

Evolution of MRI features of cerebral small vessel disease

Citation for published version (APA):

Loos, C. M. J. (2018). *Evolution of MRI features of cerebral small vessel disease*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20180928cl>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180928cl](https://doi.org/10.26481/dis.20180928cl)

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.



Summary

Cerebral small vessel disease (cSVD) is an umbrella term that encompasses all pathological processes of the small brain vessels. The incidence of cSVD increases with age and presence of vascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus and smoking. It is related to acute lacunar stroke, but also to chronic slowly progressive symptoms, such as cognitive impairment and dementia, as well as gait disturbances and general functional disability. The pathogenesis of cerebral SVD is still largely unknown. Therefore, specific prevention and treatment are suboptimal. As these small perforating vessels are difficult to visualize *in vivo* by standard imaging methods, most research has been focusing on brain parenchyma lesions which are associated with cSVD and which are visible on magnetic resonance imaging (MRI). These MRI markers are white matter hyperintensities (WMH), lacunes, cerebral microbleeds (CMB) and perivascular spaces (PVS).

Cerebral SVD is a progressive neurological disease. However, radiological patterns of disease progression have been studied little, and ways to slow down or prevent progression are consequently lacking. The general aim of this thesis was to gain more insights into the natural course of cSVD by assessing the radiological evolution of different MRI features of cSVD.

In **chapter 2**, we assessed the evolution of symptomatic lacunar infarcts over two years of follow-up in a first-ever lacunar stroke population. We included 82 first-ever stroke patients with a lacunar infarct in the deep brain regions. We performed a brain MRI at presentation and 2 years later, which was visually assessed on size of the lacunar infarct and presence of cavitation. We showed that most symptomatic infarcts had reduced in diameter and that the majority became partly or completely cavitated on follow-up imaging. A small portion disappeared, probably these small infarcts collapsed and were therefore not visible on MRI. Longer time interval between stroke onset and imaging was the sole predictor of cavitation. We concluded that cavitation seems to be a dynamic process, with a reduction in size over time, and with a definitive lacune as final result.

During the assessment of these imaging results, we noticed the occurrence of new WMH “capped” on the symptomatic lacunar lesion on several follow-up MR scans. We described our thoughts on this observation in **chapter 3**. In 15 of 82 first-ever lacunar stroke patients, we observed on 2-year follow-up MRI a new WMH in the zone adjacent to and just distal from the old lacunar infarct (WMH “caps”). The presence of these WMH “caps” was not associated with vascular risk factors, nor with presence of WMH at baseline, nor with progression of diffuse WMH. As the mean ambulatory blood pressure at baseline was significantly lower in those with a WMH “cap”, we hypothesized that the distal zone adjacent to the lacunar infarct, might be vulnerable for regionally impaired vascular autoregulation and chronic hypoperfusion, resulting in a new, single WMH.

To confirm our results from chapter 2 and 3, we investigated the long-term changes in imaging appearance of symptomatic lacunar infarcts and the adjacent white matter, in a (different) lacunar stroke cohort. In **chapter 4**, we selected, from two nonoverlapping single centre stroke studies, 79 lacunar stroke patients with a recent small subcortical (lacunar) infarct on baseline structural MRI (capsula interna, basal ganglia, centrum semi-ovale or brainstem) and with follow-up MRI available at one to five years later. We assessed changes in imaging characteristics of symptomatic lacunar infarcts and surrounding white matter. We found that most lacunar infarcts were cavitated on follow-up imaging. Besides WMH “caps”, we also observed new WMH inferior from the index lacunar lesion, which seemed to be following a descending white matter tract similar to Wallerian degeneration. We called these WMH “tracks”. We concluded that WMH “caps” and “tracks” may reflect another aspect of cSVD-related disease evolution. The clinical and prognostic value remains to be determined.

Perivascular spaces are considered to be an early MRI marker of cSVD, and are associated with other MRI markers of cSVD, including WMH. In **chapter 5**, we determined the association between severity of PVS and progression of WMH after 2-year follow-up in lacunar stroke patients. In 118 first-ever lacunar stroke patients we obtained brain MRI and a follow-up brain MRI 2 years later. We visually graded presence of PVS and WMH at baseline and progression of WMH on follow-up MRI. We showed that extensive basal ganglia PVS are associated with progression of WMH. As this association was not independent of baseline WMH, we concluded that presence of WMH at baseline remains an important determinant of further progression of WMH.

There is increasing evidence that a total cSVD MRI burden score, which encaptures the presence of the individual cSVD markers in one measure, might better reflect the overall effect of cSVD on the brain. In **chapter 6**, we determined if the total burden of cSVD is related with mobility impairment in minor stroke patients 3 years after stroke. For this study, we included 200 patients with minor lacunar or non-lacunar stroke. Baseline MRI was visually rated for presence of lacunes, WMH, CMB and PVS, and summed in a total cSVD MRI burden score (range 0–4). Gait disturbances, measured by timed-up-and-go test and self-reported Stroke Impact Scale mobility domain were assessed three years after stroke. We found that the total cSVD burden score was not associated with gait impairment after minor stroke. However, patients with non-lacunar stroke and a higher total cSVD burden reported more subjective mobility impairment three years after stroke. We concluded that the total cSVD MRI burden score could be a possible marker to identify patients at risk for subjective gait impairment.

In **chapter 7**, we discussed the findings of this thesis and three important overarching questions that emerged from our results. First, we addressed the question what imaging has learned us about the natural disease course of cSVD. We substantiated why MRI markers are ideal surrogate markers in studies of cSVD. Besides long-term morphological changes of the symptomatic lacunar infarct itself (cavitation and micro-infarcts), we also found that surrounding brain tissue undergoes secondary changes (WMH “caps”

and Wallerian degeneration) over time. Based on our findings, and recent literature, we concluded that radiological evolution of cSVD is a highly dynamic and non-linear process. Besides increase or stabilization of cSVD-related lesions, studies also show evidence for lesion regression. Individual MRI features also seem to be inter-related during disease progression and there are other imaging features of disease evolution, such as cavitation, WMH “caps” and “tracks”. This means that the use of MRI features as surrogate markers for cSVD progression is not straight forward.

Second, we asked ourselves if it is possible to design an overall progression score. As mentioned earlier, a total cSVD burden score could give a more comprehensive view of the overall impact of cSVD on the brain, and could possibly identify patients at risk for worse clinical outcome. An ideal cSVD progression score should include, next to the 4 MRI markers of cSVD, secondary neurodegenerative features, such as WMH “tracks”. However, such total cSVD progression score will be challenging to develop, due to the highly dynamic natural evolution of cSVD.

Thirdly, we discussed future perspectives for cSVD research. We think that it could be worthwhile to evaluate the connectivity of white matter tracts in cavitated versus non-cavitated lesions, and to determine the clinical value of secondary white matter changes. A longitudinal study, over a longer period of time, and with multiple time points might give more insights in the dynamics of cSVD progression. Lastly, high resolution MRI techniques, including high field MRI, could provide additional information on cSVD-related brain damage, neurodegeneration and hemodynamic changes in cSVD.

Nederlandse samenvatting.



Nederlandse samenvatting

Cerebrale small vessel disease (cSVD) of “ziekte van de kleine hersenbloedvaten” is een cluster van verschillende pathologische processen die de perforerende vaten van de hersenen aantasten. Deze aandoening is geassocieerd met toenemende leeftijd en de aanwezigheid van de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, suikerziekte en roken. Cerebrale SVD kan zich acuut, en meer chronisch progressief presenteren. De acute presentatie bestaat uit een lacunair herseninfarct, en de chronische presentatie bestaat uit geheugenstoornissen en dementie. Daarnaast is de chronische presentatie van cSVD ook geassocieerd met loopstoornissen en algemene achteruitgang in functioneren. Hoe cSVD exact ontstaat, is nog grotendeels onbekend. Daardoor is preventie en behandeling tot op heden niet optimaal. Omdat de perforerende bloedvaten in de hersenen zelf moeilijk in beeld gebracht kunnen worden, richten de meeste onderzoeken naar cSVD zich op de gevolgen in het hersenparenchym, die op een magnetische resonantie (MRI) hersenscan zichtbaar zijn. Deze MRI-kenmerken of “radiologische markers” van cSVD zijn lacunaire herseninfarcten, witte stof hyperintensiteiten (WMH), microbloedingen en perivasculaire ruimtes.

Cerebrale SVD is een langzaam voortschrijdend ziekteproces. Desalniettemin zijn radiologische patronen van ontwikkeling en progressie van cSVD nog maar weinig bestudeerd, terwijl dit mogelijk een veel beter beeld kan geven over het natuurlijke beloop van de ziekte en de eventuele relatie met de klinische verschijnselen. Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in het natuurlijke beloop van cSVD door het bestuderen van de evolutie van de verschillende MRI-kenmerken bij patiënten met cSVD.

In **hoofdstuk 2** hebben we de natuurlijke evolutie van symptomatische lacunaire herseninfarcten onderzocht bij een populatie met een eerste doorgemaakt lacunaire hersenberoerte. We includeerden 82 patiënten met een eerste lacunair herseninfarct. Allen kregen een MRI-hersenscan bij presentatie in het ziekenhuis en een vervolg MRI-scan 2 jaar later. Op beide MRI-scans werd de grootte van het lacunair infarct gemeten en werd de mate van “cavitatie” (“holtevorming”) van het lacunair infarct bepaald. We lieten zien dat, na 2 jaar opvolging, 94% van de diep gelegen symptomatische lacunaire herseninfarcten volledige of gedeeltelijke “cavitatie” toonden en dat de meeste lacunaire infarcten kleiner werden. Opvallend was dat een klein deel van de lacunaire infarcten niet meer zichtbaar was tijdens de opvolging, vermoedelijk doordat deze te klein waren geworden om nog met een MRI te detecteren. Een langer tijdsinterval tussen beide hersenscans was de enige voorspeller voor “cavitatie”. We concludeerden dan ook dat “cavitatie” van lacunaire herseninfarcten een dynamisch proces lijkt te zijn, waarbij het infarct krimpt en er uiteindelijk een “lacune” wordt gevormd.

Bij de beoordeling van de MRI-hersenscans zagen we dat een deel van de patiënten op de vervolg MRI een nieuwe WMH naast het lacunaire herseninfarct ontwikkeld had. In **hoofdstuk 3** beschrijven we deze nieuwe radiologische bevinding. In 15 van de 82

geïnccludeerde patiënten zagen we een dergelijk nieuwe, geïsoleerde WMH, meestal rond of ovaal van vorm, telkens aansluitend en distaal gelegen van het lacunaire infarct. Gezien deze WMH een soort kap over het infarct vormden, hebben we deze laesies WMH “caps” genoemd. We konden geen relatie vinden tussen WMH “caps” en aanwezigheid van vasculaire risicofactoren, noch met toename van WMH in het algemeen. Wel vonden we een relatie tussen het ontstaan van WMH “caps” en een lagere gemiddelde bloeddruk, en we veronderstellen dat de regio distaal van het lacunair herseninfarct gevoelig is voor veranderingen in autoregulatie en chronisch verminderde perfusie, welke uiteindelijk leidt tot het ontstaan van deze geïsoleerde WMH.

Om onze bevindingen (hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3) te bevestigen, hebben we de radiologische verandering van symptomatische lacunaire herseninfarcten verder in kaart gebracht in een andere studiepopulatie. In **hoofdstuk 4** hebben we de lange termijn veranderingen van symptomatische lacunaire herseninfarcten en omgevende witte stof op MRI-hersenscans onderzocht in 79 patiënten met een licht herseninfarct uit twee prospectieve, observationele studies. Allen hadden een lacunair herseninfarct doorgemaakt en hadden tevens een opvolging met een MRI-hersenscan, gemiddeld 1 tot 5 jaar na het herseninfarct. We vonden dat bijna alle lacunaire herseninfarcten gedeeltelijke of volledige “cavitatie” vertoonden op de vervolg MRI. Buiten de eerder beschreven WMH “caps” (hoofdstuk 3), observeerden we in deze studie bij een deel van de patiënten ook een nieuwe geïsoleerde WMH, die onder het lacunaire herseninfarct gelegen was. Dit was meestal zichtbaar op meerdere MRI sneden en we noemde dit WMH “tracks”. Gezien deze WMH “tracks” dalende witte stof banen lijken te volgen, zijn deze vermoedelijk het radiologisch equivalent van Walleriaanse degeneratie. We concludeerden dat zowel WMH “caps” als “tracks” aparte fenomenen zijn van ziekte-evolutie, en dat hun klinische en prognostische waarde nog verder bepaald zal moeten worden.

Naast lacunaire herseninfarcten en WMH zijn perivasculaire ruimten een andere MRI-marker van cSVD. Perivasculaire ruimten zijn met cerebrospinaal vocht gevulde ruimten rondom de kleine bloedvaten in de basale kernen en het centrum semiovale en worden gezien als een vroege uiting van cSVD. Deze zijn geassocieerd met andere MRI-markers van cSVD, en meer specifiek met uitgebreide WMH. In **hoofdstuk 5** onderzochten we of de aanwezigheid van perivasculaire ruimten geassocieerd is met progressie van WMH. In deze studie werden 118 patiënten met een eerste lacunaire hersenberoerte geïnccludeerd. Alle patiënten hadden een baseline MRI-hersenscan en een vervolg MRI-hersenscan na 2 jaar. Deze scans werden visueel beoordeeld, zowel op aanwezigheid van perivasculaire ruimten en WMH, als op toename van WMH. We vonden een relatie tussen de aanwezigheid van perivasculaire ruimten in de basale kernen en toename van WMH na 2 jaar. Deze relatie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht en vasculaire risicofactoren. De aanwezigheid van WMH op de baseline MRI-hersenscan bleek echter de belangrijkste voorspeller voor toename van WMH te zijn.

De meeste studies naar cSVD onderzoeken de afzonderlijke MRI-kenmerken van cSVD, terwijl de verschillende radiologische markers in werkelijkheid gecombineerd

voorkomen. Een totale cSVD score, welke een samengestelde score is bestaande uit de 4 belangrijkste MRI-markers van cSVD, geeft een beter beeld van de ernst van de onderliggende ziekte en de totale impact van cSVD op de hersenen. In **hoofdstuk 6** onderzochten we of de totale cSVD score gerelateerd is aan loopstoornissen en algemene functionele achteruitgang, 3 jaar na het doorgemaakte herseninfarct. In deze studie werden 200 patiënten met een lichte beroerte, zowel lacunair als niet-lacunair, geïncludeerd. Alle patiënten kregen een MRI-hersenscan op baseline, welke gescoord werd op aanwezigheid van de verschillende MRI-merkers. Deze werden opgeteld in een totale cSVD score. Drie jaar na de beroerte werden patiënten uitgenodigd voor een klinische opvolging met een functionele gangtest (timed-up-and-go test), functionele uitkomst score (gemodificeerde Rankin Scale score) en zelf-rapportage vragenlijst over de impact van de beroerte op motorisch, sociaal en functioneel vlak (Stroke Impact Scale). We konden geen relatie aantonen tussen de totale cSVD score en objectief gemeten loopstoornissen (timed-up-and-go test). Patiënten met een niet-lacunair herseninfarct rapporteerden echter meer mobiliteitsklachten op de Stroke Impact Scale vragenlijst, onafhankelijk van de ernst van het herseninfarct. We concludeerden dan ook dat de totale cSVD score een merker kan zijn voor het identificeren van patiënten die een verhoogd risico hebben op subjectieve mobiliteitsproblemen.

In **hoofdstuk 7** discussieerden we over de resultaten van de verschillende studies van het proefschrift en over drie belangrijke vragen, die ontstonden naar aanleiding van de resultaten van onze studies en eerdere studies. Als eerste gingen we in op de vraag wat de studie van de MRI-markers ons geleerd heeft over het natuurlijk beloop van de ziekte. We beargumenteerden waarom MRI-markers de ideale ziektemerkers zijn voor cSVD. We rapporteerden over de morfologische veranderingen van het lacunaire herseninfarct zelf (“cavitatie”), maar ook over de veranderingen van de omgeving, en meer specifiek de veranderingen van de omgevende witte stof rondom het lacunaire herseninfarct (WMH “caps” en Walleriaanse degeneratie). Uit dit alles, samen met recente literatuur, blijkt het natuurlijke beloop van cSVD radiologisch een niet-lineair en zeer dynamisch proces te zijn. Naast toename of stabilisatie van de bekende MRI-markers, wordt er ook soms een afname van MRI-kenmerken beschreven tijdens de opvolging. De verschillende MRI-kenmerken van cSVD lijken ook onderling verbonden te zijn tijdens ziekteprogressie, en zijn er nog andere kenmerken, zoals cavitatie, WMH “caps” en “tracks”. Dit heeft als gevolg dat, het gebruik van individuele MRI-markers om ziekteprogressie in te schatten, nog niet volledig opgeklaard is.

Daarnaast stelden we ons ook de vraag of het mogelijk is een totale cSVD progressie score te ontwikkelen. Zoals eerder aangegeven, geeft een totale cSVD score een beter beeld van de totale impact van cSVD op de hersenen. Een totale cSVD progressie score zou idealiter patiënten kunnen identificeren die een verhoogde kans hebben op klinische achteruitgang en een slechtere uitkomst. Een ideale progressie score zou, naast de klassieke MRI-markers, ook andere neurodegeneratieve veranderingen, zoals WMH “tracks”, moeten omvatten. Toch zal de ontwikkeling en het gebruik van zulk een cSVD

progressie score niet evident zijn, rekening houdend met de dynamiek van ziekteprogressie.

Als derde en laatste punt gingen we in op de toekomstperspectieven voor verder cSVD onderzoek. Het zou interessant zijn om de connectiviteit van witte stofbanen bij lacunaire infarcten met en zonder “cavitatie” te vergelijken, of te kijken of de veranderingen in de witte stof gerelateerd zijn met een slechtere klinische uitkomst. Een longitudinale studie over een langere periode, met verschillende interval MRI-scans, zou een beter beeld kunnen geven van de dynamiek van cSVD. Daarnaast zouden nieuwe MRI-technieken, zoals hoge veldsterkte MRI, een beter beeld kunnen geven over de structurele veranderingen in de perforerende vaten, cSVD-gerelateerde neurodegeneratie en hemodynamische veranderingen in cSVD.