

## Hersendoorbloeding bij hypertensie en bij de ziekte van Alzheimer

J.A.H.R. Claassen

Op 25 november 2008 promoveerde dhr. drs. J.A.H.R. Claassen aan de St Radboud Universiteit te Nijmegen op zijn proefschrift getiteld 'Cerebral hemodynamics in aging: the interplay between blood pressure, cerebral perfusion and dementia', onder begeleiding van prof. dr. M.G.M. Olde Rikkert (Nijmegen) en prof. B.D. Levine (Dallas, Texas, Verenigde Staten). Dhr. Claassen is momenteel werkzaam als onderzoeker en klinisch geriatr op de afdeling Geriatrie van het UMC St Radboud. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen uit zijn proefschrift.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:208-10)

### Inleiding

De hersenen hebben een hoog energieverbruik (ongeveer een kwart van het totale lichaamsverbruik) en zijn veel meer dan andere organen afhankelijk van een zo constant mogelijke aanvoer van bloed. Hiervoor zijn 2 complexe regelsystemen verantwoordelijk, namelijk bloeddrukregulatie en cerebrale autoregulatie.

Het bloeddrukregulatiesysteem (onder andere bloeddrukreceptoren in het glomus caroticum met de 'baroreflex', grotendeels georganiseerd binnen het autonome zenuwstelsel), heeft als doel de perfusiedruk van het brein zo stabiel mogelijk te houden. Dit is een uitdaging, aangezien in het dagelijks leven steeds bloeddrukverlagende of bloeddrukverhogende prikkels aanwezig zijn, bijvoorbeeld gaan staan, eten of lichamelijke inspanning. Hierdoor zijn er, ook onder gezonde omstandigheden, constant schommelingen in de bloeddruk.

Cerebrale autoregulatie is een mechanisme waarbij de hersenen de doorbloeding zo stabiel mogelijk houden door dynamische aanpassing van de vaatweerstand aan wisselingen in de perfusiedruk.

Vanuit neurologische perspectief ligt het belang van deze mechanismen voor de klinische praktijk vooral binnen 2 domeinen, namelijk het cerebrovasculaire accident (CVA) en dementie.

### Het cerebrovasculaire accident

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor een CVA. Bloeddrukverlagende therapie is daarmee belangrijk voor de primaire preventie, maar zeker ook voor secundaire preventie, omdat het risico op een recidief CVA door adequate hypertensiebehandeling kan worden gereduceerd met 40%. Bloeddrukverlagende therapie in de chronische fase na een CVA is echter niet zonder risico's. Bij falende cerebrale autoregulatie kan bloeddrukverlaging leiden tot (regionale) cerebrale hypoperfusie, zeker als deze therapie ook nog gepaard gaat met bijvoorbeeld orthostatische hypotensie. Veel onduidelijkheid bestaat nog over de optimale bloeddrukbehandeling in de chronische fase na CVA, en nog meer over de acute fase van het CVA. Onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, kan een belangrijke bijdrage leveren aan het ophelderen van deze vraagstukken.

### Dementie

Het zal duidelijk zijn dat voor vasculaire dementie en gerelateerde aandoeningen, zoals CADASIL (cerebrale autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leuko-encefalopathie), bloeddrukregulatie en cerebrale autoregulatie belangrijke concepten zijn, om vergelijkbare redenen als boven beschreven voor het CVA. Daarnaast zijn er voor de meest voorkomende oorzaak van dementie,

**Auteur:** dhr. dr. J.A.H.R. Claassen, klinisch geriatr, UMC St Radboud, afdeling Klinische Geriatrie (925), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, e-mailadres: j.claassen@ger.umcn.nl

**Trefwoorden:** cerebrale autoregulatie, dementie, hersendoorbloeding, hypertensie, TCD, transcraniale dopplersonografie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 10 februari 2009, geaccepteerd 9 maart 2009

de ziekte van Alzheimer, sterke aanwijzingen dat vasculaire factoren als bloeddruk en hersendoorbloeding een rol spelen in de pathogenese.

In het proefschrift worden, na het bespreken van deze achtergronden, methoden beschreven om bloeddrukregulatie en cerebrale autoregulatie in hun onderlinge samenhang te meten. Nieuwe methoden worden gevalideerd en vervolgens in het laatste deel van het proefschrift toegepast voor onderzoek bij patiënten met hypertensie en dementie.

### Methodologische studies

Voor het meten van hersenperfusie bestaan diverse methoden. MRI, CT en PET kunnen zowel globale als regionale perfusie kwantificeren, maar hebben 2 belangrijke nadelen: snelle veranderingen (in seconden) zijn niet meetbaar en het onderzoek is beperkt tot de liggende houding. Om cerebrale hemodynamiek (de interactie tussen bloeddrukregulatie en cerebrale autoregulatie) goed te kunnen meten, is het essentieel om snellere veranderingen te kunnen meten. Bovendien moeten MRI, PET en CT altijd in liggende positie worden verricht en is er nauwelijks mogelijkheid de effecten van bloeddrukveranderingen te testen.

Daarom is in dit proefschrift gebruik gemaakt van transcraniale dopplersonografie (TCD) en van nabij-infraroodspectroscopie (NIRS). Beide methoden meten snelle perfusieveranderingen (< 1 seconde) en kunnen worden toegepast tijdens veranderingen in lichaamshouding. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld de hypotensieve effecten van gaan staan op de hersendoorbloeding worden onderzocht.

Cerebrale autoregulatie kan onder meer worden onderzocht door analyse van spontane schommelingen in bloeddruk en cerebrale bloeddoorstroming. Deze metingen kunnen worden verricht in rust, bijvoorbeeld als de patiënt rustig zit, en duren niet lang (5-10 minuten). Een nadeel van deze methode is dat spontane schommelingen (oscillaties) zwak zijn (met kleine amplitudes) en dit beperkt de analyse en interpretatie. Als een mogelijke oplossing hiervoor is in dit proefschrift tevens gebruik gemaakt van herhaalde bewegingen, zoals zitten-staan of kniebuigen-staan, om sterkere schommelingen in bloeddruk en hersendoorbloeding op te wekken. Naast cerebrale autoregulatie is ook gekeken naar de cerebrale vasomotorische reactiviteit voor kooldioxide (CO<sub>2</sub>), waarbij de methode is verfijnd door het meenemen van bloeddrukmetingen tijdens deze bepaling.

### Klinische studies

#### *Hypertensie*

De cerebrale vasomotorische reactiviteit voor CO<sub>2</sub> werd onderzocht bij patiënten van middelbare leeftijd met hypertensie (gemiddelde leeftijd 52 jaar, spreiding 40-66 jaar). Bij hypertensie kan de cerebrale vasomotorische CO<sub>2</sub>-reactiviteit verminderd zijn als gevolg van cerebrovasculaire 'remodeling' (veranderingen in structuur, wanddikte en diameter van hersenvaten) en endotheeldisfunctie. Bij nieuw gediagnosticeerde en nog onbehandelde patiënten met een hoge bloeddruk zou verlaging van de bloeddruk door behandeling een nadelige invloed kunnen hebben op de CO<sub>2</sub>-reactiviteit. We onderzochten 11 patiënten met nieuw gediagnosticeerde, onbehandelde, lichte tot matige hypertensie en 8 controles. Bij de uitgangsmeting bleek hypertensie niet geassocieerd met verminderde CO<sub>2</sub>-reactiviteit. Bij patiënten werd door de behandeling met losartan/hydrochloorthiazide de bloeddruk effectief verlaagd. Zowel na 1 tot 2 weken als na 3 maanden van behandeling was de cerebrovasculaire weerstand afgenomen (wat duidt op vasodilatatie) en de cerebrale bloeddoorstromingssnelheid bleef stabiel, maar de CO<sub>2</sub>-reactiviteit werd niet beïnvloed. In een eerdere studie hebben we aangetoond dat dynamische cerebrale autoregulatie niet wordt aangetast door een lichte hypertensie net zomin als door een snelle of een langdurige verlaging van de bloeddruk. Deze studie vormt een aanvulling op deze bevindingen door aan te tonen dat de CO<sub>2</sub>-reactiviteit evenmin is aangetast. Eerdere studies waarin hypertensie in verband werd gebracht met een verminderde vasomotorische reactiviteit lijken te worden verklaard door cerebrovasculaire comorbiditeit of daarnaast bestaande diabetes.

#### *Alzheimerdementie*

Wij onderzochten het verschil in cerebrale hemodynamische eigenschappen tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde controles van vergelijkbare leeftijd. Bij dit onderzoek werd de nadruk gelegd op de overdrachtsfunctieanalyse ('transfer function analysis') als methode om dynamische cerebrale autoregulatie te kwantificeren. Deze analyse maakt gebruik van specifieke parameters, zoals demping ('gain'), faseverschuiving en coherentie, voor het kwantificeren van de relatie tussen de bloeddruk en de hersendoorbloeding. In deze pilotstudy hebben we aangetoond dat de toepassing van deze methoden haalbaar is. Hoewel wij een

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** De doorbloeding van de hersenen wordt geregeld door 2 complexe systemen, namelijk bloeddrukregulatie en cerebrale autoregulatie.
- 2.** De regulatie van deze systemen speelt een rol bij de pathogenese van het cerebrovasculaire accident en bij dementie.
- 3.** Transcraniale dopplersonografie en nabij-infraroodspectroscopie kunnen snelle perfusieveranderingen meten en kunnen worden uitgevoerd tijdens veranderingen van de lichaamshouding, in tegenstelling tot MRI, CT en PET.
- 4.** Lichte hypertensie en een snelle of langdurige bloeddrukverlaging door hypertensiebehandeling hebben geen invloed op de dynamische cerebrale autoregulatie of op de kooldioxidereactiviteit.
- 5.** Cerebrale hemodynamische veranderingen kunnen al in de vroegklinische fase geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer.

klein aantal personen bestudeerd hebben en de alzheimerpatiënten onderzocht werden in een vroeg stadium van de ziekte, vonden we opmerkelijke veranderingen in bloeddrukregulatie en hersendoorbloeding bij deze patiënten. De cerebrovasculaire weerstand was verhoogd en de cerebrale bloeddorstrooming was verminderd, zelfs als werd gecorrigeerd voor verschillen in het totale hersenvolume. Bovendien waren de spontane oscillaties in de cerebrale bloeddorstrooming verlaagd bij de ziekte van Alzheimer ondanks de versterkte bloeddrukoscillaties. Deze bevindingen wijzen erop dat de ziekte van Alzheimer al in een vroegklinische fase geassocieerd is met

hemodynamische veranderingen. Een andere belangrijke bevinding was dat de beschreven methoden goed werden verdragen door deze patiënten met alzheimerdementie.

### Conclusie

In dit proefschrift is een aantal methoden nader uitgewerkt waarmee onderzoek kan worden gedaan naar bloeddrukregulatie en regulatie van de hersendoorbloeding. Dit onderzoek is van belang voor het verkrijgen van meer inzicht in de behandeling en preventie van CVA en dementie.