

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.

Valorisatie

Inleiding

Over het algemeen richt promotieonderzoek zich op een klein onderdeel binnen een specifiek vakgebied. Dit proefschrift is hierop geen uitzondering. Het is een wetenschappelijk document dat in de eerste plaats interessant zal zijn voor collega's werkzaam binnen de vasculaire neurologie en dan met name voor diegenen binnen het onderzoeksveld van de cerebrale *small vessel disease* (cSVD). Dit neemt niet weg dat het belangrijk is om wetenschappelijk onderzoek te plaatsen in een bredere maatschappelijke context. Daarom is aan dit proefschrift dit hoofdstuk over kennisvalorisatie toegevoegd. Kennisvalorisatie is het middel om de kennis uit een wetenschappelijk document te vertalen naar bruikbare kennis voor de maatschappij.

Cerebrale *small vessel disease* en de maatschappelijke gevolgen van de ziekte

In de laatste tien tot twintig jaar wordt er in toenemende mate onderzoek gedaan naar cSVD. Er is consensus ontstaan welke specifieke veranderingen van de hersenen op een MRI scan worden geduid als uitingen van cSVD. De aanwezigheid van tekenen van cSVD op een MRI scan geeft een verhoogd risico op cognitieve problemen, stemmingsklachten en veranderingen in het bewegingspatroon. Daarnaast wordt geschat dat 25% van de herseninfarcten wordt veroorzaakt door cSVD.

Een herseninfarct veroorzaakt vaak direct zichtbare en/of voor de patiënt direct merkbare beperkingen. Een plots ontstane verlamming van een arm of een spraakstoornis zal vrijwel zeker het functioneren van de patiënt in de maatschappij en de behoefte aan zorg en begeleiding beïnvloeden. De cognitieve, stemmings- en mobiliteitsproblemen die in de loop van de tijd door cSVD ontstaan, zijn niet altijd direct zichtbaar, maar deze beperkingen leiden op de langere termijn eveneens tot verlies van kwaliteit van leven, uitval op de arbeidsmarkt en een toegenomen zorgvraag met bijbehorende kosten.

cSVD is gerelateerd aan de veelvoorkomende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, waaronder hoge leeftijd, roken, hoge bloeddruk en diabetes mellitus (suikerziekte). Het is te verwachten dat de gezondheidsproblemen die geassocieerd zijn met cSVD steeds frequenter zullen voorkomen binnen de huidige, ouder wordende, bevolking.

Valorisatie van dit proefschrift

Hoewel er verschillende theorieën bestaan, is het exacte ontstaansmechanisme van cSVD onbekend. Meer duidelijkheid over het ontstaan van de ziekte is noodzakelijk om een passende behandeling te kunnen bieden. Op dit moment is er (te) weinig wetenschappelijk bewijs beschikbaar als het gaat om welke specifieke behandeling voor patiënten met cSVD zinvol is. Na een lacunair herseninfarct, waarvan

aangenomen wordt dat het door cSVD is veroorzaakt, wordt behandeling gestart die gebaseerd is op de kennis over het behandelen van een herseninfarct in het algemeen. Hierbij wordt mogelijk te weinig rekening gehouden met de onderliggende oorzaak van het herseninfarct. De huidige behandeling na een lacunair herseninfarct is gericht op secundaire preventie, oftewel het verlagen van het herhalingsrisico, door het behandelen van beïnvloedbare risicofactoren. Ten aanzien van behandeling voor cSVD lijkt het zinvol om de groep patiënten die geen herseninfarct hebben doorgemaakt, maar wel uitingen van cSVD op MRI laten zien, te screenen voor risicofactoren zoals hoge bloeddruk en diabetes en ze daarvoor te behandelen. Meer inzicht in het ontstaan van cSVD zal kunnen leiden tot een meer gerichte behandeling en op termijn winst opleveren voor de gezondheid en het welzijn van de individuele patiënt resulterend in een gunstig effect op onze maatschappij.

Dit proefschrift draagt bij aan het onderzoek naar het ontstaan en de toename van cSVD. We hebben ons daarbij voornamelijk gericht op markers in het bloed die inzicht kunnen geven in processen in het lichaam, en dan met name de bloedvaten, die cSVD kunnen veroorzaken.

De belangrijkste meerwaarde van dit proefschrift ten opzichte van eerdere studies naar dit onderwerp is het feit dat we hebben gekeken naar de toename van cSVD op MRI over een periode van 2 jaar. Eerdere studies onderzochten voornamelijk de relatie tussen de markers in het bloed en MRI-uitingen op een enkel punt in de tijd (cross-sectioneel onderzoek). Onderzoek dat kijkt naar toename van de MRI-uitingen in de tijd (longitudinaal onderzoek), maakt een (gevonden) associatie sterker. Oftewel: het vaststellen van de aanwezigheid van de ziekte onder bepaalde omstandigheden geeft waardevolle informatie, echter de factoren die ervoor zorgen dat de ziekte ontstaat en toeneemt in de tijd zijn belangrijker en zullen met longitudinaal onderzoek betrouwbaarder kunnen worden vastgesteld. Deze resultaten kunnen worden ingezet om nieuwe theorieën en behandelingen te toetsen in de toekomst. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een therapie die het endotheel beschermt.

Vitamine B12 en andere bloedmarkers

In dit proefschrift wordt aangetoond dat lagere bloedwaarden van vitamine B12 meer witte stofveranderingen geven in de hersenen passend bij cSVD. Helaas hebben eerdere studies nog niet kunnen aantonen dat het verhogen van de vitamine B12 waarde in het bloed minder progressie geeft van cSVD. Deze studies hadden mogelijk een te korte follow-up duur of zijn uitgevoerd in de verkeerde

patiënten(sub)groepen. Daarom is het zinvol om dit verder te onderzoeken. Zeker gezien het feit dat vitamine B12 een goedkope en niet belastende behandeling is. Verder ondersteunt dit proefschrift de rol van tPA (een enzym dat een rol speelt in oplossen van stolsels in de bloedvaten) in het ontstaan en toename van cSVD en werpt dit tPA, of de processen waarin tPA betrokken is, opnieuw op als mogelijke aangrijpingspunten voor therapie.

De bevindingen ten aanzien van de andere onderzochte markers zijn teleurstellend in de zin dat het niet leidt tot meer inzicht in het ontstaan van cSVD en dus ook niet direct leidt tot aangrijpingspunten voor een behandeling. Verder soortgelijk onderzoek naar deze bloedmarkers is niet zinvol. Dit proefschrift benadrukt het belang van het exploreren van andere methoden om endotheelfunctie te onderzoeken. Hierbij moet gedacht worden aan onderzoek in grotere patiëntengroepen, maar ook onderzoek met nieuwe beeldvormende technieken.

Total cSVD Schaal

Door onze onderzoeksgroep werd recent een nieuwe schaal geïntroduceerd die de uitingen van cSVD op MRI bundelt, een *total cSVD* schaal. In het onderzoeksveld van de cSVD was het lange tijd normaal om naar één specifieke verandering in de hersenen te kijken en dan een uitspraak te doen over een eventuele associatie tussen deze verandering en de gevolgen voor de patiënt. Een voorbeeld hiervan is de associatie tussen loopproblemen en witte stof veranderingen in de hersenen. Het is echter meer waarschijnlijk dat de klachten die een patiënt of zijn omgeving ervaart een resultaat zijn van de optelsom aan veranderingen in de hersenen. Het uniform vastleggen van deze veranderingen in een schaal die breed wordt gedragen, is van meerwaarde binnen het onderzoeksveld. De *total cSVD* schaal is hiervan een goed voorbeeld. In dit proefschrift wordt de bruikbaarheid van de schaal voor onderzoeksdoeleinden verder onderstreept. Er zijn aanwijzingen dat de schaal kan worden gebruikt om de meest kwetsbare patiënten binnen de groep met cSVD op te sporen.

Small vessel disease als multi-orgaan ziekte

Dit proefschrift draagt ten slotte bij aan het inzicht dat *small vessel disease* in de hersenen tegelijk op gaat met *small vessel disease* in andere organen. Bij het vaststellen van het risicoprofiel en ook de behandeling van cSVD is het belangrijk om meerdere orgaansystemen te betrekken. Naast de hersenen, kan *small vessel disease* onder andere voorkomen in de nieren, het hart en het netvlies. Het zien van *small vessel disease* als een multi-orgaan ziekte vraagt om bewustwording. Dit geldt niet

alleen voor de neurologen die cSVD vaststellen, maar zeker ook voor internisten (vasculair internisten, nefrologen), gerieters, cardiologen en huisartsen die betrokken zijn bij behandeling van nierfalen, hoge bloeddruk en diabetes. Op dit moment is er aandacht voor orgaanschade door diabetes mellitus in de ogen en nieren. Echter de lange termijn effecten voor de hersenen komen veel minder vaak ter sprake. De bewustwording van de gevolgen die bijvoorbeeld diabetes en een hoge bloeddruk kunnen hebben op de hersenen is zeer relevant voor de patiënt zelf. Een gezonde(re) leefstijl, waaronder stoppen met roken en maatregelen nemen om bloeddruk en bloedsuiker te reguleren, geeft minder risico op hart- en vaatziekten. Het is van belang dat de patiënt beseft dat stemmings-, geheugen en bewegingsbeperkingen ook onderdeel kunnen uitmaken van deze hart- en vaatziekte. Dit zijn belangrijke thema's voor de ouder wordende bevolking en kunnen mogelijk de individuele patiënt motiveren om adviezen ten aanzien van preventie en behandeling strikter op te volgen.

Conclusie

De gevolgen van cSVD in onze vergrijzende bevolking zijn niet gering en zullen in de tijd enkel toenemen. Dit gaat gepaard met negatieve effecten op de kwaliteit van leven van patiënten en betrokkenen en met oplopende maatschappelijke kosten. Gezien deze economische en maatschappelijke impact is verder onderzoek naar het ontstaan en gerichte preventie en behandeling noodzakelijk. De resultaten in dit proefschrift zijn van algemeen belang, omdat deze bijdragen aan de toename van inzicht in de progressie van cSVD en aan een verdere bewustwording van de omvang van deze aandoening.