

High blood pressure and target-organ damage of the brain

Citation for published version (APA):

Henskens, L. H. G. (2008). *High blood pressure and target-organ damage of the brain*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2008

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Hypertensie (verhoogde bloeddruk) is een belangrijk gezondheidsprobleem dat wereldwijd voorkomt en gepaard gaat met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Ongeveer eenderde van de volwassen bevolking, en zelfs 60 tot 70% van de mensen ouder dan 70 jaar, heeft enige mate van hypertensie. Door de vergrijzing van de bevolking zal de incidentie en prevalentie van hypertensie de komende decennia sterk stijgen. Volgens schattingen van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) sterven jaarlijks wereldwijd meer dan zeven miljoen mensen aan de gevolgen van hoge bloeddruk. Behandeling van hypertensie leidt tot een aanzienlijke daling van het risico op het krijgen of fataal worden van hart- en vaatziekten. Of, en in welke mate, de verhoogde bloeddruk dient te worden verlaagd, hangt onder andere af van de hoeveelheid schade die door de hypertensie is ontstaan aan belangrijke organen als het hart en de nieren. Dit wordt ook wel eindorgaanschade genoemd. Met name het opsporen van zogenaamde preklinische of stille schade (beschadiging zonder dat symptomen optreden) is hierbij van belang. Volgens de huidige richtlijnen voor de behandeling van hypertensie is het voldoende om de aanwezigheid van cardiale (linker ventrikel hypertrofie, LVH) en renale schade (micro-albuminurie en gestoorde nierfunctie) te bepalen. Vooralsnog is onduidelijk of het onderzoeken van andere organen op eindorgaanschade bijdraagt aan het inschatten van het cardiovasculaire risico van hypertensiepatiënten. In dit proefschrift onderzochten wij in welke mate witte stof afwijkingen, stille infarcten en microbloedingen in de hersenen (voor voorbeelden zie Appendix A) een uiting zijn van door hypertensie veroorzaakte eindorgaanschade (cerebrovasculaire schade), en of deze eindorgaanschade van de hersenen klinisch relevant is, en bijdraagt aan een nauwkeuriger inschatting van het risico op hart- en vaatziekten.

Bloeddruk en stille cerebrovasculaire aandoeningen

Hypertensie is de belangrijkste behandelbare risicofactor voor het ontstaan van stille cerebrovasculaire aandoeningen zoals witte stof afwijkingen (afwijkingen door chronisch zuurstoftekort [=ischemie] in de witte stof van de hersenen), stille herseninfarcten en microbloedingen die zichtbaar gemaakt kunnen worden met behulp van magnetische resonantie beeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) van de hersenen. Er is echter weinig bekend over de relatie tussen deze stille MRI-afwijkingen en de hoogte van de bloeddruk.

In de studies beschreven in dit proefschrift hebben wij de bloeddruk gemeten met behulp van ambulante 24-uurs bloeddrukmetingen. Naast de hoogte van de bloeddruk overdag geven deze metingen ook een indruk van de bloeddruk tijdens de nacht, en over het dag-nacht beloop (ook wel dipping genoemd). Eerder onderzoek toonde aan dat ambulant gemeten bloeddrukken beter correleren met eindorgaanschade van het hart en de nieren en beter het risico op een toekomstig hart- of herseninfarct voorspellen dan de bloeddruk gemeten in de spreekkamer. Ondanks deze voordelen bestaat er ook scepsis over het gebruik van ambulante bloeddrukmeting. Zo zou een eenmalige 24-uurs bloeddrukmeting een matig betrouwbare indruk geven van de 24-uurs bloeddrukken en met name van het dag-nacht beloop van de bloeddruk. Enerzijds komt dit door het gebruik van veel verschillende definities voor de dag- en nachtwaarde van de bloeddruk, anderzijds doordat het dag-nacht beloop slecht reproduceerbaar is gebleken.

In *Hoofdstuk 2* van dit proefschrift onderzochten wij de reproduceerbaarheid en de klinische relevantie van het dag-nacht beloop van de bloeddruk. In 150 tijdelijk onbehandelde hypertensiepatiënten verrichtten wij tweemaal een ambulante 24-uurs bloeddrukmeting en bestudeerden vervolgens hoe de mate van nachtelijke bloeddrukdaling, de prevalentie van nondipping (dit is het niet of onvoldoende dalen van de bloeddruk tijdens de nacht als een maat voor een gestoord dag-nacht beloop), en de reproduceerbaarheid van deze parameters wordt beïnvloed door het toepassen van enerzijds verschillende definities van de dag (wakker) en nacht (slapen), en anderzijds het gebruik van verschillende bloeddrukmaten (systolische, diastolische of gemiddelde bloeddruk, of een combinatie van deze bloeddrukmaten). Omdat nondipping lijkt samen te gaan met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten onderzochten wij tevens of door het gebruik van verschillende dipping definities de relatie tussen nondipping en aan hypertensie gerelateerde eindorgaanschade beïnvloed wordt. Wij vonden dat zowel de mate waarmee de bloeddruk 's nachts daalt als de prevalentie van nondipping sterk varieert afhankelijk van de gekozen definitie. Onafhankelijk van de gebruikte definitie, bleek dat zowel de nachtelijke bloeddrukdaling als nondipping slecht reproduceerbare parameters zijn. Tevens bleek dat het gebruik van verschillende definities van invloed is op de relatie van nondipping met zowel linker ventrikel massa index (LVMI) als micro-albuminurie als maten voor respectievelijk cardiale en renale beschadiging door hoge bloeddruk. Naar aanleiding van deze bevindingen, en op basis van de resultaten van studies naar de reproduceerbaarheid van de gemiddelde dag, nacht en 24-uurs bloeddrukken (Appendix C), hebben wij besloten om de bloeddrukgegevens in de hoofdstukken 3 tot en met 6 te berekenen gebruik makend van twee 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen. De dag, nacht en 24-uurs bloeddrukken worden hierbij berekend als het gemiddelde van beide metingen, en patiënten worden beschouwd als nondipper alleen dan wanneer het nondipping patroon aanwezig is op beide metingen. Dag en nacht wordt bepaald aan de hand van de door de deelnemers aangegeven tijdstippen waarop men 's avonds ging slapen, en waarop men 's ochtends wakker werd en

opstond uit bed, met exclusie van een 2 uur durende transitie periode rondom deze tijdstippen.

In de hoofdstukken 3, 4 en 5 beschrijven wij de relatie tussen bloeddruk gemeten met 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen en de mate van witte stof afwijkingen, de aanwezigheid van stille herseninfarcten, en de aanwezigheid van microbloedingen in 218 tijdelijk onbehandelde hypertensiepatiënten. Niemand van de deelnemers had een voorgeschiedenis met symptomatisch hart- en vaatlijden. In *Hoofdstuk 3* bestudeerden wij de relatie tussen de ambulante bloeddruk (en daarvan afgeleide bloeddrukprofielen) en de ernst van witte stof afwijkingen. In het verleden hebben studies vooral gebruik gemaakt van zogenaamde visuele scoringsmethoden die de mate van witte stof afwijkingen indelen in categorieën (Appendix E) maar niet het volume kwantificeren. In tegenstelling tot deze eerdere studies hebben wij, met behulp van aan de Universiteit Maastricht ontwikkelde software, op een betrouwbare manier (met zeer goede intra- en inter-observator overeenkomst) het volume van witte stof afwijkingen bepaald. Bovendien hebben wij onderscheid gemaakt tussen enerzijds witte stof afwijkingen rondom de laterale ventrikels (zogenaamde periventriculaire witte stof afwijkingen) en anderzijds afwijkingen diep in de hersenen (zogenaamde diepe of subcorticale witte stof afwijkingen). Op deze wijze vonden wij dat hoe hoger de bloeddruk (zowel overdag, tijdens de nacht, als over de gehele 24 uur) des te groter het volume van periventriculaire en, in mindere mate, diepe witte stof afwijkingen. De relaties waren onafhankelijk van leeftijd, geslacht en andere invloedrijke factoren, continu en zonder duidelijke drempelwaarden, en zelfs aanwezig bij bloeddrukwaarden die wij momenteel als normaal beschouwen. In *Hoofdstuk 4* onderzochten wij of de mate waarmee ambulante bloeddruk samenhangt met stille herseninfarcten afhangt van het type infarct. Zo vonden wij significant hogere bloeddrukken (dag, nacht en 24-uurs) in patiënten met kleine, diep in de hersenen gelegen, zogenaamde lacunaire herseninfarcten. De relatie was onafhankelijk van andere risicofactoren. Patiënten met een stil territoriaal infarct (meer oppervlakkig gelegen infarctering), daarentegen, hadden vergelijkbare bloeddrukken als deelnemers bij wie geen stille herseninfarcten werden gevonden. Cardio-renale eindorgaanschade (een aanwijzing voor langer bestaande hypertensie) bleek ook meer voor te komen bij de patiënten met lacunaire herseninfarcten ten opzichte van de deelnemers zonder stille herseninfarcten, terwijl dit niet het geval was voor patiënten met territoriale infarcten. Deze bevindingen suggereren dat de invloed van hypertensie met name bepalend is voor het risico van stille lacunaire herseninfarcten en minder of niet voor dat van territoriale infarcten. Dit is klinisch relevant wanneer men middels het verlagen van de verhoogde bloeddruk het optreden van stille en toekomstige symptomatische herseninfarcten wil voorkomen. *Hoofdstuk 5* beschrijft de relaties tussen ambulante bloeddrukken en microbloedingen. Deze microbloedingen blijken vaker voor te komen bij personen met hypertensie, maar tot op heden is geen onderzoek verricht naar de relatie tussen deze bloedinkjes en bloeddruk. In ruim 16% van de 218 hypertensiepatiënten die deelnamen aan onze studie vonden wij één of meerdere microbloedingen. Dit is drie keer zo vaak als de

prevalentie waarmee microbloedingen voorkomen in de algemene bevolking. Net als witte stof afwijkingen en lacunaire herseninfarcten bleken ook microbloedingen onafhankelijk te zijn geassocieerd met hogere bloeddrukken overdag, en daarnaast in het bijzonder met hogere bloeddrukken tijdens de nacht. Voor elke standaard deviatie die de bloeddruk toenam, steeg de kans op het vinden van een microbloeding met 80 tot 90%. Patiënten met hypertensie tijdens de nacht hadden een vijf tot zes keer hogere kans op microbloedingen dan patiënten bij wie de bloeddruk 's nachts normaal was. De bevindingen suggereren dat microbloedingen, naast witte stof afwijkingen en stille lacunaire herseninfarcten, een vorm van aan hypertensie gerelateerde stille hersenschade zijn.

Wij vonden geen relatie tussen nondipping en de mate of aanwezigheid van witte stof afwijkingen, stille herseninfarcten en microbloedingen (*Hoofdstukken 3, 4 en 5*).

Samenvattend concluderen wij uit de resultaten van de hoofdstukken 3, 4 en 5 dat hypertensiepatiënten met een hoge bloeddruk overdag, en met name die patiënten met een hoge bloeddruk tijdens de nacht (dus diegenen met een continu verhoogde bloeddruk over de hele 24 uur) een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van stille ischemische hersenschade in de vorm van witte stof afwijkingen, lacunaire herseninfarcten en microbloedingen.

Genetische aspecten van aan hypertensie gerelateerde cerebrovasculaire aandoeningen

Traditionele risicofactoren, zoals veroudering, verhoogde bloeddruk en roken, bepalen voor ongeveer de helft het risico dat iemand loopt op het krijgen van (stille) cerebrovasculaire aandoeningen. Het onverklaarde risico wordt mogelijk (deels) bepaald door erfelijke aanleg. Hierbij spelen interacties met traditionele risicofactoren een belangrijke rol, bijvoorbeeld door de effecten van bepaalde factoren (zoals hoge bloeddruk) te versterken, of door de gevoeligheid van de circulatie (van onder andere hart, nieren en hersenen) voor bepaalde risicofactoren te vergroten. *Hoofdstuk 6* toont de resultaten van een genetische associatie studie naar de relatie van genpolymorfismen van het renine-angiotensine systeem (RAS) en het endotheel stikstof oxide synthase (NOS3) met witte stof afwijkingen. De RAS en NOS3 systemen spelen een belangrijke rol bij het in stand houden van de integriteit en functie van de vaatwand van bloedvaten. Afwijkingen in de genen verantwoordelijk voor deze systemen kunnen mogelijk de gevoeligheid van de vaatwand voor de negatieve effecten van bijvoorbeeld hypertensie vergroten. In deze studie, waaraan alleen hypertensiepatiënten deelnamen en waardoor genafwijkingen die bijdragen aan hypertensiegerelateerde witte stof afwijkingen waarschijnlijk vaker voorkomen, vonden wij dat zowel het A¹¹⁶⁶C polymorfisme van de angiotensine II type 1 receptor (AGTR1) van het RAS als het NOS3 G⁸⁹⁴T polymorfisme onafhankelijk samenhangen met de aanwezigheid van witte stof afwijkingen in de diepe, maar niet de periventriculaire witte stof. Andere genetische

varianten van het RAS, zoals het angiotensinogeen M²³⁵T en het angiotensine-converterend enzym insertie/deletie polymorfisme, waren niet geassocieerd met witte stof afwijkingen.

Vervolgens onderzochten wij in *Hoofdstuk 7* opnieuw de AGTR1 A¹¹⁶⁶C en NOS3 G⁸⁹⁴T polymorfismen, maar nu in relatie tot het symptomatisch herseninfarct. Gebruik makend van een zogenaamde case-cohort opzet telden wij in ruim 1.500 vrouwen uit de algemene bevolking (deze groep vertegenwoordigt een groter cohort van meer dan 15.000 vrouwen) 74 nieuwe herseninfarcten over een periode van 4,3 jaar (mediane follow-up duur). De kans op een herseninfarct was groter voor deelnemers met het AGTR1 CC genotype, echter, alleen in vrouwen met een hogere leeftijd of met een verhoogde systolische bloeddruk. De bevindingen uit de hoofdstukken 6 en 7 tonen aan dat genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van herseninfarcten door het moduleren van de effecten van of de gevoeligheid voor traditionele risicofactoren zoals veroudering en verhoogde bloeddruk, en illustreren daarmee het belang van gen-omgeving interacties bij cerebrovasculaire aandoeningen. Het opsporen van afwijkende genetische varianten zou op deze manier een belangrijke rol kunnen spelen bij het tijdig identificeren van die (hypertensie)patiënten die het grootste risico lopen op het krijgen van een herseninfarct, en bij wie intensieve controle en/of behandeling van aanwezige risicofactoren nodig is.

Vaatstijfheid en stille cerebrovasculaire aandoeningen

De gevolgen van veroudering, hoge bloeddruk, genetische factoren en andere (vasculaire) risicofactoren op de circulatie, uiten zich in een geleidelijke verstijving van de bloedvatwand, met name van slagaders (arteriën). Personen met een toegenomen arteriële stijfheid, en in het bijzonder van de aorta, hebben een sterk verhoogde kans om een herseninfarct door te maken. Omdat door verstijving van bloedvaten de hemodynamiek in het bloedvatstelsel verandert, wordt mogelijk ook de microcirculatie van de hersenen beschadigd. Deze microvasculaire schade uit zich in witte stof afwijkingen, lacunaire herseninfarcten en mogelijk ook microbloedingen. In *Hoofdstuk 8* hebben wij de relatie tussen aortaverstijving en cerebrale microvasculaire schade verder uitgezocht. In 167 hypertensiepatiënten vonden wij dat zowel een toegenomen pulse wave velocity (PWV) en als ook een verhoogde polsdruk, beiden een maat voor arteriële verstijving, univariaat geassocieerd waren met alle typen cerebrale microvasculaire schade. Echter, alleen de associaties van PWV met het volume van witte stof afwijkingen en de aanwezigheid van lacunaire herseninfarcten bleven significant na correctie voor leeftijd, gemiddelde bloeddruk en andere vasculaire risicofactoren in multivariate analyses. Toegenomen PWV correleerde tevens met leeftijd, mannelijk geslacht, langer bestaande hypertensie, hogere bloeddrukwaarden, en verhoogde kreatinine, cholesterol en glucose waarden, wat aangeeft dat vaatverstijving een multifactorieel bepaald proces is. Deze vorm van vasculaire beschadiging integreert

daarmee de negatieve effecten van al deze factoren en verhoogt op deze wijze waarschijnlijk het risico op stille en uiteindelijk symptomatische cerebrovasculaire aandoeningen.

Klinische relevantie van aan hypertensie gerelateerde stille cerebrovasculaire aandoeningen

Diagnostiek naar stille cerebrovasculaire aandoeningen in de klinische praktijk is alleen relevant wanneer dit leidt tot een verbetering van de risico-inschatting en een aanpassing in de wijze waarop patiënten worden behandeld en preventieve maatregelen worden getroffen. Het tijdig vaststellen van witte stof afwijkingen, lacunaire herseninfarcten en/of microbloedingen, bijvoorbeeld, kan bijdragen aan de identificatie van die patiënten die het grootste risico lopen op het ontwikkelen van een herseninfarct, en bij wie intensieve controle en behandeling van risicofactoren nodig is. Om de effecten van aan hypertensie gerelateerde witte stof afwijkingen en stille lacunaire herseninfarcten op het cognitief functioneren te onderzoeken, verrichtten wij 24-uurs ambulante bloeddrukmetingen (na tijdelijk staken van de bloeddrukverlagende medicatie), MRI-onderzoek van de hersenen, en gedetailleerd neuropsychologisch onderzoek (geheugenfunctie, aandacht, en snelheid waarmee praktische problemen worden opgelost) in 86 hypertensiepatiënten van middelbare en oudere leeftijd, die allen voor de behandeling van hun hypertensie op onze polikliniek onder controle waren. De resultaten van deze studie zijn beschreven in *Hoofdstuk 9*, en laten zien dat het cognitief functioneren af nam naarmate de ernst van zowel periventriculaire als diepe witte stof afwijkingen toenam. Echter, de relaties bleken niet statistisch significant na correctie voor leeftijd in de analyses. Patiënten met lacunaire herseninfarcten daarentegen, presteerden significant minder goed op het gebied van verbaal geheugen, hetgeen onafhankelijk was van leeftijd. Daarnaast bleken zowel periventriculaire witte stof afwijkingen en lacunaire herseninfarcten geassocieerd te zijn met hogere ambulante bloeddrukken. Deze bevindingen suggereren dat de cognitieve gevolgen van verhoogde bloeddruk het resultaat zijn van aan deze hypertensie gerelateerde stille cerebrovasculaire schade.

Vervolgens onderzochten wij, zoals beschreven in *Hoofdstuk 10*, of diagnostiek naar witte stof afwijkingen, stille herseninfarcten en/of microbloedingen bijdraagt aan een nauwkeuriger inschatting van het risico op hart- en vaatziekten in onze groep hypertensiepatiënten, als aanvulling op de aanbevolen onderzoeken naar door hypertensie veroorzaakte preklinische eindorgaanschade van het hart en de nieren. Wij vonden cardiale schade (dit wil zeggen LVH) bij 21%, renale schade (micro-albuminurie en/of gestoorde nierfunctie) bij 26%, en cerebrovasculaire schade bij 44% van de deelnemende patiënten. Wanneer wij, volgens de aanbevelingen van de huidige Europese richtlijnen voor de behandeling van hypertensie, alleen schade van hart en nieren beschouwden als aan hypertensie gerelateerde eindorgaanschade, bleek dat 42 van

de 72 hypertensiepatiënten met cardiorenale eindorgaanschade (58%) ook stille cerebrovasculaire schade hadden. Van de 120 overige patiënten zonder stille cardiorenale beschadiging, hadden 42 (35%) personen alsnog cerebrovasculaire eindorgaanschade. Met andere woorden, de helft van alle patiënten met witte stof afwijkingen, stille herseninfarcten en/of microbloedingen werden volgens de huidige richtlijnen behandeld als zijnde vrij van eindorgaanschade. Dat dit mogelijk onterecht is, toonden wij aan door voor elke groep het risico op overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten (inclusief herseninfarcten) te berekenen. Wij vonden dat de risicoscore van patiënten zonder cardiorenale maar met cerebrovasculaire schade significant hoger was dan dat van de deelnemers zonder enige vorm van eindorgaanschade (hart, nieren en hersenen), maar gelijk aan de risicoscore van de patiënten met eindorgaanschade van het hart en de nieren. Op basis van deze bevindingen concluderen wij dat diagnostiek naar stille cerebrovasculaire aandoeningen in de vorm van witte stof afwijkingen, stille herseninfarcten en microbloedingen, als aanvulling op de reeds aanbevolen onderzoeken naar cardiorenale eindorgaanschade, kan bijdragen aan een betere inschatting van de kans op hart- en vaatziekten bij patiënten met hypertensie.