

# Microvascular and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

van de Haar, H. J. (2016). Microvascular and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease: New insights from quantitative magnetic resonance imaging. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20161110hh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## DOI:

[10.26481/dis.20161110hh](https://doi.org/10.26481/dis.20161110hh)

## 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

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive decline and dementia in the elderly. Increasing evidence supports that vascular pathology may play an important role in the pathophysiology of AD. However, the pathways through which vascular pathology would cause neurodegeneration in AD are unclear. Neuroimaging, in the form of advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) methods, may assist in revealing the role of vascular pathology, although the effects are hypothesized to represent small changes which may be hard to detect. MRI sequences generally used in AD are mainly aimed at detecting (macro)structural brain abnormalities such as atrophy and excluding other conditions that may cause the symptoms. However, these sequences cannot be used to detect microvascular abnormalities. Hardware and analysis methods for MRI sequences have improved to a point that these small changes may become detectable by using advanced techniques. The main aim of this thesis was to apply several of these techniques in patients with an early stage of AD and control subjects to study cerebrovascular pathology in early AD. Specifically, Dynamic Contrast-Enhanced (DCE-)MRI was used to assess the blood-brain barrier (BBB), Arterial Spin Labeling (ASL) was used to assess local perfusion, and diffusion MRI was used to assess hippocampal structural connectivity of the white matter and its relation to white matter hyperintensities (WMHs).

In **Chapter 1**, a general overview on AD, its known link with vascular pathology, and the neuroimaging techniques applied in this thesis are given. Furthermore, a short description of the aim, research questions and contents of the chapters of this thesis are provided.

In **Chapter 2**, a literature review is presented to investigate different ways through which the BBB can be investigated non-invasively and *in vivo*. The results showed that multiple techniques can be used, but that the most common technique, the measurement of the concentration of albumin protein in the cerebrospinal fluid relative to that in the blood, does not provide information on the spatial extent or location of the BBB impairment. Neuroimaging techniques were also applied in AD, but it was found that most studies focused on patients who already exhibited cerebrovascular pathology, and results of BBB impairment in pure AD without any vascular pathology were scarce. It was also found that the most promising techniques to measure BBB impairment in AD in a spatially resolved way are to apply neuroimaging techniques with a contrast agent.

In **Chapter 3**, a pilot study was conducted, in which a novel dual-time resolution DCE-MRI technique was applied in 16 patients with early AD and 17 healthy controls. The dual-time resolution protocol allowed for a proper separation of signal arising from contrast agent in the blood and the contrast agent which has leaked through the BBB into the brain parenchyma, although a total scan time of approximately 25 minutes was used. Using a pharmacokinetic model, the BBB leakage rate  $K_i$  was calculated. It was shown that the leakage rate was very low (order of  $10^{-4} \text{ min}^{-1}$ ) and difficult to measure. The patients showed a significantly higher  $K_i$  in the cortex, but not in other brain regions. However, a histogram analysis allowed for the calculation of the total (spatial) leakage extent, defined as the fraction of detectably leaking voxels  $v_L$ . The  $v_L$  proved more sensitive to detect group differences, and the patients showed a greater extent of BBB leakage compared with the controls both in the gray matter and white matter. The leakage extent was also found to be associated with a score for global cognition, indicating a progressive process of BBB leakage in AD.

In **Chapter 4**, several methods to increase the sensitivity of a DCE-MRI experiment to subtle BBB leakage were explored. This was necessary to find ways to decrease the burden of the scan on the patient while retaining the possibility of measuring very subtle BBB leakage. The investigated methods included varying the total scan time and the application of a noise suppression method in combination with a measure for leakage extent. Computer simulations were combined with data from *in vivo* experiments to assess the effects of changing the scan time and applying the noise reduction method. By using a distribution of leakage rate values rather than single leakage rates in the computer simulations, realistic effects of noise and *in vivo* variations of the leakage could be investigated. It was found that the measured leakage rate differed from the true leakage rate, and that it depended on the total scan time. However, it was also found that measuring the differences between a group of patients exhibiting subtle BBB leakage and healthy controls was feasible at shorter scan times with proper statistical power, given a large enough group and effect size. For example, the statistical power calculations showed that with group sizes of 15, a scan time of 15 minutes is sufficient to detect differences in  $v_L$  in the cortex.

In **Chapter 5**, the results of the DCE-MRI experiment were combined with the ASL results. Both local perfusion and the permeability of the microvascular wall to contrast agent is tightly regularized by the neurovascular unit, a collection of cells and subcellular structures surrounding the brain capillaries which support and protect the neurons.

Therefore, differences in local perfusion and BBB permeability between healthy controls and patients with early AD point towards dysfunction of the neurovascular unit. Therefore, combining the DCE-MRI results with ASL allowed for the simultaneous investigation of different aspects of the cerebral microvessels. The results showed BBB leakage and global hypoperfusion. Furthermore, it was found that the hypoperfusion and increased BBB leakage were correlated. This suggests that the AD pathology likely interacts with multiple elements of the neurovascular unit.

In **Chapter 6**, microvascular pathology in AD was investigated by using diffusion MRI to study the impact of WMHS on the white matter connections. WMHS are hyperintense regions on Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) MRI scans of the brain, and are frequently found in patients with AD. They are considered pathological manifestations of vascular origin, and are associated with cognitive decline in AD. Demyelination is a common histological finding in WMHS, and it is likely that WMHS affect the white matter connections between different cortical regions. Using diffusion MRI in combination with tractography, the structural white matter connections were reconstructed and hippocampal connections were investigated in patients with subjective memory complaints, Mild Cognitive Impairment (MCI, a prodromal form of AD) and AD. It was found that white matter tracts were relatively larger when they incorporated more WMHS. This increase in volume might indicate either a pathological process through swelling of the white matter, or a compensatory process through a rerouting of the white matter tracts to avoid the WMHS.

In **Chapter 7**, the results of the research of this thesis are discussed in a broader perspective, and the research questions of the thesis, which were introduced in Chapter 1, are answered. Furthermore, the conceptual background, clinical implications, strengths and limitations, possible future directions, and a general conclusion are presented.

Overall, the advanced MRI methods described in this thesis were used to find differences between patients with AD and controls on a group level, to gain further insight into the pathophysiology of AD. Further improvement of these techniques will allow for the detection of even more subtle pathology. Primarily the DCE-MRI sequence may be improved to shorten the scan time, decrease sensitivity to noise and imaging artefacts, and acquire whole-brain images to make it clinically feasible. With sufficient improvements it may ultimately become possible to apply these techniques to diagnose AD on an individual level at an early stage.

## Samenvatting

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van cognitieve achteruitgang en dementie bij ouderen. Er is steeds meer bewijs dat aantoont dat vasculaire pathologie, naast neurodegeneratie, een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van de ziekte van Alzheimer. De relatie tussen vasculaire pathologie en neurodegeneratie in de ziekte van Alzheimer is nog steeds onduidelijk. Medische beeldvorming, en dan met name het gebruik van geavanceerde Magnetic Resonance Imaging (MRI), kan helpen bij het onderzoek naar de rol van vasculaire pathologie, alhoewel de veronderstelde effecten waarschijnlijk klein en moeilijk te detecteren zijn. Algemeen toegepaste MRI sequenties bij de ziekte van Alzheimer zijn vooral gericht op het opsporen van (macro) structurele afwijkingen in de hersenen, zoals atrofie, en worden daarnaast ook gebruikt om andere aandoeningen uit te sluiten die de symptomen kunnen veroorzaken. Deze sequenties kunnen echter niet worden gebruikt om microvasculaire afwijkingen te detecteren. In de loop der tijd zijn MRI hardware en analysemethoden sterk verbeterd, waardoor deze kleine veranderingen gedetecteerd kunnen worden met behulp van geavanceerde technieken. Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om een aantal van deze technieken toe te passen bij patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer en controle proefpersonen, om zo cerebrovasculaire pathologie te bestuderen in het beginstadium van de ziekte. Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) MRI werd gebruikt om de integriteit van de bloed-hersenbarrière (BBB) te bepalen, Arterial Spin Labeling (ASL) werd toegepast om lokale perfusie te meten, en diffusie MRI werd ingezet om de hippocampale structurele connectiviteit van de witte stof te beoordelen, vooral in relatie tot witte stof afwijkingen.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding over de ziekte van Alzheimer en het verband met vasculaire pathologie, en een overzicht van de MRI technieken die worden toegepast in dit proefschrift. Daarna volgt een korte beschrijving van het doel, de onderzoeksvragen, en de inhoud van de hoofdstukken.

**Hoofdstuk 2** bevat een literatuuroverzicht van de verschillende technieken waarmee de integriteit van de BBB kan worden gemeten op een non-invasieve manier en *in vivo*. De resultaten van het literatuuronderzoek gaven aan dat er verschillende technieken kunnen worden gebruikt. De meest gebruikte techniek is het meten van de albumine ratio. Bij deze techniek wordt de concentratie van het eiwit albumine in de cerebrospinale vloeistof vergeleken met die in het bloed. Helaas geeft de albumine ratio

geen informatie over de omvang of locatie van de BBB schade. Om BBB schade te meten in de ziekte van Alzheimer zijn ook beeldvormingstechnieken toegepast, die uitwezen dat er waarschijnlijk BBB lekkage aanwezig is bij mensen met de ziekte. Het bleek ook dat de meeste studies gericht waren op patiënten die al op een andere wijze cerebrovasculaire pathologie vertoonden, en resultaten van BBB schade in de mensen met de ziekte van Alzheimer zonder vasculaire pathologie waren schaars. Daarnaast bleek dat het mogelijk is om BBB schade te meten op een manier die het mogelijk maakt om de locatie in het brein en de distributie van de schade vast te stellen. De meest veelbelovende technieken hiervoor zijn beeldvormingstechnieken waarbij een contrastmiddel wordt gebruikt.

**Hoofdstuk 3** bevat de resultaten van een studie waarin een DCE-MRI techniek met dubbele tijdsresolutie werd toegepast in 16 patiënten met vroege ziekte van Alzheimer en 17 gezonde ouderen. De dubbele tijdsresolutie maakte het mogelijk om het signaal van het contrastmiddel in het bloed te scheiden van het signaal van het contrastmiddel dat door de BBB heen is gelekt naar het hersenweefsel. Daarvoor was wel een totale scantijd van ongeveer 25 minuten nodig. Met behulp van een farmacokinetisch model werd de BBB lekkagemaat  $K_i$  berekend. Deze lekkage bleek erg laag (ongeveer  $10^{-4} \text{ min}^{-1}$ ) en moeilijk te meten. De patiënten hadden een significant hogere  $K_i$  in de cortex, maar er waren geen significante verschillen in andere hersengebieden zoals de diepe grijze stof of witte stof. Het toepassen van een histogram analysemethode maakte het mogelijk om een nieuwe lekkagemaat te ontwikkelen. Deze lekkagemaat is gedefinieerd als de fractie van het aantal detecteerbaar lekkende voxels  $v_L$ , uitgedrukt als een relatief volume ten opzichte van het totale hersenweefselvolume. De  $v_L$  bleek gevoeliger de gemiddelde lekkage  $K_i$  voor verschillen tussen de groepen, en de patiënten vertoonden hiermee een sterkere mate van BBB lekkage dan de controles, zowel in de grijze als witte stof. De lekkagemaat  $v_L$  bleek ook toe te nemen naarmate de globale cognitie (gemeten met een algemeen neuropsychologisch onderzoek) slechter werd. Dit suggereert dat BBB lekkage in de ziekte van Alzheimer een progressief proces is, omdat de BBB lekkage erger wordt naarmate de ziekte vordert.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een onderzoek naar verschillende manieren om de gevoeligheid van een DCE-MRI experiment voor subtiele BBB lekkage te verhogen. Het DCE-MRI protocol duurt lang, ongeveer 25 minuten, wat erg belastend kan zijn voor een patiënt. Als de gevoeligheid van het protocol vergroot kan worden, kan de scan makkelijker op grotere schaal worden toegepast. Om de gevoeligheid te vergroten zijn verschillende

manieren onderzocht, namelijk het variëren van de totale scantijd, en de toepassing van een methode om ruis te onderdrukken in combinatie met de  $v_L$  maat voor de fractie van lekkende voxels. Computersimulaties zijn gecombineerd met de data van *in vivo* experimenten om de effecten van het veranderen van de scantijd en het toepassen van de ruisonderdrukking te beoordelen. Door het gebruik van een verdeling van lekkagewaarden in de computersimulaties, in tegenstelling tot het gebruik van een enkele lekkagewaarde, konden realistische effecten van ruis en *in vivo* variaties van de lekkage worden onderzocht. Het bleek dat de gemeten lekkage verschilde van de lekkage die als input was gebruikt, en dat de grootte van het verschil afhing van de totale scantijd. Er werd ook vastgesteld dat er genoeg onderscheidend vermogen was om verschillen te kunnen meten tussen een groep patiënten met subtiele BBB lekkage en gezonde controles bij kortere scantijden, onder voorwaarde dat de groepsgrootte en de grootte van het effect voldoende waren. Zo wezen statistische berekeningen bijvoorbeeld uit dat bij een groepsgrootte van 15, een scantijd van 15 minuten voldoende was om verschillen in  $v_L$  in de cortex te kunnen detecteren, mits die verschillen ongeveer even groot waren als de verschillen die in de proefpersonen waren gevonden.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de integriteit van de neurovasculaire unit in de ziekte van Alzheimer. De neurovasculaire unit is een verzameling van cellen en subcellulaire structuren in en rondom de vaatwand van de capillairen in de hersenen. Deze structuren bieden ondersteuning aan de neuronen en beschermen ze tegen neurotoxische stoffen die zich in de bloedbaan bevinden. Zowel de bloedperfusie als de permeabiliteit van de BBB worden streng gereguleerd door de neurovasculaire unit, en kunnen worden gemeten met behulp van ASL en DCE-MRI. Daarom zijn deze technieken gezamenlijk toegepast in patiënten met een vroege vorm van de ziekte van Alzheimer en gezonde controles. Uit de resultaten van dit onderzoek bleek dat de patiënten globale hypoperfusie en BBB lekkage vertoonden vergeleken met de gezonde controles. Daarnaast werd een correlatie tussen de hypoperfusie en de verhoogde BBB lekkage gevonden. Dit suggereert dat de achterliggende pathofysiologie van de ziekte van Alzheimer invloed heeft op de neurovasculaire unit als geheel, in plaats van op losse functionele onderdelen zoals de BBB.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten besproken van het toepassen van diffusie MRI om de impact van witte stof afwijkingen (Witte Matter Hyperintensities, WMHs) op de witte stof-verbindingen in de ziekte van Alzheimer te bestuderen. De WMHs zijn hyperintense

gebieden op Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) MRI-scans van de hersenen, en zijn een veelvoorkomende bevinding bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De etiologie van WMHs is niet geheel duidelijk, maar het wordt vaak aangenomen dat ze worden veroorzaakt door vasculaire pathologie. Daarnaast worden ze geassocieerd met cognitieve achteruitgang in ziekte van Alzheimer. Door middel van histologie is demyelinisatie gevonden in WMHs, en het is waarschijnlijk dat ze de witte stof banen tussen verschillende corticale gebieden beïnvloeden. Door het toepassen van diffusie MRI in combinatie met tractografie zijn de witte stof banen gereconstrueerd en zijn de hippocampale verbindingen van patiënten met subjectieve geheugenklachten, Mild Cognitive Impairment (MCI, een prodromale vorm van ziekte van Alzheimer) en de ziekte van Alzheimer onderzocht. Het bleek dat de witte stof banen relatief groter waren als er veel WMHs in voor kwamen. Dit was een verassend resultaat aangezien atrofie een van de kenmerkende verschijnselen is in de ziekte van Alzheimer. Deze toename in volume duidt op verminderde atrofie van het weefsel, en kan ofwel door zwelling komen als gevolg van een pathologisch proces, of een compensatieproces zijn dat aangeeft dat de witte stof banen veranderen om de WMHs te omzeilen.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van het onderzoek van dit proefschrift besproken in een breder kader, en worden de onderzoeksvragen uit hoofdstuk 1 beantwoord. Daarnaast worden de klinische implicaties, sterke punten en beperkingen van het onderzoek, mogelijke toekomstige onderzoeksrichtingen, en een algemene conclusie beschreven.

De geavanceerde MRI methoden beschreven in dit proefschrift zijn gebruikt om verschillen te zoeken tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en controles op groepsniveau. Het doel hiervan was om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van de ziekte van Alzheimer. De verschillende MRI technieken kunnen nog verbeterd worden in de toekomst. Mogelijke verbeteringen van de DCE-MRI sequentie kunnen bijvoorbeeld de scanduur verkorten, de gevoeligheid voor ruis en beeldvormingsartefacten verminderen, en het bereik van de sequentie vergroten zodat BBB lekkage over de gehele hersenen kan worden gemeten. Pas als deze technieken verder worden verbeterd, zal het detecteren van de subtiele pathologie mogelijk worden in individuele patiënten, en kunnen de technieken in een klinische setting gebruikt worden.



## Samenvatting voor niet-deskundigen

Centraal in dit proefschrift staan de kleine bloedvaten in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van achteruitgang van het verstandelijk vermogen en dementie onder ouderen in Nederland. Ondanks vele tientallen jaren onderzoek is het nog steeds niet bekend welke onderliggende ziekteprocessen de ziekte van Alzheimer veroorzaken. Tot nu toe werden ophopingen van eiwitten in de hersenen, de zogenaamde plaques, als hoofdoorzaak gezien, en het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer is daar dan ook vooral op toegespitst. Helaas heeft dat nog niet tot een duidelijke oorzaak van het ziektebeeld geleid, en het onderzoek heeft ook nog geen medicijn tegen de ziekte opgeleverd. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat hart- en vaatziekten de kleine bloedvaten in de hersenen aantasten. Om die reden, was het doel van het onderzoek in dit proefschrift om de kleine bloedvaten in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer te onderzoeken.

De bloedvaten in de hersenen zijn anders dan elders in het lichaam. De kleinste haarvaatjes die het hersenweefsel doorkruisen zijn namelijk gespecialiseerd om de hersencellen optimaal te kunnen ondersteunen en beschermen. Daarom hebben deze bloedvaatjes, in tegenstelling tot die in de rest van het lichaam, een bijzondere vaatwand die alle transport van stoffen van en naar het omliggende weefsel streng reguleert. Deze vaatwand bestaat uit meerdere soorten cellen en structuren, die samen de zogenaamde bloed-hersenbarrière vormen. De bloed-hersenbarrière zorgt ervoor dat de hersencellen voldoende voedingsstoffen krijgen om te kunnen blijven werken. Het zorgt er ook voor dat andere ongewenste stoffen die schadelijk kunnen zijn voor de hersencellen strikt in de bloedbaan worden gehouden, en niet de hersencellen kunnen bereiken.

Om de haarvaten in de hersenen te kunnen onderzoeken is voor het onderzoek in dit proefschrift gebruik gemaakt van Magnetic Resonance Imaging (MRI). Met een MRI scanner kunnen afbeeldingen gemaakt worden van het lichaam, waaronder de hersenen. De MRI scanner is een veelzijdig apparaat dat met verschillende technieken een breed scala aan hersenfoto's kan genereren, die gebruikt kunnen worden om verschillende soorten afwijkingen detecteren. Zo zijn er bijvoorbeeld scans die de lokale doorbloeding kunnen meten, en scans die hersenactiviteit kunnen meten.

In **Hoofdstuk 1** is een korte introductie over de ziekte van Alzheimer en de rol van vaatziekten daarin gegeven. Het blijkt dat de aanwezigheid van hart- en vaatziekten ook de kans op de ziekte van Alzheimer vergroten, en ook de achteruitgang van de patiënt kunnen verergeren. Daarnaast is het zo dat bij mensen met de ziekte van Alzheimer bijna altijd ook een hart- of vaatziekte blijkt te zijn, de hersendoorbloeding verlaagd is, en er afwijkingen zijn in de kleine bloedvaten in de hersenen. Die afwijkingen bestaan vooral uit kleine ontstekingen rond de bloedvaten en verstoord transport van stoffen van en naar het breinweefsel, wat kan wijzen op problemen met de bloed-hersenbarrière.

Door middel van het bestuderen van de huidige wetenschappelijke literatuur is eerst vastgesteld of al bekend is of er mogelijk schade is aan de bloed-hersenbarrière in mensen met de ziekte van Alzheimer. De uitkomsten van dit literatuuronderzoek zijn besproken in **Hoofdstuk 2**. Uit de literatuur bleek dat de bloed-hersenbarrière waarschijnlijk beschadigd is in de ziekte van Alzheimer. Het bewijs hiervoor kwam hoofdzakelijk van studies waarbij de concentratie van het eiwit albumine in het bloed en in het hersenvocht is gemeten. Als er teveel albumine in het hersenvocht zit vergeleken met de hoeveelheid albumine in het bloed, dan is de kans groot dat het albumine door de bloed-hersenbarrière is gelekt. Helaas kan deze methode alleen gebruikt worden om te meten óf het lekt, maar kan het niet gebruikt worden om te achterhalen waar de schade zich bevindt. Er zijn technieken waarbij het meten en bepalen van de locatie van de schade wel mogelijk is. Deze technieken maken meestal gebruik van een methode om het brein in beeld te brengen in combinatie met een contrastmiddel. De mate waarin het contrastmiddel dan de bloedbaan verlaat en in het weefsel komt is dan een maat voor bloed-hersenbarrière lekkage. Het bleek ook dat deze methodes zelden waren toegepast bij mensen met de ziekte van Alzheimer.

Omdat er meer informatie nodig was over de bloed-hersenbarrière in de ziekte van Alzheimer, is er een onderzoek opgestart waarbij één van de meest veelbelovende technieken werd toegepast bij mensen met een vroeg stadium van deze ziekte. De opzet en resultaten van dit onderzoek zijn besproken in **Hoofdstuk 3**. De techniek die is gebruikt heet contrast-versterkte MRI. Tijdens het contrast-versterkte MRI onderzoek wordt een contrastmiddel ingespoten in de bloedbaan. Door continu MRI-beelden te blijven maken van het brein kan de aankomst en verspreiding van het contrastmiddel in beeld gebracht worden als een soort film. Aangezien het contrastmiddel niet door de bloed-hersenbarrière zou mogen gaan en dus in de bloedbaan zou moeten blijven, is de

aanwezigheid van contrastmiddel in het breinweefsel een teken dat de bloed-hersenbarrière lek is. Met behulp van contrast-versterkte MRI is aangetoond dat de bloed-hersenbarrière bij mensen met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer meer contrastmiddel doorlaat dan bij gezonde ouderen. Daarnaast bleek de mate van lekkage proportioneel aan de achteruitgang van het verstandelijk vermogen, wat aangeeft dat de lekkage erger wordt naarmate het ziekteproces vordert.

De gemeten bloed-hersenbarrière lekkage was zeer subtiel, en een speciaal daarvoor aangepaste vorm van contrast-versterkte MRI was noodzakelijk om het toch te kunnen detecteren. In **Hoofdstuk 4** zijn verschillende mogelijke aanpassingen aan het contrast-versterkte MRI onderzoek besproken, die het onderzoek gevoeliger kunnen maken voor deze zeer subtiele lekkage. Voorbeelden van zulke aanpassingen zijn het toepassen van een methode om de ruis op de MRI beelden te schatten en te verwijderen, en de effecten van het langer meten van de verspreiding van het contrastmiddel. Uit dit onderzoek bleek dat de gemeten lekkage sterk wordt beïnvloed door ruis op de beelden. Dat is ook de reden dat onderscheid maken tussen het brein van een patiënt met de ziekte van Alzheimer en een gezond persoon nog niet mogelijk is. Daarnaast is onderzocht wat de kans is dat verschillen in bloed-hersenbarrière lekkage tussen een groep patiënten met de ziekte van Alzheimer en een controlegroep door toeval komen. Het bleek dat deze kans klein genoeg is om te kunnen stellen dat er daadwerkelijk verschillen zijn tussen de groepen, alhoewel deze kans wel afhangt van de grootte van de groepen en het verschil in lekkage.

Op de wanden van de kleine bloedvaatjes in de hersenen zitten spiercellen, die de lokale bloedtoevoer reguleren. Deze spiercellen, samen met de bloed-hersenbarrière en andere ondersteunende cellen, vormen de neurovasculaire unit. De neurovasculaire unit is een naam voor de intensieve samenwerking van de zojuist genoemde cellen, en heeft als doel te zorgen dat de neuronen in de hersenen alles krijgen om optimaal kunnen functioneren. De neurovasculaire unit regelt de toevoer en afvoer van bloed, energie, en essentiële stoffen. Met behulp van de MRI techniek Arteriële Spin Labeling (ASL), kan de lokale bloedtoevoer in het brein gemeten worden zonder dat er contrastmiddel ingespoten hoeft te worden. In **Hoofdstuk 5** zijn de ASL en contrast-versterkte MRI technieken gecombineerd, om zo te kunnen bepalen of de werking van verschillende elementen van de neurovasculaire unit in mensen met de ziekte van Alzheimer even goed is als bij gezonde controles. Uit de resultaten bleek dat mensen met de ziekte van Alzheimer een verminderde doorbloeding van de hersenen hebben, en dat de mate van

verminderde doorbloeding proportioneel is aan de lekkage van de bloed-hersenbarrière. Dat wijst erop dat in de ziekte van Alzheimer de gehele neurovasculaire unit is aangetast, en niet alleen de werking van losse onderdelen.

Op MRI hersenscans van mensen met de ziekte van Alzheimer zijn vaak abnormale witte vlekken te zien. Deze vlekken bevinden zich in de witte stof van het brein, en worden daarom ook wel witte stof hyperintensiteiten genoemd. Naast de witte stof bevat het brein ook grijze stof, ook wel bekend als de hersenschors. Alhoewel er nog niet heel veel bekend is over deze witte stof hyperintensiteiten, is wel vastgesteld dat ze een uiting zijn van schade aan de witte stof, en dat deze schade waarschijnlijk is veroorzaakt door een langdurig bloedtoevoerprobleem. Daarom is het aannemelijk dat witte stof hyperintensiteiten een symptoom zijn van vaatschade in de hersenen. De witte stof van de hersenen bestaat uit zenuwcellen die verschillende delen van de hersenschors met elkaar verbinden, ofwel de bekabeling van het brein. De hersenschors is onder andere verantwoordelijk voor het denk- en rekenwerk, en de witte stof zorgt ervoor dat de verschillende stukken hersenschors goed kunnen samenwerken. Met behulp van diffusie-gewogen MRI kunnen de witte stofbanen in beeld worden gebracht. In **Hoofdstuk 6** is diffusie-gewogen MRI toegepast in mensen met verschillende maten van geheugenklachten, waaronder ook mensen met de ziekte van Alzheimer. De witte stofbanen van en naar de hippocampus, het gedeelte van de hersenschors dat verantwoordelijk is voor geheugen, zijn gereconstrueerd, en vervolgens is bekeken wanneer deze banen door witte stof hyperintensiteiten gingen. Het bleek dat als bij mensen de banen door meer witte stof hyperintensiteiten gingen, ze ook relatief groter werden. Een mogelijke verklaring is dat de witte stof hyperintensiteiten schade vertegenwoordigen die zwelling van de witte stofbanen veroorzaakt. Een andere mogelijke verklaring is dat de witte stofbanen de witte stof hyperintensiteiten gaan omzeilen, om zo de schade in de witte stof hyperintensiteiten te vermijden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen wat de verklaring voor deze bevinding is.

In **Hoofdstuk 7** worden conclusies getrokken uit de resultaten van het proefschrift. Ook worden de resultaten vanuit verschillende perspectieven besproken, en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.