

Uppföljningsstudier vid progressiv Moyamoyasjukdom

Kort sammanfattning

Moyamoyasjukdom är en progressiv cerebrovaskulär sjukdom som leder till minskat cerebralt blodflöde. Hjärnan kompenserar genom vasodilation av försörjande kärl. Radiologiska undersökningar kan användas för att utvärdera graden av kompensering genom vasodilation (cerebrovaskulär reserv, CVR). Detta görs genom att mäta CBF före och efter injektion av Acetazolamide (ACZ) vilket provocerar fram vasodilation. Detta är viktigt för att bedöma risken för stroke, indikation inför revaskulariseringsoperation och postoperativ bedömning.

Det övergripande syftet med detta forskningsprojekt är att vidareutveckla MR-baserade metoder för bedömning av CVR samt ta fram underlag för standardisering av analysmetodik. Samt att samla in ett normalmaterial för att förbättra diagnostiken och uppföljningen av patienter.

Patienter och friska frivilliga genomgår en MR där man också injicerar ACZ vilket inkluderar Arterial Spin Labeling (ASL) som är en icke-invasiv, repeterbar metod för mätning av CBF och cerebrovaskulär reserv (CVR, graden av vasodilation). ASL körs före och flera gånger efter injektion varpå det dynamiska förloppet efter ACZ-injektion kan studeras och modelleras via kurvanpassning till en matematisk modell.

Parametrar av intresse ex. CVR, extraheras ur vaskulära regioner som täcker blodförsörjningen från främre, mellersta respektive bakre hjärnartärerna. Sjuka regioner jämförs mot friska, samt mot det insamlade normalmaterialet. Lämpliga statistiska metoder kommer att appliceras för att utvärdera resultaten.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Moyamoya är en ovanligt sjukdom där patienten drabbas av förträngningar i hjärnans artärer. Den går idag inte och bota samt ökar risken för stroke. Hjärnan dilaterar kärlen för att öka blodförsörjning till de påverkade delarna. Denna dilation kan undersökas med hjälp av magnetkamera vid injektion av Acetazolamide. Projektet syftar till att utnyttja den senaste tekniken för att mäta blodflöde hos patienter med moyamoya och samla in data från friska frivilliga för att använda vid bedömning av patienter.

Bakgrund och forskningsläge

Moyamoyasjukdom (MMS) är en sällsynt sjukdom där det sker en tilltagande förträngning av hjärnans större artärer vilket leder till påverkat cerebralt blodflöde (CBF) med ökad risk för stroke. Sjukdomen är progressiv och är inte möjlig att bota. Preventiv behandling i form av medicinering och kirurgi(1). För att kompensera reduktionen i CBF dilaterar försörjande kärl(2, 3). Cerebrovaskulär reserv (CVR) reflekterar graden av dilation hos kärlen som försörjer hjärnan och kan mätas vid en s.k. vasodilativ provokation där man med hjälp av Acetazolamide (ACZ) provocerar fram dilatation i kärlen och mäter CBF före och under

provokationen(3). CVR är inte ett standardiserat mått och det används flera radiologiska metoder för att mäta CVR(4). Arterial spin labeling (ASL) är en icke-invasiv och repeterbar MR-baserad metod med stor klinisk potential. Stora centra som Stanford (USA) och Utrecht (Nederländerna) bedriver mycket forskning som riktar sig mot ASL vid bedömning av CVR hos patienter med MMS(5, 6).

Syfte och frågeställningar

Det övergripande syftet med detta forskningsprojekt är att vidareutveckla MR-baserade metoder för bedömning av CVR samt ta fram underlag för standardisering av analysmetodik. För att uppnå detta delas forskningsprojektet in i tre fokusområden (FO).

FO 1 - Implementera och utvärdera nya beräkningsalgoritmer och analysmetoder för ASL

FO 2 – Vidareutveckla och utvärdera modellering av CVR baserat på ASL på MMS patienter och friska frivilliga

FO 3 – Samla in normala referensvärden för CVR baserat på friska frivilliga samt utvärdera den kliniska nyttan av patientbedömningar relativt referensvärden STRONG

Material och metod

Föreliggande projekt kommer att genomföras inom ramen för två olika forskningsprojekt som bedrivs vid Akademiska Sjukhuset, Uppsala. *Uppföljningsstudier av intrakraniell arteriell stenoseringsjukdom* (DNR 2019–01316) är sedan juli 2019 en pågående studie där patienter med MMS rekryteras före eller efter kirurgi. Antalet inkluderade patienter är idag 30 med totalt 81 MR-undersökningar. Årligen genomförs numera ca 20 MR-undersökningar, vilket medför att patientmaterialet ökar avsevärt varje år.

Patienter med MMS genomgår en MR-undersökning vid en 3.0 Tesla, Achieva dStream (Philips Healthcare). Vasodilativ provokation genomförs genom injektion av ACZ (1 g för vuxna, 10 mg/kg för barn). Protokollat inkluderar en högupplöst T1-viktad bild som strukturell referens och ASL innan injektion samt att ASL repeteras 2, 9, 16 och 25 minuter efter injektion med syfte att fånga det dynamiska förloppet.

Det andra forskningsprojektet *PET/MR-studie av hjärnans blodflödesreserv: Jämförelse mellan 15O-vatten-PET och MR-ASL hos friska frivilliga* (DNR 2024-04553-01) är sedan hösten 2024 en pågående studie där totalt 20 friska frivilliga (18 till 55 år) ska rekryteras. Hittills har fjorton friska frivilliga inkluderats i forskningsprojektet och alla data förväntas vara insamlad tidigt 2026. Friska frivilliga genomgår en kombinerad PET/MR-undersökning vid en 3.0 Tesla, Signa PET/MR (GE Healthcare). Vasodilativ provokation genomförs genom injektion av ACZ (13 mg/kg). Protokollat inkluderar en högupplöst T1-viktad bild som strukturell referens, ASL före och 2, 5, 15, 25 och 30 minuter efter injektion.

CBF värden från ASL kommer att beräknas baserat på SSVB (Quantified Imaging, London, UK) vilket är en algoritm baserad på Bayesiansk inferens(7). CBF värden att extraheras från vaskulära regioner vilka beskriver regioner i hjärnan som försörjs av främre, mellersta, bakre hjärnartärer samt cerebellum. Respektive vaskulär region klassas som frisk eller sjuk baserat på MR-baserad angiografi. Parametrar kan därefter jämföras mellan frisk och sjuka vaskulära regioner. Motsvarande kommer att genomföras för normalmaterial.

I FO 1 kommer beräknade CBF värden att jämföras med andra kliniska parametrar som speglar sjukdomsprogress. I FO 2 kommer CBF värden från FO 1 att användas för modellering av CVR genom kurvanpassning till en matematisk modell(8). Denna modell har vidareutvecklats och baseras på en gamma-distribution (manuskript). Modellen kommer appliceras på patienter med MMS och friska frivilliga. I FO 3 kommer insamlad och beräknad/modellerade data från friska frivilliga att utgöra ett referensmaterial vilket tillåter jämförelse per patient på individnivå. Den kliniska betydelsen kommer utvärderas.

Alla jämförelser utvärderas med lämpliga statistiska metoder som t.ex. variansanalys med lämpliga post hoc-test, Bland Altman-analys och Pearsons korrelationsanalys med Deming regression samt viktad kappakoefficient.

Tidsplan för det kommande året

Insamling av patientdata sker kontinuerligt. Insamling av 20 friska frivilliga beräknas vara klart innan 2026. Under 2026 kommer då att inkludera flera friska frivilliga för att kompensera för tekniska bortfall samt ökat totala antalet inkluderade (tilläggsetik för detta sökes hösten 2025). Vi räknar med att inkludera 5–7 nya friska frivilliga under våren vilket helt eller delvis kommer finansieras av eventuella medel från Strokeförbundet. Under våren kommer dataanalys att påbörjas och vi planerar flertalet manuskript efter sommaren.

Betydelse för strokepatienter

Forskningen har direkt påverkan på den radiologiska uppföljningen av patienter med MMS. Det är vanligt att man inom sjukvården relaterar diverse parametrar mot ett friskt referensintervall (tex. Blodtryck). Det normalmaterial som samlas in i denna studie kommer generera ett referensintervall för flera parametrar ex CBF och CVR vilket kan vara till nytta för flera patientgrupper inklusive strokepatienter.

Forskargrupp och ansvarsfördelning

Forskningsansvarig för respektive projekt enligt de etiska tillstånden är Docent Anders Lewén (Patienter med MMS, neurokirurgi) och Dr Torsten Danfors (friska frivilliga, nuklearmedicin). Ansvarig för det projekt som finns beskriven i denna ansökan är undertecknad. Forskargruppen består ytterligare av Professor Johan Wikström (neuroradiologi) och Professor Per Enblad (neurokirurgi) och Dr Joao M. Sousa (MR-Fysik). Databearbetning, statistisk analys och manuskriptförfattning kommer i första hand att utföras av undertecknad och Dr. Sousa.

Etiska överväganden

Data från patienter med MMS sammanställs från rutinsjukvård (inkl ACZ injektion) således ser vi inte att deltagandet leder till ökat obehag eller risk för skada. Eftersom PET/MR undersökningen också inkluderar PET utsätts friska frivilliga för joniserande strålning vilket dock motsvarar låga nivåer, samt artärnål och ACZ injektion. Artärnål sätts av specialister i anestesi med vana av stora operationer. ACZ injektion baseras på vikt men en övre gräns finns vid 1000 mg. Bilderna som tas på friska frivilliga granskas av radiolog vid eventuell misstanke av bifynd. Projektet syftar till att öka kunskapen inom sjukdomsgruppen samt tillhanda hålla referensvärden vilket kan appliceras på flera olika patientgrupper vilket innebär positiva aspekter för vården.

Referenser

1. Shang S, Zhou D, Ya J, Li S, Yang Q, Ding Y, et al. Progress in moyamoya disease. *Neurosurg Rev.* 2020;43(2):371-82.
2. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain.* 2002;125(Pt 3):595-607.
3. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):876-84.
4. Fahlstrom M, Wikstrom J, Borota L, Enblad P, Lewen A. Variable Temporal Cerebral Blood Flow Response to Acetazolamide in Moyamoya Patients Measured Using Arterial Spin Labeling. *Front Neurol.* 2021;12:615017.
5. Zhao MY, Fan AP, Chen DY, Ishii Y, Khalighi MM, Moseley M, et al. Using arterial spin labeling to measure cerebrovascular reactivity in Moyamoya disease: Insights from simultaneous PET/MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022;42(8):1493-506.
6. Bhogal AA, Uniken Venema SM, Deckers PT, van de Ven K, Versluis M, Braun KP, et al. A novel model to quantify blood transit time in cerebral arteries using ASL-based 4D magnetic resonance angiography with example clinical application in moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2025:271678X251321640.
7. Kirk TF, Kenyon GG, Craig MS, Chappell MA. Stochastic variational inference improves quantification of multiple timepoint arterial spin labelling perfusion MRI. *Front Neurosci.* 2025;19:1536752.
8. Fahlstrom M, Sousa JM, Svedung Wettervik T, Berglund J, Enblad P, Lewen A, et al. A mathematical model for temporal cerebral blood flow response to acetazolamide evaluated in patients with Moyamoya disease. *Magn Reson Imaging.* 2024;110:35-42.

Relevanta publikationer

[**A mathematical model for temporal cerebral blood flow response to acetazolamide evaluated in patients with Moyamoya disease.**](#)

[Fahlström M](#), [Sousa JM](#), [Svedung Wettervik T](#), [Berglund J](#), [Enblad P](#), [Lewén A](#), [Wikström J](#).

[Magn Reson Imaging 2024;110:35-42.](#) [**Evaluation of single-delay arterial spin labeling-based spatial coefficient of variation and histogram-based parameters in relation to cerebrovascular reserve in patients with Moyamoya disease.**](#)

[Fahlström M](#), [Svedung Wettervik T](#), [Enblad P](#), [Lewén A](#), [Wikström J](#).

[Front Neurol 2023;14:1137046.](#) [**Variable Temporal Cerebral Blood Flow Response to Acetazolamide in Moyamoya Patients Measured Using Arterial Spin Labeling.**](#)

[Fahlström M](#), [Wikström J](#), Borota L, [Enblad P](#), [Lewén A](#).

Front Neurol 2021;12:615017.

[ASL-MRI-guided evaluation of multiple burr hole revascularization surgery in Moyamoya disease.](#)

[Lewén A](#), [Fahlström M](#), Borota L, Larsson EM, [Wikström J](#), [Enblad P](#).

Acta Neurochir (Wien) 2023;165(8):2057-2069. **[Cerebrovascular reserve in moyamoya disease: relation to cerebral blood flow, capillary dysfunction, oxygenation, and energy metabolism.](#)**

[Svedung Wettervik T](#), [Fahlström M](#), [Wikström J](#), Lewén A, Enblad P.