

Differentiaaldiagnose van witte stofafwijkingen bij volwassenen: een systematische op MRI gebaseerde benadering. 'ABC van witte stofafwijkingen'

Differential diagnosis of white matter abnormalities in adults: a systematic approach based on MRI. 'The ABC's of white matter abnormalities'

I.W.M. van Uden, A.G.W. van Norden, F.J.A. Meijer, E.J. van Dijk, F-E de Leeuw

Samenvatting

Witte stofafwijkingen worden gezien op magnetic resonance imaging (MRI) in verschillende stadia van diagnostische processen, als een toevalsbevinding of als een nevenbevinding in screeningsprogramma's. MR-beeldvorming is zeer sensitief voor veranderingen in de cerebrale witte stof, maar niet erg specifiek voor de onderliggende ziekte. De differentiaaldiagnose van ziektebeelden met witte stofafwijkingen in de radiologische presentatie bij volwassenen telt vele verschillende ziektebeelden. Hoewel een goede neurologische anamnese en onderzoek vaak al leiden tot een beperkte differentiaaldiagnose is het niet in alle gevallen zo dat de differentiaaldiagnose substantieel wordt ingeperkt door de aanvullende MRI-scan. Deze differentiaaldiagnose kan wel substantieel versmald worden door een gestructureerde en gestandaardiseerde radiologische aanpak. De hierna resterende ziektebeelden kunnen dan verder worden gedifferentieerd door gericht aanvullend onderzoek en klinische kenmerken. De meeste leerboeken beschrijven witte stofafwijkingen en hun patronen gebaseerd op een bekende ziekte, dus op de tegenovergestelde manier van klinisch redeneren. Wij stellen een 'ABC' van witte stofafwijkingen voor. Een benadering van witte stofafwijkingen op basis van de Afwijkingen, de betrokken Breinregio's en bijkomende aanwijzingen, 'Clues' (zowel radiologisch als klinisch) die resulteren in een gerichte differentiaaldiagnose. Deze kan vervolgens verder worden uitgewerkt door beperkt aanvullend onderzoek.

(Tijdschr Neurol en Neurochir 2012;113:148-67)

Auteurs: mw. drs. I.W.M. van Uden, neuroloog in opleiding, mw. dr. A.G.W. van Norden, neuroloog, dhr. dr. E.J. van Dijk, neuroloog, dhr. dr. F-E. de Leeuw, neuroloog, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience, Universitair Medisch Centrum St Radboud, dhr. dr. F.J.A. Meijer, radioloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. F-E. de Leeuw, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel: +31 (0)24 36 13 396, fax: +31 (0)24 35 41 122, e-mail: H.deLeeuw@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dhr. dr. F-E. de Leeuw en dhr. E.J. van Dijk hebben persoonlijke fellowships ontvangen van respectievelijk Dutch Brain Foundation (H04-12; F2009(1)-16) en Clinical fellowship Netherlands Organisation Scientific Research (40-00703-97-07 197), Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek.

Trefwoorden: confluërend, differentiaal diagnose, incidentele witte stofafwijkingen, (multi)focaal, MRI.

Keywords: confluent, differential diagnosis, incidental white matter lesions; (multi)focal, MRI.

Ontvangen 16 september 2011, geaccepteerd 27 maart 2012.

Summary

White matter lesions on magnetic resonance imaging (MRI) are either seen in different stages of diagnostic processes, or as coincidental findings, for example during screening programs. MRI is very sensitive to changes in the cerebral white matter, but not very specific to the underlying disease. The differential diagnosis of disorders that share white matter lesions on neuro-imaging in adult patients lists hundreds of different disorders. Consequently MR-imaging solely will almost never result in the diagnosis of a patient with white matter lesions. However, a structured and standardized approach may substantially limit the differential diagnosis; that can usually be further reduced with targeted additional investigations. Most textbooks describe white matter lesions and their patterns based on a known disease, which may not always be practical in clinical practice when one has to diagnose a patient with an unknown disease with the aid of neuro-imaging. We therefore propose an **'ABC'** of white matter lesions. We provide an approach on the basis of the **A**ppearance of the white matter lesions, the **B**rain regions involved and **C**oncomitant factors (both radiological and clinical) that results in a limited differential diagnosis which can be further worked out with additional investigations.

Inleiding

Witte stofafwijkingen (WSA) worden gezien op magnetic resonance imaging (MRI) in verschillende stadia van diagnostische processen en steeds vaker ook als toevallsbevinding tijdens screening programma's. De differentiaaldiagnose van deze WSA omvat veel verschillende ziektebeelden. Deze hebben met elkaar gemeen dat ze leiden tot veranderingen in myelinisatie, en daarmee tot secundaire axonale schade, terwijl hun onderliggende etiologie sterk varieert. De 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR)-MRI-sequentie is sensitief in het detecteren van pathologische veranderingen in de witte stof, maar niet erg specifiek voor de oorzaak. De specificiteit kan vergroot worden door met een gestructureerde beoordeling verschillende karakteristieken van deze afwijkingen te combineren.

Dit kan ook voordelig zijn in het diagnosticeren van 'incidentele' WSA, die vaker worden gezien door toenemend gebruik van cerebrale MR-beeldvorming. De meeste literatuur beschrijft WSA als deel van een bekende ziekte, dit is echter de omgekeerde richting van een diagnostisch proces die start met WSA en eindigt met een nog onbekende diagnose.

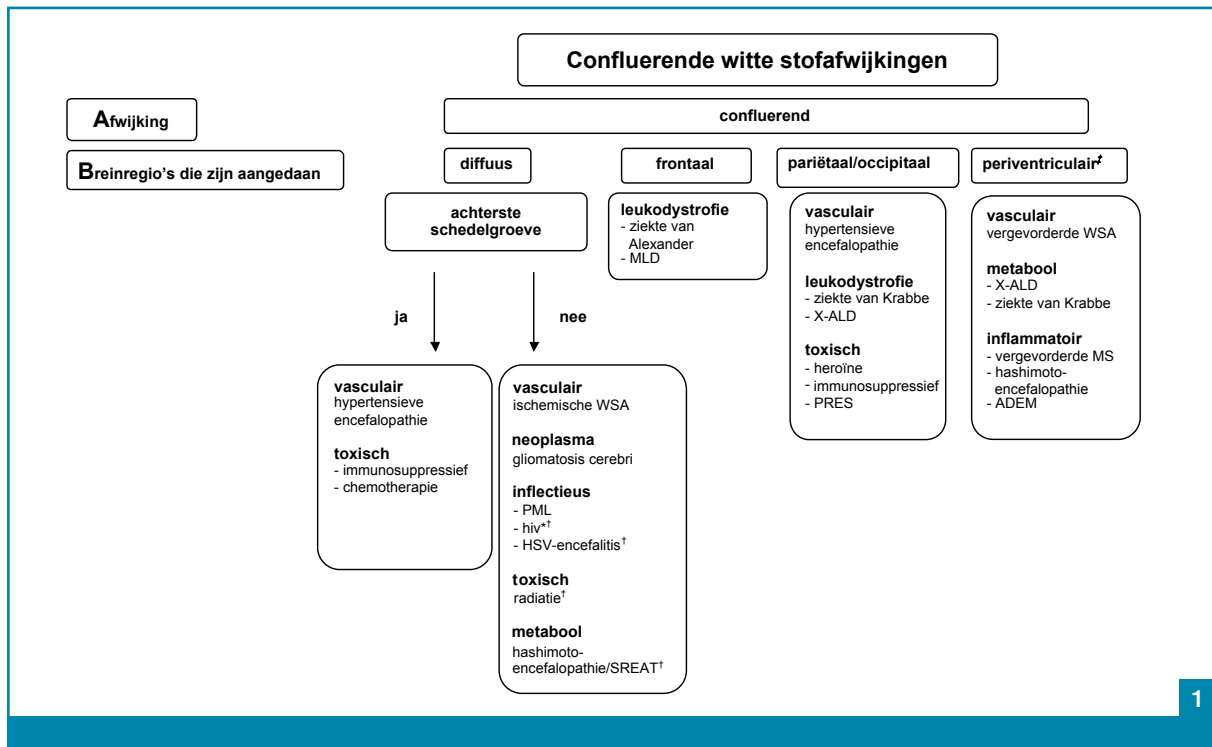
Hier presenteren we een op de literatuur gebaseerde aanpak in het benaderen van cerebrale WSA. Deze is gebaseerd op de Afwijkingen zelf (vorm en vóórkomen van de WSA), de betrokken Breinregio's en bijkomende aanwijzingen, 'Clues', (van zowel beeldvorming als klinische voorgeschiedenis).

In de Afwijking kunnen worden onderscheiden: confluërend (zie *Figuur 1*), focaal (zie *Figuur 2*) of multifocaal (zie *Figuur 3*). Een afwijking wordt 'confluërend' genoemd wanneer afwijkingen van de ventrikel naar de grijze stof uitstrekken, met of zonder het gespaard blijven van de U-vezels.

Om de differentiaaldiagnose van WSA verder te versmallen is er een tweede discriminator noodzakelijk, de **B**reinregio die overwegend is aangedaan.

De derde stap in het 'ABC' zijn de bijkomende Clues; deze kunnen worden verdeeld in bijkomende MRI-bevindingen, maar omvatten eveneens klinische karakteristieken. Alle ziektebeelden met WSA die in dit artikel worden besproken, waaronder enkele zeldzame diagnoses, zijn volgens dit systeem van uiterlijke verschijning, meest aangedane hersengebied en bijkomende factoren beschreven in *Tabel 1, pagina 165*. Tenslotte worden de WSA in *Figuur 17 op pagina 163* onderverdeeld naar de leeftijdscategorie waarin zij het meeste voorkomen.

Een goede neurologische anamnese en onderzoek leiden vaak tot een beperkte differentiaaldiagnose; het is echter niet in alle gevallen zo dat de differentiaaldiagnose substantieel wordt ingeperkt door de aanvullende MRI-scan. Dit artikel, dat ingaat op het op MRI gebaseerde 'ABC' van WSA, zal de differentiaaldiagnose substantieel inkorten, maar vrijwel nooit tot een enkele overblijvende ziekte. De aanpak is praktisch weergegeven in de *Figuren 1 tot en met 3* en in *Tabel 1*. Met deze figuren, als eerste stap, kan



Figuur 1. De ABC-aanpak van confluerende witte stofafwijkingen†: Op dit punt kunnen de resterende ziektebeelden normaliter gedifferentieerd worden met behulp van medische voorgeschiedenis of enkelvoudig aanvullend onderzoek. ‡ Een vasculaire oorzaak van WSA is meer waarschijnlijk wanneer deze samengaat met andere vasculaire afwijkingen waaronder (lacunaire) infarcten en/of leeftijd > 60 jaar en/of aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte of risicofactoren in de medische voorgeschiedenis, zonder een andere verklaring gedurende het aanvullend onderzoek. ADEM=acute gedissemineerde encefalomyelitis, hiv=humana immunodeficiëntievirus, HSV-encefalitis=herpes simplex virus-encefalitis, MLD=maag-, lever-, darmaandoeningen, MS=multipele sclerose, PML=progressieve multifocale leukoencefalopathie, PRES=posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, SREAT='steroid-responsive encefalopathy associated with autoimmune thyroiditis', WSA=witte stofafwijkingen, X-ALD=X-gebonden adrenoleukodystrofie.

de differentiaaldiagnose in zoverre worden versmald dat verdere differentiatie kan worden uitgewerkt met klinische patiëntkarakteristieken, ziektegeschiedenis, en beperkt aanvullend (laboratorium)onderzoek die aanvullend in de tekst worden beschreven. De tekst is als handboek geschreven. Hierin worden kort de veel voorkomende ziektebeelden besproken in de differentiaaldiagnose van WSA, of diegenen met een specifiek MRI-patroon van WSA.

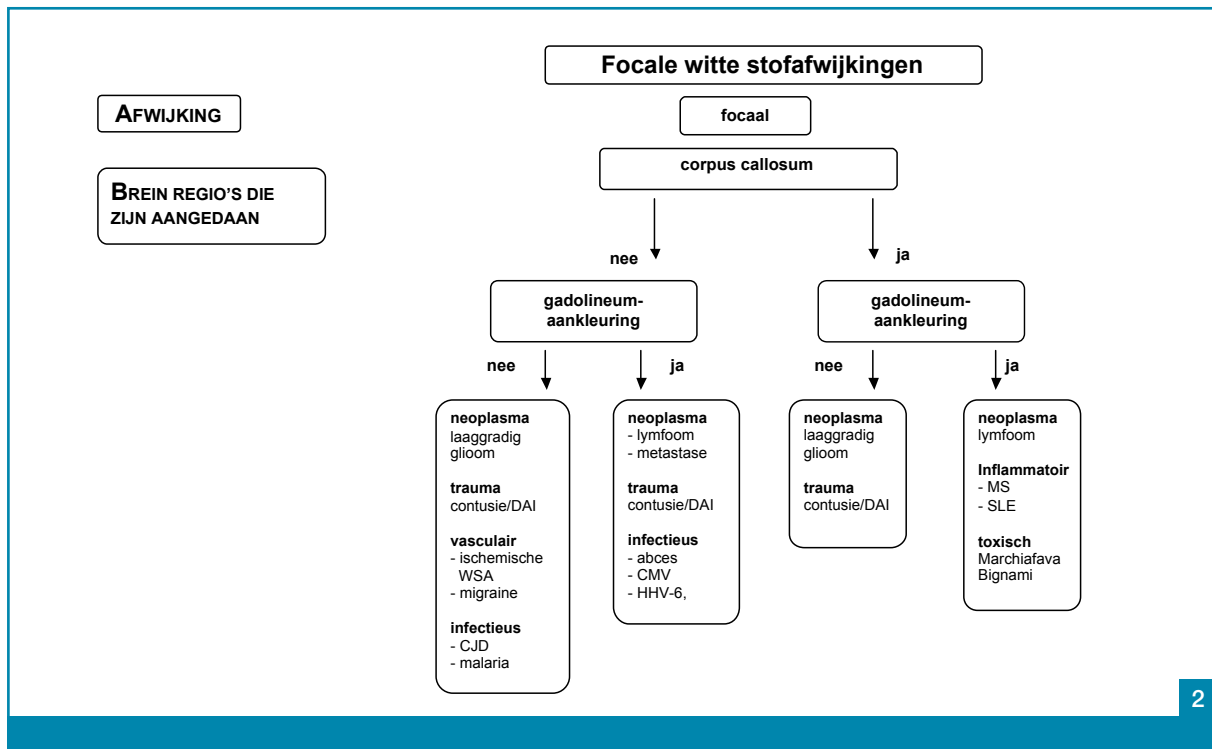
Hypoxische ischemische vasculopathieën en vasculitis ('vasculaire' WSA)

Ischemische witte stofafwijkingen

De verschijning van ischemische WSA varieert van een of enkele kleine focale afwijkingen tot grote multifocale laesies die uiteindelijk confluëren. Voorkeursplaatsen zijn de periventriculaire en lobaire

witte stof, het betreffen de eindzones van medullaire en perforerende arteriën of de diepe waterscheidingsgebieden. Meestal worden het corpus callosum, het cerebellum, de U-vezels (behalve de vertex, capsula externa en gebied van de insula) en de temporaalkwabben gespaard (zie *Figuur 4*). De aanwezigheid van andere vasculaire afwijkingen waaronder met name lacunaire infarcten en microbloedingen vergroten de waarschijnlijkheid dat de WSA een ischemische etiologie hebben, evenals de aanwezigheid van een voorgeschiedenis van (cerebro)vasculaire ziekte en/of andere vasculaire risicofactoren. Substantiële asymmetrische ischemische WSA kunnen veroorzaakt worden door een ipsilaterale aandoening van de a. carotis interna.¹

Contrastaankleuring, diffusierestrictie op diffusiegewogen opnamen (DWI) en myelumbetrokkenheid worden gewoonlijk niet gezien bij ischemische



Figuur 2. De ABC-aanpak van focale witte stofafwijkingen.

CJD=ziekte van Creutzfeldt-Jakob, CMV=cytomegalovirus, DAI=diffuse axonale schade ('diffuse axonal injury'), HHV-6=huumaan herpesvirus-6, MS=multipele sclerose, SLE=systemische lupus erythematoses, WSA=witte stofafwijkingen.

WSA.² Dit helpt in de differentiatie van WSA die gezien worden bij inflammatoire ziekten zoals multipale sclerose (MS). De prevalentie van deze ischemische WSA varieert in studies van 5-10% in personen tussen 20-40 jaar, tot 95% in de oudere populatie.³ Ischemische WSA zijn aanvankelijk vaak asymptomatisch; wanneer ze echter toenemen in ernst zijn ze geassocieerd met cognitieve en motorische uitvalsverschijnselen en in de meest extreme vorm met dementie.⁴

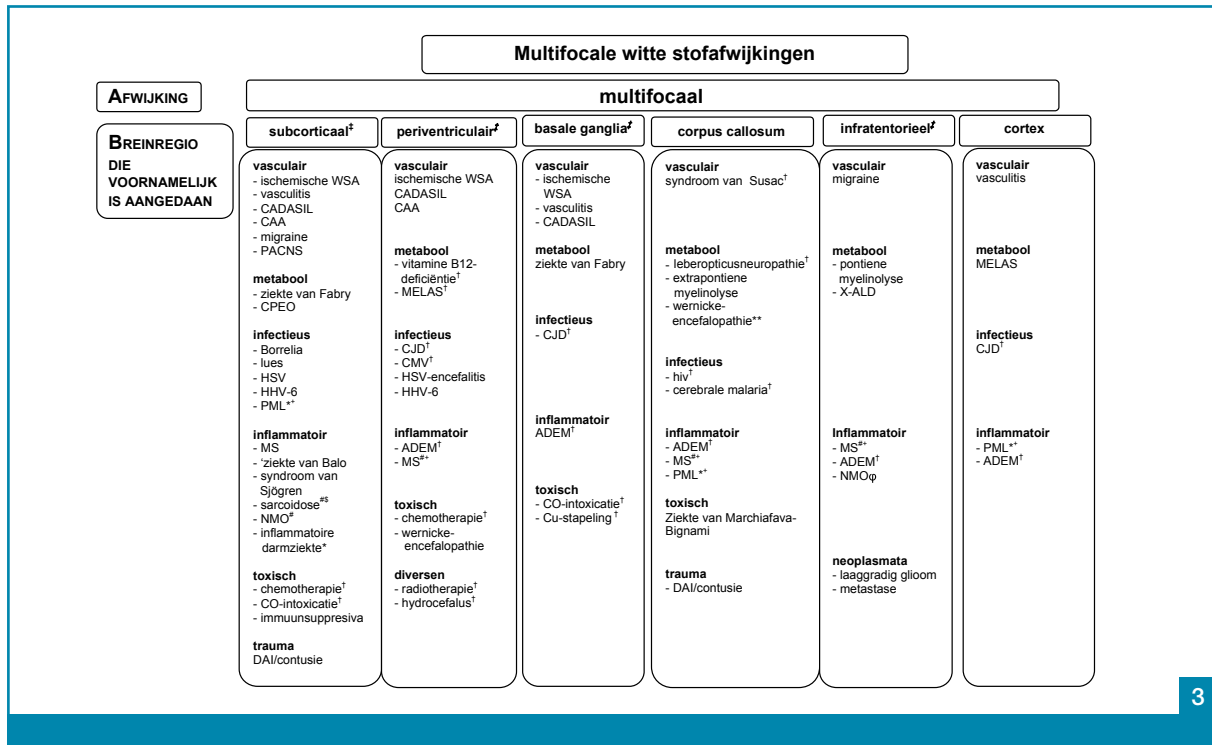
Cerebrale amyloïde angiopathie (CAA)

WSA in CAA zijn multifocaal en symmetrisch verdeeld. Ze zijn gelokaliseerd in de diepe en periventriculaire witte stof, de U-vezels blijven gespaard.⁵ Uitzonderingen worden gezien in episodes van snel cognitief verval, waar WSA voorkomen die juist de U-vezels niet sparen.⁶ Daarnaast kan er sprake zijn van oedeem met ruimte-innemende werking.⁷ WSA in CAA zijn moeilijk te onderscheiden van ischemische WSA.⁸ Er is een associatie tussen CAA en cerebrale microbloedingen die voornamelijk gelokaliseerd zijn in de corticale en subcorticale gebieden.⁹ CAA is een belangrijke oorzaak van intracerebrale lobaire bloedingen.¹⁰ De frequentie

van CAA neemt toe met de leeftijd, met een prevalentie van 50% bij ouderen boven de negentig. Erfelijke hersenbloeding met amyloïdose ('hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis', HCHWA) is een zeldzame vorm van CAA, waar ook een specifiek in Nederland voorkomende variant van is.¹¹

Migraine

Multifocale WSA worden frequent gezien bij migraine. Deze WSA hebben een voorkeurslocatie in de subcorticale witte stof, infratentorieel, cerebellair en in de hersenstam (meestal pontien), dit laatste in tegenstelling tot ischemische WSA (zie *Figuur 5*).¹² Een typisch bijkomend klinisch beeld conform de International Headache Society-criteria (www.ihs-classification.org) is behulpzaam in de verdere diagnostische uitwerking. Vrouwen met migraine met aura en een hoge aanvalsfrequentie hebben het hoogste risico op WSA en waarschijnlijk ook op klinisch manifeste infarcten. In het Westen bedraagt de prevalentie 6-8% bij mannen en 15-18% bij vrouwen.¹³ WSA komen tweemaal zoveel voor bij patiënten met migraine vóór 50-jarige leeftijd dan in de gewone populatie.¹⁴



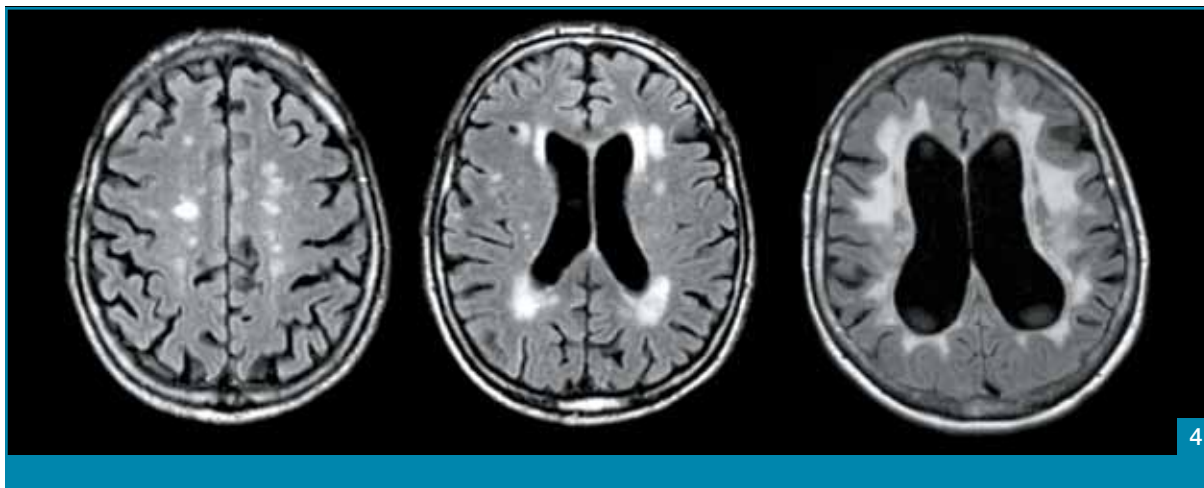
Figuur 3. De ABC-aanpak van multifocale witte stofafwijkingen.

†: Op dit punt in de flowchart kunnen de overblijvende ziektebeelden normaliter gedifferentieerd worden met behulp van de medische voorgeschiedenis of enkelvoudig aanvullend onderzoek. ‡ Een vasculaire oorzaak van WSA is meer waarschijnlijk wanneer deze samengaat met andere vasculaire afwijkingen waaronder (lacunaire) infarcten en/of leeftijd >60 jaar en/of aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte of risicofactoren in de medische voorgeschiedenis, zonder een andere verklaring gedurende aanvullend onderzoek. §: geen betrokken arterieel stroomgebied. #: gadoliniumaankleuring. *: geen gadoliniumaankleuring. §: betrokkenheid hersenzenuwen. +: betrokkenheid U-vezels. ** oogbewegingsstoornissen.

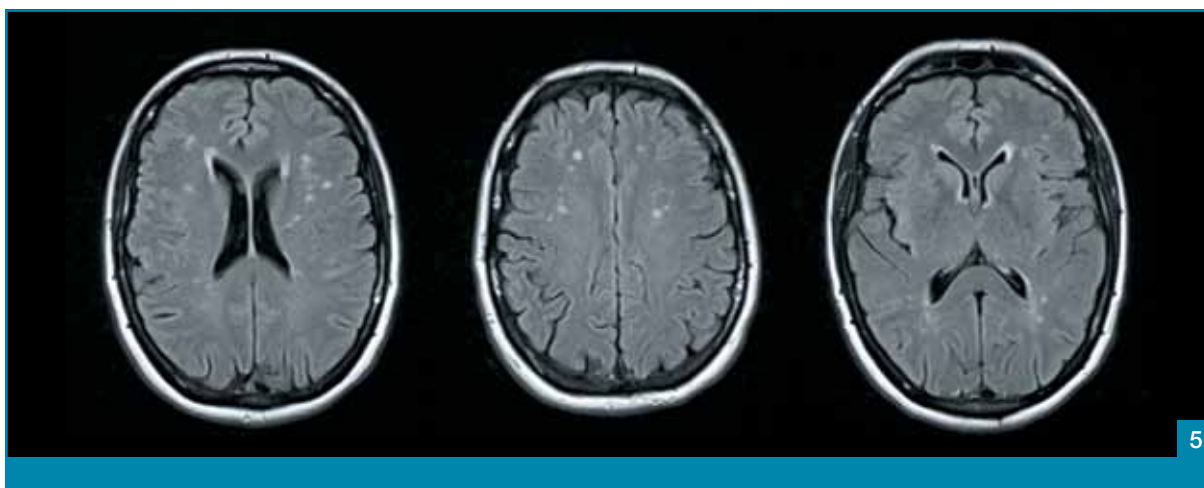
ADEM= acute gedissemineerde encefalomyelitis, CAA=cerebrale amyloïde angiopathie, CADASIL=cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie, CJD=ziekte van Creutzfeldt-Jakob, CMV=cytomegalovirus, CPEO=chronische progressieve externe oftalmoplegie, CO=koolmonoxide, DAI=diffuse axonale schade ('diffuse axonal injury'), HHV-6=huumaanherpesvirus-6, hiv=huumaanimmunodeficiëntievirus, HSV-encefalitis=herpes simplex-virus-encefalitis, MELAS=mitochondriële encefalopathie met lactaatacidose en stroke-like-episoden, MS=multipele sclerose, NMO=neuromyelitis optica, PACNS=primaire angiitis van het centraal zenuwstelsel, PML=progressieve multifocale leukoencefalopathie, WSA=witte stofafwijkingen, X-ALD= X-gebonden adrenoleukodystrofie.

Cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CADASIL) WSA zijn per definitie een onderdeel van de diagnose CADASIL. De eerste WSA zijn focaal en deze worden later confluërend, meer symmetrisch en vergezeld door bijkomende MRI-afwijkingen. De MRI-veranderingen ontstaan bij een gemiddelde leeftijd van 30 jaar, nemen toe met de leeftijd, en zijn aanwezig in alle gemuteerde *NOTCH3*-gedragers boven de 35 jaar.^{15,16} In het begin zijn de afwijkingen met name periventriculair en in het centrum semiovale gelokaliseerd, later komen de WSA, op voor CADASIL vrij specifieke, locaties voor in de capsula externa en

het anterieure deel van de temporaalkwabben (zeer suggestief voor CADASIL).^{17,18} De basale ganglia en thalamus kunnen ook zijn aangedaan, en sporadisch ook de hersenstam (zie *Figuur 6*).¹⁹ Bijkomende MRI-bevindingen omvatten subcorticale infarcten en gedilateerde perivasculaire ruimtes, met name in de basale ganglia en cerebrale microbloedingen op T2-gewogen gradiënt-echo-opnamen bij 25-69% van de patiënten.^{20,21} Klinisch wordt CADASIL gekarakteriseerd door migraine met (atypisch) aura, subcorticale ischemische symptomen, stemmingsstoornissen, cognitieve functiestoornis, uiteindelijk resulterend in (vasculaire) dementie.²² Het sluitstuk van de diagnostiek is het



Figuur 4. Witte stofafwijkingen en lacunaire infarcten bij een patiënt met ischemische witte stofafwijkingen. FLAIR-gewogen beelden. De linker afbeelding toont multifocale subcorticale witte stofafwijkingen, die in de middelste afbeelding groter zijn. Rechts in de frontaalkwab is een lacunair infarct zichtbaar, wat een aanwijzing is voor een vasculaire oorzaak. In de rechter afbeelding zijn de witte stofafwijkingen confluërend, met het kenmerkende sparen van de U-vezel en het corpus callosum. Dit is behulpzaam in de differentiatie tussen inflammatoire en infectieuze oorzaken (multipel sclerose, acute gedissimuleerde encefalomyelitis, hiv en metabole oorzaken (Marchiafava-Bignami)).



Figuur 5. Witte stofafwijkingen bij een patiënt met migraine zonder aura. Alle afbeeldingen laten multifocale witte stofafwijkingen zien in subcorticale gebieden, sommige in het achterste deel van de witte stof. In combinatie met het klinisch beeld passen deze witte stofafwijkingen bij migraine.

aantonen van de DNA-mutatie. De prevalentie is ongeveer 2/100.000 personen.²³

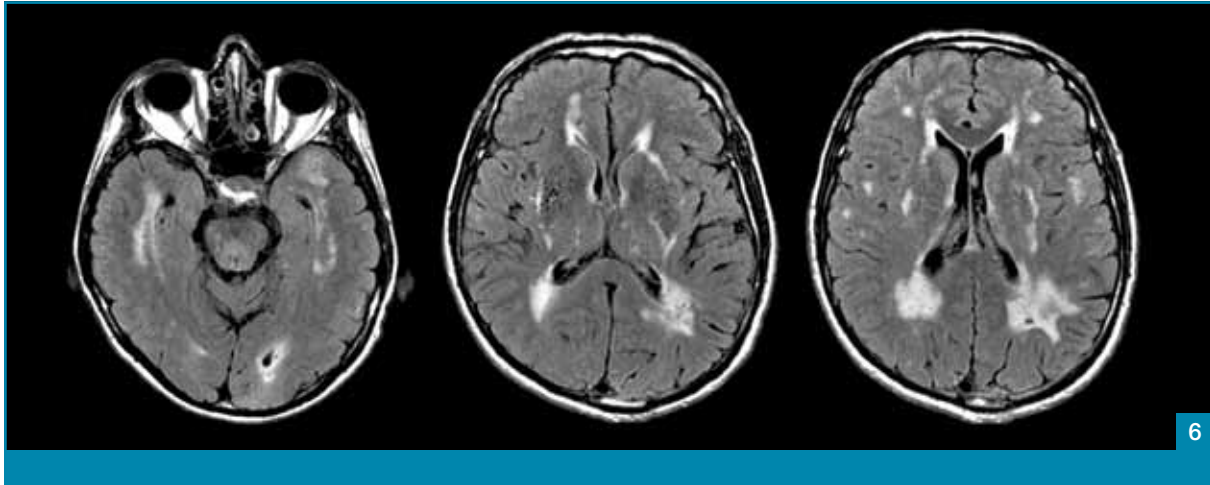
Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

De WSA bij PRES zijn multifocaal tot confluërend in een symmetrische vorm. Ze zijn diffuus gelokaliseerd in de subcorticale witte stof. De pariëtale en occipitale kwabben zijn beiden evenveel aangedaan, maar de afwijkingen kunnen zich ook voordoen in de frontale en temporale kwabben, cerebellum,

basale ganglia en de hersenstam (zie *Figuur 7*).²⁴

PRES ten gevolge van een hypertensieve crisis laat, als onderscheid in de hierboven benoemde 'ischemische WSA' overwegend vasogeen oedeem zien op de DWI (geen diffusier restrictie), waar PRES ten gevolge van medicatie of toxinen met name cytotoxisch oedeem laat zien.²⁵

PRES wordt klinisch gekarakteriseerd door hoofdpijn, visusproblemen, insulden, verwardheid en encefalopathie.



Figuur 6. Witte stofafwijkingen (WSA) en lacunaire infarcten bij een patiënt met cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CADASIL). De linker en de middelste afbeelding laten de typische WSA zien, in het voorste deel van de temporaalpool en de capsula externa bij een patiënt met CADASIL. De rechter afbeelding laat confluërende witte stofafwijkingen zien die zich uitbreiden van periventriculair naar de subcorticale gebieden, met sparing van de U-vezels.

Cerebrale vasculitis

WSA in cerebrale vasculitis zijn meestal multifocaal, gelokaliseerd in meerdere arteriële stroomgebieden. Wat deze WSA kan onderscheiden van de hier eerder genoemde WSA is dat de afwijkingen zich niet beperken tot de witte stof, maar ook vaak de grijze stof (cortex) omvatten. Contrastaankeuring van de vaatwand wordt gezien bij eenderde van de patiënten, met name in de eerste weken na de klinische uiting. Aanvullende T2-gewogen gradiënt-echo-opnamen of 'susceptibility weighted imaging' (SWI) kan microbloedingen aan het licht brengen.

Hoewel cerebrale vasculitis kan voorkomen op alle leeftijden, is de prevalentie hoger bij jong volwassenen en kinderen dan in de oudere populatie, in tegenstelling tot ischemische WSA. Meestal is vasculitis secundair aan een systemische ziekte. Vasculitis kan worden onderverdeeld naar de grootte van de aangedane vaten; kleine (primaire angiitis van het centraal zenuwstelsel (PACNS), Wegenergranulomatose, Churg-Straussyndroom, ziekte van Behçet), middelgrote (polyarthritis nodosa, systemische lupus erythematosus, ziekte van Kawasaki) en grote vaten (arteriitis temporalis en Takayasu-arteriitis) vasculitis.^{26,27}

Classificatie in de grootte van de aangedane vaten (klein, middelgroot, groot), is een belangrijke stap in het versmallen van de differentiaaldiagnose. De oorzaak van cerebrale vasculitis moet worden vastgesteld door andere technieken dan MRI, waaron-

der bloedonderzoek, liquoronderzoek en biopsie, aangezien classificatie van de aangedane vaten een belangrijke stap is in het uitwerken van de differentiaaldiagnose.^{28,29}

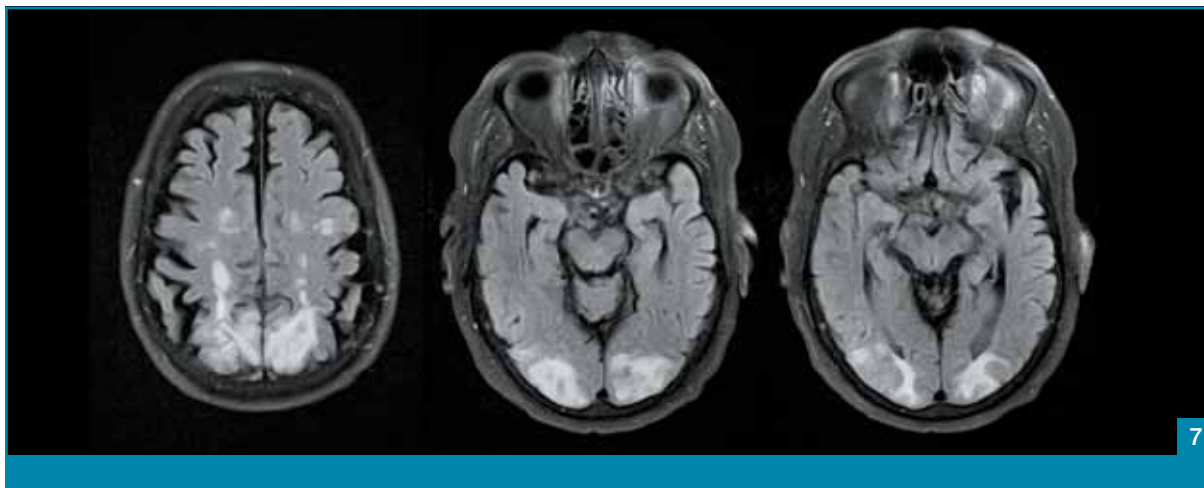
Syndroom van Susac

WSA komen multifocaal en met name supratentorieel voor met typische multipiele grote afwijkingen in de centrale vezels van het corpus callosum. In tegenstelling tot MS, is betrokkenheid van de diepe grijze structuren (basale ganglia en thalamus) een andere typische bevinding bij het syndroom van Susac.³⁰ Bijkomende aankeuring in het acute stadium wordt gezien bij 70% van de patiënten, naast leptomeningeale aankeuring. De typische klinische trias van acute of subacute encefalopathie, sensorineuraal gehoorverlies en occlusie van takjes van de aa. retinales, kunnen helpen in de differentiatie met andere ziektebeelden die met name het corpus callosum aantasten.³¹ Het syndroom komt hoofdzakelijk tussen 20-40 jaar voor en driemaal zoveel bij vrouwen als bij mannen. De incidentie is onbekend.³²

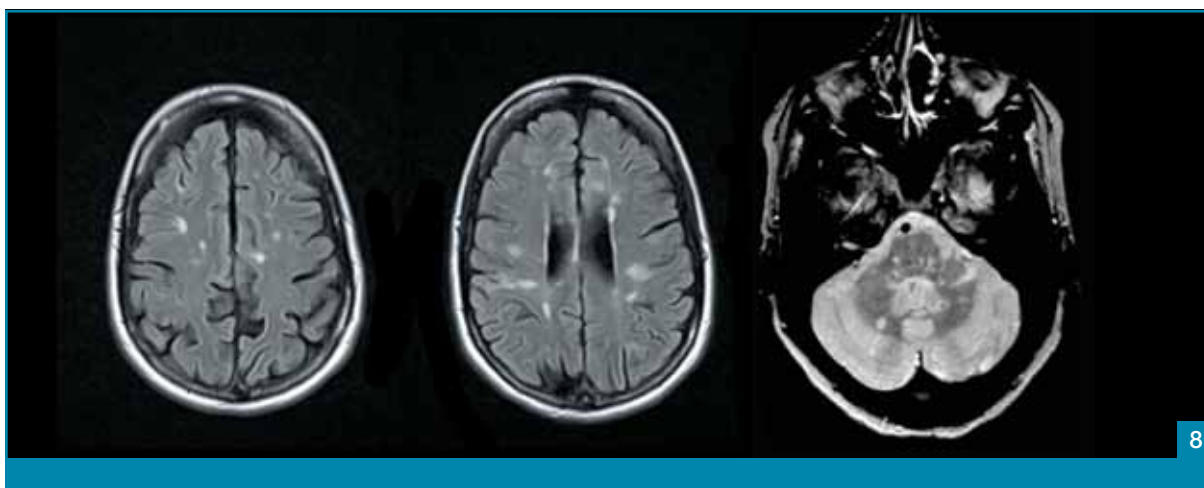
Inflammatoire / demyeliniserende witte stofafwijkingen

Multipiele Sclerose

WSA in MS komen multifocaal voor en zijn ovaalvormige afwijkingen, loodrecht op de ventrikel, op



Figuur 7. Witte (en grijze) stofafwijkingen bij een patiënt met een hypertensieve encefalopathie (deel van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroomspectrum). Op de linker afbeelding zijn er multifocale subcorticale witte stofafwijkingen, met name in de posterieure circulatie, zich uitbreidend tot de U-vezels (dit is het beste te zien in de rechter afbeelding) met daarbij betrokkenheid van de cortex (linker en middelste afbeelding), wat differentieert met witte stofafwijkingen van andere vasculaire origine.



Figuur 8. Witte stofafwijkingen bij een patiënt met multipele sclerose (MS). De linker afbeelding laat multifocale, kleine witte stofafwijkingen in de subcorticale witte stof zien, die zich uitbreiden naar juxtacorticaal. De middelste afbeelding toont typische ovale witte stofafwijkingen, peripendiculaair aan de ventrikel, die vaak gezien worden bij MS. De rechter afbeelding toont infratentoriële afwijkingen. Met name de ovale vorm, infratentorieel voorkomen en de multifocale verschijning in het periventriculaire gebied kan differentiëren met vasculaire witte stofafwijkingen.

FLAIR- en T2-gewogen opnamen. Ze komen voor bij de achterhoornen van de laterale ventrikels en in het corpus callosum (Dawson's fingers).^{33,34} Infratentoriële afwijkingen zijn karakteristiek voor MS; ze zijn typisch gelokaliseerd aan het oppervlak van de pons, de basis van de vierde ventrikel en in de intra-axiale tractus trigeminus. Infratentoriële afwijkingen zijn daarentegen bij ischemische WSA veel minder frequent; als ze al aanwezig zijn bevinden ze zich

meestal centraal in de pons (zie *Figuur 8*).

De WSA kleuren in de acute fase (<4 weken) aan met gadolinium. T2-gewogen opnamen kunnen ook bilateraal hypo-intense thalami en putamina laten zien die karakteristiek zijn voor langer bestaande ziekte.³⁵ In zeldzame gevallen kunnen WSA bij MS lijken op die van een tumor (tumefactieve laesies).³⁶

Klinisch komen bij patiënten meerdere episodes van

subacut visusverlies (neuritis optica) of focale neurologische uitval voor die vaak gedeeltelijk passagère zijn en algemene verschijnselen zoals overmatige vermoeidheid. Aanvullend onderzoek bestaande uit MRI-myelogram en liquoranalyse kunnen de diagnose verder bevestigen. De incidentie van MS in Nederland is 0,5 per 1.000 mannen en 1,2 per 1.000 vrouwen per jaar.

Neuromyelitis optica (NMO of Devic-syndroom)

WSA zien eruit als niet-specifieke T2-hyperintensiteiten, meestal niet gelokaliseerd in het corpus callosum. De meeste patiënten met NMO hebben een normale MRI van de hersenen met aankleuring van de nervus opticus.³⁷

In het myelogram is er een typisch verticale uitbreiding van op T2-gewogen MRI zichtbare afwijkingen (over drie of meer vertebrale segmenten), en is er meestal uitgebreide longitudinale zwelling en T1-hypo-intensiteit in de acute en chronische stadia.³⁸ Neuropathologisch kunnen anti-aquaporine-4 (AQP4)-antistoffen in het bloed NMO van MS onderscheiden.³⁹ NMO is erg zeldzaam, de incidentie is ongeveer 2/100.000.

Acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM)

ADEM is een immuungemedieerde demyeliniserende ziekte, vaak voorafgegaan door een infectie of vaccinatie.⁴⁰ WSA komen meestal multifocaal voor, soms confluërend, en zijn meestal symmetrisch verdeeld, met slecht afgrensbare afwijkingen (zie *Figuur 9*). Ze zijn gelokaliseerd in de subcorticale, supra- en infratentoriële- en diepe witte stof. Hersenstam, cerebellum, basale ganglia en thalamus zijn vaak betrokken.⁴¹ WSA bij ADEM kleuren licht homogeen aan. Klinisch presenteren patiënten zich met niet-specifieke symptomen, waaronder hoofdpijn, braken, verlaagd bewustzijn, koorts en lethargie. De geschatte incidentie is 0,8/100.000 per jaar.

Syndroom van Sjögren

Het syndroom van Sjögren is een auto-immuunziekte primair of secundair aan andere bindweefselziekten. WSA komen multifocaal voor en zijn gelokaliseerd in de subcorticale en periventriculaire witte stof, ze confluëren met grijze stofafwijkingen. In tegenstelling tot MS zijn er bij het syndroom van Sjögren geen infratentoriële afwijkingen of afwijkingen in het corpus callosum. Ook worden er geen

oligoclonale banden gevonden in de liquor.⁴² Patiënten kunnen zich presenteren met droge ogen en mond. De prevalentie is geschat op 5/100.000.⁴³

Sarcoïdose

Afwijkingen bij neurosarcoïdose kunnen massaverking hebben, omringd zijn door vasogeen oedeem en zijn meestal basaal gelokaliseerd. Bijkomende durale betrokkenheid, met aankleurende durale, leptomeningeale- en hersenzenuwafwijkingen (nervus opticus en nervus trigeminus) wordt gezien.⁴⁴ Aankleurende spinale, cauda- en radicesafwijkingen worden gezien bij 25% van de patiënten.⁴⁴ De afwijkingen kunnen zich bijkomend presenteren met een verhoogde angiotensin-converting enzyme-waarde en longafwijkingen op de X-thorax. Bij pathologische anatomie worden granulomen gezien. In post-mortemstudies worden neurologische complicaties van sarcoïdose bij 14-27% van de patiënten gezien, maar ongeveer 3-5% is symptomatisch.⁴⁵

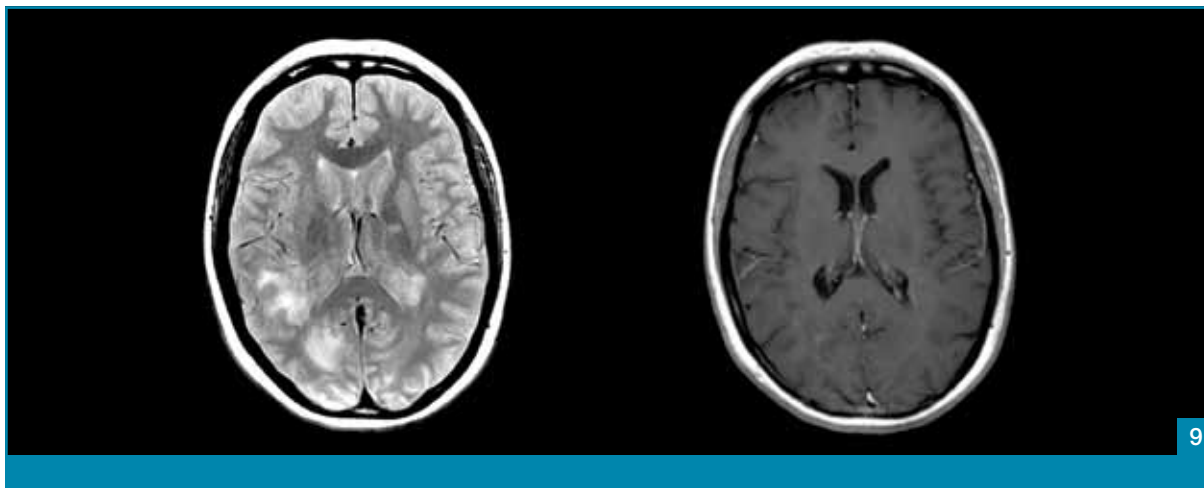
Inflammatoire darmziekten

De ziekte van Crohn, coeliakie en colitis ulcerosa zijn inflammatoire darmziekten waarbij WSA voorkomen. Deze zijn (multi)focaal, hoofdzakelijk gelokaliseerd in de subcorticale witte stof. De aanwezigheid van WSA varieert in studies tussen 12,5-46%, hoewel de invloed van vasculaire risicofactoren daarop nooit is betrokken bij die prevalentieschattingen. In de meeste gevallen laten de WSA geen aankleuring zien.^{46,47} Bijkomende klinische karakteristieken omvatten overige extra-intestinale manifestaties zoals artritis, irititis en uveïtis.

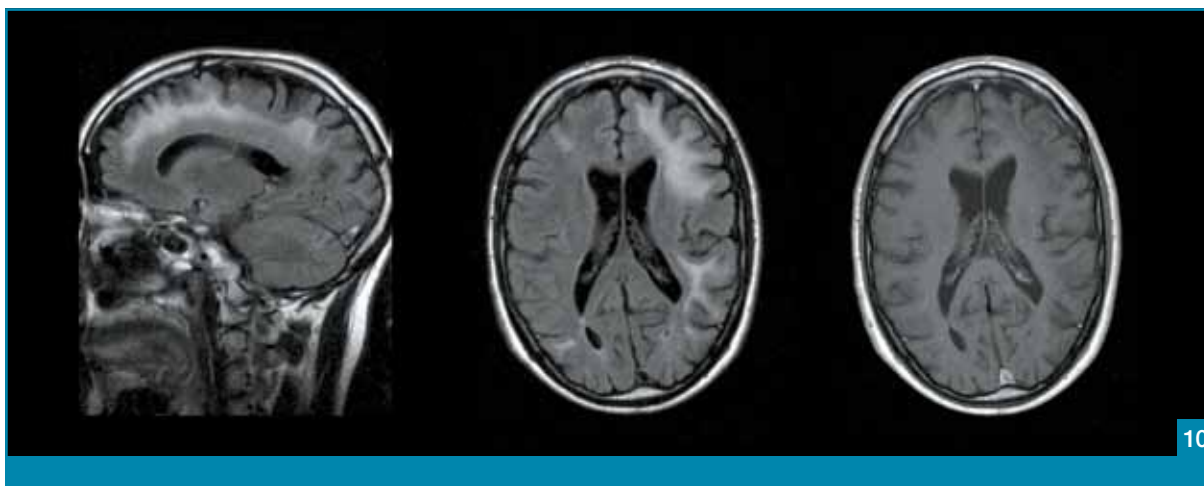
Hashimoto-encefalopathie/hashimoto-thyreoiditis ('steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis' (SREAT))

Hashimoto-encefalopathie of SREAT is gekarakteriseerd door recidiverende neurologische en neuropsychiatrische symptomen en verhoogde titers van thyroperoxidase-antilichamen.

WSA komen confluërend of multifocaal voor in de subcorticale witte stof, met een voorkeurslokalisatie in de temporale, pariëtale en occipitale kwabben. DWI laat afwijkingen zien passend bij vasogeen oedeem. Bijkomende factoren zijn stroke-like-symptomen, insulden, tremor, bewustzijnsveranderingen, delier, hallucinaties en dementie. Reactie op steroïden is een andere belangrijke diagnostische aanwijzing.^{48,49}



Figuur 9. Witte stofafwijkingen bij acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM). Witte stofafwijkingen bij ADEM zijn asymmetrisch zonder betrokkenheid van het corpus callosum. Op de rechter afbeelding wordt de minieme en vlekkelijke aankleuring van de afwijking gezien. Dit kan helpen in de differentiatie met progressieve multifocale leukoencefalopathie, waarbij afwijkingen normaliter niet aankleuren.



Figuur 10. Witte stof afwijkingen bij progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). De linker en middelste afbeelding laten asymmetrische multifocale/confluerende witte stofafwijkingen zien die zich uitbreiden naar de ventrikels met sparing van het corpus callosum. Op de rechter afbeelding wordt een corresponderende hypo-intensiteit gezien, zonder aankleuring met gadolinium. Dit beeld is indicatief voor PML.

Infectieuze ziekten

Encefalitis

Bij herpessimplexencefalitis (HSE) zijn de karakteristieke afwijkingen met name in de anterieure temporale- en het onderste deel van de frontaalkwabben gelokaliseerd. De afwijkingen kunnen zeer uitgebreid zijn en zijn geassocieerd met massawerking. In de chronische fase zijn de WSA diffuus zonder aankleuring of massawerking.

Cytomegalovirus (CMV)-encefalitis wordt gezien in immuungecompromitteerde patiënten. De periven-

triculaire witte stof is typisch betrokken en er wordt aankleuring gezien in de postcontrastfase.

Bijkomende factoren zijn onder andere het ontwikkelen van infarcten in de basale ganglia, want het herpessimplexvirus, CMV en het varicellazostervirus kunnen een vasculitis van de grote vaten veroorzaken die het proximale deel van de arteria cerebri media aantast bij kinderen en jong volwassenen.⁵⁰

Humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-encefalitis heeft een voorkeur voor de periventriculaire witte stof. Afwijkingen zijn bilateraal, confluerend matig

omschreven en ook gelokaliseerd in de hersenstam, basale ganglia en cerebellum. De WSA kleuren niet aan en tonen geen massawerking. Klinisch manifesteert hiv-encefalitis zich met progressieve dementie en vertraging van de motoriek.

Humaan herpesvirus-6 is een neurotroop virus dat in de meeste volwassenen latent aanwezig is en ernstige complicaties kan veroorzaken in immuungecompromitteerde patiënten. WSA zijn multifocaal en gelokaliseerd in de mediale temporaalkwab. De afwijkingen tonen geringe aankleuring na toediening van gadolinium en zijn hyperintens op de DWI, met een verlaagd signaal op de 'apparent diffusion coefficients' (ADC)-map, passend bij cytotoxisch oedeem. Bijkomende klinische bevindingen zijn exanthea subitum ofwel roseola infantum.

Progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)

PML ontstaat door reactivatie van het JC-virus. WSA hebben een scherp omschreven, multifocaal, vlekkelig, asymmetrisch en homogeen uiterlijk. Ze zijn gelokaliseerd in de subcorticale witte stof, starten typisch in een juxtacorticaal gebied en breiden zich in enkele weken uit naar de periventriculaire witte stof. Het corpus callosum is ook vaak betrokken (zie *Figuur 10*). De hersenstam en cerebellaire gebieden zijn in een derde van de gevallen betrokken.

PML is in essentie beperkt tot immuungecompromitteerde patiënten. WSA worden eigenlijk nooit gevonden in het ruggenmerg en vertonen zeer zelden massawerking. Grote afwijkingen hebben centrale gebieden van necrose. In de meeste gevallen kleuren de afwijkingen niet aan.⁵¹

Ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Bij CJD zijn WSA multifocaal gelokaliseerd, in het begin in het periventriculaire gebied, vervolgens snel uitbreidend naar de subcorticale witte stof.⁵² Er worden zeer subtiele T2-afwijkingen gezien in de cerebrale cortex en bilateraal in de basale ganglia. De bilaterale thalami zijn typisch betrokken, evenals het 'pulvinar sign' of 'hockystick sign' (bij de variant van CJD) en de periaqueductale gebieden.⁵³ De corticale betrokkenheid is normaliter asymmetrisch en correspondeert niet met een vasculair stroomgebied. CJD wordt uiteindelijk gekarakteriseerd door snel progressieve degeneratieve dementie, myoclonieën en ataxie.

In de late fase wordt uitgesproken cerebrale atrofie zichtbaar. Op DWI zijn de afwijkingen hyperintens met een verlaagd ADC-signaal. Scherpe periodieke pieken op EEG en aanwezigheid van 14-3-3-eiwit in de liquor zijn vrij specifiek voor CJD. De jaarlijkse incidentie is ongeveer 1/1.000.000.⁵⁴

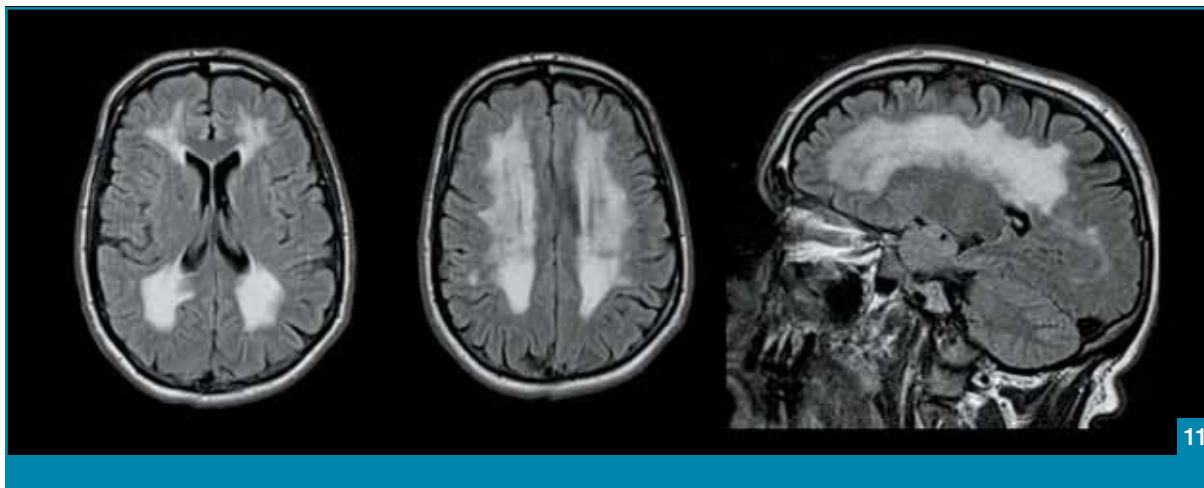
Metabole ziekten

Mitochondriële ziekten

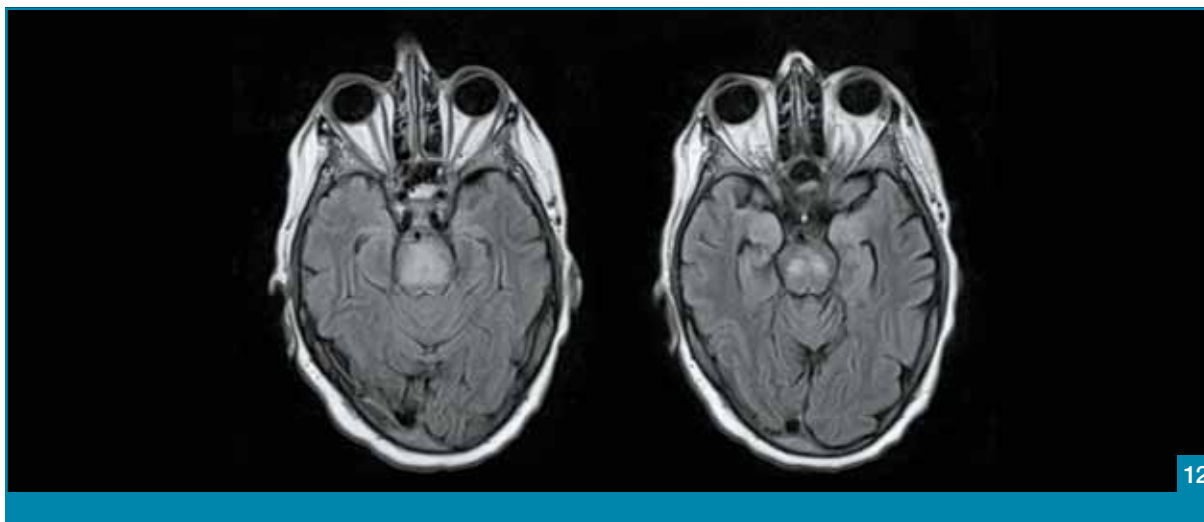
Mitochondriële ziekten worden vaak veroorzaakt door een mutatie in het mitochondriële DNA. WSA die voorkomen in het kader van mitochondriële ziekten zijn meestal confluërend of multifocaal en worden gekarakteriseerd door het overbruggen van vasculaire stroomgebieden (zie *Figuur 11*).⁵⁵ We bespreken alleen mitochondriële encefalomyopathie met lactatacidose en stroke-like-episoden (MELAS) in het volgende deel. WSA zijn echter ook aanwezig bij onder andere myoclonie epilepsie met 'ragged red fibers', syndroom van Leigh, erfelijke opticusneuropathie van Leber, chronische progressieve externe oftalmoplegie en polymerase gamma-mutaties.⁵⁶

Mitochondriële encefalomyopathie met lactatacidose en stroke-like-episoden (MELAS)

MELAS presenteert zich meestal op tienerleeftijd. WSA komen multifocaal of confluërend en asymmetrisch voor en zijn gelokaliseerd in de pariëtale en occipitale kwabben, de basale ganglia en het cerebellum. De radiologische afwijkingen lijken op ischemische afwijkingen, mede door corticale betrokkenheid, maar de distributie volgt niet een bepaald arterieel stroomgebied.⁵⁷ Een laminair patroon met relatief sparen van de dieper gelegen witte stof is een karakteristiek kenmerk van MELAS. U-vezels bij MELAS zijn aangedaan, in tegenstelling tot ischemische WSA. Op DWI kunnen afwijkingen er zowel bij MELAS als bij een acuut herseninfarct iso- of hyperintens uitzien, maar de ADC-map toont verhoogde diffusie bij MELAS in tegenstelling tot verlaagde diffusie bij een acuut herseninfarct.⁵⁸ De klinische presentatie omvat episodes van misselijkheid en braken, hoofdpijn, en stroke-like-episoden. Magnetische resonantie spectroscopische beeldvorming laat een lactaatpiek zien en er worden verhoogde lactaat- en pyruvaatwaarden in het bloed en de liquor gezien. Spierbiopsie laat 'ragged red fibers' zien, typische biochemie en mitochondriële DNA-mutaties.



Figuur 11. De pons van een patiënt met pontiene myelinolyse. Een focale witte stofafwijking in de pons met relatieve sparing van het ventrale deel van de pons bij een patiënt met snelle correctie van een hyponatriëmie. De verschijning van de afwijking, het betrokken hersengebied en de klinische setting is indicatief voor pontiene myelinolyse.



Figuur 12. Witte stofafwijkingen bij een patiënt met een mitochondriële afwijking (COX 1-mutatie). Diffuse, confluënde witte stofafwijkingen met betrokkenheid van het corpus callosum. Het confluërende karakter, diffuus verspreid door de hersenen, maakt een 'metabole' differentiaaldiagnose zeer waarschijnlijk.

Centrale pontiene myelinolyse en extra pontiene myelinolyse

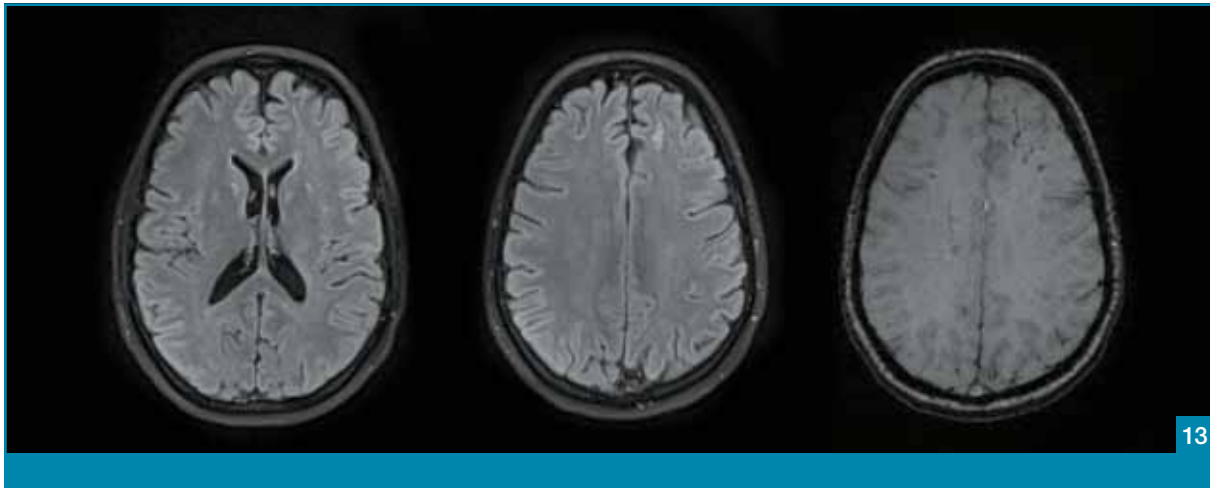
Dit ziektebeeld, ten gevolge van te snelle correctie van hyponatriëmie en soms hypernatriëmie, wordt vaak gezien bij chronisch alcoholisten en bij personen met ondervoeding.

WSA zijn multifocaal; de corticospinale banen en de perifere pons worden karakteristiek gespaard vroeg in de ziekte, en de karakteristieke vleermuisvleugel-configuratie is centraal in de pons gelokaliseerd. Soms wordt uitbreiding naar de middenhersenen, de basale ganglia en het corpus callosum gezien (extra pontiene myelinolyse) (zie *Figuur 12*).

Wernicke-encefalopathie

Wernicke-encefalopathie is een acuut of subacuut syndroom dat is gerelateerd aan thiaminedeficiëntie veelal met onderliggend alcoholabusus. De multifocale WSA zijn hoofdzakelijk gelokaliseerd in het gebied rond de derde ventrikel, de thalamus en de hypothalamus, de corpora mammillaria en aangrenzend aan de vierde ventrikel. Ook komen afwijkingen in de periaqueductale grijze stof voor.⁵⁹

De afwijkingen kunnen aankleuren na toediening van gadolinium. De op DWI hyperintense afwijkingen met lage corresponderende ADC-waarden, maar soms



Figuur 13. Witte stofafwijkingen bij een patiënt met gesloten hersenletsel. De linker en middelste afbeelding laten witte stofafwijkingen zien op de voorkeursplaatsen, indicatief voor witte stofafwijkingen van traumatische origine (de frontaal-kwabben, op de grens van grijze en witte stof). De 'susceptibility weighted imaging' -sequentie laat multipole hemosiderine deposities op deze locaties zien, wat zeer suggestief is voor torsie van de axonale banen en scheuring van kleine bloedvatjes. Met name de locatie en het grote aantal hemosiderine deposities (microbloedingen), differentieert deze afwijkingen van small vessel-gerelateerde microbloedingen.

ook verhoogde ADC-waarden, suggereren cytotoxisch en vasogeen oedeem.⁶⁰ Klinisch presenteert wernicke-encefalopathie zich typisch met de trias van oftalmoplegie, verwardheid en ataxie.⁵⁹

Adulte vormen van leukodystrofieën

De voorgaande hereditaire metabole ziekten komen meestal voor bij kinderen. De leukodystrofieën die in dit onderdeel van het artikel worden besproken zijn diegenen die gezien kunnen worden bij volwassenen.^{61,62}

Metachromatische leukodystrofie

Metachromatische leukodystrofie is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door een deficiëntie van het lysosomaal enzym arylsulfatase A. De confluerende WSA zijn hoofdzakelijk gelokaliseerd in de periventriculaire en frontale witte stof, met betrokkenheid van het corpus callosum en relatieve sparing van de fibrae arcuatae cerebri. De U-vezels blijven gespaard tot laat in de ziekte.⁶³

DWI laat periventriculaire hyperintensiteit zien, met een verlaagde ADC-waarde in het actieve stadium van de ziekte.⁶⁴ Patiënten presenteren zich klinisch met loopstoornissen en andere motore afwijkingen, tevens worden gedrags- en cognitieve veranderingen gezien.

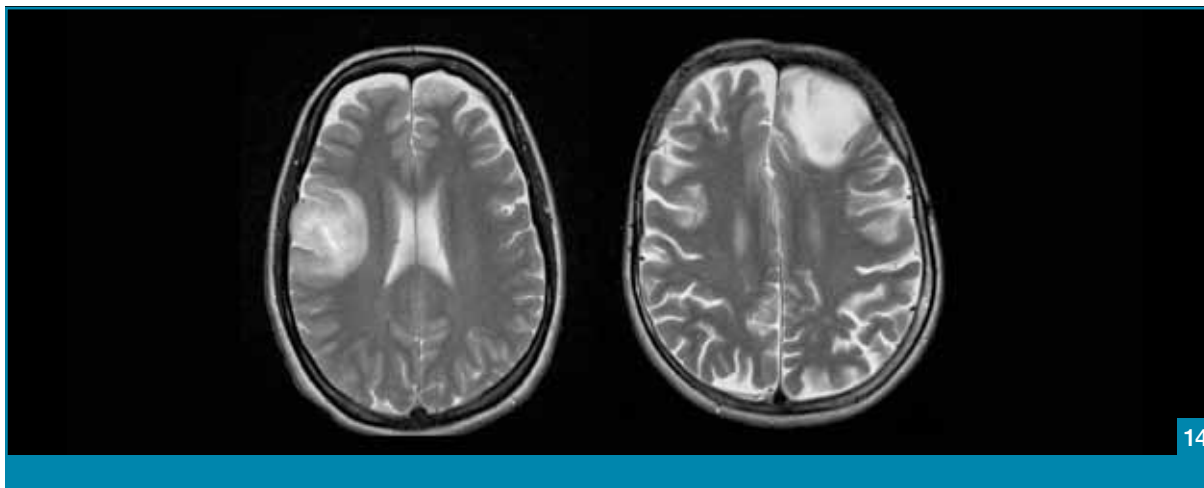
Ziekte van Krabbe

De ziekte van Krabbe is een autosomaal recessieve ziekte, veroorzaakt door een galactosylceramidasedeficiëntie. De hierbij voorkomende WSA zijn confluerend en zijn gelokaliseerd in de periventriculaire en pariëto-occipitale witte stof. In het vroege stadium van de ziekte zien we op DWI een hyperintens signaal in de subcorticale witte stof, in de kop van de caudatus en in de capsula interna, met een verlaagd ADC-correlaat. Wanneer de ziekte vordert zijn deze laesies iso- of hypo-intens.⁶⁵

Patiënten kunnen zich presenteren met papilatrofie, progressieve spastische tetraparese, verminderde hogere cognitieve functies en een sensomotorische demyeliniserende neuropathie.

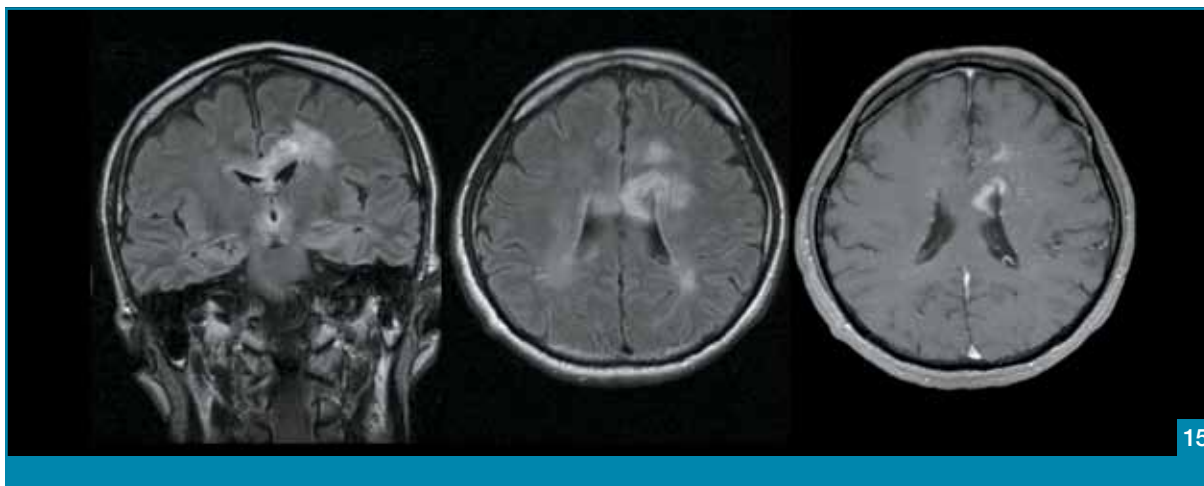
X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD)

X-ALD wordt veroorzaakt door een acetylCoA-synthetasedeficiëntie. De WSA zijn confluerend, bij 80% van de patiënten met een predominantie in de pariëto-occipitale en de temporo-occipitale kwabben en bij 15% met een frontale predominantie. Het corpus callosum en de fornix kunnen ook betrokken zijn.⁶⁶ De volwassen vorm van X-ALD presenteert zich gewoonlijk tussen 20-40 jaar met een langzaam progressieve paraparese, cerebellaire ataxie, tekenen van een perifere neuropathie en bij ongeveer de helft van de patiënten geringe cognitieve dysfunctie.



14

Figuur 14. MR-beelden van twee patiënten met een laaggradig glioom op verschillende locaties. Bij een laaggradig glioom is bijna altijd ook de grijze stof betrokken; dit kan zinvol zijn in het onderscheid met 'pure' witte stofafwijkingen. Vaak wordt omringend oedeem gezien, en meestal is er geen gadoliniumaankleuring. Er wordt diffusierestictie gezien op 'diffusion weighted imaging'.



15

Figuur 15. Patiënt met een lymfoom. In eerste instantie lijkt de afwijking multifocaal, maar bij nauwkeurige inspectie wordt een focale aankleuring gezien (rechter afbeelding) die ook het corpus callosum aantast. De asymmetrie differentieert dit van multipele sclerose.

Ziekte van Alexander

De ziekte van Alexander is een langzaam progressieve, fatale aandoening en wordt veroorzaakt door mutaties in het zure gliale fibrillaire eiwit ('glial fibrillary acidic protein', *GFAP*)-gen. De confluente WSA hebben een frontale predominantie. Er kunnen cysten voorkomen, met name in de frontale witte stof.⁶⁷ Zowel de ziekte van Alexander als X-ALD kunnen aankleuring laten zien aan de rand van de afwijkingen met de normaal ogende witte stof. De ziekte van Alexander wordt bij kinderen typisch gekarakteriseerd door macrocefalie, hoewel dit bij volwassenen vaak niet aanwezig is. Een patiënt kan zich klinisch presenteren

met bulbaire dysfunctie, pyramidale betrokkenheid, cerebellaire ataxie en palatale myoclonus, pathologisch komen rosenthalvezels voor.

Ziekte van Fabry

De ziekte van Fabry is een aangeboren X-gebonden metabole ziekte ten gevolge van een α -galactosidase A-deficiëntie. De multifocale WSA zijn gelokaliseerd in de diepe en subcorticale witte stof van beide hemisferen.⁶⁸ De aanwezigheid van T1-hyperintensiteiten in het pulvinare deel van de thalamus (in 25% van de patiënten), is een belangrijke aanwijzing.⁶⁸ Kenmerkend is het vóórkomen van angiokeratomen,



Figuur 16. Witte stofafwijkingen bij een patiënt met een acute obstructieve hydrocefalus ten gevolge van een ruimte-innemend proces in het cerebellum. Alle afbeeldingen laten een typisch periventriculair beeld van witte stofafwijkingen zien, nagenoeg zonder subcorticale witte stofafwijkingen. Het corpus callosum is aangedaan, wat behulpzaam is in de differentiatie met ischemische witte stofafwijkingen.

daarnaast kunnen patiënten een veelvoudigheid aan andere niet-specifieke symptomen hebben, waaronder afwijkingen aan de nieren, de ogen en het hart.

Trauma

Diffuse axonale schade en contusie

Diffuse axonale schade resulteert na stomp hersenletsel en ontstaat door torderende en trekkende krachten op het hersenparenchym. Het grijs/witte stofgrensvlak is erg gevoelig voor dit soort beschadiging.

(Multi)focale WSA zijn typisch gelokaliseerd in de subcorticale witte stof, de grijs/witte stofovergang, het corpus callosum en de hersenstam (zie *Figuur 13*).⁶⁹ Geïsoleerde contusie van een specifieke hersenregio kan resulteren in focale, subcorticale WSA in combinatie met focale bloedingen.

Chronische, focale hemosiderinedeposities kunnen aanwezig zijn, en kunnen het beste worden gezien op gradiënt-echo MR-sequenties/SWI. Karakteristiek bij deze patiënten is een voorgeschiedenis van neurotrauma.

Toxisch

Koolmonoxide (CO)-intoxicatie

Multifocale WSA worden karakteristiek bilateraal in het voorste deel van de globus pallidus gezien, met soms betrokkenheid van de thalamus, caudatus, putamen, cerebellum en subcorticale witte stof.⁷⁰ In de acute fase laat de DWI typisch een hoge signaal-

intensiteit op de DWI zien met een geassocieerd verlaagd signaal op de ADC-map.⁷¹ Blootstelling aan CO kan leiden tot hoofdpijn, duizeligheid, zwakte, misselijkheid, kortademigheid en visusklachten.

Immunosuppressiva en chemotherapie

De meest voorkomende WSA bij zowel immunosuppressieve therapie als chemotherapie bestaat uit confluërend hersenoedeem met een voorkeurslokalisatie in de posterieure hersengebieden. Dit hoort in de differentiaaldiagnose van het zo genoemde 'posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)'.^{72,73} Bij 5-FU-chemotherapie laat de MRI meestal multifocale WSA zien, gelokaliseerd in de frontale periventriculaire witte stof en de hersenstam. De afwijkingen lijken op de afwijkingen bij MS.⁷⁴

Methotrexaatotoxiciteit presenteert zich typisch met focale, vlekkelijke tot confluërende WSA op T2-gewogen opnamen, meest prominent gelokaliseerd in de periventriculaire witte stof en in het centrum semiovale. Er is geen gadoliniumaankleuring. In de chronische fase toont MRI multifocale witte stofnecrose en centrale atrofie.⁷⁵

Radiotherapie

Het voorkomen van cerebrale radiatienecrose wordt geschat tussen 5-24%.⁷⁶ Schade door radiotherapie kan ontstaan in de acute fase binnen uren tot weken na de bestraling en is typisch reversibel en benigne. Dit soort schade is normaliter niet zichtbaar op

| Meest voorkomende witte stofafwijkingen (leeftijd/categorie) | | | |
|---|---|--|--|
| <40 jaar | 40-60 jr | >60 jaar | alle leeftijden |
| vasculair - migraine - CADASIL - cerebrale vasculitis - syndroom van Susac inflammatoir - MS - NMO - sarcoidose - inflammatoire darmziekte metabool - ziekte van Fabry - CPEO - MELAS (20-40) - ziekte van Leber - metochromatische leukodystrofie - ziekte van Krabbe - X-ALD - ziekte van Alexander neoplasmata gliomatosis cerebri | vasculair hypertensieve encefalopathie inflammatoir - MS - NMO - ziekte van Sjögren - sarcoidose infectieus PML neoplasmata gliomatosis cerebri | vasculair - ischemische WSA - CAA | vasculair PRES inflammatoir - ADEM - SREAT (9-78) infectieus - encefalitis - creutzfeldt-jakobsyndroom - abces metabool: - pontiene myelinolyse - wernicke-encefalopathie trauma DAI toxisch - CO-intoxicatie - immunosuppressiva en chemotherapie - radiotherapie - ziekte van Marchiafava-Bignami - Cu-stapeling - heroïne neoplasmata - laaggradig glioom - lymfoom |

Figuur 17. Leeftijd waarop witte stofafwijkingen het meest voorkomen. ADEM=acute gedissemineerde encefalomyelitis, CAA=cerebrale amyloïde angiopathie, CADASIL=cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie, CPEO=chronische progressieve externe oftalmoplegie, CO=koolmonoxide, Cu=koper, DAI=diffuse axonale schade ('diffuse axonal injury'), MELAS=mitochondriële encefalopathie met lactaatacidose en stroke-like-episoden, MS=multipele sclerose, NMO=neuromyelitis optica, PML=progressieve multifocale leukoencefalopathie, PRES=posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, SREAT='steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis', WSA=witte stofafwijkingen, X-ALD=X-gebonden adrenoleukodystrofie.

conventionele MRI. Vroege, vertraagde schade komt voor binnen weken tot maanden na de radiotherapie en is ook reversibel. Deze (multi)focale afwijkingen zijn gelokaliseerd in de basale kernen, cerebrale pedunkels en periventriculaire witte stof.⁷⁷ Late, focale schade ontstaat maanden tot jaren na de radiotherapie en presenteert zich met focale of diffuse confluërende WSA, afhankelijk van de hoeveelheid bestraling. Op postcontrastbeelden kleurt de late focale schade aan in patronen die lijken op tumorrecidief. Tumorrecidief en late schade door radiotherapie kunnen worden onderscheiden door gebruik van de DWI-sequentie, die een verhoogd ADC laat zien in aankleurende oedemateuze afwijkingen.⁷⁸

Neoplasmata

Laaggradig glioom

Op MRI ziet een laaggradig glioom eruit als een supratentorieel gelokaliseerde focale ruimte-inne-

mende afwijking van zowel witte als grijze stof met omringend oedeem zonder contrastaankleuring. Acute cerebrale infarcten staan in de differentiaaldiagnose en kunnen worden onderscheiden met DWI door de aanwezige diffusierestrictie bij acute infarcten (zie *Figuur 14*).

Lymfoom

Primaire *czs*-lymfomen zijn overwegend B-cell non-Hodgkinlymfomen. De WSA zijn focaal en kunnen overall in de hersenen gelokaliseerd zijn, bij voorkeur periventriculair en in het corpus callosum.

Er is overwegend wisselend gadoliniumaankleuring, maar er wordt diffusierestrictie op DWI gezien, wat de diagnose *czs*-lymfoom ondersteunt (zie *Figuur 15*). Ze komen vaak voor in immuungecompromiteerde patiënten en er is een sterke associatie met het Epstein-Barrvirus. Het klinisch beeld omvat vaak symptomatische insulsten en focale neurologische afwijkingen.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Witte stofafwijkingen (WSA) zijn een diagnostische uitdaging in de klinische praktijk, omdat de differentiaaldiagnose een lange lijst van verschillende ziektebeelden bevat. Een gestructureerde en gestandaardiseerde radiologische aanpak kan helpen bij het beperken van de differentiaaldiagnose.
2. Een benadering van WSA op basis van de vorm van de Afwijkingen, de betrokken Breinregio's en bijkomende 'Clues' (zowel radiologisch als klinisch), leiden tot een substantiële beperking in differentiaaldiagnose bij patiënten met WSA.
3. De overgebleven ziektebeelden kunnen vervolgens met veel beperkter aanvullend onderzoek worden aangetoond dan wel uitgesloten.
4. Vervolgstudies met behulp van nieuwe MRI-technieken (waaronder diffusie-tensor-imaging en 'magnetic resonance spectroscopy'), kunnen additionele informatie geven over WSA, waardoor mogelijk in de toekomst de differentiaaldiagnose op radiologische wijze nog verder kan worden uitgewerkt.

Conclusies

WSA worden frequent gezien bij volwassen patiënten ten gevolge van toename van gebruik van cerebrale MR-beeldvorming in zowel de dagelijkse neurologie-praktijk als in het kader van screening. Ze zijn vaak een diagnostische uitdaging omdat de differentiaaldiagnose van WSA veel verschillende ziektebeelden bevat.

Daarom presenteren wij het 'ABC van witte stofafwijkingen', gebaseerd op de Afwijking, betrokken Breinregio's en 'Clues' uit bijkomende factoren. Deze aanpak limiteert de differentiaaldiagnose, maar zal lang niet altijd tot een specifieke diagnose leiden, omdat een patroon onvoldoende specifiek is voor alle ziektebeelden. Deze systematische benadering reduceert echter wel het aantal aandoeningen waar nog aan gedacht kan worden, die vervolgens met veel beperkter aanvullend onderzoek kunnen worden aangetoond, dan wel uitgesloten. Literatuur over de aanwezigheid van WSA in verschillende beschreven ziektebeelden geeft enkele belangrijke overwegingen. Een groot aantal manuscripten zijn anekdotisch, zij beschrijven enkele case-reports of -series van een klein aantal patiënten. Deze patiëntseries geven vaak geen informatie over bijkomstige ziektebeelden of over de aanwezigheid van vasculaire risicofactoren, die als meest voorkomende oorzaak op gevorderde leeftijd ook ten grondslag kunnen liggen aan sommige WSA die op MRI worden gezien. Dat de meeste patiënten pas beeldvorming ondergaan nadat zij zich presenteren met klachten maakt het onmogelijk om

een causale relatie te bewijzen tussen de geobserveerde WSA en de corresponderende klinische symptomen. Voor sommige ziektebeelden is het radiologische beeld overduidelijk en min of meer specifiek voor een ziekte, maar bij vele andere ziektebeelden waarbij WSA zijn beschreven kunnen deze ook een gevolg zijn van pre-existente vasculaire risicofactoren.

In de dagelijkse praktijk moet patroonherkenning van WSA gebruikt worden om de differentiaaldiagnose te limiteren. De clinicus moet zich er echter van bewust zijn dat MR-beeldvorming alleen bijna nooit tot een diagnose zal leiden bij een patiënt met WSA. Aanvullende klinische gegevens en/of aanvullend onderzoek blijven noodzakelijk.

Vervolgstudies met behulp van nieuwe MRI-technieken, waaronder diffusie-tensor-imaging en 'magnetic resonance spectroscopy', kunnen additionele informatie geven over WSA en hun structurele integriteit en chemische samenstelling, maar ook over de witte stof die niet lijkt aangedaan op conventionele MRI-scans. Dit zorgt er mogelijk voor dat de differentiaaldiagnose van WSA nog verder kan worden uitgewerkt.

In verband met de lengte van het artikel is de referentielijst alleen opgenomen in de websiteversie van het artikel (zie www.aries.nl/search/articles).

Tabel 1. 'ABC' van witte stofafwijkingen; karakteristieken van witte stofafwijkingen per ziekte.

| Ziekte | MRI parameters | | |
|--|--|--|--|
| | Afwijking | Brein regio's die zijn aangedaan | Clues |
| vasculair ischemische WSA | vroege stadia: (multi)focaal, kan confluëren in latere stadia | Subcorticaal en periventriculair, soms basale ganglia. Corpus callosum, cerebellum en U-vezels zelden aangedaan. | (lacunaire) infarcten; geschiedenis van vasculaire risicofactoren / ziekte |
| CAA | vroege stadia: (multi)focaal, kunnen in latere stadia confluëren | Primair diepe en periventriculaire witte stof. Corpus callosum, U-vezels en basale ganglia zijn niet aangedaan. | microbloedingen, eerder intracerebrale lobaire bloeding |
| migraine | multifocaal | subcorticaal; achterste circulatie en infratentorieel | |
| PACNS | (multi)focaal, asymmetrisch, afwijkingen kunnen groot zijn | met name subcorticaal, basale ganglia en cortex kunnen betrokken zijn | afwijkingen tot in de cortex, bijkomende (lacunaire) infarcten, gadoliniumaankleuring van afwijkingen. |
| vasculitis | (multi)focaal, asymmetrisch | met name subcorticaal, met mogelijk betrokkenheid van de basale ganglia en de cortex | (lacunaire) infarcten, meerdere arteriële stroomgebieden |
| CADASIL | vroege stadia: (multi)focaal, kan confluëren in latere stadia | Subcorticaal en periventriculair, de capsula externa en voorste temporaalkwab zijn typisch betrokken. Corpus callosum en de U-vezels blijven gespaard. | lacunaire infarcten, migraine met aura |
| hypertensieve encefalopathie | confluerend | Diffuus; subcorticaal/periventriculair; de cortex kan betrokken zijn. Meestal de achterste circulatie. | |
| syndroom van Susac | multifocaal | Periventriculair, het corpus callosum is typisch centraal aangedaan. Betrokkenheid basale ganglia en thalamus. | sensoneuraal gehoorverlies en occlusie van de a. retinalis |
| inflammatoir MS | vroege stadia: (multi)focaal, kunnen in latere stadia confluëren | periventriculair en corpus callosum zijn typisch aangedaan, subcorticaal, infratentorieel en U-vezels | gadoliniumaankleuring van enkele afwijkingen, 'black holes', kleine spinale laesies |
| ziekte van Balo | multifocale grote afwijkingen | subcorticaal | |
| NMO | focaal (als aanwezig) | subcorticaal | zwellen van het myelum, afwijkingen over enkele segmenten (>3) |
| syndroom van Sjögren | (multi)focaal, asymmetrisch | subcorticaal, soms confluerend met grijze stofafwijkingen, corpus callosum / infratentorieel gespaard | zwellen van het myelum, droge mond/ogen |
| sarcoïdose | (multi)focaal, asymmetrisch | subcorticaal, soms massawerking, oedeem. | aankleuring van afwijkingen met gadolinium, verhoogd ACE en longafwijkingen |
| inflammatoire darmziekte | (multi)focaal, asymmetrisch | subcorticaal | artritis, iritis en uveïtis |
| hashimoto-encefalopathie | confluerend, multifocaal | periventriculair en subcorticaal, voorkeur temporaal, pariëtaal en occipitaal | positieve anti-TPO |
| inflammatoir opticuseuropathie van Leber | diffuus, multifocaal | periventriculair en subcorticaal | afwijkingen van de visus |
| CPEO | multifocaal | subcorticaal | asymmetrie, externe oftalmoplegie |

Tabel 1. *vervolg* 'ABC' van witte stofafwijkingen; karakteristieken van witte stofafwijkingen per ziekte.

| Ziekte | MRI parameters | | |
|---|--|--|---|
| | Afwijking | Brein regio's die zijn aangedaan | Clues |
| MELAS | multifocaal of confluerend, asymmetrisch | Periventriculair en subcorticaal, cortex kan betrokken zijn. Meestal achterste circulatie, volgt niet een bepaald stroomgebied, relatief sparen dieper gelegen witte stof. | stroke-like-episoden, verhoogd lactaat en pyruvaat in liquor |
| infectieus ADEM | diffuus, multifocaal | Subcorticaal, zelden periventriculair en in het corpus callosum. Vaker infratentorieel. | vaak geen aankleuring, monofasisch, vaak voorafgegaan door virale infectie/vaccinatie |
| PML | confluerend, multifocaal | Diffuus, (grote) subcorticale afwijkingen, soms tot periventriculaire gebieden; soms betrokkenheid van de cortex. Corpus callosum tevens betrokken. | meestal geen aankleuring, immuungecompromiteerd |
| hiv | confluerend | Diffuus, subcorticaal, enige periventriculaire betrokkenheid. Basale ganglia en corpus callosum | 'wazig' aspect, meestal geen aankleuring; hiv-test + |
| lues | multifocaal | subcorticaal, enige periventriculaire betrokkenheid | voorste deel temporaalkwab, infarcten, aankleuring van hersenzenuwen |
| neuroborreliose | multifocaal | periventriculair en subcorticaal | soms aankleuring, Borrelia test + |
| HSE | confluerend | periventriculair and subcorticaal, anterieure deel van temporaal en onderste deel frontaalkwabben, infarcten basale ganglia | |
| CMV | (multi)focaal | periventriculair, infarcten basale ganglia | immuun-gecompromitteerd |
| HHV-6 | (multi)focaal | periventriculair en subcorticaal | |
| cerebrale malaria | (multi)focaal | subcorticaal, basale ganglia | microbloedingen in het corpus callosum, malaria test + |
| abces | (multi)focaal | Periventriculair en subcorticaal, basale ganglia. Cortex kan betrokken zijn | asymmetrie; infectie parameters + |
| CJD | (multi)focaal | Periventriculair en subcorticaal, basale ganglia. Cortex kan betrokken zijn, tevens bilateraal basale ganglia. | 'Pulvinar sign' of 'hockeystick sign' DWI-afwijkingen. 14-3-3-eiwit in liquor, scherpe pieken op EEG. |
| volwassen vormen leukodystrofieën ziekte van Krabbe | confluerend | Periventriculair, normaliter uitbreiding naar subcorticaal. Pariëto-occipitale voorkeur. | galactocerebrosidasetest (enzym en/of DNA) |
| X-ALD | confluerend | subcorticaal, pariëto/temporo-occipitale voorkeur | soms aankleuring, lange keten vetzuren, ABCD1-mutatie |
| metachromatische leukodystrofie | confluerend | Periventriculair, subcorticale uitbreiding; met name frontaal. Betrokkenheid van het corpus callosum en relatieve sparing van de fibra arcuata | arylsulfatase A-activiteit, loopstoornissen |
| ziekte van Alexander | confluerend | periventriculair, met name frontaal | periventriculaire rand met hoog signaal op T1-gewogen en laag op T2-gewogen opnamen, afwijkingen van de basale ganglia en thalami, hersenstamafwijkingen en contrastaankleuring van bepaalde grijze en witte stofstructuren |

Tabel 1. *vervolg* 'ABC' van witte stofafwijkingen; karakteristieken van witte stofafwijkingen per ziekte.

| Ziekte | MRI parameters | | |
|--|--------------------------|---|---|
| | Afwijking | Brein regio's die zijn aangedaan | Clues |
| trauma DAI | multifocaal | subcorticaal (met name frontaal en temporaal), corpus callosum, hersenstam. | microbloedingen, geschiedenis van trauma. |
| contusie | (multi)focaal | subcorticaal, cortex betrokken (met name de frontale- en de temporaalkwab), corpus callosum, hersenstam. | microbloedingen, geschiedenis van trauma |
| toxisch pontiene myelinolyse | (multi)focaal | infratentorieel (pons); basale ganglia betrokken in extrapontiene myelinolyse | Symmetrische hyperintensiteiten in de nucleus caudatus en het putamen. Thalamus kan zijn aangedaan. Geschiedenis van snelle natriumcorrectie. |
| CO-intoxicatie | multifocaal | subcorticaal, basale ganglia (globus pallidus, substantia nigra) | anamnese, CO-Hb |
| wernicke-encefalopathie | multifocaal | periventriculair, met name rond de derde ventrikel en corpora mammillaria, sparing perifere pons en corticospinale banen | aankleuring; alcoholabusus |
| ziekte van Marchiafava-Bignami | (multi)focaal | met name corpus callosum, soms subcorticale WSA | aankleuring acute fase; alcoholabusus |
| heroïne | confluerend | diffuus, met name pariëto-occipitaal, pyramidale banen, cerebellum | geen diffusierestrictie, heroïne misbruik in de voorgeschiedenis |
| Immunosuppressiva-gebruik (cyclosporine, tacrolimus) | confluerend, multifocaal | subcorticaal, periventriculair, met name posterieure circulatie/infratentorieel | cortex kan betrokken zijn |
| MTX | confluerend | diffuus | mogelijk aankleuring; voorgeschiedenis van chemotherapie |
| 5-fluorouracil | multifocaal | subcorticaal | mogelijk aankleuring; voorgeschiedenis van chemotherapie |
| koperstapeling (ziekte van Wilson) | multifocaal | basale ganglia | koperspiegel |
| radiotherapie | confluerend | diffuus (afhankelijk van 'whole brain' versus 'locale' radiotherapie), sparing van het corpus callosum, basale ganglia en infratentorieel | voorgeschiedenis van radiotherapie |
| deficiënties vitamine B12 | multifocaal | met name periventriculair, zelden subcorticaal | Vitamine B12-spiegel |
| overig hydrocefalus | confluerend | diffuus, periventriculair | andere klinische en beeldvormende tekenen van verhoogde intracraniale druk, dilatatie van de temporaalhoornen |

ADEM=acute gedissemineerde encefalomyelitis, ACE=angiotensineconverterend enzym, anti-TPO=antilichamen tegen schildklierperoxidase, CAA=cerebrale amyloïde angiopathie, CADASIL=cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie, CJD=ziekte van Creutzfeldt-Jakob, CMV=cytomegalovirus, CPEO=chronische progressieve externe oftalmoplegie, CO=koolmonoxide, Cu=koper, DAI=diffuse axonale schade ('diffuse axonal injury'), DWI=diffusion weighted imaging, HHV-6=huumaan herpesvirus-6, hiv=huumaan immunodeficiëntievirus, HSE=herpes simplex encefalitis, MELAS=mitochondriële encefalopathie met lactaatacidose en stroke-like-episoden, MS=multipele sclerose, MTX=methotrexaat, NMO=neuromyelitis optica, PACNS=primaire angiitis van het centraal zenuwstelsel, PML=progressieve multifocale leukoencefalopathie, WSA=witte stofafwijkingen, X-ALD=X-gebonden adrenoleukodystrofie.

Referenties

1. Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 2:21-30.
2. Golomb J, Kluger A, Gianutsos J, et al. Nonspecific leukoencephalopathy associated with aging. *Neuroimaging Clin N Am.* 1995;5(1):33-44.
3. De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):9-14.
4. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701.
5. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurol.* 1999;246(8):661-6.
6. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(5):1517-31.
7. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):241-9.
8. Holland CM, Smith EE, Csapo I, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke.* 2008;39(4):1127-33.
9. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, et al. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(6):1547-50.
10. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):484-92.
11. Vinters HV, Natte R, Maat-Schieman ML, et al. Secondary microvascular degeneration in amyloid angiopathy of patients with hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type (HCHWA-D). *Acta Neuropathol.* 1998;95(3):235-44.
12. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama.* 2004;291(4):427-34.
13. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41(7):646-57.
14. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache.* 1992;32(6):287-91.
15. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology.* 1998;51(2):452-7.
16. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383(6602):707-10.
17. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001;56(5):628-34.
18. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology.* 2002;59(8):1134-8.
19. Chabriat H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke.* 1999;30(2):457-9.
20. Gobron C, Viswanathan A, Bousser MG, et al. Multiple simultaneous cerebral infarctions in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(5-6):445-6.
21. Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke.* 2002;33(1):67-71.
22. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53.
23. Razvi SS, Davidson R, Bone I, et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):739-41.
24. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(7):1320-7.
25. Doelken M, Lanz S, Rennert J, et al. Differentiation of cytotoxic and vasogenic edema in a patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome using diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13(3):125-8.
26. Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology.* 2007;49(6):471-9.
27. Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):10-6.
28. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1065-7.
29. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
30. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology.* 2003;61(12):1783-7.
31. Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, et al. Susac's Syndrome-update. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):86-91.
32. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez C, Jimenez-Hernandez M, et al. Susac's syndrome: an update. *Autoimmun Rev.* 2011;10(9):548-52.
33. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
34. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
35. Pascual AM, Martinez-Bisbal MC, Bosca I, et al. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(1):63-7.
36. Lucchinetti CF, Gavriloa RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1759-75.
37. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006;63(3):390-6.
38. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2003;2(9):555-62.

39. Cossburn M, Tackley G, Baker K, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol* 2012;19(4):655-9.
40. Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1673-80.
41. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001;56(10):1308-12.
42. Rosenbaum R, Barkhuizen A. A primary Sjögren's syndrome. In: Noseworthy JH, ed. *Neurological Therapeutics, principles and practice*, 2nd ed. London UK: Informa Healthcare;2006:1587-91.
43. Goransson LG, Haldorsen K, Brun JG, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjogren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(3):221-4.
44. Shah R, Roberson GH, Cure JK. Correlation of MR imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(5):953-61.
45. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(2):289-95.
46. Geissler A, Andus T, Roth M, et al. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1995;345(8954):897-8.
47. Hart PE, Gould SR, MacSweeney JE, et al. Brain white-matter lesions in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1998;351(9115):1558.
48. Creutzfeldt CJ, Haberl RL. Hashimoto encephalopathy: a do-not-miss in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol*. 2005;252(10):1285-7.
49. Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):807-8.
50. Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. The protean manifestations of varicella-zoster virus vasculopathy. *J Neurovirol*. 2002;8 Suppl 2:75-9.
51. Thurnher MM, Thurnher SA, Muhlbauer B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: initial and follow-up CT and MRI. *Neuroradiology*. 1997;39(9):611-8.
52. Matsusue E, Kinoshita T, Sugihara S, et al. White matter lesions in pan-encephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: MR imaging and pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):910-8.
53. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 2000;355(9213):1412-8.
54. Gozke E, Erdal N, Unal M. Creutzfeldt-Jacob Disease: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):146.
55. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Waterberg N, et al. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab*. 2005;84(2):127-36.
56. Kuker W, Weir A, Quaghebeur G, et al. White matter changes in Leber's hereditary optic neuropathy: MRI findings. *Eur J Neurol*. 2007;14(5):591-3.
57. Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, et al. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep*. 2007;27(1-3):69-85.
58. Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):248-50.
59. Park SH, Kim M, Na DL, et al. Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy. *J Neuroimaging*. 2001;11(4):406-11.
60. Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, et al. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful? *Neuroradiology*. 2003;45(8):519-23.
61. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-9.
62. Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, et al. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology*. 1999;213(1):121-33.
63. Nandhagopal R, Krishnamoorthy SG. Neurological picture. Tigroid and leopard skin pattern of dysmyelination in metachromatic leukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):344.
64. Sener RN. Metachromatic leukodystrophy: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1424-6.
65. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol*. 2005;15(11):2284-303.
66. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2003;61(3):369-74.
67. Van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(3):541-52.
68. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology*. 2009;72(1):63-8.
69. Hammoud DA, Wasserman BA. Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12(2):205-16.
70. Murata T, Kimura H, Kado H, et al. Neuronal damage in the interval form of CO poisoning determined by serial diffusion weighted magnetic resonance imaging plus 1H-magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):250-3.
71. Sener RN. Acute carbon monoxide poisoning: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(7):1475-7.
72. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(3):627-31.
73. Fisher NC, Ruban E, Carey M, et al. Late-onset fatal acute leukoencephalopathy in liver transplant recipient. *Lancet*. 1997;349(9069):1884-5.
74. Hook CC, Kimmel DW, Kvols LK, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann Neurol*. 1992;31(3):262-7.
75. Lien HH, Blomlie V, Saeter G, et al. Osteogenic sarcoma: MR signal abnormalities of the brain in asymptomatic patients treated with high-dose methotrexate. *Radiology*. 1991;179(2):547-50.
76. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217(2):377-84.
77. Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(1):45-62.
78. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1455-60.