

Markers of endothelial function and progression of cerebral small vessel disease

Citation for published version (APA):

van Overbeek, E. (2018). *Markers of endothelial function and progression of cerebral small vessel disease: A longitudinal MR Imaging study*. Proefschriftmaken.nl | Uitgeverij Boxpress.
<https://doi.org/10.26481/dis.20181102eo>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181102eo](https://doi.org/10.26481/dis.20181102eo)

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.

Introduction

Cerebral small vessel disease (cSVD) is an umbrella term that covers all pathological processes of the small vessels in the brain. Although cSVD exists in several types, the most common type of cSVD is age- or vascular risk-factor related cSVD.(1) cSVD is related to cognitive, motor and mood disturbances and presents an increasing health problem in our aging population.(2-5) The disease leads to characteristic structural changes of the brain which can be seen on MR imaging such as lacunes, white matter hyperintensities (WMH), cerebral microbleeds (CMBs) and perivascular spaces (PVS).(6) Although several mechanisms have been proposed, the exact pathogenesis remains unclear.(1, 7) As a result, today's therapies are based on knowledge gained from experience in treating ischemic stroke in general and on controlling (modifiable) risk factors. More insight into etiological factors and pathophysiological mechanisms might eventually lead to more focussed and more effective prevention and therapy.

Endothelial dysfunction and subsequent blood-brain barrier (BBB) disruption seems to play an important role in the development of risk-factor related cSVD.(7, 8) In the past, research into endothelial function in cSVD mainly focussed on cross-sectional associations. Observational cross-sectional studies are sufficient to study characteristics among population subsets, but it only reflects a specific association at a single point in time. A longitudinal study design will learn more on cause-and-effect relationships. However, longitudinal studies investigating progression of cSVD over time are limited. By studying progression of MRI manifestations of cSVD in relation to markers of endothelial function and SVD in other organs we aimed to add knowledge to the understanding of the etiological mechanisms in the development and progression of cSVD.

We studied markers of endothelial function (haemostasis, inflammation) and vitamin B12 (linked to endothelial function) in relation to progression of the different MRI manifestations of cSVD. Also, we studied kidney function (as a marker of renal small vessel disease) in relation to progression of cSVD. We addressed our research objectives in a lacunar stroke cohort that was collected from May 2003 to January 2008 and had follow-up MR imaging 2 years later. Finally, we assessed the association between the total MRI burden of cSVD and long-term mortality in this lacunar stroke cohort.

Summary

In **chapter 2** we investigated the association between blood markers of vascular inflammation (neopterin, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and P-selectin and hsCRP) and progression of MRI markers of cSVD after 2 years of follow-up in 91 patients with

first-ever lacunar stroke. Although cross-sectional studies showed a relation between several of these markers and MRI manifestations, we did not find any significant association between baseline levels of the tested blood markers and progression of lacunes, WMH or CMBs. Our study therefore did not indicate these inflammatory blood markers as predictors of progression of cSVD. Despite our negative results, it is still not excluded that vascular inflammation plays a role in the pathogenesis of cSVD. It is possible that the variation in blood marker levels were too small to detect or the tested markers might have been too unspecific.

In **chapter 3** we investigated the association between baseline plasma tissue plasminogen activator (tPA)-activity and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and progression of WMH after 2-year follow-up in 127 lacunar stroke patients. Plasma tPA-activity and PAI-1 are components of the fibrinolytic system and it is hypothesized that these components are haemostasis-related markers of endothelial function. High tPA-activity and low levels of PAI-1 were cross-sectionally associated with extensive WMH in lacunar stroke patients. We found that higher baseline plasma tPA-activity was also associated with progression of periventricular WMH after 2 years of follow-up. PAI-1 was lower in lacunar stroke patients with WMH progression, however this was not significant. This is the first longitudinal study to confirm the association between tPA-activity and PAI-1 and progression of cSVD, and it encourages to perform more research into the role of the haemostatic endothelial pathway in the pathogenesis of cSVD.

In **chapter 4** we studied the association between plasma vitamin B12 at baseline and progression of WMH after 2-year follow-up in 107 patients with first-ever lacunar stroke. Vitamin B12 is thought to affect the endothelial function and increase the permeability of the BBB. Our study is the first longitudinal study that explored the association between vitamin B12 level and progression of cSVD. We found that low baseline plasma levels of vitamin B12 relate to progression of periventricular WMH, but not deep WMH, after 2 years of follow-up, as had been shown in cross-sectional studies. Whether our population or other patients with cSVD could benefit from supplementation of vitamin B12 is yet unknown.

In **chapter 5** we determined the association between kidney function at baseline and progression of cSVD in terms of new CMBs after 2-year follow-up in 89 lacunar stroke patients. Chronic kidney disease or kidney failure are considered to result from small vessel disease of the kidney. Endothelial activation and vascular inflammation are likely to be systemic and may therefore simultaneously affect the brain and kidney.

Also the anatomic and hemodynamic similarities between the brain and kidney could explain the co-occurrence of cerebral and renal small vessel disease. We found that lower eGFR was associated with progression of CMBs, independent of age, gender, blood pressure characteristics and baseline presence of CMBs. These results further strengthen the association between both small vessel diseases and encourage to consider cSVD as part of a multi-system endothelial disorder, instead of an isolated disease of the brain.

In **chapter 6** we performed a longitudinal study on the association between the total burden of cSVD on MRI and long-term all-cause mortality in 146 patients with lacunar stroke. Follow-up was almost 10 years. The presence of WMH, lacunes, CMBs and PVS were visually scored on brain MRI and summed in an ordinal total SVD score (0-4). Assuming that morbidity and mortality are associated with the full extent of the underlying disease and not individual MRI markers, it makes sense to study the association between mortality and the total SVD score. We found that mortality was significantly higher in patients with the highest burden of SVD (score of 4). Although the hazard ratio (HR) for mortality was also higher in patients with a score of 1, 2 or 3, compared to 0, these results were not significant. If this trend is confirmed in a larger cohort, the SVD score can be used to signify those vulnerable patients with worse prognosis after lacunar stroke.

General discussion

Reviewing the results of the studies in this thesis and the recent literature on cerebral small vessel disease (cSVD), several questions remain. These questions, that can be categorised in three topics, are:

- I. **Endothelial dysfunction and cerebral small vessel disease:** What do we know at present? What are the main obstacles in studying blood markers of endothelial dysfunction? How should we improve future studies on endothelial dysfunction in (progression of) cSVD?
- II. **Cerebral small vessel disease as part of a multi-system disorder:** What do we know at present? How can we use this knowledge to improve research on cSVD in the future? Will this knowledge change our management of cerebral small vessel disease?
- III. **The evaluation of disease progression in cerebral small vessel disease:** What do we know at present? How should we improve rating progression of cSVD? In future, how can we relate MRI progression of cSVD to clinical outcomes?

Nederlandse samenvatting

Samenvatting

Cerebrale *small vessel disease* (cSVD) is een overkoepelende term die gebruikt wordt voor verschillende ziekteprocessen waarbij de kleine vaten van de hersenen betrokken zijn. Er bestaan verschillende typen cSVD. De meest voorkomende vorm is gerelateerd aan vasculaire risicofactoren waaronder leeftijd, hypertensie (hoge bloeddruk) en diabetes mellitus (suikerziekte). De aanwezigheid van cSVD is geassocieerd met beroertes (zowel herseninfarcten als hersenbloedingen), cognitieve problemen, stemmingsklachten en veranderingen in het bewegingspatroon. Deze gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan cSVD komen steeds frequenter voor in onze huidige, vergrijzende populatie.

cSVD leidt tot structurele veranderingen in het hersenweefsel. Deze uitingen van de ziekte kunnen in beeld worden gebracht met *magnetic resonance imaging* (MRI) en bestaan onder andere uit lacunes (kleine gebieden van weefselverlies), witte stofveranderingen, cerebrale microbloedingen en (verwijde) perivasculaire ruimtes. Hoewel er verschillende theorieën bestaan, is het exacte ontstaansmechanisme van deze veranderingen, en van cSVD, onbekend. Er is dan ook geen specifieke behandeling. De huidige behandelingen die gericht zijn op cSVD, zijn gebaseerd op de behandeling van een herseninfarct in het algemeen en het behandelen van beïnvloedbare risicofactoren zoals bloeddrukverlaging. Meer inzicht in pathofysiologische processen die cSVD veroorzaken is nodig en zal in de toekomst kunnen leiden tot meer gerichte en effectievere preventie en behandeling.

Endotheel disfunctie en de hierdoor veroorzaakte verstoring van de bloedschermbarrière lijkt een belangrijke rol te spelen in het ontstaan van cSVD. Tot nu werd de associatie tussen endotheelfunctie en cSVD vooral onderzocht in cross-sectionele studies. Hoewel dit type observationeel onderzoek waardevol is om kenmerken tussen verschillende patiëntengroepen te vergelijken, geeft het enkel informatie over een mogelijke associatie op het meetmoment. Longitudinaal onderzoek is van belang om meer duidelijkheid te krijgen over mogelijke oorzakelijke verbanden. Het aantal longitudinale onderzoeken dat zich richt op progressie van cSVD in de tijd is echter beperkt.

In deze thesis onderzochten we de relatie tussen toename van MRI-uitingen van cSVD en (bloed)markers van endotheelfunctie met als doel om meer inzicht te krijgen in de betrokkenheid daarvan in de processen die leiden tot het ontstaan en de progressie van cSVD. We bestudeerden hemostase- en inflammatiemarkers en vitamine B12 in relatie tot toename van de MRI-uitingen van cSVD. Ook onderzochten we nierfunctie,

als marker van *small vessel disease* in de nieren, in relatie tot toename van cSVD op MRI. Deze onderzoeksdoelen werden bestudeerd in een cohort met patiënten met een klinische uiting van cSVD, namelijk een doorgemaakt lacunair herseninfarct. Deze patiënten werden geïncludeerd vanaf mei 2003 tot en met januari 2008. Alle patiënten kregen 2 jaar na eerste presentatie en MRI scan een controle MRI scan van de hersenen.

Tot slot onderzochten we de associatie tussen de ernst van cSVD (accumulatieve uitingen van cSVD op MRI) en de mortaliteit op lange termijn in hetzelfde cohort met patiënten met een lacunair herseninfarct.

In **hoofdstuk 2** bestudeerden wij de associatie tussen (bloed)markers van inflammatie in de bloedvaten (neopterin, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and P-selectin and hsCRP) en toename van uitingen van cSVD op MRI na 2 jaar follow-up in 91 patiënten met een lacunair herseninfarct. Hoewel eerder cross-sectioneel onderzoek een relatie vond tussen enkele van de bovengenoemde markers en MRI-uitingen van cSVD, vonden wij geen enkele statistisch significante associatie. Onze studie kon dus geen van deze markers aanmerken als voorspeller van progressie van cSVD. Ondanks deze conclusie, sluiten wij een rol voor vasculaire inflammatie in het ontstaan en progressie van cSVD niet uit. Mogelijk was de variatie van de concentraties van de markers tussen patiënten te klein om te detecteren of zijn de markers niet specifiek genoeg. Anderzijds is het denkbaar dat verschillen in de concentraties klinisch niet relevant zijn. In de toekomst kan het zinvol zijn om het focus te verplaatsen naar andere markers, waarbij ook andere stappen in de processen van vasculaire inflammatie worden betrokken.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de associatie tussen bloedwaarden van plasma tissue plasminogen activator (tPA)-activiteit en plasminogeen activator type 1 (PAI-1) en progressie van witte stofveranderingen op MRI na 2 jaar in een groep van 127 patiënten die een lacunair herseninfarct doormaakten. tPA en PAI-1 zijn onderdelen van het fibrinolytische systeem en ze worden beschouwd als hemostase-gerelateerde markers van endotheelfunctie. Hogere waarde van t-PA activiteit en lage waarden van PAI-1 werden in een eerder cross-sectioneel onderzoek gerelateerd aan uitgebreide witte stofveranderingen in deze patiëntengroep. In onze longitudinaal opgezette studie vonden we een associatie tussen de (baseline) tPA-activiteit en toename van periventriculaire witte stof veranderingen na 2 jaar. PAI-1 waardes waren lager in de groep patiënten die toename hadden van witte stofveranderingen, echter deze resultaten waren niet statistisch significant. Onze studie is de eerste

longitudinale studie die tPA-activiteit en PAI-1 waarde in het bloed heeft onderzocht in relatie tot progressie van cSVD en nodigt uit tot verder onderzoek naar de rol van deze markers in relatie tot endotheelfunctie en het ontstaan van cSVD.

In **hoofdstuk 4** bestudeerden we de relatie tussen vitamine B12 in het bloed en toename van witte stofveranderingen na 2 jaar follow-up in een groep van 107 patiënten die een lacunair herseninfarct doormaakten. Er wordt gedacht dat vitamine B12 de endotheelfunctie kan beïnvloeden onder andere door het bewerkstelligen van een effect op de doorgankelijkheid van de bloedhersenbarrière. Onze studie is de eerste die zich richt op een mogelijke longitudinale associatie. We vonden dat een lagere baseline vitamine B12 waarde in het bloedplasma geassocieerd was met toename van periventriculaire witte stofveranderingen na 2 jaar follow-up. Er was geen verband tussen vitamine B12 en toename van diepe witte stofveranderingen. Of de onderzochte populatie ook baat zou kunnen hebben bij supplementie van vitamine B12 is nog onbekend.

In **hoofdstuk 5** bestudeerden we de associatie tussen nierfunctie en toename van cerebrale microbloedingen na 2 jaar follow-up in 89 patiënten met een doorgemaakt lacunair herseninfarct. Chronische nierziekte wordt beschouwd als een gevolg van *small vessel disease* in de nieren. Endotheelactivatie en -inflammatie in de bloedvaten zijn vermoedelijk systemische processen en kunnen daarom parallel optreden in zowel hersenen als nieren. Ook zijn er hemodynamische en anatomische overeenkomsten tussen de vaten in de hersenen en de nieren, waardoor deze gelijktijdig kunnen worden aangedaan.

We vonden dat een lagere estimated glomerular filtration rate (eGFR, als maat voor nierfunctie) geassocieerd was met een toename van cerebrale microbloedingen, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, bloeddruk en de aanwezigheid van microbloeding op baseline. Onze resultaten bevestigen de relatie tussen *small vessel disease* in de nieren en hersenen en ondersteunen daarmee de gedachte dat cSVD onderdeel is van een systemische aandoening van het endotheel waarbij meerdere orgaansystemen tegelijk betrokken kunnen zijn en niet alleen de hersenen.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we een longitudinaal onderzoek waarin wij gekeken hebben naar de totale ernst (accumulatieve uitingen) van cSVD op MRI en de lange termijn mortaliteit in een groep van 146 patiënten die een lacunair herseninfarct doormaakten. De follow-up duur was bijna 10 jaar. De aanwezigheid van witte stofveranderingen, lacunes, cerebrale microbloedingen en (verwijde) perivasculaire ruimtes werden visueel gescoord op een MRI hersenen die ten tijde van inclusie was

verricht en de bevindingen werden verwerkt in een totale SVD score (0-4). Er van uitgaande dat morbiditeit en mortaliteit zijn geassocieerd met de ernst van de ziekte en niet met één enkele MRI uiting, maakt het zinvol om de totale score te gebruiken om mortaliteit op de lange termijn te onderzoeken. We toonden aan dat mortaliteit hoger was in de patiëntengroep met de hoogste score op de totale SVD schaal (score van 4). Hoewel de hazard ratio voor mortaliteit ook hoger was voor patiënten met een score van 1,2 of 3 in vergelijking met een score van 0, waren deze resultaten niet statistisch significant. Als deze trend kan worden bevestigd in een groter cohort, dan kan de totale SVD score in de toekomst bruikbaar zijn om kwetsbare patiënten met een slechtere prognose na een lacunair herseninfarct te identificeren.

In **hoofdstuk 7** wordt een algemene beschouwing en discussie van de resultaten uit deze thesis gegeven.