

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43494> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wijsman, L.W.

Title: Blood pressure, cardiac biomarkers and cognitive function in old age

Issue Date: 2016-10-11

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

List of co-authors

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Introductie

Door de toename in levensverwachting stijgt het aantal ouderen met cognitieve stoornissen. Het aantal mensen dat wereldwijd lijdt aan dementie zal de komende 20 jaar naar verwachting verdubbelen; in 2030 wordt het aantal mensen met dementie geschat op 65.7 miljoen, in 2050 ligt dit rond de 115.4 miljoen.(1) De afgelopen jaren is in toenemende mate aangetoond dat cardiovasculaire risicofactoren bijdragen aan het ontstaan van cognitieve stoornissen.(2-4) Met name bij mensen van middelbare leeftijd hebben studies laten zien dat cardiovasculaire risicofactoren het risico op hersenveroudering en cognitieve stoornissen op oudere leeftijd verhogen.(2, 5) Dit is met name het geval bij mensen van middelbare leeftijd; bij oudere mensen wordt deze relatie veel minder sterk aangetoond.(6) Het is tot nu toe onduidelijk welk onderliggend mechanisme de relatie tussen cardiovasculaire risicofactoren en cognitieve achteruitgang kan verklaren.

Een voorbeeld van een cardiovasculaire risicofactor op middelbare leeftijd die geassocieerd is met cognitieve stoornissen op oudere leeftijd, is het hebben van een hoge bloeddruk.(7) Verschillende studies tonen aan dat een hoge bloeddruk op middelbare leeftijd een risicofactor is voor cardiovasculaire ziekten, hersenatrofie en cognitieve achteruitgang.(8-11) Een aantal gerandomiseerde klinische studies laat daarnaast zien dat bloeddrukverlagende medicatie het risico op cognitieve stoornissen vermindert.(12, 13) Recent bewijs toont echter dat deze relatie afneemt met toenemende leeftijd; en dat op oudere leeftijd een lage bloeddruk juist gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire ziekten en cognitieve achteruitgang.(5, 14-16) Deze studie toont ook dat het voornamelijk de mensen met een hoge biologische leeftijd zijn, die meer nadelen ondervinden van een lage bloeddruk.(17-19)

Behalve bloeddruk is hartschade gerelateerd aan een hoger risico op cognitieve stoornissen en dementie. Patiënten met een coronaire hartziekte, boezemfibrilleren en chronisch hartfalen hebben een slechtere cognitie en een hoger risico op het ontwikkelen van dementie.(3, 20-22) Deze bevindingen kunnen verklaard worden door een verminderde hartfunctie wat leidt tot een verminderde perfusie van de hersenen en een verstoring van de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen naar de hersenen.(3) Daarnaast is aangetoond dat bij patiënten met ernstig hartfalen, de cognitieve functies verbeterden na een harttransplantatie.(23, 24) Het is nog onduidelijk of mensen met vroege tekenen van hartschade ook een verhoogd risico hebben op cognitieve achteruitgang.

Doel van dit proefschrift

Dit proefschrift heeft tot doel 1) te onderzoeken of bloeddruk bij oudere mensen een risicofactor is voor het optreden van cardiovasculaire ziekten en cognitieve stoornissen; 2) te analyseren of vroege markers van hartziekte gerelateerd zijn aan cognitieve stoornissen; en 3) te evalueren of smartphone-technologie bruikbaar is bij het langdurig monitoren van bloeddruk gemeten in de thuissituatie, met als uiteindelijk doel om hersenschade en cognitieve achteruitgang te voorkomen.

Overzicht van het beschreven onderzoek

Het eerste deel van dit proefschrift bevat drie studies die de relatie tussen bloeddruk en variabiliteit in bloeddruk met cardiovasculaire ziekten en cognitieve functie bij oudere mensen tonen. In **hoofdstuk 2** toonden we aan dat de relatie tussen diastolische bloeddruk en cardiovasculaire ziekten bij oudere mensen afhangt van cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis. Bij mensen zonder een cardiovasculaire voorgeschiedenis, vonden we geen relatie tussen diastolische bloeddruk en het optreden van cardiovasculaire ziekten. Bij mensen met cardiovasculaire ziekten in de voorgeschiedenis vonden we een lager risico op het opnieuw optreden van cardiovasculaire ziekten bij een hogere bloeddruk. Dit komt overeen met studies die deze relatie eerder onderzochten en aantoonde dat de 'oudste ouderen' een lager risico op cardiovasculaire ziekten hadden bij een hogere diastolische bloeddruk.^(5, 14, 15, 17, 25, 26) Bovendien sluit het aan bij de hypothese dat een lage diastolische bloeddruk, welke een belangrijke bijdrage aan de perfusie van een orgaan levert, leidt tot vasculaire hypoperfusie van een orgaan, voornamelijk bij mensen die al aan arteriële vaatstijfheid lijden. Dit zou kunnen resulteren in een meer voorzichtige aanpak van de behandeling van hoge diastolische bloeddruk bij oudere mensen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten. Gerandomiseerde onderzoeken die bestuderen of een verhoging van diastolische bloeddruk, door bloeddrukverlagende medicatie (deels) te staken, leidt tot minder cardiovasculaire ziekten bij mensen met een hoger vasculaire leeftijd, zouden hier meer inzicht in kunnen geven. Daarnaast zijn MRI-studies nodig die meer inzicht kunnen geven in biologische mechanismen, zoals bijvoorbeeld cerebrale hypoperfusie, die deze relatie kunnen verklaren. **Hoofdstuk 3** toonde aan dat een hogere variabiliteit in systolische en diastolische bloeddruk gerelateerd is aan een slechtere cognitieve functie, ongeacht de waarde van de gemiddelde bloeddruk. Verder lieten we zien dat hogere bloeddrukvariabiliteit gepaard ging met een lager volume van de hippocampus en een hoger risico op corticale infarcten en cerebrale microbloedingen. Aangezien bekend is dat een lager hippocampus volume en meer schade in de kleine vaten van de hersenen samengaat met cognitieve achteruitgang, kan dit een mogelijke verklaring van

onze resultaten zijn.(27, 28) Omdat eerdere studies lieten zien dat bloeddrukverlagende medicatie leidt tot veranderingen in bloeddrukvariabiliteit, veronderstelden we dat bloeddrukverlagende medicatie de relatie tussen bloeddrukvariabiliteit en cognitief functioneren zou kunnen mediëren.(29) In **hoofdstuk 4** lieten we zien dat het gebruik van bètablokkers en renine-angiotensine-systeem remmers gepaard gaat met een hogere variabiliteit in systolische bloeddruk. Echter, bloeddrukverlagende medicatie had geen invloed op de relatie tussen bloeddrukvariabiliteit en cognitief functioneren. Dit ondersteunt onze bevinding dat bloeddrukvariabiliteit, onafhankelijk van bloeddrukverlagende medicatie, gerelateerd is aan een slechtere cognitieve functie. Omdat deze relatie slechts op één tijdstip geanalyseerd werd, is longitudinaal onderzoek nodig om de causaliteit te kunnen onderzoeken.

In het tweede deel van dit proefschrift laten we twee studies zien die de relatie tussen vroege markers van hartschade in relatie tot cognitief functioneren onderzochten. In **hoofdstuk 5** toonden we aan dat N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), een neurohormoon dat gebruikt wordt bij het diagnosticeren van klinisch hartfalen, gerelateerd was aan slechtere cognitieve functie op baseline en een snellere achteruitgang in cognitie tijdens een studieperiode van ongeveer drie jaar. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat hogere waarden van NT-proBNP kunnen duiden op een suboptimale contractie van de linkerventrikel, met verminderde cerebrale hypoperfusie tot gevolg.(30) **Hoofdstuk 6** onderzocht de relatie tussen cardiaal troponine T (cTnT), een proteïne dat gebruikt wordt bij de diagnose van een acuut myocardinfarct, en cognitief functioneren. We toonden aan dat mensen met hogere waarden van cTnT een slechtere cognitie op baseline hadden en tevens een snellere achteruitgang in cognitief functioneren lieten zien. Het feit dat we dezelfde resultaten vonden bij mensen met een laag NT-proBNP, maakt het minder waarschijnlijk dat een verminderde linkerventrikelfunctie leidend tot verminderde cerebrale hypoperfusie hieraan ten grondslag ligt. Dit geeft aanleiding tot verdere speculatie over andere mechanismen. Omdat cTnT recent is aangetoond in vasculaire gladde spiercellen, kunnen we hypothetiseren dat hoge cTnT waarden wijzen op schade aan vasculaire gladde spiercellen in een vroege fase, vóór de manifestatie van (subklinische) ziekten.(31) Hierbij kunnen we speculeren dat cTnT niet alleen door cardiomyocyten wordt afgegeven, maar ook door gladde spiercellen van bijvoorbeeld de microvasculatuur van de hersenen. Hoge cTnT waarden zouden daardoor een aanwijzing kunnen zijn voor structurele hersenschade, wat cognitieve stoornissen veroorzaakt. Dit onderzoek laat in ieder geval zien dat vroege identificatie en behandeling van hartschade en microvasculaire schade belangrijk zijn om uiteindelijke cognitieve veroudering te vertragen of voorkomen. Toekomstig onderzoek dat zich richt op de relatie van NT-proBNP en cTnT met hersenperfusie, hersenvolume en

structuur van de kleine vaten is raadzaam om meer te weten te komen over het onderliggende mechanisme.

In het laatste deel van dit proefschrift introduceerden we een nieuwe onderzoekstechniek, genaamd iVitality (**hoofdstuk 7**). iVitality bestaat uit een website, een smartphone applicatie en gezondheidssensoren, die het mogelijk maken om indicatoren van gezondheid thuis te kunnen meten. In een proof-of-principle studie includeerden we 151 mensen en evalueerden we of smartphone-technologie bruikbaar is bij het langdurig monitoren van bloeddruk gemeten in de thuissituatie. We toonden aan dat 1) de correlatie tussen thuis gemeten bloeddruk en bloeddruk gemeten in de kliniek hoog was; 2) het aantal deelnemers dat de bloeddrukmetingen thuis uitvoerde, hoog was; en 3) de systolische en diastolische bloeddruk van deelnemers die naar de huisarts werden verwezen in verband met een hoge bloeddruk, significant verbeterde. Deze bevindingen zijn veelbelovend in het kader van een alternatieve onderzoeksmethode om op grote schaal gezondheidskarakteristieken thuis te kunnen meten. Omdat het opsporen en controleren van een hoge bloeddruk hersencomplicaties voorkomt, zou het daarnaast gebruikt kunnen worden als preventieve methode om uiteindelijk cognitieve achteruitgang te voorkomen. Deze mogelijkheden dienen verder uitgezocht te worden in een grotere onderzoekspopulatie.

References

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9(1):63-75.
2. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, Decarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011;77(5):461-468.
3. Eggermont LH, de BK, Muller M, Jaschke AC, Kamp O, Scherder EJ. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart* 2012;98(18):1334-1340.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42(9):2672-2713.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-1913.
6. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-499.
7. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009;8(2):61-70.
8. den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005;64(2):263-267.
9. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004;44(1):29-34.
10. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7300):1447-1451.
11. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21(1):49-55.
12. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2046-2052.
13. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001;22(3):407-412.
14. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136(6):438-448.
15. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le DK, Filipovsky J, Henry O, Ducimetiere P, Blacher J. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007;50(1):172-180.
16. Voko Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999;34(6):1181-1185.
17. Muller M, Maier AB, Smulders YM. [High blood pressure and mortality in the elderly: what does gait speed tell?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(7):A5801.
18. Post HG, Smulders YM, Maier AB, Deeg DJ, Muller M. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med* 2014.

19. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172(15):1162-1168.
20. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1003-1008.
21. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):440-449.
22. Zuccala G, Marzetti E, Cesari M, Lo Monaco MR, Antonica L, Cocchi A, Carbonin P, Bernabei R. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med* 2005;118(5):496-502.
23. Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, Roethy W, Schima H, Wolner E, Grimm M. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J* 2006;52(1):24-27.
24. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, Aldershvile J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* 2001;32(11):2530-2533.
25. Messerli FH, Mancía G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884-893.
26. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006;24(2):287-292.
27. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, Loy CT, Scahill RI, Frost C, Thompson P, Fox NC. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30(11):1711-1723.
28. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
29. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9718):906-915.
30. Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, Yang W, Keane M, Cuevas M, Christenson R, deFilippi C, Chen J, He J, Kalleem RR, Raj DS, Schelling JR, Wright J, Go AS, Shlipak MG. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *Am J Cardiol* 2013;111(3):432-438.
31. Kajjoka S, Takahashi-Yanaga F, Shahab N, Onimaru M, Matsuda M, Takahashi R, Asano H, Morita H, Morimoto S, Yonemitsu Y, Hayashi M, Seki N, Sasaguri T, Hirata M, Nakayama S, Naito S. Endogenous cardiac troponin T modulates Ca(2+)-mediated smooth muscle contraction. *Sci Rep* 2012;2:979.