



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Role of cardiac biomarkers in cognitive impairment and functional decline**

Mahin Rad, S.

### **Citation**

Mahin Rad, S. (2018, November 29). *Role of cardiac biomarkers in cognitive impairment and functional decline*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67289>

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/1887/67289>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/67289> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Mahin Rad, S.

**Title:** Role of cardiac biomarkers in cognitive impairment and functional decline

**Issue Date:** 2018-11-29

# CHAPTER 9

## SUMMARY/SAMENVATTING

---

## Summary in English

This thesis aimed to investigate the link between cardiac biomarkers, cognitive impairment and functional decline in older subjects with a focus on non-invasive markers that are routinely available in clinical practice. The findings of this thesis show that markers of subclinical cardiac dysfunction are linked with accelerated cognitive decline and a higher risk of functional decline. In addition, we provide preliminary findings on the potential role of centrally acting natriuretic peptides in relation to cognitive impairment. Collectively, these findings highlight a complex pathophysiological heart-brain coupling that might extend beyond vascular and hemodynamic factors. Future studies are needed to investigate whether such link warrants mutual screening of the heart and the brain functions, and whether such practice could improve early diagnosis of dementia.

Following is a summary of the chapters in this thesis:

**Chapter 1** provides a background on the burden and demographics of cognitive impairment and functional decline in old age. Furthermore, a background on the potential pathophysiological pathways connecting cardiac dysfunction with cognitive impairment is provided. Finally, a brief description of non-invasive cardiac biomarkers used in this thesis to characterize cardiac dysfunction are highlighted.

**Chapter 2** shows that higher heart rate and lower heart rate variability are associated with worse functional status and with higher risk of functional decline in older subjects at high cardiovascular risk. We showed that the found link between heart rate, heart rate variability and functional decline was independent of cardiovascular factors, cardiovascular events and medication use. We also discuss the potential pathophysiological mechanisms linking markers of cardiac autonomic dysfunction to functional decline.

**Chapter 3** shows that lower heart rate variability, a marker of cardiac autonomic dysfunction, associates with worse executive function and with accelerated decline in executive function of older subjects at high cardiovascular risk. We showed that the found link between heart

rate variability and impairment in executive function was independent of several measured cardiovascular factors, comorbidities and medication use.

**Chapter 4** highlights the role of subclinical cardiac remodeling in development of cognitive decline in future. We show that left ventricular hypertrophy measured from ECG, a marker of cardiac structural abnormality, associates with accelerated decline in several domains of cognitive function in older subjects at high cardiovascular risk. The found link between left ventricular hypertrophy and cognitive decline was independent of cardiovascular risk factors and co-morbidities, occurrence of cardiovascular events during follow-up and medication use.

**Chapter 5** shows a link between cardiac electrical abnormality and accelerated cognitive decline. We showed that a wider spatial QRS-T angle derived from ECG – a marker of greater inhomogeneity in cardiac electrical activity – associates with accelerated decline in several domains of cognitive function in older subjects at high cardiovascular risk. In addition, we showed that the link between spatial QRS-T angle and cognitive decline was independent of other ECG abnormalities, cardiac arrhythmias, measured cardiovascular factor, cardiovascular events and medication use.

**Chapter 6** provides a detailed review on the role of natriuretic peptides in the central nervous system of human subjects. Importantly, **Chapter 6** discusses the relevance of natriuretic peptides to cognitive impairment in the context of amyloid beta and tau protein depositions, neurovascular dysfunction, neuro-inflammation, neuronal damage, synaptic failure, anxiety and disturbed fluid homeostasis in the brain. Based on the available evidence, we hypothesized that natriuretic peptides in the central nervous system might be potential novel markers for diagnosis and/or treatment of cognitive impairment.

In **Chapter 7**, we first showed that the genes for natriuretic peptides and their receptors are widely expressed throughout the central nervous system of healthy human subjects. Second, we showed that natriuretic peptides are present in various cellular structures in the human brain including in neurons, astrocytes-like structures and cerebral vessels. Finally, our pilot

experiments showed higher levels of “natriuretic peptide receptor type A” in the brain tissue, and lower levels of “natriuretic peptide type B” in the cerebrospinal fluid of Alzheimer’s patients compared to controls.

**Chapter 8** summarizes the key findings of this thesis, discusses them in the context of current knowledge and provides perspectives for future research.

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift had als doel om de relatie tussen cardiale markers, cognitieve stoornissen en functionele achteruitgang in ouderen te onderzoeken, waarbij de focus lag op niet-invasieve markers die routinematig gemeten worden in de kliniek. De bevindingen uit dit proefschrift tonen aan dat markers van subklinische cardiale dysfunctie associëren met versnelde cognitieve achteruitgang en een hoger risico op functionele achteruitgang. Daarnaast, geven we inzicht in de mogelijke rol die op het centrale zenuwstelsel inwerkende natriuretische peptiden hebben met betrekking tot cognitieve stoornissen. Tezamen belichten deze resultaten de complexe pathofysiologische verbinding tussen het hart en de hersenen, welke mogelijk verder gaat dan alleen vasculaire en hemodynamische factoren. Nieuwe studies zijn nodig om te onderzoeken of een dergelijke link gezamenlijke screening van zowel cardiale als cognitieve functies rechtvaardigt, en of deze screening voor vroegtijdige diagnose van dementie van meerwaarde kan zijn.

Hieronder een samenvatting van de hoofdstukken van dit proefschrift:

**Hoofdstuk 1** geeft achtergrondinformatie over de demografie van cognitieve stoornissen op oudere leeftijd, over potentiële pathofysiologische reactiepaden die hartdysfunctie met cognitieve stoornissen verbinden, en een beschrijving van de niet-invasieve cardiale markers die in dit proefschrift worden gebruikt om hartdysfunctie te karakteriseren, waaronder het ECG en de natriuretische peptiden.

**Hoofdstuk 2** laat zien dat een hogere hartslag en een lagere hartslagvariabiliteit geassocieerd zijn met een slechtere functionele status en met een hoger risico op functionele achteruitgang bij oudere personen met een hoog cardiovasculair risico. We hebben aangetoond dat dat de gevonden link tussen hartslag, hartslagvariatie en functionele achteruitgang onafhankelijk is van cardiovasculaire factoren, cardiovasculaire events en medicatiegebruik. We bespreken ook de mogelijke pathofysiologische mechanismen die cardiale autonome dysfunctie verbinden met functionele achteruitgang.

**Hoofdstuk 3** laat zien dat een lagere hartslagvariabiliteit - een marker voor cardiale autonome dysfunctie - associeert met stoornissen in de executieve functie, zowel cross-sectioneel als longitudinaal bij oudere personen met een verhoogd cardiovasculair risico. We hebben aangetoond dat de gevonden link tussen 10-seconden hartslagvariabiliteit en cognitieve dysfunctie onafhankelijk is van verschillende cardiovasculaire factoren, cardiovasculaire events en medicatiegebruik.

**Hoofdstuk 4** benadrukt de rol van subklinische remodeling van het hart in de ontwikkeling van cognitieve achteruitgang. We laten zien dat op ECG-gemeten linkerventrikelhypertrofie - een marker van structurele afwijkingen van het hart - associeert met een versnelde afname in verschillende domeinen van cognitieve functies bij oudere personen met een verhoogd cardiovasculair risico. De gevonden link tussen linkerventrikelhypertrofie en cognitieve achteruitgang was onafhankelijk van cardiovasculaire risicofactoren en co-morbiditeiten, het optreden van cardiovasculaire events tijdens de follow-up periode en het medicatiegebruik.

**Hoofdstuk 5** laat zien dat een op ECG-gemeten bredere spatiële QRS-T hoek - een marker van grotere Heterogeniteit in elektrische activiteit van het hart - associeert met een versnelde achteruitgang in verschillende cognitieve domeinen bij oudere personen met een verhoogd cardiovasculair risico. Bovendien toonden we aan dat het verband tussen de QRS-T-hoek en cognitieve achteruitgang onafhankelijk was van overige ECG-afwijkingen, hartritmestoornissen, gemeten cardiovasculaire factoren, cardiovasculaire events en medicatiegebruik.

**Hoofdstuk 6** geeft een gedetailleerd overzicht van de rol van natriuretische peptiden in het centrale zenuwstelsel van menselijke proefpersonen. In het bijzonder beschrijft **Hoofdstuk 6** de relevantie van natriuretische peptiden voor cognitieve stoornissen in de context van amyloïde bèta- en tau-eiwitafzettingen, neurovasculaire disfunctie, neuro-inflammatie, neuronale schade, synaptisch falen, angst en verstoorde vochthomeostase in de hersenen. Op basis van het beschikbare bewijs formuleerden wij de hypothese dat natriuretische peptiden in het centrale zenuwstelsel mogelijke nieuwe markers voor de diagnose en/of behandeling van cognitieve stoornissen kunnen zijn.

In **Hoofdstuk 7** hebben we eerst aangetoond dat de genen voor natriuretische peptiden en hun receptoren op grote schaal tot expressie worden gebracht in het centrale zenuwstelsel van gezonde menselijke proefpersonen. Ten tweede hebben we aangetoond dat natriuretische peptiden aanwezig zijn in verschillende cellulaire structuren in het menselijk brein, inclusief in neuronen, astrocyt-achtige structuren en cerebrale vaten. Ten slotte toonden onze pilot-experimenten een toename in het niveau van "natriuretisch peptide-receptor type A" in de hersenen, en afname in het niveau van "natriuretisch peptide type B" in het hersenvocht van Alzheimer-proefpersonen.

**Hoofdstuk 8** vat de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samen, bespreekt deze in de context van de huidige kennis en biedt perspectieven voor toekomstig onderzoek

