheiden, perivasculaire hyperintensiteiten of Virchow-Robin ruimtes (VRS), subcorticale witte stof hyperintensiteiten (SCH) en periventriculaire witte stof hyperintensiteiten (PVH). Over het algemeen worden VRS beschouwd als een normaal verschijnsel. PVH en SCH lijken een verschillende etiologie te hebben en moeten apart beoordeeld worden. Meestal worden WMH bestudeerd op T2-gewogen MR beelden. Er zijn verschillende visuele beoordelingsschalen, maar op z'n minst moet de plaats, het aantal, en de omvang worden genoteerd. Daarnaast moet de methode eenvoudig te gebruiken zijn, betrouwbaar en niet te arbeidsintensief. Wij gebruikten een semi-kwantitatieve scoringsmethode welke aan deze criteria voldeed. Omdat we geïnteresseerd zijn in de relatie tussen WMH en neuropsychiatrische ziekte is het van belang dat andere predisponerende factoren voor WMH worden gecontroleerd. Op de eerste plaats is dit leeftijd, maar ook diabetes mellitus, hypertensie, cerebrovasculaire afwijkingen en hersentrauma zijn geassocieerd met een toegenomen prevalentie van WMH. Ook is het nodig rekening te houden met de socioeconomische klasse van personen. In hoofdstuk acht wordt de prevalentie van WMH in een gezonde populatie beschreven.

SCH werden in alle leeftijdsgroepen gevonden, maar met het toenemen van de leeftijd is er een duidelijke toename. PVH werden met name gevonden in de oudere populatie. Dit is van belang omdat de prevalentie van PVH geassocieerd wordt met een achteruitgang van cognitieve functies en SCH worden geassocieerd met stemmingsstoornissen. Cognitieve achteruitgang komt veel voor op gevorderde leeftijd, en bepaalde stemmingsstoornissen hebben ook een hogere prevalentie in de oudere populatie. Het grotere volume van SCH in de oudere populatie is mogelijk een biologische basis van dit fenomeen.

In hoofdstuk negen wordt de prevalentie van WMH beschreven in een groep schizofrene patiënten. Vergeleken met een controlegroep is er bij de patiënten een verhoogde prevalentie van periventriculaire banden, een subset van de PVH. Deze bevinding ondersteunt de hypothese van een perinatale etiologie van schizofrenie.

In hoofdstuk tien worden geen verschillen gevonden in de prevalentie van WMH tussen een controlepopulatie en een groep van patiënten met een bipolaire stemmingsstoornis. In de literatuur wordt beschreven dat de prevalentie van WMH in deze patiëntengroep hoger is dan bij controles. Volgens onze resultaten kan dit verschil verklaard worden door verschillen in de controlepopulaties. In sommige studies hadden de controles een hogere socioeconomische status dan de patiënten, en juist in deze studies was er een groot verschil tussen patiënten en controles. Dit benadrukt nogmaals het belang van een zorgvuldig samengestelde controlegroep.

In hoofdstuk elf wordt beschreven dat de prevalentie van WMH bij patiënten met de ziekte van Alzheimer gelijk is aan die in de controlegroep. Patiënten met depressie en cardiovasculaire risico factoren werden uitgesloten van de studie.

In hoofdstuk twaalf wordt de prevalentie van WMH onderzocht in een groep patiënten met een verminderd cognitief functioneren. In deze groep worden meer PVH gevonden dan in de controlegroep.

In hoofdstuk dertien worden patiënten met het syndroom van Korsakoff en alcoholafhankelijkheid onderzocht. Ook deze twee patiëntengroepen worden vergeleken met een controlegroep. Beide patiëntengroepen lieten een verhoogde prevalentie zien van zowel PVH als SCH. Verdere studie is nodig om het functionele belang van deze WMH te bepalen.

In hoofstuk veertien wordt een algemenene discussie gepresenteerd over WMH bij neuropsychiatrische patiënten en over de gebruikte onderzoeksmethodologie.

De in dit proefschrift gepresenteerde resultaten benadrukken een aantal zaken. De zogenaamde lichte hersenschudding gaat gepaard met een hoge prevalentie van hersenletsel. De schedelfoto is een ongeschikte methode om uit deze groep de patiënten te selecteren met een intracranieel hematoom, maar ook de CT geeft een onderschatting van de cerebrale schade.

Witte stof afwijkingen worden gevonden in alle leeftijdsgroepen. Een zorgvuldige vergelijking tussen patiënten en een gezonde controlepopulatie laat zien dat de prevalentie verhoogd

is bij schizofrene patiënten, bij oudere personen met cognitieve klachten en bij patiënten met alcohol gerelateerde cerebrale afwijkingen. Deze bevindingen kunnen een belangrijke theoretische en klinische implicatie hebben en moeten daarom bevestigd worden in een grotere studie of in een studie met een andere techniek. Magnetisatie-overdracht gewogen beeldvorming is veelbelovend voor de kwantitatieve beoordeling van de cerebrale witte stof. Een logische volgende stap is de bepaling van de relatie tussen de MTR histogram analyse en de visuele WMH beoordeling.

Concluderend, het gebruik van MRI vergroot ons inzicht in de etiologie van neuropsychiatrische condities die tot voor kort voornamelijk verklaard werden met psychologische en omgevingsfactoren.