



Universiteit
Leiden
The Netherlands

In vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy of Alzheimer_s disease in transgenic mice

Braakman, N.

Citation

Braakman, N. (2008, December 10). *In vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy of Alzheimer_s disease in transgenic mice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13328>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13328>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. Momenteel bestaat er geen effectieve behandeling of sluitende diagnose voor. AD wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang van het cognitief functioneren, wat uiteindelijk resulteert in dementie. De incidentie van AD neemt exponentieel toe met het ouder worden en gezien de vergrijzing in de samenleving is dit potentieel een groot gezondheidsprobleem. De pathologie van AD wordt gekarakteriseerd door het verlies van neuronen en synapsen en het ontstaan van twee karakteristieke lesies: extracellulaire plaques die voornamelijk uit β -amyloïd ($A\beta$) peptiden bestaan en intraneuronale neurofibrillaire tangles die bestaan uit hypergefosforyleerde vormen van het tau eiwit. Thans wordt het voortschrijden van de ziekte van Alzheimer gevolgd met behulp van klinische en psychologische methoden. Echter, voor een definitieve diagnose blijft het noodzakelijk de hersenen post-mortem te onderzoeken op de aanwezigheid van amyloïd plaques en neurofibrillaire tangles.

Door het ontbreken van een *in vivo* biomarker voor AD wordt tevens medicijnonderzoek in transgene diermodellen van de ziekte bemoeilijkt. Structurele magnetische resonantie imaging (MRI) is in staat de anatomische veranderingen in de hersenen, zoals plaque depositie, of volume veranderingen als gevolg van atrofie van aangetaste gebieden, zichtbaar te maken. Daarnaast maakt magnetische resonantie spectroscopie (MRS) het mogelijk op een niet-invasieve manier *in vivo* neurochemische veranderingen te bestuderen en dus ook een verband te leggen tussen de biochemische veranderingen en de pathofysiologie van de ziekte. Deze technieken, individueel of in combinatie, hebben het potentieel om een *in vivo* biomarker van AD te leveren.

Dit proefschrift bevat de resultaten van verschillende studies waarbij MR technieken zijn toegepast om de leeftijdsafhankelijke veranderingen te bestuderen in de hersenen van een transgeen muismodel van de ziekte van Alzheimer. De context en de relevantie van dit werk wordt samengevat in **Hoofdstuk 1**. In **Hoofdstuk 2** is een korte beschrijving opgenomen van de theoretische achtergronden van de verschillende MR-technieken die gebruikt werden in de studies beschreven in dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 3** werd aangetoond dat amyloïde plaques kunnen worden gedetecteerd in AD muizenhersenen met behulp van MR micro-imaging (μ MRI) in combinatie met een T_2 gewogen RARE sequentie. De leeftijdsafhankelijke ontwikkeling van plaque afzetting werd

gevolgd in de tijd in levende Tg2576 muizen door ze met regelmatige tussenpozen te scannen tussen de leeftijd van 12 en 18 maanden. Hierbij werd een opmerkelijke overeenkomst gevonden tussen de A β plaque distributie gedetecteerd door μ MRI en door immunohistochemie. Naast de visualisatie van plaques, werden veranderingen in T_2 relaxatietijden gevolgd bij het vorderen van de leeftijd. Het volgen van de ontwikkeling van plaques in dezelfde dieren toonde aan dat de hoeveelheid en omvang van de plaques toenamen, terwijl de T_2 relaxatietijd een dalende trend vertoonde met toenemende leeftijd. Deze resultaten laten zien dat μ MRI kan worden gebruikt om de plaque ontwikkelingskenmerken *in vivo* in dezelfde dieren te volgen en wijzen erop dat het bestuderen van het effect van toekomstige therapeutische interventies over de tijd in dezelfde dieren mogelijk zal zijn met behulp van μ MRI.

Naast de structurele veranderingen veroorzaakt AD veranderingen in het neurochemische profiel in de hersenen. MR-spectroscopie is een ideale methode voor het verkrijgen van neurochemische informatie, op een niet-invasieve manier, uit een gelokaliseerde regio in de hersenen. In **Hoofdstuk 4** volgt de beschrijving van een 2D MRS methode: gelokaliseerde correlatie spectroscopie, ofwel L-COSY. Deze methode werd geïmplementeerd en geoptimaliseerd voor een 9.4T-scanner. Door de toegevoegde spectrale dimensie werd mogelijk om met verhoogde resolutie het neurochemische profiel in muizenhersen te bestuderen. Optimalisatie van de L-COSY methode werd gedaan met behulp van een fantoom oplossing met verschillende bekende metabolieten in fysiologische concentraties. Vervolgens werd de L-COSY methode gebruikt voor het bestuderen van het neurochemische metabole patroon in muizenhersen. Met behulp van deze methode zijn, voor het eerst, duidelijke *in vivo* 2D spectra verkregen uit gelokaliseerde regio's in de muizenhersen. De combinatie van de geoptimaliseerde 2D sequentie en de hoge veldsterkte maakte het mogelijk *in vivo* de “kruis-pieken” te detecteren van tot 16 metabolieten in gelokaliseerde gebieden in de muizenhersen.

In **Hoofdstuk 5** wordt de 2D L-COSY methode gebruikt, naast conventionele gelokaliseerde een-dimensionale MRS, om het neurochemische profiel in de hersenen van AD transgene muizen en niet-transgene controles in de leeftijd tussen 8 en 22 maanden te bestuderen. Resultaten van de een-dimensionale studie toonden een toename van taurine en dalingen van N-acetylaspartaat en glutamaat. Een opmerkelijke observatie in de 2D-MRS studie was dat, tot een leeftijd van ongeveer 20 maanden, glycerophosphocholine (GPC) bleek toe te nemen in transgene dieren in vergelijking met de controlegroep. Voor leeftijden boven de 20 maanden daalden GPC niveaus tot waarden in dezelfde orde van grootte als waargenomen in de controlegroep, wat een afspiegeling kan zijn van een grootschalige membraan-beschadiging in de latere stadia van Alzheimer of een regulatie van de omzetting van

membraanfosfolipide. De waargenomen stijging van de GPC niveaus correleert goed met de toenemende plaquevorming in de transgene muizen, zoals gevisualiseerd met μ MRI. Dit bevestigt dat er mogelijk een verband bestaat tussen de plaque depositie en membraan fosfolipide afbraak, zoals gesuggereerd in *ex vivo* en *in vitro* studies van andere groepen. Deze studie vormt het eerste directe *in vivo* bewijs voor de stijging van GPC in de door plaque getroffen gebieden, wat aangeeft dat een verandering in GPC concentratie wellicht een belangrijke marker voor vroegtijdige diagnose en voor het testen van therapeutica in het AD muismodel kan zijn.

Tot slot wordt in **Hoofdstuk 6** een algemene bespreking van dit werk gegeven en wordt het toekomstperspectief van het werk geschetst.

