

Novel insights in the pathophysiology of cerebral small vessel disease

Citation for published version (APA):

Zhang, C. E. (2019). *Novel insights in the pathophysiology of cerebral small vessel disease: a study using advanced imaging techniques*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190208cz>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190208cz](https://doi.org/10.26481/dis.20190208cz)

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.

APPENDIX

SUMMARY

SUMMARY

Cerebral small vessel disease (cSVD) is an age and cardiovascular risk factors related disorder and encompasses a spectrum of pathologies affecting the small vessels of the brain. It is associated with structural abnormalities on brain MRI including white matter hyperintensities (WMH), cerebral microbleeds, lacunes and perivascular spaces. Moreover, cSVD is considered the underlying cause for lacunar stroke and vascular cognitive impairment (VCI). Despite the increasing prevalence of cSVD in our ageing society and the impact of cSVD on public health, the pathophysiology of cSVD remains unclear. Various processes have been considered to be involved in cSVD including blood-brain barrier (BBB) dysfunction, loss of microstructural integrity, changes in cerebral blood flow, inflammation and capillary dysfunction. However, the exact pathophysiological pathways remain elusive.

As cSVD is a chronic disease and not associated with acute mortality, *in vivo* imaging studies are essential in unraveling the pathophysiological processes associated with cSVD. Many conventional CT and MRI studies have been performed with this aim but with the availability of more sophisticated imaging techniques other aspects of cSVD can now be examined.

The general aim of this thesis was to gain further insights in the pathophysiological processes of cSVD, using new quantitative imaging techniques including dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI, introvoxel incoherent motion (IVIM) MRI and sublingual intravital microscopy. By comparing patients with cSVD and healthy controls, we aimed to acquire more knowledge on the role of BBB dysfunction, microstructural and microvascular flow changes, and capillary dysfunction, in cSVD. Moreover, we aimed to determine the relationships between these processes and structural radiological markers and clinical outcome parameters.

In **chapter 2**, we used DCE-MRI to examine whether BBB leakage is increased in 77 patients with cSVD compared with 39 healthy controls. We quantified the leakage rate and leakage volume in the normal appearing white matter (NAWM), WMH and cortical grey matter (CGM). We found that patients with cSVD showed larger leakage volume of the NAWM, WMH and CGM compared with controls. This finding supports the concept of BBB dysfunction in cSVD and the diffuse nature of microvascular endothelial failure in cSVD, as this difference was found in the NAWM, in the WMH as well as in the CGM. We found no significant difference for leakage rate between patients and controls.

To determine whether BBB leakage relates to radiological cSVD markers and clinical parameters, we investigated whether BBB leakage volume and leakage rate were associated with WMH volume and cognitive function, both in cSVD patients and in healthy controls. This is presented in **chapter 3**. Larger leakage volume and lower leakage rate in the WMH were associated with

larger WMH volume in cSVD patients. Moreover, higher leakage rate in the NAWM was associated with lower scores on the cognitive domains executive function and information processing speed, in healthy controls, but not in patients. We concluded that BBB leakage appeared to be involved in cognitive function in healthy ageing but that in cSVD it is likely that cognition is confounded by other mechanisms such as lacunar infarcts and cerebral perfusion.

In **chapter 4**, we used IVIM MRI to investigate the microstructural integrity, microvascular blood flow and microvascular blood volume fraction simultaneously. This was performed in 73 patients with cSVD and in 39 healthy controls. Earlier studies examined microstructural integrity and blood flow changes in cSVD but rarely were the two parameters examined concurrently. Our results showed that patients with cSVD had a lower microstructural integrity and higher blood volume fraction in the NAWM and CGM, and similar microvascular blood flow, compared with controls. Lower microstructural integrity in cSVD is in accordance with earlier findings and is indicative of neurodegenerative processes. Higher blood volume fraction may be due to vasodilation and/or increased vessel tortuosity but more studies are needed to understand this finding.

We examined the relationship between microstructural integrity, microvascular blood flow and cognitive function in patients and in controls, in **chapter 5**. Lower microvascular blood flow in the NAWM and CGM was related to lower cognitive performance. This finding supports the role of microvascular blood flow changes in the pathophysiology of cSVD. We found no interaction between microvascular integrity and microvascular blood flow in their association with cognitive function. This lack of direct interaction may reflect the multifactorial nature of the pathophysiology of cognitive dysfunction in cSVD.

In **chapter 6**, we looked at the relationship between sublingual microvascular blood flow and capillary density in 15 male patients with VCI due to cSVD and 15 controls. Healthy controls showed a proportionate increase of capillary density with increase of feed vessel blood flow, whereas in patients with VCI, no increase of capillary density was observed. This flow-density uncoupling led to an increase of capillary red blood cell velocity in patients with VCI, which in turn may impair oxygen and nutrients exchange capacity and eventually tissue damage.

In **Chapter 7**, we discussed three issues that emerged from the study findings. Firstly, we elaborated on the potentials and limitations of IVIM in studying cSVD. IVIM is developed with the potential to discern parenchymal integrity and vascular blood flow and therefore may shed new light on the pathophysiology of cSVD. Moreover, IVIM is a patient-friendly technique, as it does not require exogenous contrast agents. However, IVIM is also a relatively new technique in studying cSVD and more studies are needed to confirm the validity of the results and the interpretation of the findings, as these findings are not always consistent with earlier findings.

Secondly, we propose a new pathophysiological concept for cSVD. Up till now, cSVD has been regarded as a disorder of the small vessels, which occurs due to a range of processes including BBB leakage, inflammation, endothelial activation and changes of blood flow. However, as we have observed that the pathophysiology of cSVD is complex and multifactorial, and the multiple aspects of the pathophysiology can all be traced back to the different components of the neurovascular unit (NVU), it may be more just to depict cSVD as a disorder of the NVU rather than a microvascular disorder. Finally, we discussed that in the future, it is desirable to perform studies that focus on multiple aspects of the NVU simultaneously. Different imaging modalities should be combined and used concurrently to study the functions of the NVU as an entity. In vitro and ex vivo studies may also contribute to the elucidation of the function and dysfunction of the NVU in cSVD. By shifting the emphasis from micro vessels to the NVU, future studies may provide a more coherent understanding of the pathophysiology of cSVD and eventually lead to the development of preventative and/or therapeutic interventions for cSVD.

APPENDIX

NEDERLANDSE SAMENVATTING

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Cerebral small vessel disease (ziekte van de kleine bloedvaten in de hersenen; cSVD) is een ziekte die sterk gerelateerd is aan leeftijd en cardiovasculaire risicofactoren. Het omvat een spectrum van aandoeningen van de kleine bloedvaten van de hersenen. cSVD is geassocieerd met structurele afwijkingen die gezien kunnen worden op hersen-MRI's: wittestofhyperintensiteiten (WMH), cerebrale microbloedingen, lacunes en perivasculaire ruimtes. cSVD wordt beschouwd als de onderliggende oorzaak van lacunaire herseninfarcten en vasculaire cognitieve stoornissen (VCI). Ondanks dat de prevalentie van cSVD in onze maatschappij toeneemt en cSVD een enorme impact heeft op de volksgezondheid, blijft de pathofysiologie ervan nog grotendeels onopgehelderd. Verschillende mechanismen lijken betrokken te zijn bij cSVD: disfunctie van de bloed-hersenbarrière (BBB), verminderde microstructurele integriteit, veranderingen van de cerebrale *blood flow*, inflammatie en capillaire disfunctie. De exacte pathofysiologie blijft echter onduidelijk.

cSVD is een chronische ziekte en is niet geassocieerd met acute mortaliteit. Hierdoor zijn in vivo beeldvormende onderzoeken essentieel voor het ontrafelen van de pathofysiologie van cSVD. Er zijn al veel conventionele CT- en MRI-studies uitgevoerd met het doel de pathofysiologische mechanismen te achterhalen, maar met de komst van nieuwe beeldvormingstechnieken kunnen steeds meer aspecten van cSVD worden onderzocht.

Het doel van deze thesis was het verwerven van meer inzichten in de pathofysiologie van cSVD door gebruik te maken van nieuwe, kwantitatieve beeldvormingstechnieken zoals de *dynamic contrast-enhanced* (DCE) MRI, de *intravoxel incoherent motion* (IVIM) MRI en de sublingual intravital microscopie. Door patiënten met cSVD en gezonde controle personen met elkaar te vergelijken, hebben we geprobeerd meer kennis te verkrijgen over de rol van BBB-disfunctie, capillaire disfunctie, en microstructurele en microvasculaire flow-veranderingen, bij patiënten met cSVD. Daarnaast was het doel om te onderzoeken hoe de relaties zijn tussen deze processen en de MRI-markers, en tussen deze processen en klinische parameters zoals cognitie.

In **hoofdstuk 2** hebben we met DCE-MRI onderzocht of de BBB-lekkage was toegenomen in 77 patiënten met cSVD, in vergelijking met 39 gezonde controles. We hebben de lekkagesnelheid en het lekkagevolume gekwantificeerd in de normaal uitzijnde witte stof (NAWM), in WMH en in de corticale grijze stof (CGM). Patiënten met cSVD laten een groter volume met lekkage zien in de NAWM, WMH en CGM in vergelijking met gezonde controles. Deze bevinding ondersteunt het pathofysiologisch concept van BBB disfunctie bij cSVD en daarnaast de diffuse aard, aangezien zowel NAWM als WMH en CGM betrokken lijken te zijn. We hebben geen significant verschil gevonden in de lekkagesnelheid tussen patiënten en controles.

Om vast te stellen of BBB-lekkage gerelateerd is aan radiologische cSVD-markers en klinische parameters, hebben we onderzocht of het volume en de snelheid van BBB-lekkage geassocieerd is met het WMH-volume en de cognitieve functie. Dit is gedaan bij patiënten met cSVD en controles en de resultaten werden gepresenteerd in **hoofdstuk 3**. Een groter lekkagevolume en een lagere lekkagesnelheid in de WMH bleken geassocieerd te zijn met grotere WMH-volumes in patiënten met cSVD. Daarnaast is een hogere lekkagesnelheid in de NAWM geassocieerd met lagere scores op de cognitieve domeinen executieve functie en informatie verwerkingssnelheid. Dit werd bij gezonde controles gevonden maar niet bij patiënten. Wij concludeerden dat BBB-lekkage betrokken lijkt te zijn bij het cognitief functioneren bij gezonde veroudering, maar dat de cognitie bij cSVD mogelijk bepaald wordt door meerdere mechanismen, waardoor dit niet duidelijk terug te voeren is naar alleen BBB-lekkage.

In **hoofdstuk 4** hebben we bij 73 cSVD-patiënten en 39 controles middels IVIM MRI gelijktijdig gekeken naar de microstructurele integriteit, de microvasculaire *blood flow* en de microvasculaire bloedvolume fractie. Eerdere studies hebben ook naar microstructurele integriteit en *blood flow*-veranderingen onderzocht maar zelden werden de twee parameters tegelijkertijd bestudeerd. Onze resultaten lieten zien dat patiënten met cSVD in vergelijking met controles een lagere microstructurele integriteit en een hogere bloedvolume fractie hadden in de NAWM en CGM. Daarnaast was er geen significant verschil in microvasculaire *blood flow* tussen patiënten en controles. De lagere microstructurele integriteit bij cSVD patiënten komt overeen met eerdere bevindingen en duidt op neurodegeneratieve processen. De grotere bloedvolume fractie wordt mogelijk verklaard door vasodilatatie en/of toename van vaattortuositeit. Voor een goed begrip van het mechanisme vereist deze bevinding echter meer onderzoek.

In **hoofdstuk 5** hebben we de relatie onderzocht tussen microstructurele integriteit, microvasculaire *blood flow* en cognitieve functie, zowel bij patiënten met cSVD als bij controles. Lage microvasculaire *blood flow* in de NAWM en CGM was gerelateerd aan een lage cognitie. Deze bevinding ondersteunt de rol van microvasculaire *blood flow*-veranderingen in de pathofysiologie van cSVD. We hebben geen interactie gevonden tussen de microvasculaire integriteit en de microvasculaire *blood flow* met betrekking tot hun associatie met cognitie. Dit gebrek aan directe interactie duidt mogelijk op een multifactoriële oorzaak van cognitieve disfunctie bij patiënten met cSVD.

De relatie tussen sublinguale microvasculaire *blood flow* en capillaire dichtheid werd onderzocht in **hoofdstuk 6**. Dit werd gedaan bij 15 mannelijke patiënten met VCI ten gevolge van cSVD en bij 15 gezonde mannelijke controles. De gezonde controles lieten een proportionele toename zien van de capillaire dichtheid met een toename van de *blood flow* in de aanvoerende bloedvaten. In patiënten met VCI werd geen toename van capillaire dichtheid gezien bij deze verandering. Een dergelijke flow-dichtheidontkoppeling leidt tot een snelheidstoename van de rode bloedcellen in

de capillairen bij patiënten met VCI. Dit kan resulteren in een gestoorde uitwisselingscapaciteit van zuurstof en voedingsstoffen en kan uiteindelijk leiden tot weefselschade.

In **hoofdstuk 7** bediscussieerden we een drietal zaken die naar voren zijn gekomen naar aanleiding van de onderzoeksbevindingen. Ten eerste gaan we in op de potenties en beperkingen van het gebruik van IVIM-MRI in het onderzoeken van cSVD. IVIM is ontwikkeld met de mogelijkheid om de parenchymale integriteit en de microvasculaire blood flow los van elkaar maar wel tegelijkertijd te onderzoeken. Dit scheidingsvermogen kan nieuwe inzichten bieden in de pathofysiologie van cSVD. IVIM-MRI is daarnaast een patiëntvriendelijke techniek omdat het geen toediening van een exogene contrastvloeistof vereist. IVIM is echter ook een relatief nieuwe methode in het onderzoeken van cSVD en meer studies zijn nodig om de validiteit en interpretatie van de resultaten te bevestigen. Ten tweede stellen we een nieuwe hypothese voor met betrekking tot de pathofysiologie van cSVD. Tot nu toe wordt cSVD primair gezien als een aandoening van de kleine bloedvaten. We zien dat de pathofysiologie van cSVD complex en multifactorieel is, maar ook dat alle aspecten terug te brengen zijn naar de verschillende onderdelen van de neurovasculaire unit (NVU). Het is naar onze mening daarom doelmatiger om cSVD te zien als een aandoening van de NVU in plaats van een aandoening van de kleine bloedvaten. Tot slot stellen we dat het wenselijk is dat toekomstige studies de verschillende aspecten van de NVU meenemen: verschillende beeldvormende technieken zouden moeten worden gecombineerd en tegelijkertijd worden ingezet om de verschillende functies van de NVU als één geheel te onderzoeken. Ook in vitro- en ex vivo-studies kunnen bijdragen aan het verhelderen van de functies en disfuncties van de NVU bij cSVD. Door de nadruk te verschuiven van microvaten naar de NVU kunnen we met toekomstige studies een beter begrip krijgen van het totaalbeeld van de pathofysiologische mechanismen die betrokken zijn bij cSVD. Dit kan uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van preventieve en/of therapeutische behandelingen bij cSVD.