

Hjernealdring ved MS – en potensiell markør for persontilpasset behandling

Hjerneuken: 21/11-18

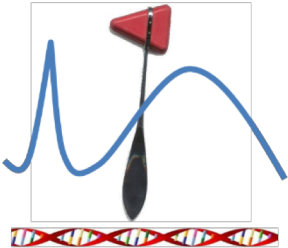
I samarbeid med Norsk Nevrologisk Forening

Einar August Høgestøl

MD, Ph.D. student

MS Research Group Oslo, Norway

Neuroscience Research Unit



Oslo University Hospital & University of Oslo



MR som en sykdomsmarkør i MS

- I dag brukes antall nye og gamle «MS plakk» sett visuelt på MR
- Utviklingen av en robust MR-markør for sykdomsutviklingen i MS er et stort forskningsfelt
- Estimering av hjernealder benytter robuste MR-baserte metoder og avansert maskinlæring til å gi ny sykdomsinnsikt

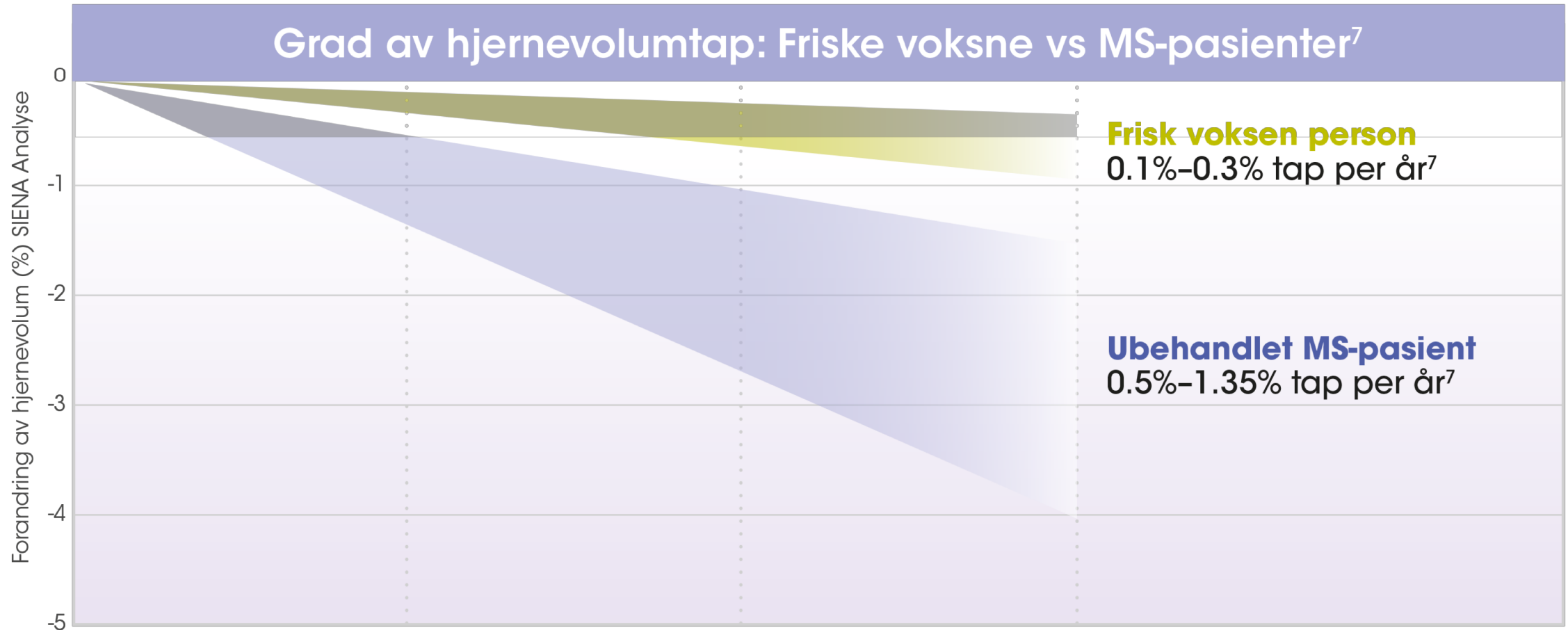


Bilde fra : <https://carolinaradiology.com/magnetic-resonance-imaging-mri/>



Vi kan nå estimere alderen til hjernen din

Hjernesvinn – en naturlig prosess hos friske



Bilde med tillatelse fra Sanofi Genzyme:

Grafisk fremstilt av Sanofi Genzyme

Hjernesvinn – må ta høyde for alder

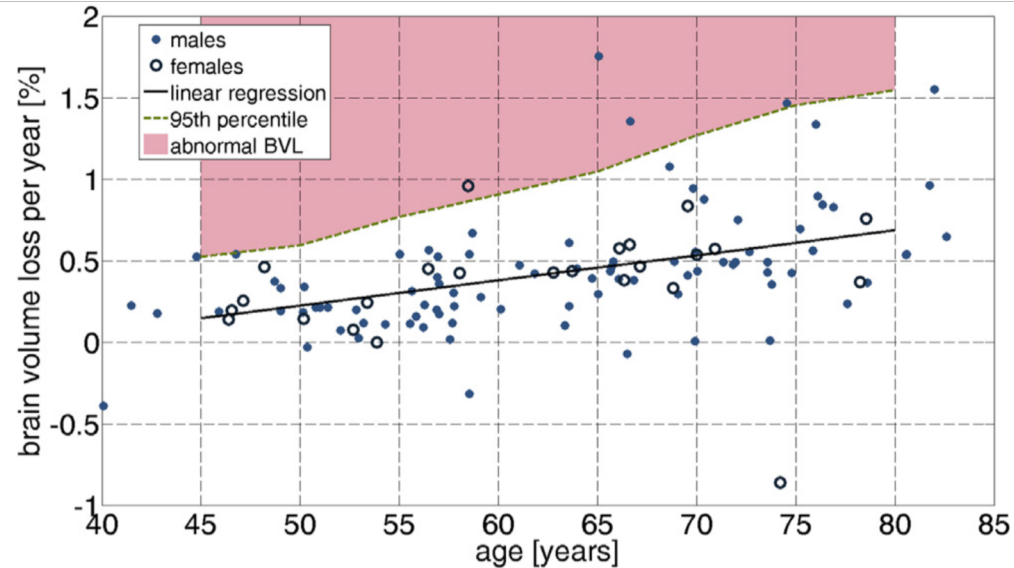


Fig. 2. Association of age and measured BVL per year (in %). The dotted line represents the 95th percentile. The light red area indicates values of abnormal BVL per year since 95% of all healthy study participants feature lower BVL per year. Abbreviation: BVL, brain volume loss. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Ref: Opfer R et al., 2018. Estimates of age-dependent cutoffs for pathological brain volume loss using SIENA/FSL-a longitudinal brain volumetry study in healthy adults. *Neurobiology of Aging*

Table 2

BVL per year between 45 and 80 years

Age (years)	Mean BVL (%) per year	Cutoff for pathological BVL (%) per year with an error probability of	
		20%	5%
45	0.15	0.33	0.52
50	0.22	0.38	0.59
55	0.30	0.43	0.77
60	0.38	0.50	0.91
65	0.46	0.60	1.05
70	0.53	0.72	1.27
75	0.61	0.80	1.45
80	0.69	0.93	1.55

Data are given as mean (2nd column), 80th percentile (3rd column), and 95th percentile (4th column).

The values in the last 2 columns can be used as age-dependent cutoffs for pathological BVL with an error probability of 20% and 5%, respectively.

Key: BVL, brain volume loss.

“Time matters in multiple sclerosis”

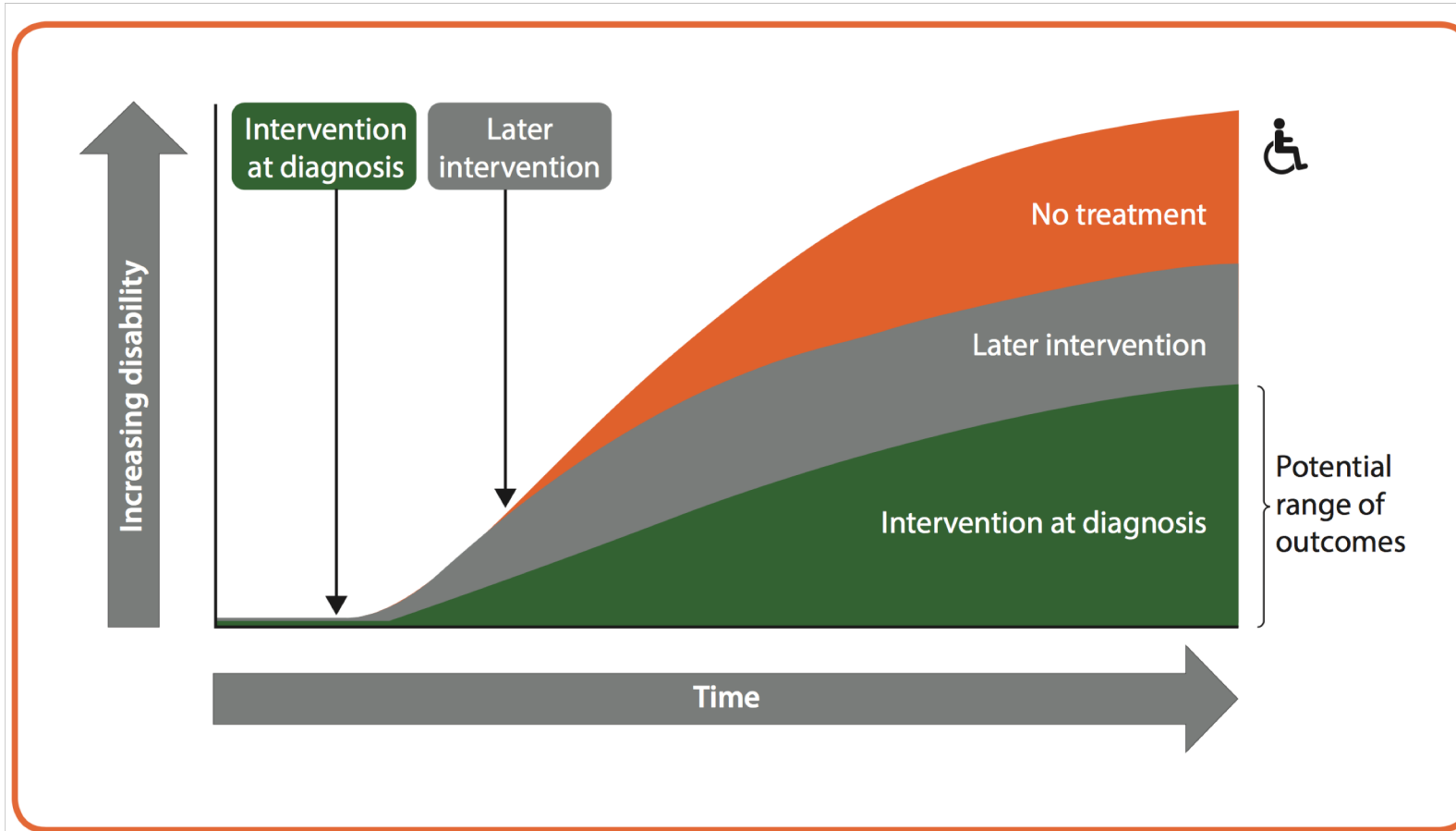


Figure 10. Early intervention with a DMT in MS and CIS is thought to give the best long-term prognosis. CIS, clinically isolated syndrome; DMT, disease-modifying therapy.

Tre effekter på hjernen av MS

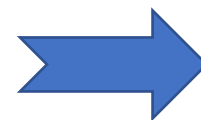
- Inflammasjon = aktiv betennelse
- Tap av axoner / nervetråder
- Nevrodegenerasjon = hjernesvinn

Reproduced with permission from Oxford PharmaGenesis from Giovannoni G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis, © 2015 Oxford PharmaGenesis Ltd. Available at: www.msbrainhealth.org

Hypoteser

- Har MS pasienter høyere hjernealder enn kronologisk alder sammenliknet med friske?
- Er det en sammenheng mellom hjernealdring og sykdomsforløpet for MS pasienter?

Vanlig quiz på internett



How Old
Is Your Brain?

LET'S PLAY!



Hjernealder som en sykdomsmarkør

- Hjernealder er assosiert med
 - Kognitiv aldring
 - Fysiologisk aldring
 - Risiko for neurodegenerative sykdommer
 - Dødelighet blant eldre
- Franke K, 2010 doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.005
 - Friske personer - n=655
- Cole JH, 2017 doi:10.1016/j.tins.2017.10.001
 - Oversikt over flere sykdomsgrupper - 12-632 deltakere for hver sykdomsgruppe
- Status for hjernealder innen MS
 - MS pasienter har eldre hjerner enn friske
 - **Preprint** - Kaufmann T, 2018 doi:10.1101/303164
 - **Abstract** - Raffel J, 2017 Neurology, Supplement

Trends in Neurosciences

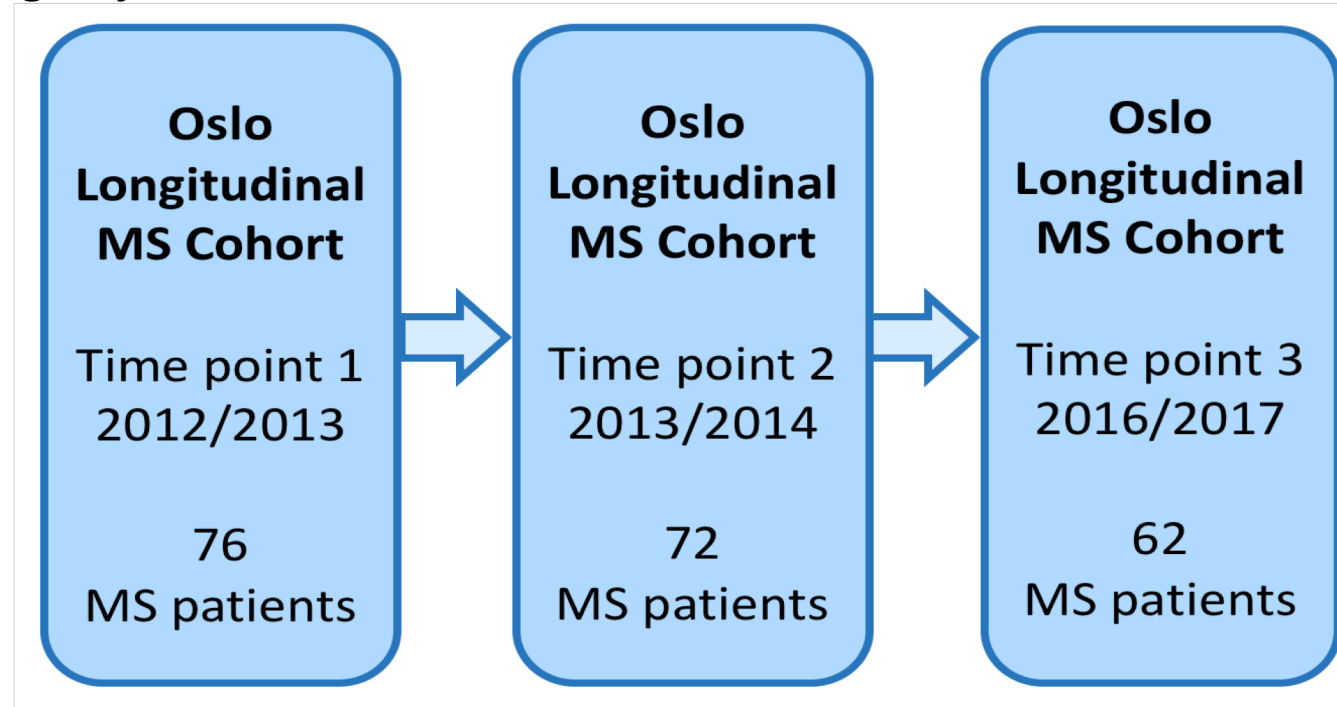
Opinion

Predicting Age Using
Neuroimaging: Innovative
Brain Ageing Biomarkers

James H. Cole^{1,*} and Katja Franke^{2,*}

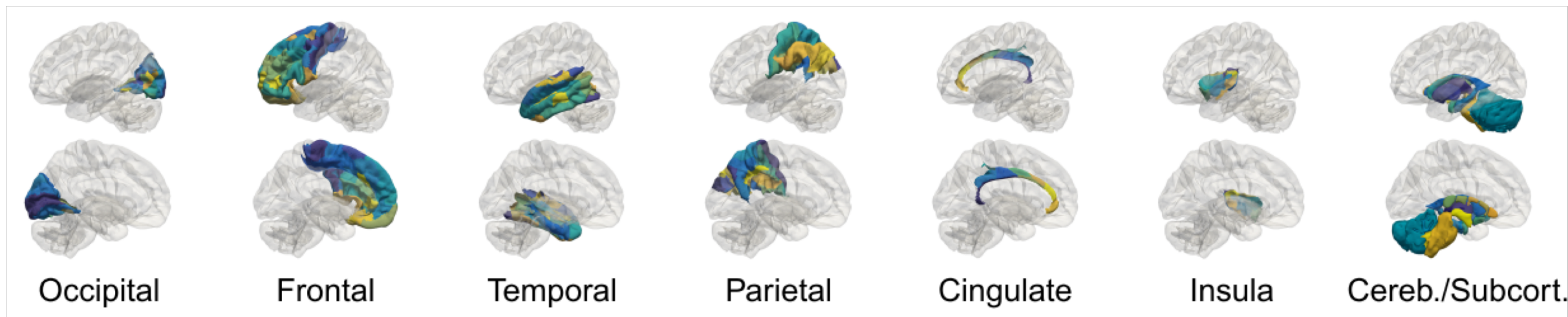
Materiale

- Den longitudinelle MS kohorten i Oslo
 - Behandlet i henhold til nasjonale retningslinjer
 - Hovedsakelig atakkvis MS: 96 %
 - Kvinner: 70 %
 - Alder ved første MS symptom: 29.3 år
 - EDSS stabil: 2.0 (0-6)
 - NEDA-3 etter 6 år: 44 %
 - Årlig atrofirate (Freesurfer): -0.30 % (± 0.53 %)



Definisjoner og oversikt over hjerneområder

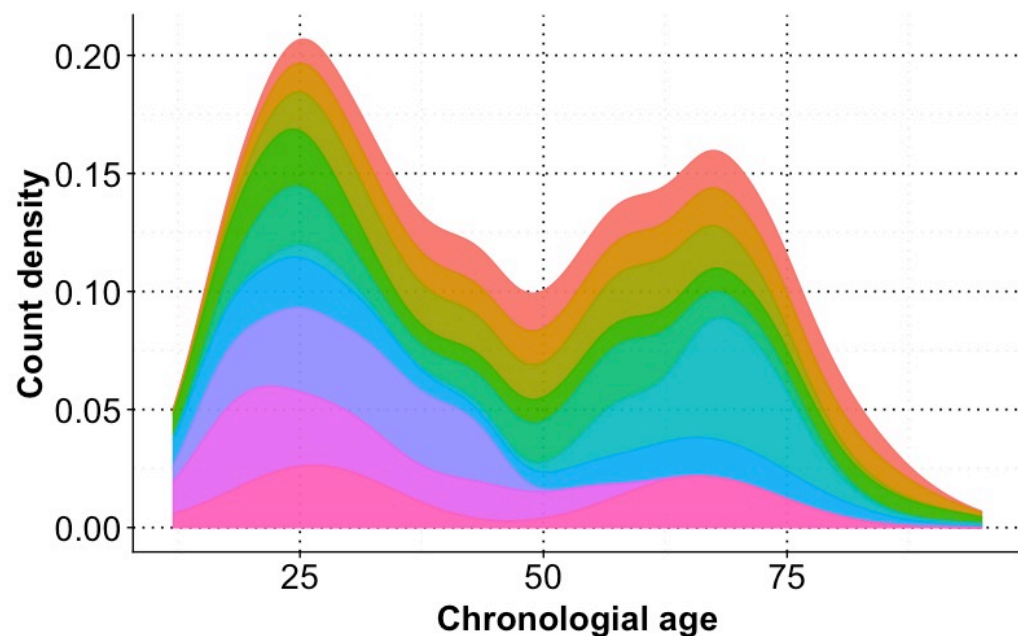
- Definisjoner
 - **Hjernealder differanse** = forskjellen mellom estimert hjernealder og kronologisk alder
 - **Hjernealdring** = årlig økning i hjernealder differanse, oppgitt i %
 - 0 = kronologisk aldring
- Hjerneområder fra et program kalt Freesurfer



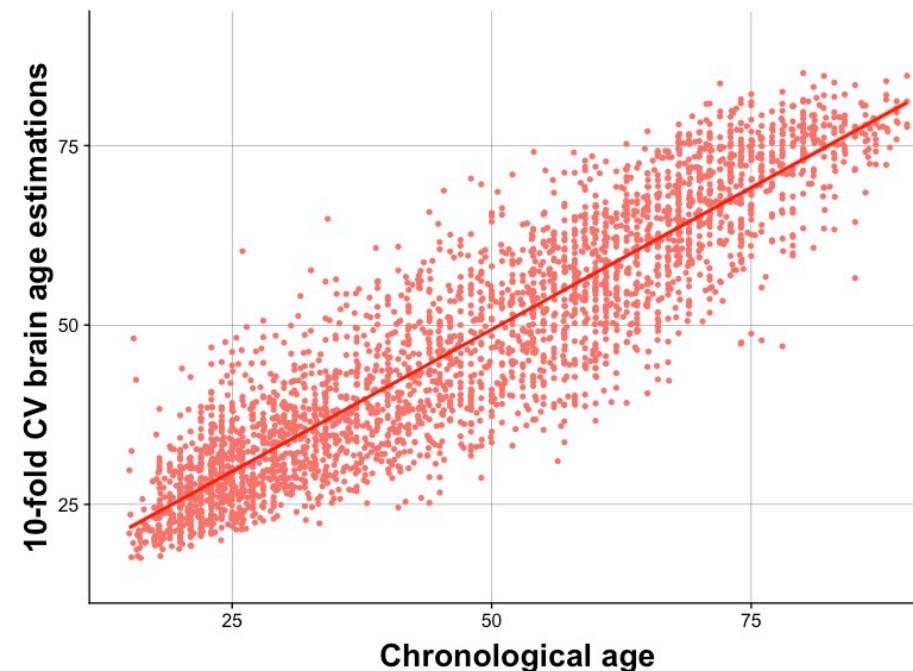
Etablering av hjernealder-estimerings modellen

- T₁-vektet MR sekvens (MPRAGE)
 - Vi brukte **maskinlæring** til å lage en modell som kan **estimere hjernealder** ved hjelp av et **uavhengig trenings-sett**

$n = 3208$

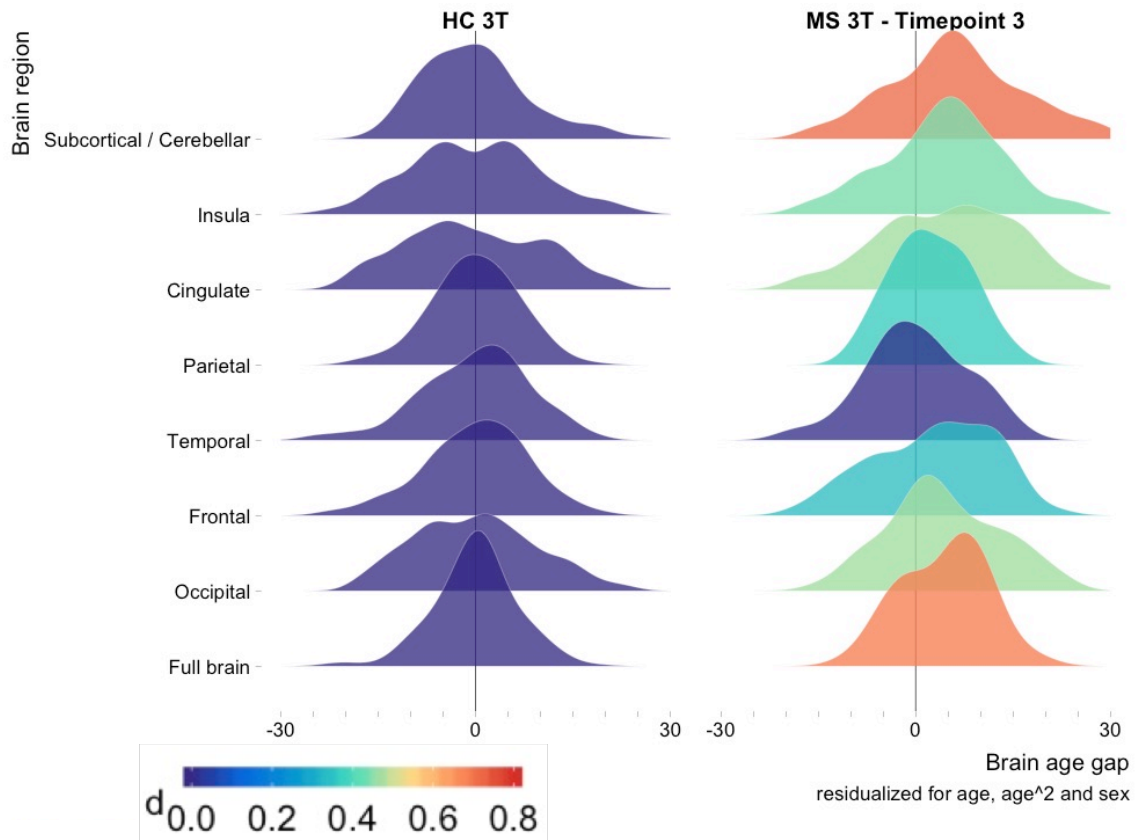


$r=0.91$



Økt hjernealder sammenliknet med friske

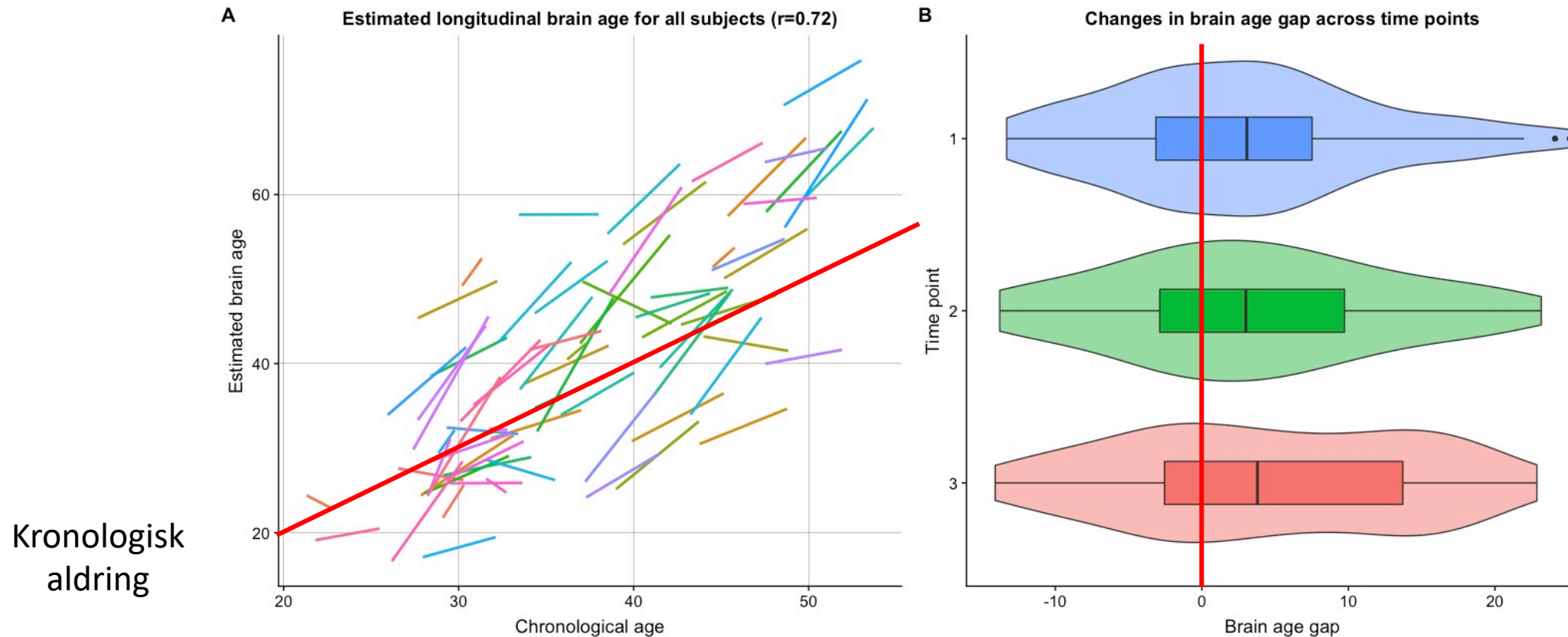
- Hjernealder differanse = 4.4 år (Cohen's D = 0.69)



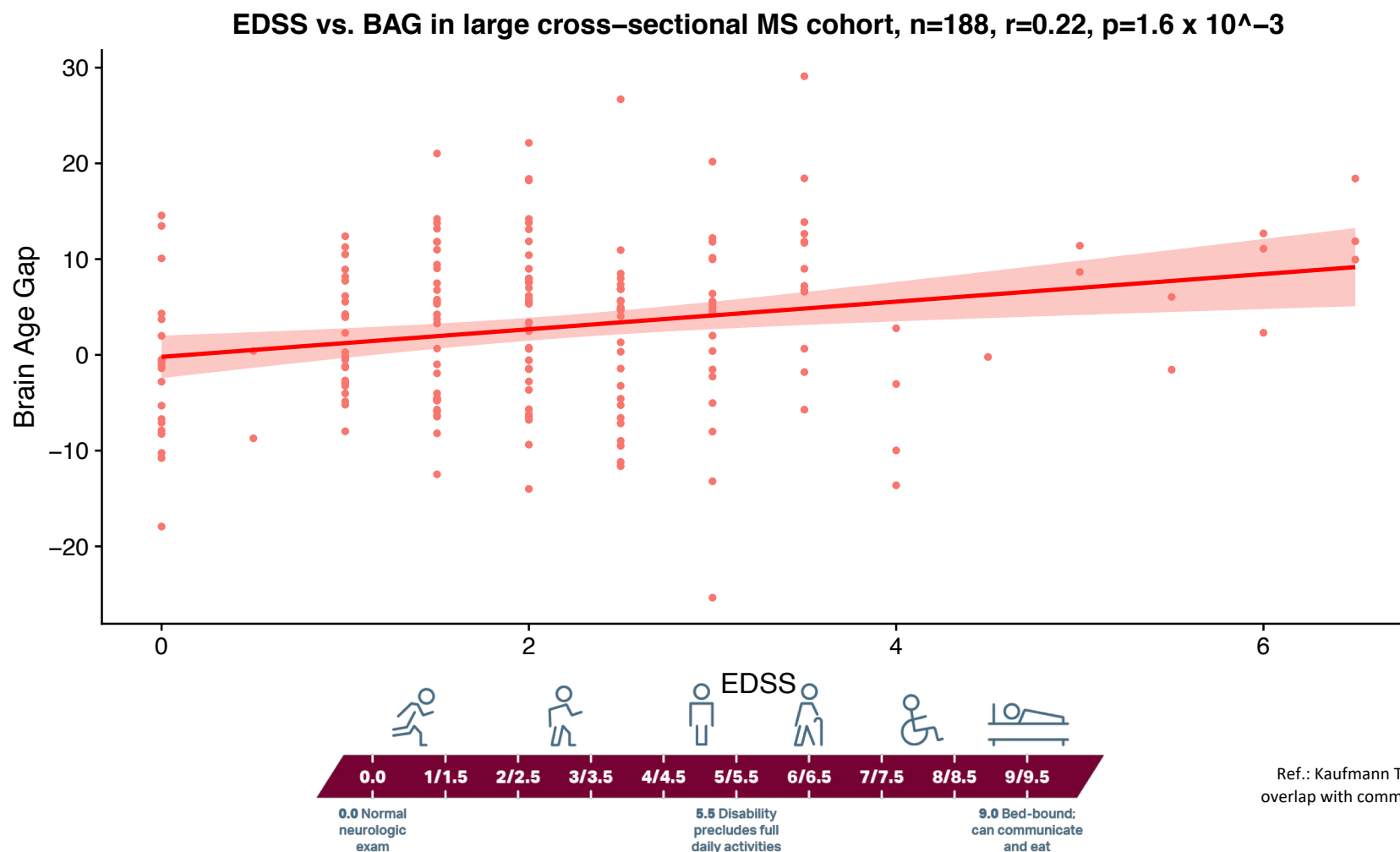
- 3T MR skanner
- Alder = 40 år
- Matchede friske kontroller: n = 235
- Store forskjeller mellom hjerneområdene
- Subkortikalt og lillehjernen = 6.2 år
- Temporallappen = ingen signifikant forskjell

Økt hjernealdring over tid hos MS pasienter

- Årlig økning av raten av hjernealdring på 41 % (standardfeil 15 %) sammenliknet med kronologisk aldring



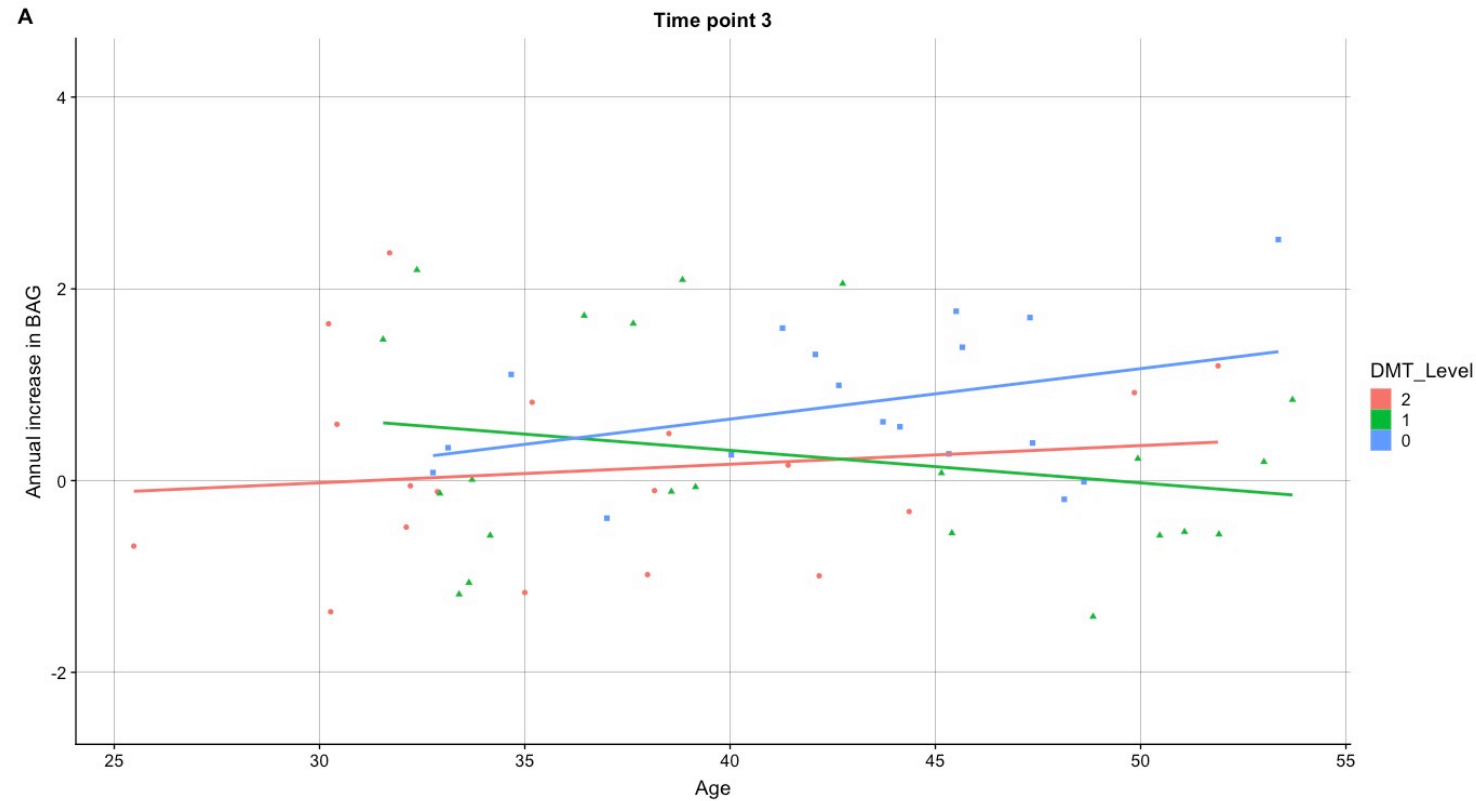
Sammenheng mellom EDSS og hjernealder



Ref.: Kaufmann T, et al. (2018) Genetics of brain age suggest an overlap with common brain disorders. bioRxiv. doi:10.1101/303164

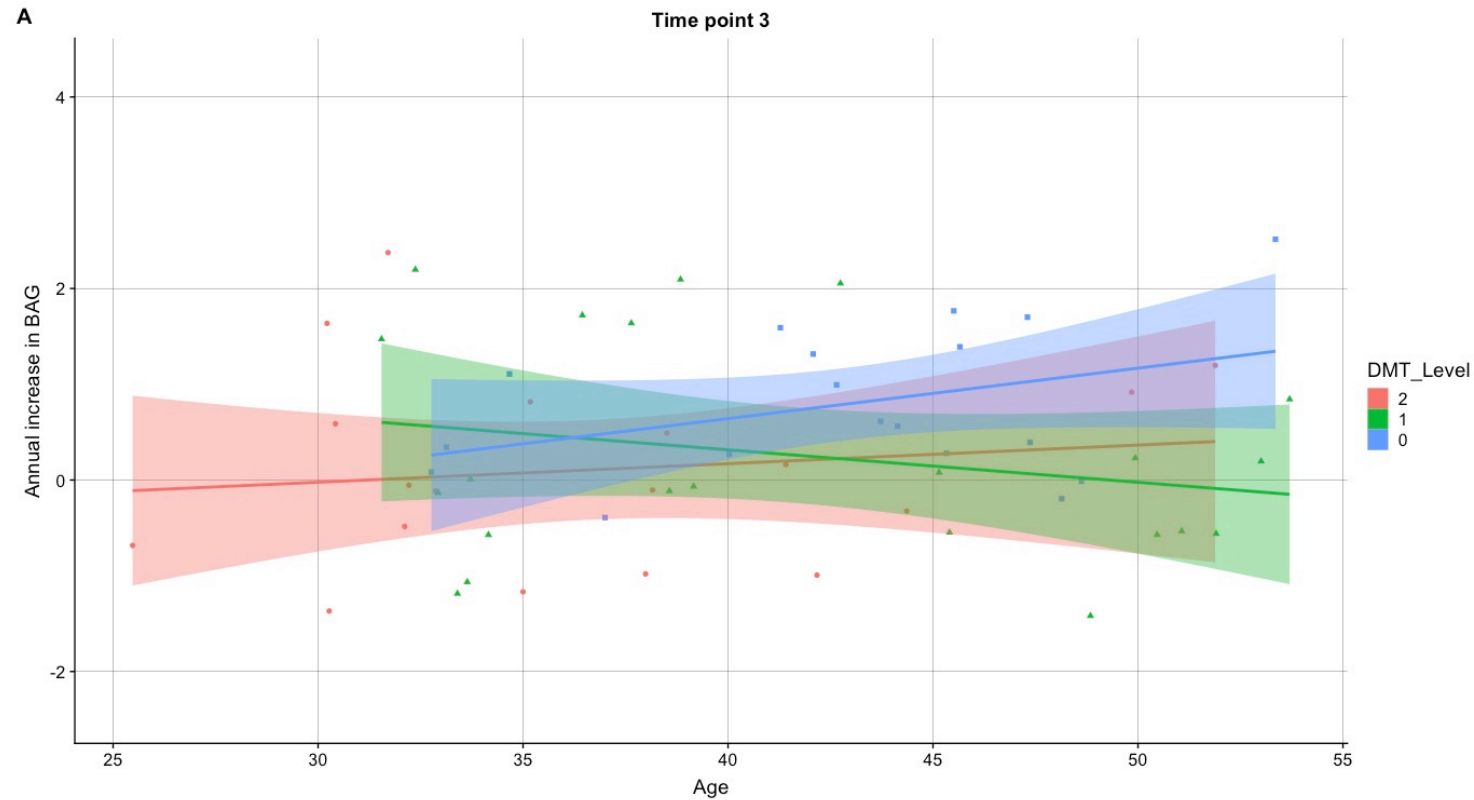
Sammenheng mellom hjernealdring og behandling

- Ingen signifikant effekt av behandling på hjernealdring
 - Testet med lineære mixed effekt modeller ($p=0.09$)



Sammenheng mellom hjernealdring og behandling

- Ingen signifikant effekt av behandling på hjernealdring
 - Testet med lineære mixed effekt modeller ($p=0.09$)



Estimering av hjernealder ved MS

- Pasienter med MS har **høyere hjernealder enn friske** kontrollpersoner på gruppenivå
- Pasienter med MS har **økt hjernealdring** sammenliknet med kronologisk aldring på gruppenivå
- Estimering av hjernealder kan bidra til **bedre persontilpasset behandling** av MS

Allerede tilgjengelig før publikasjon på bioRxiv



[HOME](#) | [ABOUT](#) | [SUBMIT](#) | [ALERTS / RSS](#) | [CHANNELS](#)



[Advanced Search](#)

New Results

Cross-sectional and longitudinal brain scans reveal accelerated brain aging in multiple sclerosis

 Einar August Hogestol, Tobias Kaufmann, Gro Owren Nygaard, Mona Kristiansen Beyer, Piotr Sowa, Jan Egil Nordvik, Knut Kolskaar, Genevieve Richard, Ole Andreas Andreassen, Hanne Flinstad Harbo, Lars Tjelta Westlye

doi: <https://doi.org/10.1101/440412>

 [Previous](#)

Posted October 10, 2018.

 [Download PDF](#)

 [Email](#)

 [Supplementary material](#)

 [Share](#)

 [Citation Tools](#)

Hjernealdring – eksempler på anvendelse

Dersom man kunne benyttet seg av hjernealder-estimering i oppfølgingen



Tidspunkt 1
Alder 37
Hjernealder 39

Tidspunkt 2
Alder 38
Hjernelader 44
Hypotetisk: 41

Tidspunkt 3
Alder 42
Hjernealder 57
Hypotetisk: 37



Tidspunkt 1
Alder 40
Hjernealder 36

Tidspunkt 2
Alder 42
Hjernealder 38

Tidspunkt 3
Alder 45
Hjernealder 34



Bilder fra: 123RF

Hjernealdring - verktøy for bedre MS behandling



Bilde med tillatelse fra: Lancaster University.

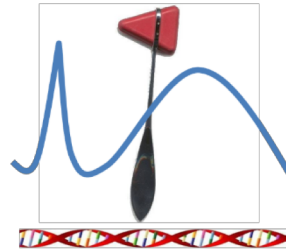
Videre planer

- Nåværende prosjekt
 - ***Endringer i hvilemodus funksjonell MR undersøkelse over tid*** i den longitudinelle MS kohorten i Oslo
- Neste prosjekt
 - ***Hjernealdring og kognisjon*** i den longitudinelle MS kohorten i Oslo
- Fremtidsplaner
 - ***Hjernealdring*** i en stor ***multisenter*** MS kohort (over tid)

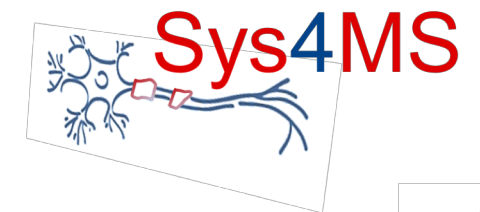
Samarbeidspartnere

- MS Forskningsgruppen ved UiO / OUS
 - **Hanne F. Harbo**
 - **Gro O. Nygaard**
- NORMENT
 - **Lars T. Westlye**
 - Tobias Kaufmann
 - Ole A. Andreassen
 - Knut Kolskår
 - Geneviève Richard
 - Dag Alnæs
- Kjernefasiliteten for translasjonell MRI Neuroimaging
 - Mona K. Beyer
 - Frode Tuvnes
- Sys4MS: ERACoSysMed Prosjekt P.I Pablo Villoslada

Neuroscience Research Unit



Oslo University Hospital & University of Oslo



Facebook: «Multippel Sklerose Forskningsgruppen Oslo»



Takk for oppmerksomheten!

