

# MRI of therapeutic neovascularization: morphology & function

## Citation for published version (APA):

Jaspers, K. (2011). *MRI of therapeutic neovascularization: morphology & function*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20110909kj>

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## DOI:

[10.26481/dis.20110909kj](https://doi.org/10.26481/dis.20110909kj)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Summary

Peripheral and coronary artery disease (PAD and CAD, respectively) are major causes of death and disability in the industrialized world. These conditions are characterized by stenosis or occlusion of the arteries feeding the extremities and myocardium, respectively. Treatment strategies for PAD and CAD aim at restoring the blood flow to ischemic tissue. Traditionally, this is accomplished by creating a bypass or by placing a stent in the stenosis. However, in a large group of patients, these invasive procedures are not an option or have limited effect. These patients may benefit from therapeutic neovascularization.

Neovascularization, or the development of new blood vessels, plays an important role in many physiological and pathological processes. In adults, two main forms can be distinguished: (i) the sprouting of capillaries (angiogenesis) and (ii) the development of pre-existing arterioles into functional collateral arteries (arteriogenesis). Extensive research has identified several cytokines that play a role in either or both processes. In animal models, administration of such growth factors has been shown to have a positive effect on the development of collateral arteries. However, clinical studies revealed only moderate efficacy with regard to functional end points, so the clinical application needs further improvement. Measuring the early vascular response may enable individual tailoring of treatment, which may result in improved therapeutic efficacy. The development and clinical introduction of therapeutic neovascularization would therefore benefit greatly from the availability of imaging techniques that can reliably detect and monitor early treatment effects. Due to its non-invasive nature, absence of ionizing radiation and versatility, magnetic resonance imaging (MRI) may be considered the most adequate modality for both functional and morphological evaluation of neovascularization.

This thesis discusses several MR techniques that can be used for morphological and functional monitoring of neovascularization therapies. The main focus of this research project was to provide solutions to the specific demands of neovascularization imaging.

Chapter 1 provides an introduction to therapeutic neovascularization. Subsequently, it gives an overview of the MR techniques available for morphological and functional monitoring, and the challenges related to the imaging of neovascularization.

Chapters 2 and 3 focused on the morphological evaluation of the arteriogenic response with MR angiography (MRA). Chapter 2 compared the

medium-sized contrast agent Gadomer with the clinically available small contrast agent Gd-DTPA with respect to visualization of collateral arteries by steady-state MRA in a rabbit hind limb ischemia model. We demonstrated that Gadomer is suitable for MRA of collateral arteries, as its use perceptibly improved contrast-to-noise characteristics compared to Gd-DTPA, while the dose could be reduced. Interestingly, the realized improvement in visibility of collateral arteries did not result in an increase in the number of identified collaterals, yet it appreciably facilitated the identification of collateral arteries.

In Chapter 3, an automated analysis method for the quantification of collateral artery development was introduced and tested in a rat hind limb ischemia model. Parameters derived from signal intensity distributions were shown to provide information on vascular structures of various sizes. The measures correlated well with the number of collateral arteries found by manual identification. The method is easy to implement, objective, fast and more sensitive to temporal changes than manual identification.

Chapters 4 and 5 explored the use of medium-sized contrast agents in the functional assessment of neovascularization with dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI. This technique estimates tissue perfusion based on the extravasation rate of a contrast agent. Chapter 4 addressed the reliability of pharmacokinetic parameter estimation. Monte Carlo simulations were performed to investigate the influence of DCE-MRI measurement settings on parameter reliability for both a medium-sized and small contrast agent (MCA and SCA, respectively). Theoretically, MCAs provide improved reliability of pharmacokinetic parameter estimation compared to SCAs due to their lower extravasation rate. MCAs allowed lower sampling frequencies than SCAs, while achieving higher reliability for the determination of the extravasation rate  $K^{\text{trans}}$  and fractional plasma volume  $v_p$ .

Subsequently, Chapter 5 discussed the optimization of DCE-MRI data analysis for both an MCA and SCA, and investigated the technique's sensitivity for skeletal muscle perfusion differences in a rabbit hind limb ischemia model. We found that the detection of microvascular differences based on both model-based and model-free parameters was most sensitive when the analysis strategy was tailored to the contrast agent used. The MCA was equally sensitive for microvascular differences as the SCA, with the advantage of improved spatial resolution.

In Chapter 6, the potential of combining functional and morphological MR techniques for the *in vivo* evaluation of therapeutically induced neovascularization was studied in a rat hind limb ischemia model. DCE-MRI, time-of-flight

MRA and  $T_2$ -weighted imaging were performed at multiple time points to follow the time course of angiogenesis, arteriogenesis and perfusion recovery. MRI allows comprehensive, non-invasive characterization and monitoring of the arteriogenic and angiogenic responses to neovascularization therapy and their effects on tissue perfusion, by demonstrating time- and treatment-dependent differences between ischemic and control limbs.

Finally, in Chapter 7 the developed methods and obtained results of the various studies were integrated to emphasize the need of comprehensive imaging for the evaluation of neovascularization therapy. The future of therapeutic neovascularization and the supportive role of MRI were discussed.



# Samenvatting

Perifeer en coronair arterieel vaatlijden (PAV en CAV) zijn belangrijke doodsoorzaken in de geïndustrialiseerde wereld. Deze condities worden gekenmerkt door vernauwing en verstopping van de arteriën die respectievelijk de extremiteiten en het myocardium van bloed voorzien. De behandelingsmethoden van PAV en CAV zijn erop gericht de bloedtoevoer naar het ischemische weefsel te herstellen. Conventionele methodes bereiken dit door een bypass te creëren of een stent te plaatsen. Voor een grote groep patiënten behoren deze invasieve procedures echter niet tot de mogelijkheden, of hebben slechts een beperkt effect. Deze patiënten zouden baat kunnen hebben bij therapeutische neovascularisatie.

Neovascularisatie, de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten, speelt een belangrijke rol in vele fysiologische en pathologische processen. In volwassenen kunnen twee vormen worden onderscheiden: (i) het ontspruiten van capillairen (angiogenese), en (ii) de ontwikkeling van aanwezige arteriolen naar functionele collateraalarteriën (arteriogenese). Inmiddels is er uitvoerig onderzoek gedaan naar de cytokines die een rol spelen in één of beide processen. Proefdieronderzoek heeft laten zien dat het toedienen van zulke groeifactoren een positief effect heeft op de ontwikkeling van collateraalarteriën. In klinische studies werden voorzichtig-positieve resultaten in functionele eindpunten bereikt. Voor klinische implementatie dient de therapie echter nog verder verbeterd te worden. Het meten van de vroege vasculaire respons zou individuele aanpassing van de behandeling mogelijk kunnen maken, hetgeen kan resulteren in een effectievere therapie. De ontwikkeling en klinische introductie van therapeutische neovascularisatie zou daarom veel baat hebben bij de beschikbaarheid van beeldvormende technieken waarmee vroege behandelingseffecten gedetecteerd en vervolgd kunnen worden. Vanwege het niet-invasieve en veelzijdige karakter van de techniek en de afwezigheid van ioniserende straling kan beeldvorming gebaseerd op magnetische kernspinresonantie (in het Engels: magnetic resonance imaging, MRI) beschouwd worden als de meest geschikte modaliteit voor zowel functionele als morfologische evaluatie van neovascularisatie.

In dit proefschrift worden een aantal morfologische en functionele MRI-technieken besproken die gebruikt kunnen worden voor het monitoren van neovascularisatietherapieën. De belangrijkste focus van dit onderzoeksproject lag bij beiden van oplossingen voor problemen die specifiek zijn voor de beeldvorming met MRI van neovascularisatie.

Hoofdstuk 1 geeft een introductie in therapeutische neovascularisatie. Vervolgens wordt er een overzicht gegeven van MRI-technieken die geschikt zijn voor het morfologisch en functioneel monitoren van neovascularisatie en de uitdagingen die hiermee samenhangen.

Hoofdstuk 2 en 3 focussen op de morfologische evaluatie van de arteriogene respons met MR-angiografie (MRA). In hoofdstuk 2 wordt het middelgrote contrastmiddel Gadomer vergeleken met het klinisch verkrijgbare, kleine contrastmiddel Gd-DTPA voor het visualiseren van collateraalarteriën met steady-state MRA in een konijnenmodel van perifere ischemie. Wij hebben aangetoond dat Gadomer is geschikt voor MRA van collateraalarteriën, aangezien het gebruik hiervan leidt tot een zichtbare verbetering van de contrast-ruis karakteristieken in vergelijking tot Gd-DTPA, terwijl de dosis gereduceerd kon worden. Opvallend was dat de bereikte verbetering in zichtbaarheid niet resulteerde in een toename van het aantal geïdentificeerde collateralen. Wel was het identificeren van de collateraalarteriën vergemakkelijkt.

In hoofdstuk 3 werd een geautomatiseerde analysemethode om de ontwikkeling van collateraalarteriën te kwantificeren geïntroduceerd en getest in een rattenmodel voor perifere ischemie. Parameters die afgeleid werden uit de verdeling van de signaalintensiteit bleken informatie te verschaffen over vasculaire structuren van verscheidene groottes. Deze parameters vertoonden een goede correlatie met het aantal collateralen dat gevonden werd met handmatige identificatie. De methode is eenvoudig te implementeren, objectief, snel en gevoeliger voor temporele veranderingen dan manuele identificatie.

Hoofdstuk 4 en 5 onderzoeken het gebruik van middelgrote contrastmiddelen in de functionele evaluatie van neovascularisatie met dynamisch contrastversterkte MRI (Engels: dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI). DCE-MRI is een techniek waarbij de weefseldoorbloeding geschat wordt op basis van de extravasatiesnelheid van een contrastmiddel. In hoofdstuk 4 wordt de betrouwbaarheid van het schatten van farmacokinetische parameters onderzocht. Met behulp van Monte-Carlo simulaties werd de invloed van MRI-acquisitie-instellingen op deze betrouwbaarheid onderzocht voor zowel een middelgroot als een klein contrastmiddel. Theoretisch gezien bieden middelgrote contrastmiddelen een verhoogde betrouwbaarheid in de schatting van parameters ten opzichte van kleine contrastmiddelen vanwege hun lagere extravasatiesnelheid. Vergeleken met kleine contrastmiddelen konden er voor middelgrote contrastmiddelen lagere scansnelheden worden gekozen, terwijl er een hogere betrouwbaarheid van de bepaling van transferconstante  $K^{\text{trans}}$  en fractioneel plasmavolume  $v_p$  werd bereikt.

Vervolgens werd in hoofdstuk 5 de optimalisatie van de data-analyse bij DCE-MRI voor kleine en middelgrote contrastmiddelen onderzocht, en werd de gevoeligheid voor verschillen in de perfusie van skeletspieren bepaald in een konijnenmodel voor perifere ischemie. Het bleek dat de detectie van microvasculaire verschillen gebaseerd op zowel farmacokinetische parameters als modelvrije parameters het gevoeligst was als de analysestrategie werd aangepast aan het gebruikte contrastmiddel. Het middelgrote contrastmiddel bleek even gevoelig voor perfusieverschillen als het kleine contrastmiddel, maar had het voordeel van een betere spatiale resolutie.

In hoofdstuk 6 worden de mogelijkheden van gecombineerde functionele en morfologische MRI-technieken voor de *in-vivo*-evaluatie van therapeutisch geïnduceerde neovascularisatie bestudeerd in een rattenmodel voor perifere ischemie. DCE-MRI, time-of-flight MR-angiografie en  $T_2$ -gewogen MRI werden uitgevoerd op verschillende tijdstippen om het tijdsverloop van arteriogenese, angiogenese en perfusieherstel te kunnen volgen. MRI maakt uitgebreide non-invasieve karakterisatie en monitoring van de arteriogene en angiogene respons en hun effecten op weefseldoorbloeding mogelijk, doordat er tijds- en therapieafhankelijke verschillen tussen de ischemische en controlepoten aangetoond konden worden.

Ten slotte werden in hoofdstuk 7 de resultaten en bevindingen van de verschillende hoofdstukken samengevat en het belang van beeldvormende technieken die aantonen welke vasculaire veranderingen optreden benadrukt. Ook werden het toekomstperspectief van therapeutische neovascularisatie en de rol van MRI hierbij bediscussieerd.