



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Beyond perfusion: measuring water transport across brain barriers with arterial spin labeling MRI

Petitclerc, L.

Citation

Petitclerc, L. (2023, November 14). *Beyond perfusion: measuring water transport across brain barriers with arterial spin labeling MRI*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3657163>

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/1887/3657163>

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

7.2 NEDERLANDSE SAMENVATTING

7.2.1 Achtergrond

De bloed-brein barrière (BBB) en bloed-cerebrospinale vloeistof barrière (BCSFB) spelen een cruciale rol in het behoud van homeostase, en het beschermen van het centraal zenuwstelsel voor ziektemakers en andere schadelijke stoffen. Ze zijn ook verantwoordelijk voor de uitwisseling van water tussen het bloed, en de weefsels en vloeistoffen in het brein. Verstoringen in de BBB en BCSFB functie zijn geassocieerd met zowel een groot aantal van neurologische stoornissen als het verouderingsproces van het brein. Het onderzoeken van de integriteit van de BBB en BCSFB geeft daarom belangrijke informatie over de ernst en progressie van ziektes. Arteriële spin labeling (ASL) heeft de potentie om de uitwisseling van water tussen bloed, en weefsel of cerebrospinale vloeistof (CSF) niet-invasief te kunnen meten.

7.2.2. Doel van dit proefschrift

In dit proefschrift onderzoeken we het gebruik van ASL voor het meten van wateruitwisseling in het brein. Specifiek zijn onze doelen:

- Het onderzoeken en vergelijken van bestaande methoden voor het beoordelen van de BBB functie met ASL.
- Het ontwikkelen van een nieuwe methode voor metingen van de BCSFB wateruitwisseling in mensen.
- Het onderzoeken van de mogelijkheid om het meten van de BBB- en BCSFB-functie in een enkel protocol te combineren.

7.2.3 Samenvatting van de resultaten

In **Hoofdstuk 2**, hebben we twee bestaande ASL technieken voor het beoordelen van de BBB vergeleken door ze te combineren in een enkele sequentie, voor simultane metingen. De eerste techniek neemt ASL op met en zonder bewegingsgevoelige gradiënten (ook wel bekend als crusher gradiënten), die signaal uit het vasculatuur verwijderen, waardoor het mogelijk wordt om een schatting te maken van de aankomsttijd van water in de bloedvaten en het weefsel. De tweede techniek gebruikt meerdere echotijden om de herkomst van het ASL signaal te scheiden in bloed of weefsel, gebaseerd op het verschil in T_2 relaxatietijden. Voor dit onderzoek hebben we beide methoden gecombineerd, door crusher gradiënten met variabele snelheids-encoding, en een $T_{2\text{prep}}$ -module met verschillende effectieve echo tijden, toe te voegen aan een tijds-geëncodeerde ASL sequentie. Deze sequentie wisselde tussen elke combinatie van effectieve echotijd en crusher gradiënt sterkte. Een bi-exponentiele analyse van het ASL-signaal met de verschillende echotijden en crusher sterktes is uitgevoerd om de duur van uitwisseling van water tussen bloed en weefsel onder verschillende crusher condities te bepalen. We laten zien dat $T_{2\text{prep}}$ gevoelig is voor bloed-water dieper in de vasculaire boom (dichter bij het weefsel) en een betrouwbaardere meting van wateruitwisseling biedt dan de crusher gradiënt methode.

Geïnspireerd door onze resultaten met de multi-echo $T_{2\text{prep}}$ techniek en de studies in knaagdieren waar wateruitwisseling werd gemeten over de BCSFB, gebruikmakend van ASL met twee echotijden, hebben we in **hoofdstuk 3** een nieuwe techniek voorgesteld voor het meten van wateruitwisseling van het bloed naar het CSF in het menselijk brein. Hiervoor hebben we meerdere tijdstippen (paren van label duratie (LD) en post-labeling wachttijd (PLD)) sequentieel opgenomen, gecombineerd met een 3D GRASE multi-TE opname, wat resulteerde in 6 tijdstippen en 8 echotijden. Langere echotijden waren succesvol in het isoleren van het CSF-signaal, en demonstreerde bloed-naar-CSF uitwisseling in de plexus choroideus, verspreid door het gehele brein. Uitgebreide validatie experimenten zijn uitgevoerd om aan te tonen dat het gemeten signaal afstamde van gelabeld bloed-water dat in het CSF was terecht gekomen. Dit was het eerste experiment in mensen dat deze uitwisseling

non-invasief kon meten met ASL en de strekking van wateruitwisseling buiten de plexus choroideus (d.w.z. niet afkomstig van de BCSFB) kon onthullen. Deze resultaten hebben verstrekkende implicaties voor ons begrip van CSF fysiologie en de mechanismen voor afvalverwijdering in het brein, wat in hoofdstuk 8 wordt besproken. In deze studie hebben we ook een 2-compartementaal wiskundig model gepresenteerd om deze uitwisseling te beschrijven, welke een kaart genereren voor het hele brein van $T_{bl \rightarrow CSF}$, de uitwisselingstijd van water tussen bloed en CSF. De waarde van deze parameter is ongeveer 60s en verschilde niet significant tussen de plexus choroideus, een bekende plek voor CSF secretie, en de subarachnoïdale ruimte, wat impliceert dat CSF secretie in het hele brein zou kunnen voorkomen. Echter, zonder metingen van de snelheid van vloeistofabsorptie op deze plekken, is het niet mogelijk om de netto verplaatsing van CSF te weten en daardoor kunnen we niet met zekerheid zeggen dat CSF ook buiten de plexus choreoïdus wordt uitgescheiden.

De ontdekking van significant ASL signaal in het CSF, verspreid in het brein, heeft implicaties voor de kwantificatie van ASL perfusie parameters, specifiek wanneer gebruik wordt gemaakt van partiële volume correctie (PVC). PVC is een type analyse dat wordt toegepast op ASL data om de bijdragen van grijze stof en witte stof signalen aan de cerebrale doorbloeding (CBF) te scheiden, en de pure grijze en witte stof perfusie waarden te extraheren. Traditioneel gezien, neemt PVC aan dat signaal alleen van grijze en witte stof kan komen, en dat het CSF signaal nihil is. In **Hoofdstuk 4**, laten we deze aanname los en meten we de effecten van CSF signaal op de resultaten van PVC. Hiervoor gebruiken we gesimuleerde en echte datasets waar we PVC toepassen om de pure grijze stof CBF te verkrijgen. Uit de resultaten bleek dat het includeren van CSF signaal in PVC op de metingen van puur grijze stof CBF, leidde tot een gemiddelde verbetering in de kwantificatie van 10%. In de plexus choreoïdus was het verschil tussen CBF schattingen met en zonder de CSF inclusie veel groter, met een gemiddelde verbetering van 30%. We hebben geconcludeerd dat CSF signaal meegenomen zou moeten worden in PVC, aangezien het een redelijk eenvoudige aanpassing is op de analyse, dat geen extra metingen vergt, en het een accuratere schatting van de CBF geeft, wat PVC in eerste plaats beoogt. CSF correctie was in het bijzonder cruciaal bij het meten van de plexus choreoïdus perfusie, wat momenteel een belangrijk onderwerp is bij beeldvorming van afvalverwijdering in het brein.

Met de cumulatieve kennis die in onze vorige experimenten is opgedaan, stellen we een methode voor in **Hoofdstuk 5** voor een gecombineerde meting van de BBB en BCSFB wateruitwisseling in een enkel ASL protocol. We brachten de verschillende beeldvorming en opname parameters samen die nodig zijn voor beide technieken bij het sequentieel opnemen van meerdere LD/PLD-paren en het combineren van een T_{2prep} module (die wordt gebruikt in BBB metingen door de korte inter-echo tijd) met een multi-TE GRASE opname (die wordt gebruikt in BCSFB metingen om efficiënt langere echo tijden te kunnen opnemen).

Dit resulteerde in 5 tijdstippen en 16 echotijden die om-en-om zijn opgenomen. We hebben ook 2- en 3-compartimenten modellen voorgesteld en vergeleken, om deze data mee te fitten. De voorgestelde sequentie is effectief gebleken voor het in beeld brengen van het ASL signaal op alle tijdstippen en echotijden, en toont signaal in alle 3 de onderzochte compartimenten (bloed, grijze stof, en CSF). Het 3-compartimenten model heeft een waarheidsgetrouwe representatie verstrekt van wateruitwisseling in het brein tussen bloed, grijze stof en CSF. Met dit model hebben we een schatting gemaakt van de uitwisselingssnelheden van water van bloed naar grijze stof en van bloed naar CSF, $k_{bl \rightarrow GM}$ en $k_{bl \rightarrow CSF}$, respectievelijk, en dit in kaart gebracht voor het hele brein. $k_{bl \rightarrow GM}$ was redelijk homogeen verdeeld over de brein regio's en middelde uit tot $1.4-2s^{-1}$, terwijl $k_{bl \rightarrow CSF}$ een groter verschil liet zien tussen de plexus choroïdus ($1.5-2 \times 10^{-2} s^{-1}$) en de witte stof ($1-1.4 \times 10^{-2} s^{-1}$). Dit was de eerste proof-of-concept over het gebruik van een enkel beeldvormings protocol voor een gecombineerde meting van de BBB en BCSFB functie in het menselijk brein.

7.2.4. Conclusies

Concluderend, de studies in deze thesis hebben een belangrijk inzicht getoond in het gebruik van ASL technieken voor het meten van wateruitwisseling in het menselijk brein. We hebben aangetoond dat multi-PLD, multi-TE ASL een effectieve manier is om zowel de BBB en de BCSFB te karakteriseren en dat met een optimalisatie van beeldvormingsparameters, de twee gecombineerd kunnen worden in een enkel protocol. Dit representeert een belangrijke stap in het uitbreiden van onze kennis over alle vormen van wateruitwisseling in het brein, en in het opvullen van de gaten in onze kennis over de mechanismen voor afvalverwijdering in het brein.