

Advanced MRI in diabetes

Citation for published version (APA):

van Bussel, F. (2016). *Advanced MRI in diabetes: cerebral biomarkers of cognitive decrements*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160609fb>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160609fb](https://doi.org/10.26481/dis.20160609fb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

General rights

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

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

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

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

S

Type 2 diabetes is a common metabolic disorder, characterized by chronic hyperglycemia, in a context of insulin resistance and relative insulin deficiency and has a broad range of clinical complications. One of these complications is that type 2 diabetes is associated with cognitive decrements, accelerated cognitive decline, and an increased risk to develop dementia and Alzheimer's disease. Today we have neither tests nor biomarkers available to show who will decline cognitively and who will not. In addition, the exact neuronal mechanisms underlying the cognitive decrements still remain to be elucidated. As conventional MRI techniques are able to detect macrostructural, relatively end-stage effects of impaired cerebral tissue, these MRI techniques are probably not sensitive enough to detect and unravel early cerebral changes associated with cognitive decrements. Novel, advanced MRI techniques provide the opportunity to detect abnormalities in more detail at the microstructural, microvascular, metabolic, and functional level. The research described in the present thesis was aimed at finding neuronal MRI correlates of cognitive decrements in type 2 diabetes by applying these advanced MR neuroimaging techniques.

Chapter 1 provides a general introduction on diabetes and its relation with cognition and MRI. Furthermore, it includes a description of the study designs applied in the present thesis.

In **chapter 2**, we present a narrative review of the literature on various (potentially) pathological brain abnormalities associated with type 2 diabetes and cognitive decrements. In addition, this review also illustrates the dedicated neuroimaging techniques to study the pathophysiology ranging from routine clinical (conventional MRI) application to explorative research (advanced MRI). It is concluded that multifactorial pathophysiological processes are involved in the underlying cognitive decrements and that conventional MRI has extensively been applied to study structural abnormalities, whereas advanced MRI techniques have currently been used too scarcely. The identification of biomarkers are needed to study the link between brain abnormalities, diabetes, and cognitive decrements, which can to some extent be provided by these advanced MR neuroimaging techniques.

In **chapter 3**, we examined whether the white matter connectivity of the hippocampus to other brain regions was affected and related to memory decrements in participants with type 2 diabetes using fiber tractography based on diffusion MRI. In addition, local abnormalities in the hippocampal microstructure were investigated, but no differences were observed. We showed that participants with diabetes have reduced white matter connectivity between the hippocampus and the frontal lobe compared with participants without diabetes. For participants who scored lower on memory performance, independent of type 2 diabetes, tractography revealed reduced white matter connectivity of the hippocampus to the temporal lobe. In addition,

participants with diabetes scored lower on memory performance. These findings suggest that memory decrements in participants with type 2 diabetes appear to be associated with altered hippocampal white matter connectivity.

In **chapter 4**, we investigated whether the local microstructural and microvascular properties of the hippocampus were altered and related to the memory decrements in participants with type 2 diabetes using intravoxel incoherent motion imaging. Participants with type 2 diabetes showed increased hippocampal blood perfusion volume and blood flow. In addition, the increased blood flow was associated with lower memory performance, which was also observed in participants with both type 2 diabetes and lower memory scores. Furthermore, the local hippocampal microstructure was also altered in participants who scored lower on memory function. Our results suggests that, in addition to the hippocampal microstructure, especially the microvascular properties were altered in participants with both type 2 diabetes and memory problems, hinting at an underlying vascular mechanism which might act compensatory for these subtle cerebral alterations.

In **chapter 5**, we examined whether the blood supply from the common carotid artery to the brain and whether whole brain perfusion were altered and related to cognitive performance in type 2 diabetes by applying phase-contrast velocity-sensitive MR angiography and arterial spin labeling (ASL) MRI, respectively. We observed hypoperfusion, which was measured with ASL, in the subcortical gray matter of participants with type 2 diabetes, while no diabetes specific effects were observed for the carotid blood flow or cerebral blood flow in other cortical brain regions. In addition, no associations were observed in relation with cognitive function. These results suggest the involvement of an underlying vascular mechanism in diabetes, but whether the vascular mechanism also underlies the cognitive decrements remains inconclusive.

In **chapter 6**, it was investigated whether the neurotransmitters, i.e. the inhibitory γ -aminobutyric acid (GABA) and the excitatory glutamate, are related to type 2 diabetes and cognition. Higher GABA levels were found in participants with both type 2 diabetes and lower cognitive scores. No alterations in glutamate were observed in relation to diabetes and cognitive function. These results suggest the involvement of altered neurometabolite levels in the process of cognitive decrements in diabetes.

In **chapter 7**, using functional MRI, we examined whether the global functional networks were altered and related to information processing speed in participants with type 2 diabetes, pre-diabetes, and healthy controls. Participants with diabetes showed a more efficient organization of cerebral networks compared with healthy controls. In addition, participants with pre-diabetes showed intermediate results between the diabetes and control groups. Furthermore, lower processing speed was also associated

with a more efficient cerebral organization. These results hint at functional reorganization of the cerebral networks as compensatory mechanism for cognitive decrements.

Finally, in **chapter 8**, we discuss the main findings of the present thesis on the use of advanced MRI examinations in diabetes and their relation with cognitive performance in a broader perspective. In addition, their clinical implications, methodological considerations, and directions for future research are also addressed.

S



Nederlandstalige samenvatting

Diabetes mellitus, ook wel suikerziekte genoemd, is een chronische stofwisselingsziekte waarbij sprake is van herhaaldelijk verhoogde bloedsuikerwaarden. Deze worden veroorzaakt door onvoldoende of geen productie van het hormoon insuline en/of doordat het lichaam niet meer goed reageert op insuline. Diabetes kan onderverdeeld worden in verschillende typen, waarbij het overgrote deel (ongeveer 90%) van alle mensen met suikerziekte diabetes type 2 heeft en ongeveer 10% diabetes type 1. Diabetes type 1 komt vaak al voor in de kinderjaren en wordt veroorzaakt door te weinig of geen insuline productie. Diabetes type 2 ontwikkelt zich meestal op oudere leeftijd en wordt veroorzaakt doordat het lichaam minder goed reageert op insuline. Wereldwijd lijden miljoenen mensen aan diabetes (366 miljoen in 2011) en de verwachting is dat dit aantal zal toenemen naar 552 miljoen in 2030. In Nederland lijden ongeveer één miljoen mensen aan diabetes, waarvan een kwart niet eens weet dat ze deze aandoening hebben.

Op de lange termijn kan diabetes leiden tot microvasculaire en macrovasculaire complicaties. Onder microvasculaire complicaties worden onder andere aandoeningen aan de zenuwen, nieren en ogen verstaan door schade aan de kleine bloedvaten. Macrovasculaire complicaties worden veroorzaakt door schade aan de grote bloedvaten en verhogen het risico op hart- en vaatziekten zoals een hartinfarct, een herseninfarct en perifere vaatlijden. In het verloop van hun ziekte ontwikkelen patiënten met diabetes type 2 vaak cognitieve problemen zoals geheugenproblemen en problemen met het verwerken van informatie. Daarnaast hebben deze patiënten op latere leeftijd een verhoogde kans op het ontwikkelen van dementie, waaronder de ziekte van Alzheimer. De exacte oorzaak van de cognitieve problemen is nog onbekend. Daarom is er meer inzicht nodig in de onderliggende processen die de cognitieve problemen in patiënten met type 2 diabetes veroorzaken. Met behulp van beeldvormende Magnetic Resonance Imaging (MRI) technieken is het mogelijk om de hersenen in beeld te brengen en processen in de hersenen te onderzoeken. Dit proefschrift richt zich met name op de meer geavanceerdere en niet-invasieve MRI technieken die eventuele subtiele afwijkingen vroegtijdig in de hersenen op kunnen sporen. Hopelijk leidt dit uiteindelijk tot de ontdekking van MRI kenmerken (biomarkers genaamd) die vroegtijdig hersenveranderingen kunnen opsporen, zodat die in de toekomst kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van behandelstrategieën om de kans op het krijgen van cognitieve problemen en dementie, waaronder de ziekte van Alzheimer, te verkleinen. De vraag die daarom centraal staat in dit proefschrift is:

Kunnen geavanceerdere MRI technieken ons meer inzicht geven in de complexe relatie tussen diabetes type 2 en cognitieve problemen?

Een algemene introductie over diabetes en de relatie met cognitieve problemen en bevindingen met de MRI is beschreven in **hoofdstuk 1**. In dit hoofdstuk komen ook kort de twee onderzoeksozopzetten aan bod die zijn gebruikt in dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 geeft een literatuuroverzicht over de afwijkende bevindingen in de hersenen die gepaard gaan met zowel diabetes type 2 als de cognitieve problemen. In dit hoofdstuk komen verschillende MRI technieken aan bod die ofwel alleen klinisch gebruikt worden, ofwel alleen voor onderzoeksdoeleinden, ofwel voor beide. Deze MRI technieken onderzoeken verschillende aspecten van het brein en kunnen dus onafhankelijk van elkaar leiden tot andere of nieuwe inzichten. Zo zijn er MRI technieken die zich vooral richten op structurele onomkeerbare hersenafwijkingen (voornamelijk de standaard MRI technieken die klinisch gebruikt worden). De geavanceerdere MRI technieken focussen zich meer op de structurele en vasculaire eigenschappen van het brein op een zeer klein niveau (ook wel microstructurele en microvasculaire eigenschappen genoemd), op stofjes (metabolieten genaamd) in het brein, en op de hersenactiviteit. Uit dit hoofdstuk kunnen wij concluderen dat er verschillende processen, die allemaal invloed op elkaar hebben, ten grondslag liggen aan het ontstaan van cognitieve problemen in mensen met diabetes. Ook is duidelijk geworden dat de standaard MRI technieken, die voornamelijk klinisch worden gebruikt, al uitgebreid toegepast zijn in patiënten met diabetes, terwijl de meer geavanceerdere technieken tot nu toe weinig zijn toegepast. Het gebruik van deze geavanceerdere MRI technieken kan daarom in de toekomst een belangrijke rol spelen om een beter inzicht te krijgen in de complexe relatie tussen diabetes, hersenafwijkingen en de cognitieve problemen. In de volgende hoofdstukken van dit proefschrift worden de resultaten van de verschillende geavanceerdere MRI technieken besproken.

In **hoofdstuk 3** hebben wij een diffusie-gewogen MRI techniek toegepast. Met deze techniek kan de microstructurele oriëntatie van de witte stof (de zenuwbanen) in de hersenen bepaald worden. Door vervolgens 'fiber tractography' toe te passen kan worden berekend en gevisualiseerd welke gebieden structureel met elkaar verbonden zijn. Patiënten met diabetes type 2 hebben qua cognitie vooral problemen met het geheugen. Het gedeelte van het brein wat hier voornamelijk bij betrokken is, is de hippocampus. Daarom is in dit hoofdstuk onderzocht of de verbindingen (ook wel connectiviteit genoemd) tussen de hippocampus en andere hersengebieden zijn aangedaan en of deze gerelateerd kunnen worden aan de verminderde geheugenprestaties van patiënten met diabetes. Daarnaast is ook naar de microstructurele eigenschappen van de hippocampus gekeken. De belangrijkste bevindingen laten zien dat deelnemers met diabetes een verminderde connectiviteit hebben tussen de hippocampus en de frontale kwab. Deze frontale kwab bevindt zich aan de voorkant van onze hersenen en is ook betrokken bij het geheugen. De microstructurele eigenschappen van de hippocampus bij deelnemers met diabetes type 2 bleken niet anders te zijn dan bij gezonde deelnemers. Verder werd geobserveerd dat deelnemers die lager scoorden op de geheugentesten, onafhankelijk of ze diabetes hebben, een verminderde connectiviteit hebben tussen de hippocampus en de slaapkwab (temporaal). Deze kwab ligt aan de zijkant (vlak boven de oren) van onze hersenen en

speelt ook een belangrijke rol met betrekking tot geheugen. Deze resultaten suggereren dat het achteruitgaan van het geheugen in deelnemers met diabetes type 2 mogelijk wordt veroorzaakt door een verminderde connectiviteit tussen de hippocampus en enkele hersenkwabben.

In **hoofdstuk 4** hebben wij de ‘intravoxel incoherent motion’ MRI techniek toegepast, een speciale diffusie-gewogen MRI techniek. Met deze techniek kan naast de lokale microstructurele eigenschappen tegelijkertijd ook naar de microvasculaire eigenschappen gekeken worden. Om dezelfde redenen als in hoofdstuk 3 is in dit hoofdstuk ook de hippocampus onderzocht op veranderingen met betrekking tot de lokale microstructurele en microvasculaire eigenschappen in relatie tot de achteruitgang van het geheugen. De belangrijkste resultaten in dit hoofdstuk zijn dat de microvasculaire eigenschappen in de hippocampus veranderd zijn in deelnemers met diabetes. Er werd een verhoogde doorbloeding van de hippocampus waargenomen bij deelnemers met diabetes type 2, namelijk een verhoogde bloedtoevoer en een toegenomen bloedvolume. De verhoogde bloedtoevoer in de hippocampus is geassocieerd met een lagere geheugenscore, onafhankelijk van het hebben van diabetes. Dezelfde associatie werd gevonden bij deelnemers die zowel diabetes als een lage geheugenscore hadden. Met deze MRI techniek bleek er ook een veranderde microstructuur in de hippocampus te bestaan bij mensen die lager scoorden op de geheugentesten, wat doet vermoeden dat de hippocampus beschadigd is. Er is bekend dat bij ernstige cognitieve problemen er een verlaagde doorbloeding van de hippocampus kan bestaan, terwijl wij juist een verhoogde doorbloeding vonden bij de deelnemende diabetici. Echter, de deelnemers met diabetes die hebben deelgenomen aan dit onderzoek, hadden relatief goede geheugenscores, nog behorend tot een normale geheugenfunctie. De verhoogde doorbloeding in de hippocampus bij de deelnemende diabetici kan daarom worden geduid als een compensatiemechanisme van de reeds beginnende hersenveranderingen door de diabetes, waarbij de geheugenscore dus nog normaal is.

In **hoofdstuk 5** zijn twee verschillende MRI technieken toegepast, namelijk een ‘phase-contrast velocity-sensitive MR angiography’ en een ‘arterial spin labeling’ MRI techniek. Met de eerstgenoemde MRI techniek is onderzocht of de bloedtoevoer in de halsslagader naar de hersenen verschilt tussen de deelnemers met en zonder diabetes. Met behulp van de tweede techniek hebben wij het brein onderzocht op verschillen in de doorbloeding van diverse hersengebieden. Ook is er gekeken of de uitkomstmaten van deze twee technieken gerelateerd konden worden aan lagere cognitiescores. Hiervoor hebben wij een algemene cognitiemaat berekend gebaseerd op drie verschillende testen. Deze drie testen waren gericht op geheugen, aandacht, flexibiliteit, snelheid, en hogere denkfuncties. De belangrijkste bevindingen laten zien dat de deelnemers met diabetes een verlaagde doorbloeding hebben in de subcorticale

gebieden. Deze gebieden liggen centraal en diep in de hersenen. Er werden geen verschillen gevonden in bloedtoevoer naar de hersenen toe en doorbloeding in andere gebieden tussen deelnemers met en zonder diabetes. Daarnaast werd er geen relatie gevonden tussen cognitieve prestatie en bloedtoevoer of doorbloeding. Deze resultaten tonen een vasculaire verandering bij diabetes, maar laten niet zien dat een vasculair mechanisme betrokken is bij de cognitieve achteruitgang die vaak gepaard gaat met diabetes.

In **hoofdstuk 6** hebben wij naar stofjes (metaboliëten) in de achterhoofdkwab (occipitaal) van het brein gekeken met behulp van een MR spectroscopie techniek. De achterhoofdkwab ligt achterin het brein en is betrokken bij het verwerken van visuele informatie. In dit hoofdstuk hebben wij voornamelijk gericht op de twee belangrijkste neurotransmitters in het brein, namelijk glutamaat en GABA (ofwel voluit gamma-aminoboterzuur genaamd). Neurotransmitters zijn stofjes die signalen overdragen tussen de zenuwcellen (ook wel neuronen genoemd) en kunnen een stimulerende of een remmende werking op neuronen hebben. Glutamaat is één van de belangrijkste stimulerende neurotransmitters, terwijl GABA de belangrijkste remmende neurotransmitter in het brein is.

Wij hebben onderzocht of de concentraties van deze twee neurotransmitters in het brein veranderd waren in deelnemers met diabetes en of de neurotransmitterconcentraties gerelateerd konden worden aan cognitieve prestatie. Net zoals in hoofdstuk 5 hebben wij voor de cognitieve prestatie ook hier dezelfde algemene cognitiemaat gebruikt. De belangrijkste resultaten laten een verhoogde GABA concentratie zien in deelnemers die zowel diabetes hebben als minder cognitief presteerden. Er werd geen relatie tussen de concentratie glutamaat en diabetes of cognitieve prestatie gevonden. Andere stofjes in het brein lieten een lagere concentratie *n*-acetyl aspartate (NAA, een marker voor het normaal functioneren van de zenuwcellen) zien in deelnemers die minder cognitief presteerden, onafhankelijk van het hebben van diabetes. Ook werd er een verhoogde concentratie choline (onder andere betrokken bij het vervangen en repareren van de buitenwand (membraan) van een cel) gevonden in deelnemers die zowel diabetes hebben als minder cognitief presteerden. De belangrijkste conclusie met betrekking tot de neurotransmitters is dat deelnemers met diabetes die slechter scoorden op cognitieve prestatie een veranderde GABA concentratie laten zien.

In **hoofdstuk 7** hebben wij de functionele MRI (fMRI) techniek toegepast. Met de fMRI techniek kan de hersenactiviteit, in termen van bloedoxygenatie (verhouding zuurstofrijk en zuurstofarm bloed), in de grijze stof van de hersenen gemeten worden. Door te kijken in welke mate het fMRI signaal tussen twee verschillende hersengebieden met elkaar samenhangt, kan berekend worden welke hersengebieden functioneel met elkaar zijn verbonden. Dit wordt ook wel functionele connectiviteit

genoemd. In dit hoofdstuk hebben wij een andere onderzoeksopzet gebruikt dan in de voorgaande hoofdstukken. Wij hebben naast gezonde deelnemers en deelnemers met diabetes ook deelnemers geïncludeerd die een groot risico lopen op het ontwikkelen van diabetes (ook wel prediabetes genoemd). Deze prediabetes deelnemers hebben verhoogde bloedsuikerwaarden ten opzichte van gezonde deelnemers, maar nog niet zulke hoge waarden in vergelijking met diabetes type 2. Daarnaast hebben deze prediabetes deelnemers ook twee of meer van de volgende kenmerken: 1) een te grote buikomvang, 2) verhoogd gehalte aan vetten in het bloed, 3) verlaagd HDL cholesterol (dit is het goede cholesterol dat het slechte cholesterol opruimt), en 4) een verhoogde bloeddruk. De aandoening van deze deelnemers wordt ook wel aangeduid met het metabool syndroom.

Wij hebben onderzocht of de functionele verbindingen tussen verschillende hersengebieden verspreid over het hele brein (ook wel functionele netwerken genoemd) zijn veranderd in deelnemers met diabetes type 2, prediabetes en gezonde deelnemers. De functionele netwerken zeggen iets over hoe goed verschillende gebieden met elkaar communiceren. Daarnaast is gekeken of de functionele netwerken gerelateerd konden worden aan de cognitieve prestatie van de deelnemers. Deze cognitieve prestatie was gebaseerd op de snelheid waarmee deelnemers informatie konden verwerken. De belangrijkste bevindingen laten zien dat deelnemers met diabetes beschikken over een beter functioneel netwerk in vergelijking met gezonde deelnemers. De prediabetes deelnemers beschikken ook over een beter functioneel netwerk ten opzichte van gezonde deelnemers, maar niet ten opzichte van deelnemers met diabetes. De resultaten van de prediabetes deelnemers liggen dus tussen de resultaten van de gezonde deelnemers en deelnemers met type 2 diabetes in. Daarnaast was een tragere snelheid van informatieverwerking geassocieerd met een beter functioneel netwerk, onafhankelijk van het hebben van diabetes. De betere functionele netwerken in deelnemers met diabetes type 2 en in mindere mate in deelnemers met prediabetes worden geduid als een compensatiemechanisme van de reeds beginnende veranderingen in de hersennetwerken door diabetes. Deze resultaten suggereren dat als deze compensatie faalt, dit tot uiting kan komen als merkbare achteruitgang in cognitieve functies. Dit moet echter nog nader onderzocht worden.

In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 8**, worden de resultaten uit de voorgaande hoofdstukken geïntegreerd en in een breder perspectief geplaatst. Ook zijn de onderzoeksmethodes bediscussieerd, hebben wij de betekenis van de resultaten voor de kliniek besproken, en geven wij advies voor toekomstige studies die nodig zijn om de complexe relatie tussen diabetes type 2 en de cognitieve problemen verder te onderzoeken.

Uit dit hoofdstuk kunnen wij concluderen dat de geavanceerdere MRI technieken, toegepast in dit proefschrift, ons meer inzicht hebben gegeven in de complexe relatie

tussen diabetes type 2 en de cognitieve achteruitgang. Al voordat de cognitieve problemen of structurele onomkeerbare hersenafwijkingen (voornamelijk opgespoord met de standaard MRI technieken) klinisch zichtbaar worden, kunnen de geavanceerdere MRI technieken reeds vroegtijdig subtiele afwijkingen in de hersenen opsporen. Deze hersenafwijkingen zijn gerelateerd aan een subtiele achteruitgang in de cognitieve prestatie en worden voornamelijk veroorzaakt door vasculaire veranderingen in de hersenen en/of de verhoogde bloedsuikerwaarden. Deze twee oorzaken zullen onherroepelijk met elkaar in verbinding staan. De subtiele hersenveranderingen duiden op een compensatiemechanisme dat uiteindelijk, in een later stadium, onvoldoende zal zijn. Dit zal dan tot merkbare cognitieve problemen kunnen leiden. Het toepassen van deze geavanceerdere MRI technieken geeft dus meer inzicht in de onderliggende mechanismes die een rol spelen bij de cognitieve achteruitgang in diabetes. Deze MRI technieken zouden in de toekomst kunnen bijdragen aan het ontwikkelen en beoordelen van behandelstrategieën om de kans op het krijgen van cognitieve problemen en dementie te verkleinen.