

Morphological and functional Magnetic Resonance Imaging at ultra-high field

Citation for published version (APA):

Canjels, L. P. W. (2021). *Morphological and functional Magnetic Resonance Imaging at ultra-high field: Clinical research applications in preeclampsia and epilepsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210831lc>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210831lc](https://doi.org/10.26481/dis.20210831lc)

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.

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive imaging modality that can be used to study anatomy and physiology of the brain. It is a versatile technique, as the acquisition settings can be tuned to create a range of different image contrasts allowing visualization of anatomy and physiological properties in various ways. Although the current gold standard for MRI in the clinic is 1.5 or 3 Tesla, research has demonstrated that for particular questions, such as when small changes are expected, clinical and neuroscientific studies can benefit from using a higher field strength (e.g. 7 Tesla). The higher signal-to-noise and contrast-to-noise ratios, which can be achieved with 7 Tesla MRI, can contribute to obtaining morphological and functional images with greater detail and/or contrast. This thesis discusses the potential of several 7 Tesla MR techniques that can be used for morphological and functional imaging and their applications to preeclampsia and epilepsy.

Chapter 1 provides a general introduction of ultra-high field MRI and a description of the advanced morphological and functional (e.g. physiological) MRI methods used in this thesis. These methods were applied to obtain morphological and functional images in two clinical populations, a preeclampsia and epilepsy cohort.

In **Chapter 2**, we investigate the association of having had a preeclamptic pregnancy with whole brain and gray and white matter volumes. Additionally, we also determined the lobular volumes and the volumes of regions that are related to cognition or emotion. In this chapter we showed that there is no clear evidence for volume reduction or swelling after preeclampsia in comparison to control women with previous uneventful pregnancies years after giving birth. As conflicting results related to changes in brain size after preeclampsia have been shown in the current and previous studies, longitudinal studies are needed to assess the changes in brain size related to a history of preeclampsia over time.

Although no volumetric effects of various brain structures after preeclampsia could be pointed out, it is still possible that alterations due to preeclampsia are more functional, rather than structural, in nature. With resting-state functional MRI, temporal neuronal activity patterns can be assessed. The functional organization of the brain can be described as a network and, subsequently, a graph theoretical analysis can be applied to provide graph measures that quantitatively describe this brain network. In **Chapter 3**, alterations in the local functional brain network were observed in formerly preeclamptic women compared to control women with previous uneventful pregnancies. Specifically, we showed a higher local efficiency in the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex, while a lower local efficiency and clustering coefficient was observed in the amygdala and parahippocampal cortex after preeclampsia. The alterations were found in brain regions related to cognition and emotion.

In **Chapter 4**, morphological and resting-state functional MRI were combined to investigate the volumetric and functional (left-right) asymmetry in patients with localization related epilepsy, which could help identifying the location of an epileptic lesion. The findings in this chapter indicated that, as expected, volume and fluctuation amplitude are highly symmetric in controls. Contrary, in temporal lobe epilepsy, but not frontal lobe epilepsy, volumetric and fluctuation amplitude lateralization effects were observed, highlighting the potential for the application of detecting local abnormalities.

Chapter 5 describes a newly implemented MRI protocol at 7 Tesla to assess the integrity of the blood brain barrier (BBB) in terms of subtle leakage of a gadolinium-based contrast agent. The dynamic contrast-enhanced (DCE-)MRI protocol consisted of two nested pulse sequences to achieve a dual-time resolution for separation of the signals arising from the presence of the contrast agent in the blood and brain tissue. This 7 Tesla DCE-MRI method was applied in ten healthy women and 2 patients with cerebrovascular disease (one patient with a clinical ischemic stroke and one patient with a transient ischemic attack) to obtain a large range in leakage values. In all participants, we found that BBB leakage rates and blood plasma volume fractions were higher in gray matter compared to white matter. In the stroke lesion a higher BBB leakage rate and blood plasma volume fraction compared to the normal-appearing tissue was observed. We concluded that the described protocol combined with pharmacokinetic modelling could detect subtle differences over a large range of leakage values.

Subsequently, in **Chapter 6** the DCE-MRI protocol from Chapter 5 was used to investigate whether BBB leakage is increased in 22 formerly preeclamptic women compared to 13 control women with previous uneventful pregnancies. Using pharmacokinetic modeling and the histogram noise correction method, the BBB leakage rate, fraction of leaking tissue volume and blood plasma volume fraction were calculated. We observed a globally increased BBB leakage rate and fractional leakage volume in formerly preeclamptic women compared to women without a history of preeclampsia. These findings support the notion that preeclampsia induced long-term microvascular dysfunction, which could be related to the underlying reported cognitive impairments.

This thesis is concluded with a general discussion in **Chapter 7**. In this chapter, the general findings are discussed and integrated in a broader perspective. Furthermore, it provides recommendations for future studies.

Magnetic resonance imaging (MRI) is een beeldvormingstechniek die gebruikt kan worden om de interne structuur van het lichaam in kaart te brengen, zonder te moeten snijden. Voor een MRI-onderzoek wordt een persoon in een sterk magneetveld geplaatst. In de kliniek gaat het hierbij vaak om een magneetveldsterkte van 1.5 of 3 Tesla. Vervolgens worden er, om beelden te maken, radiogolven op een lichaamsdeel, in dit proefschrift de hersenen, gericht. Met een MRI-scanner kunnen beelden worden gemaakt waarop de hersenstructuur goed te zien is, we kijken dan naar de anatomie, maar er kunnen ook functionele scans worden gemaakt om de fysiologie van de hersenen te onderzoeken. Dit kunnen we doen door de instellingen per scan aan te passen waardoor verschillende beeldcontrasten worden gecreëerd.

Ondanks dat er in de kliniek vaak een MRI-scanner met een magneetveldsterkte van 1.5 of 3 Tesla wordt gebruikt, kunnen klinische en neurowetenschappelijke studies voordeel hebben om beelden te maken met MRI-scanners met een sterker magneetveld (7 Tesla). Dit is bijvoorbeeld interessant wanneer kleine structuren van de anatomie interessant zijn of subtielere veranderingen in de structuur of fysiologie van de hersenen worden verwacht. Het voordeel van sterkere magneetvelden is dat, in theorie, beelden met een hogere signaal-ruis en contrast-ruis verhouding kunnen worden gemaakt. Daardoor kunnen beelden worden gemaakt waarop meer detail en/of een hoger contrast tussen de verschillende structuren van het weefsel te zien is. In dit proefschrift worden verschillende MRI-technieken voor beeldvorming van morfologie en fysiologie, uitgevoerd met een 7 Tesla MRI-scanner, beschreven en toegepast in personen die pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) hebben doorgemaakt en patiënten met epilepsie.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over beeldvorming met MRI-scanners met een extra sterk magneetveld. Verder worden in dit hoofdstuk ook de geavanceerde MRI-technieken die in dit proefschrift gebruikt zijn uitgelegd. Deze technieken gebruiken we voor het maken van anatomische en fysiologische beelden in twee klinische groepen, namelijk vrouwen die op een eerder moment pre-eclampsie hebben gehad en patiënten met epilepsie.

In **Hoofdstuk 2** wordt onderzocht of een geschiedenis van pre-eclampsie invloed heeft op het volume van de gehele hersenen en de volumes van de witte en de grijze stof structuren van de hersenen. Vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad vertellen vaak, een aantal jaren na deze zwangerschap, dat ze nog last hebben van cognitieve en emotionele klachten. Daarom hebben we ook onderzocht of jaren na pre-eclampsie, de volumes van de verschillende hersenkwabben en volumes van regio's gerelateerd aan cognitie en emotie zijn veranderd. In dit hoofdstuk

wordt beschreven dat, enkele jaren na de zwangerschap, geen volume afname of toename werd gevonden in vrouwen met een geschiedenis van pre-eclampsie vergeleken met controle vrouwen met een eerdere probleemloze zwangerschap. Wanneer de resultaten van dit hoofdstuk en van andere studies worden vergeleken, dan worden in sommige studies, net zoals in dit hoofdstuk, geen verschillen in de hersenvolumes gevonden. Maar er zijn ook studies die kleinere hersenvolumes na pre-eclampsie hebben gevonden. Echter deze studies blijken niet allemaal op hetzelfde tijdstip ten aanzien van de zwangerschap het hersenvolume te hebben gemeten. Daarom zijn er longitudinale studies nodig, die de hersenvolumes op verschillende tijdstippen na pre-eclampsie meten.

Ook al zijn er geen veranderingen in hersenvolume gevonden in dit proefschrift, het zou ook kunnen dat er wel veranderingen in andere aspecten van de hersenen na pre-eclampsie zijn. Deze veranderingen zouden meer van een functionele, in plaats van structurele, aard kunnen zijn. Dit kun je onderzoeken met functionele MRI (fMRI), in dit proefschrift gemeten in rusttoestand. Dit is een methode waarmee je het verloop van de hersenactiviteit over de tijd kunt volgen. De functionele organisatie van de hersenen kan vervolgens worden beschreven als een netwerk en een netwerkanalyse kan worden uitgevoerd om relevante lokale en globale eigenschappen van het netwerk te kunnen beschrijven. In **Hoofdstuk 3** hebben we veranderingen in het lokale functionele netwerk van de hersenen van vrouwen met eerdere pre-eclampsie vergeleken met controle vrouwen met probleemloze zwangerschappen. Deze veranderingen na pre-eclampsie uiten zich als een hogere lokale efficiëntie in twee regio's die gerelateerd zijn aan emotie en cognitie, de prefrontale cortex en de voorste gyrus cinguli, en een lagere lokale efficiëntie en lokale clustering in twee andere regio's die ook gerelateerd zijn aan emotie en cognitie, de amygdala en gyrus parahippocampalis. Verder hebben we geen globale en lokale veranderingen in regio's gerelateerd aan cognitie en emotie gevonden.

In **Hoofdstuk 4** hebben we de anatomische en functionele MRI-technieken, gemeten met een 7 Tesla MRI-scanner, gecombineerd. We gebruiken deze technieken om te onderzoeken of er, in verschillende hersenregio's, een asymmetrie, in andere woorden een dominantie van de linker- of rechterhersenhelft, van de volumes en hersenactiviteit aanwezig is in patiënten met focale epilepsie. Dit kan helpen bij het identificeren van de locatie waar de epileptische ontladingen (een focus of haard genoemd), ontstaan. Hier wordt de hersenactiviteit uitgedrukt als de amplitude van de spontane (lage frequentie) veranderingen in de hersenactiviteit. Dit hoofdstuk beschrijft een symmetrisch hersenvolume en een symmetrische hersenactiviteit in gezonde controles. Daarentegen laten we een asymmetrie in hersenvolume en

herseactiviteit zien in patiënten met temporaalkwab epilepsie, maar niet in patiënten met frontaalkwab epilepsie. Dit laat de potentie van deze methode zien voor de detectie van lokale afwijkingen.

De bloed-hersenbarrière is de grens die bestaat tussen de hersenen en de rest van het lichaam. Deze barrière zorgt ervoor dat voedingsstoffen bij de hersenen komen, terwijl het voorkomt dat schadelijke stoffen de hersenen kunnen bereiken. Echter als er kleine defecten in deze bloed-hersenbarrière ontstaan, dan kan het zijn dat deze schadelijke stoffen toch in de hersenen terecht komen. Er zijn in de literatuur aanwijzingen dat kleine defecten in de bloed-hersenbarrière voorafgaan aan verschillende ziektes, maar ook dat ze de ziekte kunnen versnellen. **Hoofdstuk 5** beschrijft een dynamisch contrast versterkte MRI (DCE-MRI) protocol voor 7 Tesla. Tijdens deze MRI-scan wordt een contrastvloeistof ingespoten. Wanneer er kleine defecten in de bloed-hersenbarrière zitten, dan zal deze contrastvloeistof de hersenen in lekken, wat we kunnen meten als een verandering in de signaalintensiteit in de beelden. Het beschreven DCE-MRI protocol bestaat uit twee gekoppelde MRI-sequenties om een dubbele tijdsresolutie te bereiken. Op deze manier kunnen zowel de veranderingen in signaalintensiteit in bloed, waar een snelle verandering door de aanwezigheid van de contrastvloeistof plaatsvindt, als in hersenweefsel, waar een langzame, subtiele verandering door de lekkage van de contrastvloeistof door de bloed-hersenbarrière wordt verwacht, worden bepaald. Het MRI-protocol werd uitgevoerd in tien gezonde vrouwen en 2 patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen (een patiënt met een herseninfarct en een patiënt met een *transient ischemic attack* (TIA)). In alle 12 deelnemers vonden we een hogere lekkagesnelheid van de contrastvloeistof en een groter bloedplasma volume in de grijze stof vergeleken met de witte stof. Bovendien was de lekkagesnelheid hoger, en het bloedplasma volume groter in het gebied van het herseninfarct. In dit hoofdstuk concluderen we dat het DCE-MRI protocol, met een analyse die gebruikt maakt van farmacokinetisch modelleren, in staat is om subtiele verschillen in BBB-lekkage te detecteren.

Vervolgens wordt dit 7 Tesla DCE-MRI protocol in **Hoofdstuk 6** gebruikt om te onderzoeken of de lekkage van de bloed-hersenbarrière hoger is in 22 vrouwen met een geschiedenis van pre-eclampsie vergeleken met 13 controle vrouwen met probleemloze zwangerschappen. De DCE-MRI methode is van zichzelf gevoelig voor ruis. Daarom gebruiken we in dit hoofdstuk na het farmacokinetisch modelleren ook een histogram methode om te corrigeren voor de ruis. Met behulp van deze analysemethodes werd vervolgens de lekkagesnelheid, het lekkagevolume en het bloedplasma volume bepaald. Vrouwen met een geschiedenis van pre-eclampsie hadden een hogere lekkagesnelheid en een groter lekkend weefselvolume vergeleken

met de controle vrouwen. Deze resultaten ondersteunen het vermoeden dat de kleine vaatjes in de hersenen een rol spelen bij pre-eclampsie. In de toekomst kunnen we dit mogelijk relateren aan de cognitieve klachten van vrouwen met een eerdere pre-eclampsie.

Dit proefschrift wordt afgesloten met een algemene discussie in **Hoofdstuk 7**. Hier worden de belangrijkste bevindingen besproken, gecombineerd en in een bredere context geplaatst. Verder worden er nog enkele aanbevelingen gedaan voor vervolgstudies.