



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic and cerebral hemodynamics in response to cardiovascular challenges : the heart-brain connection

Verbree, J.

Citation

Verbree, J. (2018, June 12). *Systemic and cerebral hemodynamics in response to cardiovascular challenges : the heart-brain connection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/63082>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/63082>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/63082>

Author: Verbree, J.

Title: Systemic and cerebral hemodynamics in response to cardiovascular challenges : the heart-brain connection

Issue Date: 2018-06-12

Samenvatting

De hersenen zijn een metabolisch actief orgaan met weinig capaciteit voor energieopslag. Dat maakt de hersenen compleet afhankelijk van een continue toevoer van voedingsstoffen en zuurstof. Meerdere reguleringssystemen beschermen de hersenen tegen hypo- en hyperperfusie. Deze mechanismes houden de perfusie zo effectief constant dat de hersenen vaak worden gezien als een hemodynamisch “los” systeem, separaat van de rest van het lichaam.

Ondanks deze beschermingsmechanismen is het bekend dat de prevalentie van cognitieve dysfunctie in patiënten met cardiale dysfunctie hoger is en dat deze patiënten een hoger risico hebben op het ontstaan van dementie en de ziekte van Alzheimer. Gelukkig lijken de ongunstige effecten van cardiale dysfunctie op het brein in ieder geval gedeeltelijk reversibel. Verbetering van de hartfunctie (door bijvoorbeeld transplantatie of resynchronisatietherapie) herstelt zowel hersenperfusie alsmede het cognitief functioneren. Dit geeft een mogelijk nieuw therapeutisch perspectief voor het herstel van cognitieve functie: zorgen voor adequate hersendoorbloeding door de hartfunctie te verbeteren, bijvoorbeeld door medicatie. Niet alleen ziektes van het hart zijn geassocieerd met verminderde cognitieve functie, maar ziektes van het brein kunnen ook de functie van het hart beïnvloeden. Deze bi-directionele relatie wordt wel de “hart-brein as” genoemd.

Inzicht in de “hart-brein as” zou in de toekomst behandelbeslissingen kunnen ondersteunen en aanzet geven tot ontwikkeling van innovatieve therapieën. De primaire doelstelling van het project “Go with the flow: the heart-brain axis” is het ontrafelen van de interactie tussen het hart en het brein en de veranderingen hierin gedurende de levensduur. Door fysiologische concepten te integreren in de magnetische resonantie (MRI) scanner krijgen we gelijktijdig toegang tot hersenperfusie en de mechanismen die de hersenperfusie regelen en beïnvloeden. De hersenperfusie kan zowel op weefselniveau (met transcraniële Doppler buiten de MRI) als op microvasculair niveau (met arteriële spin labeling MRI) gemeten worden. Dit proefschrift richt zich op het vergelijken en valideren van deze twee modaliteiten. Om dit doel te bereiken worden cardiovasculaire fysiologische en MRI-hersenperfusie technieken geïntegreerd in uitgebreide synergetische onderzoeksprotocollen.

Hoofdstukken 1–3 geven een algemene introductie op de “hart-brein as”, de onderliggende fysiologie en de gebruikte (fysiologische) methoden en technieken.

In **hoofdstukken 4, 5 & 6** wordt de geldigheid onderzocht van de algemeen gebruikte aanname dat de mediale cerebrale arterie (MCA)-diameter constant blijft tijdens fysiologische veranderingen. Deze aanname is voornamelijk van toepassing op het vertalen van TCD-gemeten veranderingen in bloedstroomsnelheid (CBFv) naar bloedvolumestroom (CBF) (ook bekend onder de naam hersenperfusie). Om deze aanname te testen, is gebruik gemaakt van hoge resolutie

7 Tesla MRI om veranderingen in de MCA-diameter te bepalen tijdens een aantal fysiologische manoeuvres. In **hoofdstuk 4** wordt de eindexpiratoire CO₂ concentratie gevarieerd en laten we zien dat bij hogere concentraties CO₂ de MCA-diameter toeneemt. In **hoofdstuk 5** onderzochten we de invloed van bloeddruk op de MCA-diameter door hoge resoluties MRI opnames van de MCA te synchroniseren met de hartslag. Hierbij werd een subtiele toename in MCA-diameter tijdens de systole gevonden in vergelijking met de diastole. Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 6** het effect van ritmisch knijpen van de hand op de MCA-diameter bepaald. We laten zien dat door ritmisch knijpen een kleine afname in diameter wordt veroorzaakt, wat indicatief is voor sympathische invloed op de grote hersenvaten. Deze studies dagen de lang-bestaande aanname van constante MCA-diameter uit.

In **hoofdstuk 7** vergelijken we de CBFv response in de MCA gemeten met TCD tijdens ritmisch knijpen van de hand met de respons op dezelfde taak gemeten met ASL in het stroomgebied van de MCA. Verschillen in CBFv worden vaak gebruikt als plaatsvervangend equivalent voor veranderingen in bloedstroomvolume en hersenperfusie. We vonden dat volgens TCD de CBFv sterk toenam tijdens ritmisch knijpen, maar dat er door ASL geen veranderingen in CBF gedetecteerd werd in het MCA-stroomgebied. Deze metingen ondersteunen daarom niet de aanname dat CBFv een plaatsvervangend equivalent is voor regionale CBF-veranderingen. Een afname in MCA-diameter tijdens ritmisch knijpen, zoals gemeten in hoofdstuk 6, kan maar een klein deel (ongeveer één vijfde) verklaren van de discrepantie. Shunts die het bloed om de hersenen heen leiden zouden dit fenomeen kunnen verklaren, maar voor deze hypothese ontbreekt vooralsnog sluitend bewijs. Implicaties voor het begrijpen van de onderliggende fysiologische mechanismen kunnen verstrekkend zijn voor één of zelfs voor beide modaliteiten. Dit geeft aan dat verder onderzoek nodig is om de relatie tussen bloedstroom in de grote vaten en hersenperfusie op weefselniveau te beschrijven.

In **hoofdstuk 8** wordt de invloed van pulsaties van het bloed op de stabiliteit van het pCASL signaal bestudeerd. Door de lange labelingsduur in pCASL is de relatieve bijdrage van het bloed dat als laatste gelabeld is aan het pCASL signaal het grootst. Onze simulaties laten een kleine invloed zien van de fase van de hartcyclus aan het einde van de labelperiode op het ASL-signaal. Deze invloed wordt veroorzaakt door zowel variaties in de hoeveelheid gelabelde bloed dat op het laatst gegenereerd wordt als door (kleine) variaties in transporttijd van het label naar het afbeeldingsgebied tijdens de "post labeling delay". In-vivo experimenten met speciale pCASL hartslag-synchronisatie techniek laten geen meetbaar effect zien van de hartslag-fase op de signaalstabiliteit. We concluderen, mede op basis van eerdere literatuur, dat het synchroniseren van de start of einde van het labelen met de hartslag weinig toegevoegde waarde heeft voor de signaal stabiliteit van pCASL.