



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neurovascular imaging markers of brain aging

Sigurdsson, S.

Citation

Sigurdsson, S. (2023, February 21). *Neurovascular imaging markers of brain aging*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3564753>

Version: 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/1887/3564753>

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

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Hoofdstuk 1 geeft achtergrondinformatie over de structurele en functionele veranderingen die samenhangen met hersenveroudering. De waarde van op neuroimaging gebaseerde populatie studies om hersenveroudering in de asymptomatische fase te onderzoeken, wordt besproken samen met enkele van de technologische uitdagingen die gepaard gaan met beeldvorming van de hersenen bij oudere populaties. Het werk gepresenteerd in **hoofdstuk 2** is een robuust multi-spectraal hersenweefsel sjabloon met bijbehorende anatomische hersengebied atlassen voor een vergrijzende bevolking. De sjabloon en atlassen van dit werk zijn gebaseerd op oudere hersenen en kunnen nauwkeurigere resultaten opleveren bij onderzoek naar hersenatrofie in vergelijking met het gebruik van sjablonen en atlassen van jonge hersenen bij onderzoek naar hersenveroudering. Het sjabloon en de atlassen zijn vrij verkrijgbaar. In **hoofdstuk 3** demonstreren we een matige tot hoge mate van herhaalbaarheid en betrouwbaarheid van ASL pCASL-metingen voor de meeste hersengebieden met behulp van een 1,5 Tesla-scanner. Deze gegevens waren vergelijkbaar met wat is gerapporteerd in jongere populaties met 3,0 Tesla MRI-systemen. De prestaties van pCASL in deze studie laten zien dat perfusiemetingen in hersengebieden van zeer oude individuen haalbaar zijn op een 1,5-Tesla systeem. In **hoofdstuk 4** hebben we bewijs geleverd van aan leeftijd en geslacht gerelateerde patronen van structurele hersenveranderingen op basis van de grootste cross-sectionele en longitudinale steekproef van ouderen op het moment van publicatie. Totale hersenatrofie bleek het gevolg te zijn van volumeverlies in zowel normaal ogende WM als GM. De longitudinale gegevens toonden een significante interactie tussen leeftijd en geslacht in het hersenparenchymale volume met een grotere mate van verandering bij mannen dan bij vrouwen. De longitudinale gegevens toonden ook een significante interactie tussen leeftijd en geslacht in het hyperintensiteitsvolume van de witte stof met een grotere mate van verandering bij vrouwen dan bij mannen. De bevindingen tonen aan dat de transversale gegevens de mate van verandering in weefselvolumes met de leeftijd onderschatten, aangezien de longitudinale gegevens een aanzienlijk grotere mate van verandering in weefselvolumes met de leeftijd laten zien voor alle weefseltypen. **Hoofdstuk 5** demonstreert de gevolgen van CMB's en laat zien dat verhoogde belasting van CMB's, met enige specificiteit voor de anatomische locatie, geassocieerd is met versnelde cognitieve achteruitgang bij oudere mensen. In de **hoofdstukken 6 en 7** laten we zien dat asymptomatische herseninfarcten veel voorkomen in de algemene populatie van ouderen. Tweeëndertig procent van de personen in de algemene bevolking had ten minste één voorkomend asymptomatisch herseninfarct. De cumulatieve incidentie van herseninfarcten in 5,2 jaar is >20%. Personen met incidentele herseninfarcten gaan sneller achteruit in cognitie en hebben een verhoogd risico op dementie in vergelijking met personen zonder dergelijke laesies. Het risico is hoger bij

mensen met zowel prevalentie als incidentele infarcten in vergelijking met degenen met een van beide alleen, wat een cascade suggereert waarbij extra infarcten mensen in de richting van klinische dementie brengen. Incidentele subcorticale infarcten dragen meer bij aan incidentie van dementie dan corticale en cerebellaire infarcten, wat erop kan duiden dat infarcten die voortkomen uit een ziekte van de kleine vaten meer bijdragen aan de ontwikkeling van dementie dan infarcten van embolische oorsprong in grotere bloedvaten. Verder hebben infarcten in verschillende hersengebieden, die met MRI worden gedetecteerd, ongelijke risicofactor profielen. De meeste van deze infarcten zijn asymptomatisch. Daarom is het belangrijk om de beoordeling van risicofactoren niet te beperken tot infarcten waar dan ook in de hersenen en subregio's op te nemen. Personen met een voorgeschiedenis van migraine hebben meer kans op nieuwe infarcten en mannen lopen een groter risico dan vrouwen om infarcten te krijgen. Het gebruik van lipid-enverlagende medicatie is onafhankelijk geassocieerd met een lager risico op nieuwe infarcten. Deze informatie kan helpen bij het sturen en optimaliseren van preventieve therapeutische benaderingen voor klinische beroerte, waarbij het belang wordt benadrukt van het beheersen van de risicofactoren in de algemene bevolking, niet alleen die met een manifeste hersenziekte. In **hoofdstuk 8** geven we nieuwe informatie over het belang van levensstijl en lipiden voor de ontwikkeling van cerebrale microbloedingen (CMB's). Risicoprofielen voor asymptomatische CMB's zijn vergelijkbaar met die voor symptomatische intracraniale bloeding en verschillen voor lobaire en diepe CMB's. Het verminderen van de prevalentie van op levensstijl gebaseerde risicofactoren, waaronder het huidige roken en zwaar alcoholgebruik, en het controleren van de lipideniveaus tijdens intensieve lipid-enverlagende therapie, kan nieuwe CMB's voorkomen, met name op lobaire locaties. **Hoofdstuk 9** breidt de huidige kennis uit over hoe boezemfibrilleren (AF) de hersenen kan beïnvloeden, voorbij het verhoogde risico op herseninfarcten. De onderzoeksresultaten tonen aan dat AF geassocieerd is met een verminderde cerebrale doorbloeding en geschatte hersenperfusie. De resultaten kunnen, althans gedeeltelijk, de associatie van AF met verminderd hersenvolume en cognitieve stoornissen verklaren, zoals aangetoond in een andere studie van hetzelfde cohort.

Toekomstperspectieven

Op populatie gebaseerde studies hebben ons begrip van hersenveroudering aanzienlijk verbeterd door informatie te projecteren over de omvang van structurele en functionele hersenveranderingen. De meerwaarde van longitudinale componenten in bevolkingsonderzoek omvat observaties van de oorzaken en gevolgen van hersenveranderingen op oudere leeftijd. Bovendien, zoals blijkt uit de onderzoeken in dit proefschrift, heeft MRI het vermogen om vroege hersenveranderingen vast te leggen en om veranderingen op een kwantificeerbare manier te onderzoeken. Het onderscheid tussen normale hersenveroudering en pathologische hersenveroudering blijft een uitdaging. Hersen-

veroudering is een complex fenomeen met meerdere aspecten dat niet kan worden verklaard door een enkel mechanisme. De bevindingen in dit proefschrift ondersteunen indicaties uit andere studies dat veroudering het gevolg is van cumulatieve biologische schade.¹ De variabele blootstelling aan de oorzaken van cumulatieve schade leidt echter tot individuele verschillen in de mate van onderliggende schade.² Mogelijk is meer longitudinaal onderzoek nodig naar meerdere facetten van hersenveroudering. Toekomstige vorderingen op het gebied van beeldvorming en beeldanalyse zullen de gevoeligheid voor vroege hersenveranderingen verder vergroten, nieuwe trajecten naar ziekte helpen identificeren en helpen om de etiologie van de ziekte beter te begrijpen. Verschillende neuroimaging-technieken hebben diverse aspecten van hersenafwijkingen, die betrokken zijn bij hersenveroudering vastgelegd en het is momenteel onmogelijk om uitsluitend te vertrouwen op een single-modaliteit beeldvormingstechniek om de pathologische mechanismen, die ten grondslag liggen aan het volledige spectrum van hersenveroudering, nauwkeurig te karakteriseren.³ De combinatie van meerdere beeldvormende modaliteiten kan een meer omvattend begrip van het pathologische proces bieden dan een enkele modaliteit.⁴ Het gebruik van nieuwe positronemissietomografie (PET) maakt het mogelijk om door kwantificering van neuropathologie, ontsteking en metabolisme het ziektemechanisme verder te onderzoeken. Ontwikkelingen in MRI bieden aanvullende kwantitatieve assays van hersenfunctie en connectiviteit. Ultrahoogveld-MRI's komen steeds meer beschikbaar en bieden beoordeling van hersenweefsel op microscopisch niveau.⁵ Vooruitgang in beeldverwerking en grote gegevensverwerking spelen ook een cruciale rol voor een beter begrip van hersenveroudering. Kunstmatige intelligentie, waaronder machine learning en deep learning, biedt een systematische benadering voor het ontwikkelen van een automatisch en objectief classificatiesysteem voor het analyseren van gegevens en het leren van complexe subtiele veranderingspatronen met behulp van verschillende beeldmodaliteiten.^{3,6} Toepassen van nieuwe imaging technieken in populatie gebaseerde studies zal afhangen van de beschikbaarheid, bijbehorende veiligheid van gebruik en kosten van deze technieken.⁷

1. Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008;3:41-66
2. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:723-738
3. Wang X, Huang W, Su L, Xing Y, Jessen F, Sun Y, et al. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15:55-55
4. Cole JH, Franke K. Predicting age using neuroimaging: Innovative brain ageing biomarkers. *Trends in Neurosciences*. 2017;40:681-690
5. Cope TE, Weil RS, Düzel E, Dickerson BC, Rowe JB. Advances in neuroimaging to support translational medicine in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021;92:263
6. Ahmed MR, Zhang Y, Feng Z, Lo B, Inan OT, Liao H. Neuroimaging and machine learning for dementia diagnosis: Recent advancements and future prospects. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2019;12:19-33
7. Vernooij MW, de Groot M, Bos D. Chapter 5 - population imaging in neuroepidemiology. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, eds. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier; 2016:69-90.