

University of Groningen

## Non-invasive markers to investigate vascular damage in systemic disease

Hop, Hilde

DOI:  
[10.33612/diss.169290130](https://doi.org/10.33612/diss.169290130)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Hop, H. (2021). *Non-invasive markers to investigate vascular damage in systemic disease*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.169290130>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# **Nederlandse samenvatting**

Dit hoofdstuk begint met een algemene uitleg over hart- en vaatziekten. Daarna volgt een samenvatting van de resultaten van dit proefschrift.

## HART- EN VAATZIEKTEN

Hart- en vaatziekten is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen van het hart en de slagaders. Een groot deel van de hart- en vaatziekten wordt veroorzaakt door atherosclerose. Atherosclerose heet in de volksmond ook wel 'aderverkalking'. Atherosclerose is een complex proces waarbij er verdikkingen optreden van de vaatwand, zogenaamde plaques. De aanwezigheid van een plaque in een bloedvat kan ervoor zorgen dat er minder bloed door het vat stroomt. Er ontstaat dan een zuurstoftekort in de achterliggende weefsels. Dit kan optreden op verschillende plaatsen in het lichaam, zoals het hart of de benen. Er ontstaan dan geleidelijk klachten van pijn en vermoeidheid. We noemen dit 'angina pectoris' als het om de kransslagaders van het hart gaat. En etalagebenen als het om de slagaders van de benen gaat. Naast een zuurstoftekort, kan de aanwezigheid van een plaque in een bloedvat er ook voor zorgen dat er plotseling een stolsel (bloedpropje) in het bloedvat ontstaat. De bloedtoevoer kan dan acuut worden afgesloten. Zo'n acute afsluiting kan leiden tot bijvoorbeeld een hart- of herseninfarct.

### Risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Niet iedereen heeft dezelfde kans op een hart- of vaatziekte. Deze kans wordt onder andere bepaald door de aanwezigheid van risicofactoren. Bekende risicofactoren zijn diabetes mellitus (suikerziekte), overgewicht, roken, een hoog cholesterolgehalte en een hoge bloeddruk. Daarnaast zijn leeftijd en erfelijke aanleg belangrijke risicofactoren. Ook hebben mensen die al bekend zijn met een hart- of vaatziekte, een grotere kans om nóg een hart- of vaatziekte te krijgen. Aan de hand van risicofactoren kunnen mensen met een hoge kans op hart- en vaatziekten worden opgespoord. Bij hen kunnen beïnvloedbare risicofactoren dan intensief worden behandeld met leefstijladviezen en medicijnen.

### Hart- en vaatziekten in Westerse landen

In de afgelopen decennia is in rijke landen het aantal mensen dat aan een hart- of vaatziekte komt te overlijden, geleidelijk gedaald. Dit is te danken aan een verbeterde behandeling van hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld snelle medische zorg bij een hart- of herseninfarct. Ook kunnen er medicijnen voorgeschreven worden die ervoor

zorgen dat er minder snel een stolsel in een bloedvat ontstaat ('bloedverduunners'). Daarnaast is er veel meer aandacht gekomen voor het behandelen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Zo wordt er bijvoorbeeld vaker gecontroleerd op een hoge bloeddruk. Ook is het aantal rokers afgenomen en zijn er nieuwe behandelingen beschikbaar voor diabetes mellitus. Bovendien worden cholesterolverlagende medicijnen volop voorgeschreven, zowel bij mensen met een hoog cholesterol als bij mensen die een hart-of vaatziekte hebben.

### **Hart- en vaatziekten: uitdagingen in de 21<sup>ste</sup> eeuw**

In de 21<sup>ste</sup> eeuw staan we voor nieuwe uitdagingen als het gaat om hart- en vaatziekten. Doordat de gemiddelde levensverwachting stijgt, zullen er meer mensen leven met een chronische ziekte. Verschillende chronische aandoeningen blijken uiteindelijk gecompliceerd te worden door een verhoogd risico op hart- en vaatproblemen. Belangrijke voorbeelden zijn chronische nierziekten en inflammatoire ziekten (ontstekingsziekten), zoals reumatoïde artritis, reuscelarteritis (ontsteking van de vaatwand) en HIV. Nu we beter in staat zijn om deze chronische ziekten te behandelen, is het van belang dat we ook de gerelateerde hart- en vaatziekten vroeg opsporen en behandelen.

Een interessant voorbeeld van deze ontwikkeling is te zien bij hemofilie. Hemofilie is een erfelijke bloedingsziekte die voorkomt bij mannen. Vroeger overleden personen met hemofilie vaak op jonge leeftijd als gevolg van een ernstige bloeding. Dankzij een verbeterde behandeling komt dat nu gelukkig nauwelijks nog voor. Personen met hemofilie hebben tegenwoordig een normale levensverwachting. Dit betekent dat ook de oudere mens met hemofilie te maken krijgt met 'ouderdomsziekten' zoals hart- en vaatziekten. Dit levert nieuwe medische uitdagingen op. We begrijpen bijvoorbeeld nog niet goed hoe hart- en vaatziekten bij hemofilie ontstaan. Ook is de behandeling van hart- en vaatziekten met bloedverduunners lastig bij hemofilie vanwege de verhoogde kans op de bloedingen.

### **Voorspellen van hart- en vaatziekten**

Het exact voorspellen van wie wel en wie geen hart-of vaatziekte krijgt, is moeilijk. Dat komt doordat we nog maar ten dele begrijpen hoe hart- en vaatziekten ontstaan. We weten dat de eerder genoemde risicofactoren belangrijke bijdragende factoren zijn, maar er zijn nog meer risicofactoren. Die zijn nog lang niet allemaal goed in kaart gebracht.

Om beter de kans in te schatten dat iemand een hart- en vaatziekte krijgt, zullen we in de eerste plaats meer moeten gaan begrijpen van het ontstaan van vaatschade. Vaatschade, meestal in de vorm van atherosclerose, gaat immers vooraf aan het optreden van ziektesymptomen. De mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van vaatschade zijn zeer complex gebleken.

### **Dit proefschrift**

In de afgelopen jaren zijn er verschillende nieuwe technieken beschikbaar gekomen die potentieel bruikbaar zijn bij het bestuderen van vaatschade. Door middel van beeldvormende technieken, zoals MRI, kan de vaatwand bijvoorbeeld nauwkeurig worden afgebeeld. In dit proefschrift zijn verschillende nieuwe technieken toegepast in hoog-risico patiënten met als doel het uiteindelijk beter begrijpen van vaatschade.

## **DE BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN**

In **hoofdstuk 2** van het proefschrift hebben we ons gericht op een nieuwe toepassing van een bekende beeldvormende techniek, namelijk PET/CT met natriumfluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF). Bij PET (positron emissie tomografie) wordt een radioactieve stof gebruikt om bepaalde processen in weefsels of organen in beeld te brengen. De radioactieve stof is in dit geval:  $^{18}\text{F}$ -NaF (natriumfluoride). PET wordt bijna altijd gecombineerd met CT (computer tomografie).

$^{18}\text{F}$ -NaF kan calcificatie (verkalking) in beeld brengen. Calcificatie vindt plaats in botten. Daarom is  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT geschikt om afwijkingen aan het skelet op te sporen. Recent is gebleken dat  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT ook gebruikt kan worden om calcificatie in atherosclerotische plaques op te sporen.  $^{18}\text{F}$ -NaF bindt met name aan kleine calcificaties (microcalcificaties) in de plaque. Microcalcificaties zijn geassocieerd met het scheuren van de plaque, wat kan leiden tot een infarct.

We hebben daarom onderzocht of microcalcificaties, gemeten met  $^{18}\text{F}$ -NaF PET, vaker voorkomen bij symptomatische carotis plaques dan bij asymptomatische carotis plaques. Symptomatische carotis plaques zijn plaques in de halsslagader die vermoedelijk de oorzaak zijn geweest van een herseninfarct (CVA of TIA). Asymptomatische carotis plaques zijn plaques in de halsslagader die (nog) niet tot symptomen hebben geleid. We hebben 23 plaques onderzocht van mensen die operatief een plaque in de halsslagader hebben laten verwijderen. Er waren

17 symptomatische en 6 asymptomatische plaques. We vonden geen verschil in microcalcificatie tussen de symptomatische en asymptomatische plaques.  $^{18}\text{F}$ -NaF lijkt daarmee niet erg geschikt om de risico-inschatting op een CVA of TIA te verbeteren bij mensen die al uitgebreide atherosclerose hebben. Een interessante bevinding was dat  $^{18}\text{F}$ -NaF PET calcificatie liet zien in gebieden waar met CT geen calcificatie zichtbaar was. Met histologisch onderzoek (weefselonderzoek) konden we aanwezigheid van calcium in deze PET-positieve en CT-negatieve gebieden bevestigen. We concluderen daarmee dat met  $^{18}\text{F}$ -NaF PET een ander, vroeger stadium van calcificatie kan worden afgebeeld dan met CT. Dit biedt nieuwe mogelijkheden om het proces van calcificatie in meer detail te bestuderen in verschillende patiëntengroepen.

Calcificatie van de vaatwand is een complex proces. Hoe calcium- en fosfaationen uiteindelijk calciumfosfaatkristallen vormen in de vaatwand is onduidelijk. We denken dat er tal van calcificatie-remmende en calcificatie-stimulerende factoren betrokken zijn. De balans tussen de remmende en stimulerende factoren bepaalt vervolgens of er calcificatie plaatsvindt. In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of een disbalans van het calcificatie-regulerende systeem één van de mechanismen kan zijn van de toegenomen hart- en vaatziekten bij diabetes mellitus type 1.

We hebben daarvoor de T50-tijd gemeten in het bloedplasma van 216 patiënten met diabetes mellitus type 1. De T50-tijd is een bloedtest die weergeeft hoe lang het duurt voordat er calciumpartikels in het serum (bloedplasma) zijn gevormd, nadat calcium en fosfaat zijn toegevoegd. Hoe korter de T50-tijd, hoe hoger dus de neiging tot calcificatie. Uit eerder onderzoek bij mensen met een gevorderde chronische nierziekte is gebleken dat een korte T50-tijd samenhangt met een verhoogde kans op sterfte door hart- en vaatziekten.

In ons onderzoek vonden we dat de T50-tijd samenhangt met magnesium, vitamine D, fosfaat en parathormoon. Van deze stoffen weten we dat ze rol spelen bij calcificatie. De T50-tijd lijkt dus, ook bij diabetes mellitus type 1, een maat te zijn voor de neiging tot calcificatie. Anders dan we dachten, was er geen relatie tussen de T50-tijd en de ontwikkeling van hart- en vaatziekten of sterfte.

De aanwezigheid van een atherosclerotische plaque in de vaatwand, kan zorgen voor de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat. Bij hemofilie, een bloedingsziekte, is het vermogen om een bloedstolsel te vormen verminderd. Hierdoor lijkt het

voordehand te liggen dat personen met hemofilie beschermt zijn tegen acute hart- en vaatziekten. Dit is echter niet het geval; ook bij de oudere mens met hemofilie komen hart- en vaatziekten voor.

Om hart- en vaatziekten bij deze groep beter te begrijpen, hebben we de enkel-arm-index (EAI) gemeten bij 65 mannen met hemofilie. De EAI is de verhouding tussen de bloeddruk in de armen en de bloeddruk in de benen. Een lage EAI past bij atherosclerose van de slagaders in de benen. De resultaten hiervan staan in **hoofdstuk 4** beschreven. Onverwacht vonden we nauwelijks een lage EAI, maar juist wel opvallend vaak een hoge EAI. Een hoge EAI kan passen bij een verhoogde vaatstijfheid, meestal veroorzaakt door calcificatie van de middelste laag van de vaatwand.

Op basis van deze resultaten, dachten we dat personen met hemofilie een verhoogd risico hebben op een hoge EAI. Ook dachten we dat de hoge EAI samen zou kunnen hangen met hypertensie (hoge bloeddruk). Hypertensie komt vaker voor bij personen met hemofilie dan in de algemene bevolking, maar we weten niet waarom dat zo is. Omdat een hoge EAI niet eerder was onderzocht bij hemofilie, hebben we de EAI herhaald in een tweede onderzoek, waarbij zowel personen met hemofilie als vrijwilligers zonder een bloedingsziekte werden geïncludeerd (64 personen in totaal).

Het tweede onderzoek bevestigde dat een verhoogde bloeddruk vaker voorkomt bij hemofilie. De enkel-arm-index was echter niet vaker verhoogd bij personen met hemofilie dan bij personen zonder hemofilie. Met andere woorden: er zijn geen aanwijzingen dat personen met hemofilie vaker een verhoogde vaatstijfheid van de beenslagaders hebben. Onze hypothese kon dus niet worden bevestigd. Daarnaast was er geen relatie tussen hypertensie en een hoge EAI.

In **hoofdstuk 5** staan de resultaten van een MRI-studie waarbij we plaques in de halsslagaders van personen met hemofilie en van personen zonder bloedingsziekte nauwkeurig in kaart hebben gebracht. We dachten dat de aanwezigheid van plaques die makkelijk scheuren, zou kunnen verklaren waarom personen met hemofilie toch acute hart- en vaatziekten kunnen krijgen ondanks een verminderd vermogen tot het maken van een bloedstolsel. Op basis van vorige onderzoeken is bekend dat gescheurde plaques doorgaans dikker zijn dan niet-gescheurde plaques. Ook hebben ze vaker een lipidenkern, intraplaque bloedingen en een dunne fibreuze 'cap'. Met een MRI-scan van de halsslagaders hebben we deze factoren bekeken bij 20 personen met hemofilie van 50 jaar of ouder en 20 gezonde vrijwilligers van dezelfde leeftijd.

De resultaten lieten zien dat ook personen met hemofilie gevorderde atherosclerotische plaques in de halsslagaders kunnen ontwikkelen. De dikte van de plaque was vergelijkbaar tussen personen met hemofilie en zonder hemofilie. Geen van de deelnemers had een intraplaque bloeding of een dunne fibreuze 'cap'. Opvallend was dat een lipidenkern gevonden werd bij drie personen met hemofilie en cardiovasculaire risicofactoren, terwijl geen van de vrijwilligers een lipidenkern had. Dit verschil zou kunnen worden verklaard door hemofilie of door verschillen in het cholesterolgehalte. De geïnccludeerde gezonde vrijwilligers gebruikten vaker een cholesterolverlagend medicijn, wat van invloed kan zijn op de ontwikkeling van een lipidenkern.

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht in hoeverre echografie van de bloedvaten een betrouwbaar hulpmiddel is om de diagnose reuscelarteritis te stellen. Reuscelarteritis (GCA) is een ontstekingsziekte van de slagaders die voornamelijk bij vijftigplussers voorkomt. Door de ontsteking raakt het bloedvat beschadigd. Het kan gaan zwellen, waardoor er minder bloed doorheen kan stromen. Dit kan tot blindheid leiden als het om een bloedvat naar het oog gaat. Het is dus belangrijk dat GCA snel gediagnosticeerd en behandeld wordt.

Bij GCA zijn de bloedvaten naar het hoofd (de craniale vaten) meestal aangedaan. We noemen dit craniale GCA. Soms zijn juist de grote slagaders in het lichaam aangedaan, zoals de aorta en de axillaire vaten (de slagaders in de oksels). We noemen dit grote-vaten-GCA. Beide typen, craniale en grote-vaten-GCA, kunnen tegelijkertijd voorkomen.

Er zijn verschillende beeldvormende technieken die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose GCA. In de klinische praktijk wordt meestal een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan gemaakt om grote-vaten-GCA aan te tonen. Om betrokkenheid van de vaten van het hoofd (de craniale vaten) in beeld te brengen wordt juist vaker echografie gebruikt. Recent is gebleken dat echografie ook kan worden gebruikt om betrokkenheid van de grote vaten aan te tonen. Met name de axillaire slagaders (de slagaders in de oksels) zijn goed zichtbaar met echografie. Echografie heeft als voordeel dat het sneller beschikbaar is dan een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan. Ook duurt echografie korter dan een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan en is het goedkoper. In hoeverre echografie van de axillaire slagaders betrouwbaar is om de diagnose grote-vaten-GCA te stellen is nog weinig onderzocht.



In hoofdstuk 6 hebben we daarom de bevindingen van axillaire vaten echografie vergeleken met die van de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan. We hebben hiervoor 113 patiënten geïncludeerd met een verdenking op GCA; 41 van de 113 patiënten hadden daadwerkelijk GCA. Alle 113 patiënten hadden zowel een echografie als een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan ondergaan.

Uit het onderzoek bleek dat de resultaten van de axillaire vaten echografie grotendeels overeenkwamen met de resultaten van de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Dat suggereert dat er geen  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nodig is om de diagnose grote-vaten-GCA te stellen als er met echografie afwijkingen van de axillaire vaten worden gevonden. Echter, met  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT wordt vaker betrokkenheid van de axillaire vaten opgespoord dan met echografie. Dat betekent dat als er géén afwijkingen worden gevonden van de axillaire vaten met echografie, de diagnose grote-vaten-GCA niet betrouwbaar kan worden uitgesloten. Bij een hoge verdenking op GCA, zal er dan aanvullend onderzoek nodig zijn. Bijvoorbeeld het alsnog uitvoeren van een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan.

## CONCLUSIE

Dit proefschrift laat zien dat verschillende nieuwe technieken geschikt zijn om vaatschade te bestuderen. Zo kan met een  $^{18}\text{F}$ -NaF PET scan microcalcificatie in atherosclerotische plaques zichtbaar worden gemaakt, wat nieuwe mogelijkheden biedt om het calcificatieproces verder te onderzoeken. Ook laat dit proefschrift zien dat door middel van echografie afwijkingen aan de vaatwanden kunnen worden opgespoord bij patiënten met grote-vaten-GCA. Wel zal er in sommige gevallen een extra onderzoek nodig zijn, zoals een biopt of een  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan. Hoe de verschillende diagnostische onderzoeken bij GCA het beste gecombineerd kunnen worden, moet daarom verder worden onderzocht in toekomstige studies. Tenslotte, toont dit proefschrift de resultaten van verschillende vaatmetingen bij personen met hemofilie. Hieruit blijkt dat vaatschade ook bij hemofilie voorkomt. Dat betekent dat er ook bij personen met hemofilie aandacht moet zijn voor cardiovasculaire risicofactoren, zoals een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte.

Vaatschade is een complex proces. Met dank aan de inzet van patiënten en gezonde vrijwilligers, draagt dit proefschrift een steentje bij aan het oplossen van de puzzel rondom vaatschade. Toekomstige onderzoeken zijn nodig om de relatie tussen de verschillende markers van vaatschade en de klinische uitkomsten in kaart te brengen.



