



rijksuniversiteit
groningen

NEURO-
WETENSCHAPPEN

COGNITIEVE STOORNISSEN NA EEN
MYOCARDINFARCT: IS ONTSTEKING DE
LINK?

Een literatuuronderzoek

Martine van der Steege
Begeleider: Dr. Regien Schoemaker
Juli 2012

Samenvatting

Eén van de vele gevolgen van een myocardinfarct (MI), is het optreden van cognitieve stoornissen na het infarct. Verder is het bekend dat er na een MI ontsteking optreedt (plaatselijk en systemisch) en dat ontsteking cognitieve stoornissen tot gevolg kan hebben. Deze studie onderzoekt door middel van een literatuuronderzoek of de cognitieve stoornissen die optreden na een MI mogelijk worden veroorzaakt door de door het MI geïnduceerde ontstekingsprocessen. Uit dit onderzoek blijkt dat er een verband lijkt te zijn tussen de cognitieve stoornissen die optreden na een MI en de systemische en plaatselijke ontsteking die ontstaan na een MI. De volgende suggesties kunnen worden gedaan met betrekking tot de achterliggende mechanismes. Na een MI komen er een lokale en een systemische ontstekingsreactie op gang. Tezamen zorgen deze ontstekingsreacties voor immunologische factoren in de bloedcirculatie en kunnen ze cognitieve stoornissen tot gevolg hebben. Daarnaast zorgt een MI ervoor dat er een verhoogde expressie is van vascular endothelial growth factor (VEGF) in het hart en ook een verhoogde expressie van tumor necrosis factor- α (TNF- α) in het hart en in het gehele lichaam. Dit zorgt ervoor dat VEGF en TNF- α via de bloedstroom lekkage kunnen veroorzaken in de bloed-hersenbarrière. Ook kan het zo zijn dat het MI ischemie veroorzaakt in de hersenen. Hierdoor zal de VEGF-expressie in de hersenen stijgen, iets wat ook lekkage in de bloed-hersenbarrière kan veroorzaken. Lekkage in de bloed-hersenbarrière zorgt tezamen met de immunologische factoren in de bloedcirculatie voor neuroinflammatie, wat weer cognitieve stoornissen kan veroorzaken. In de toekomst is er meer onderzoek nodig naar de functie en effecten van ontsteking na een MI en (mogelijk ook andere) oorzaken van cognitieve stoornissen na een MI, zodat er een behandeling van de cognitieve stoornissen ten gevolge van een MI kan worden ontwikkeld en klinisch getest.

Kernwoorden: myocardinfarct, ontsteking, cognitieve stoornissen, neuroinflammatie, bloed-hersenbarrière

Inhoudsopgave

Samenvatting.	2
1. Inleiding	4
2. Cognitieve stoornissen	4
2.1 <i>Cognitie en stoornissen</i>	4
2.2 <i>Symptomen</i>	4
3. Myocardinfarct	5
3.1 <i>Het infarct</i>	5
3.2 <i>Symptomen</i>	6
4. Cognitieve stoornissen na een MI	6
5. Ontsteking	7
5.1 <i>Ontsteking in het algemeen</i>	7
5.2 <i>Ontsteking in de hersenen</i>	7
6. Ontsteking na een MI	8
6.1 <i>Ontstekingsreactie</i>	8
6.2 <i>Bloed-hersenbarrière</i>	9
6.3 <i>Het nut van ontsteking na een MI</i>	10
7. Cognitieve stoornissen ten gevolge van ontsteking	10
8. Discussie	11
Literatuur	13

1. Inleiding

Er is veel onderzoek gedaan naar de gevolgen die een myocardinfarct (MI) heeft op de patiënt. Eén van de vele vervelende gevolgen, is het in veel gevallen (bij 55,6% van de patiënten ouder dan 65 jaar) optreden van cognitieve stoornissen na het infarct (Gharacholou, 2011). Verder is het bekend dat er na een MI ontsteking optreedt (Frangogiannis, 2001), plaatselijk en systemisch (Bonvini 2005), maar ook dat ontsteking cognitieve stoornissen tot gevolg kan hebben (Wallin, 2012). Logischerwijs volgt hieruit de onderzoeksvraag van deze studie: worden de cognitieve stoornissen die optreden na een MI mogelijk veroorzaakt door de door het MI geïnduceerde ontstekingsprocessen? Deze studie probeert hier een antwoord op te geven door middel van een literatuuronderzoek.

2. Cognitieve stoornissen

2.1 Cognitie en stoornissen

The Medical Dictionary legt de betekenis van het woord cognitie als volgt uit: 'het mentale vermogen van het weten, dat waarnemen, herkennen, bedenken, oordelen, redeneren en verbeelden omvat.' Kort gezegd wordt men zich door cognitie dus bewust van gedachten en waarnemingen. In sommige situaties verslechtert de cognitie van mensen zich: hierdoor kunnen er cognitieve stoornissen ontstaan, hetzij mild, hetzij ernstig. Milde cognitieve stoornissen worden gezien als een soort overgangssymptomen tussen normale ouderdomsverschijnselen en zeer vroege dementie. Door milde cognitieve stoornissen tijdig te herkennen, kunnen eventuele aandoeningen eerder voorspeld, herkend en/of behandeld worden. Van ernstige cognitieve stoornissen is sprake tijdens gevorderdere dementie (Petersen, 2008).

2.2 Symptomen

De aard van verschillende niveaus van cognitieve stoornissen of achteruitgang wordt goed duidelijk in bijvoorbeeld het verloop van de ziekte van Alzheimer, een specifieke vorm van dementie. De medisch bepaalde normen hiervoor, die ook gehanteerd worden door de 'Alzheimer's Association', zijn als volgt: milde cognitieve achteruitgang wordt gekenmerkt doordat vrienden, familie of collega's problemen beginnen te merken. Tijdens een gedetailleerd medisch interview kunnen artsen problemen vinden met het geheugen of de concentratie. Meer kenmerken zijn onder andere: merkbare problemen met op het juiste woord of de juiste naam komen, problemen met het onthouden van namen van nieuwe mensen, meer moeite met het uitvoeren van taken in sociale- of werkinstellingen, het vergeten van stof die de persoon net heeft gelezen, het verliezen of misplaatsen van een waardevol object en toenemende problemen met plannen of organiseren. Tijdens matige cognitieve achteruitgang worden de symptomen wat ernstiger. Op dit punt is het mogelijk om met een zorgvuldig medische interview duidelijke symptomen te detecteren op verschillende gebieden, zoals bijvoorbeeld: het vergeten van recente gebeurtenissen, een verminderd vermogen om te hoofdrekenen (bijvoorbeeld teruggtellen vanaf 100 met stappen van 7), meer moeite met het uitvoeren van complexe taken (zoals het plannen van een diner voor gasten, het betalen van rekeningen of het beheren van financiën), het vergeten van dingen uit de eigen persoonlijke geschiedenis en humeurig of teruggetrokken worden, in het bijzonder in sociaal of mentaal uitdagende situaties. Tijdens ernstige cognitieve stoornissen of achteruitgang, is er echt hulp nodig voor de patiënt bij dagelijkse activiteiten. Het geheugen blijft verslechteren en er kunnen veranderingen in de persoonlijkheid plaatsvinden. Kenmerken die in dit stadium bij patiënten voor

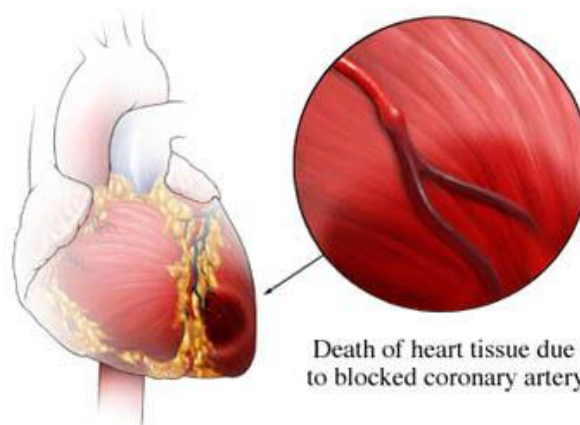
kunnen komen, zijn: verlies van het bewustzijn van recente ervaringen en van hun omgeving, niet het vergeten van hun naam bijvoorbeeld, maar wel van hun persoonlijke geschiedenis, onderscheid kunnen maken tussen bekende en onbekende gezichten, maar moeite hebben met het onthouden van de naam van een echtgenoot of verzorger, hulp nodig hebben bij het aankleden en zonder toezicht fouten maken (zoals het aandoen van een pyjama overdag of een schoen aan de verkeerde voet), overdag slapen en 's nachts onrustig worden, hulp nodig hebben bij bepaalde onderdelen van het toiletbezoek, moeite met het beheersen van de blaas en darmen, grote persoonlijkheids- en gedragsveranderingen ondergaan (zoals achterdochtig zijn, wanen hebben, dwangmatig zijn, repetitief gedrag vertonen) en de neiging hebben om af te dwalen of zoek te raken (Alzheimer's Association, 2012). Onderscheid tussen verschillende mates van achteruitgang kan lastig zijn, er zijn verscheidene tussenfasen en vaak is er veel overlap. Cognitieve stoornissen komen voor in het ziektebeeld van verschillende aandoeningen, zoals dus de ziekte van Alzheimer, maar ook onder andere bij andere vormen van dementie (Knopman, 2003), de ziekte van Parkinson (Levin, 1989), Multiple Sclerosis (Chiaravalloti, 2008), autisme (Whiten, 1991) en de 2 aandoeningen die van belang zijn voor deze studie: (chronische) ontsteking (Yaffe, 2003) en een MI (Gharacholou, 2011).

3. Myocardinfarct

3.1 Het infarct

Als door een stolsel (of door een andere oorzaak) de bloedtoevoer naar de hartspier blokkeert, resulteert dit in een MI. Geblokkeerde bloedtoevoer in een kransslagader stopt de zuurstoftoevoer naar myocardiële cellen die door deze slagader van zuurstof voorzien worden (Figuur 1).

De zuurstofarme cellen zijn dan afhankelijk van anaëroob metabolisme, wat zorgt voor de productie van melkzuur (H^+). Doordat de ATP productie daalt, zijn contractiele cellen niet in staat Ca^{2+} uit de cel te pompen. De combinatie van ongewoon hoge Ca^{2+} en H^+ -concentraties in het cytosol sluit gap junctions in de beschadigde cellen. Sluiting isoleert de beschadigde cellen elektrisch, zodat ze niet langer contraheren en het dwingt



Figuur 1. Voorbeeld van een myocardinfarct (Lalwani, 2009)

actiepotentialen een alternatieve route van cel naar cel te vinden (Silverthorn, 2010). Echter, naast deze verstoring van de geleiding van actiepotentialen, zorgt een MI er vooral voor dat er necrose optreedt van hartspiercellen. Door het verlies van deze cellen kan de pompfunctie ernstig verminderen. Als er veel myocardweefsel beschadigd is, kan de verstoring leiden tot een onregelmatige hartslag (aritmie) en mogelijk resulteren in een hartstilstand (doordat het beschadigde gebied niet meer contraheert en dit het hart verhindert te pompen) of de dood (Antman, 2000). Myocardinfarcten komen voor in de acute en chronische vorm. Onderscheid tussen deze twee wordt onder andere gemaakt op basis van de 'leeftijd' van het infarct (Byoung, 2006). Eén van de verschillen tussen deze 2 blijkt te zijn dat er wel oedeem ontstaat bij een acuut infarct, maar niet bij een chronisch infarct (Abdel-Aty, 2004). Verder is een typisch symptoom van een chronisch

infarct fibrose (overmatig bindweefsel) rond de plek van het infarct (Byoung, 2006). Wanneer over een MI wordt gesproken, wordt er meestal op de acute vorm gedoeld.

3.2 Symptomen

Symptomen die voor kunnen komen bij een MI zijn het ondervinden van ongemak of pijn op het borst, in de arm, de pols, schouder of de kaak (bij inspanning of rust) en ontwikkelt zich meestal vanuit de centrale of linker borst. Soms ontwikkelt het zich ook vanuit de bovenbuik (vaak verward met indigestie), arm, schouder, pols, kaak of rug, maar dit is atypisch. Bij een acuut MI duren deze klachten meestal ten minste 20 minuten, maar het kan ook korter duren. Meestal is het ongemakkelijke gevoel of de pijn niet scherp of sterk plaatselijk en het kan gepaard gaan met verschijnselen als kortademigheid, zweten, misselijkheid, braken of een licht gevoel in het hoofd. Het ongemakkelijke gevoel wordt niet beïnvloed door het bewegen van de spieren in het gebied waar het gevoeld wordt of door diep inademen. Soms is er ook sprake van onverklaarbare (dus niet gepaard gaand met het eerder beschreven gevoel van ongemak) misselijkheid en braken, aanhoudende kortademigheid door falen van het linker ventrikel, overklaarbare zwakte, duizeligheid, licht in het hoofd zijn/bewustzijnsverlies of een combinatie van deze verschijnselen. Deze symptomen kunnen dus gepaard gaan in combinatie met pijn en of ongemak op de borst, maar ook in afwezigheid hiervan. Hoewel veel patiënten last hebben van (verschillende van)de beschreven symptomen, worden de klachten soms niet herkend of ten onrechte bestempeld als een andere ziekte, zoals indigestie of een virus. Afsterven van myocardweefsel kan ook verlopen zonder de symptomen en dan bijvoorbeeld gedetecteerd worden door onder andere een ECG of andere beeldvormingstechnieken (Antman, 2000).

4. Cognitieve stoornissen na een MI

Cardiovasculaire aandoeningen (waar een MI ook 1 van is) worden geassocieerd met een verhoogd risico op cognitieve stoornissen bij oudere personen, ook in afwezigheid van neurodegeneratieve ziektes (zoals dementie) of een voorgeschiedenis van beroerte (Stewart, 2002). Epidemiologische studies hebben ook verbanden gevonden tussen cognitieve stoornissen en vasculaire risicofactoren, factoren die dus het krijgen van cardiovasculaire ziektes bevorderen, zoals hypertensie (Arvanitakis, 2004), diabetes (Singh-Manoux, 2005), hypercholesterolemie (Kivipelto, 2001) en perifere vaatziekten (Breteler, 1994). Silbert (2005) heeft onderzoek gedaan naar het bestaan van cognitieve stoornissen voorafgaand aan een coronaire bypassoperatie. De aanwezigheid van cognitieve stoornissen werd vastgesteld met de CERAD auditief- verbaal leren test, de cijfer-symbool substitutie test, de 'trail making' (spoor maken) test deel A en B, de gecontroleerde mondelinge woord-associatie test en de strijkkralen-grondplaat test (voor dominante en niet-dominante handen). Uit dit onderzoek bleek dat een MI, leeftijd en IQ de duidelijkste en onafhankelijke voorspellers waren van cognitieve stoornissen (Silbert, 2005). Daarnaast is er ook een studie die zich alleen richt op een MI en de vraag of dit cognitieve stoornissen kan veroorzaken bij de patiënt. Gharacholou (2011) beantwoordt deze vraag in zijn onderzoek naar cognitieve stoornissen in oudere overlevers van een acuut MI. In dit onderzoek waren er bij meer dan de helft van de patiënten (die ouder dan 65 jaar waren) cognitieve stoornissen (zonder dat de patiënten leden aan dementie) te meten. Deze cognitieve stoornissen werden gemeten aan de hand van de 'Telephone Interview for Cognitive Status-modified' (TICS-m) (Gharacholou, 2011), die vragen bevat met betrekking tot geheugen, oriëntatie, herhaling en het benoemen van dingen (Cook, 2009). Daarnaast bleek dat bij een kwart

van de patiënten 1 maand na het MI sprake was van matige tot ernstige cognitieve stoornissen. Ook suggereerden de resultaten (niet significant) dat de matige tot ernstige cognitieve stoornissen in verband werden gebracht met een verhoging van de mortaliteit 1 jaar na het acuut MI. Bij deze patiënten was er ook een hoger risico om opnieuw opgenomen te worden in het ziekenhuis (Gharacholou, 2011).

5. Ontsteking

5.1 Ontsteking in het algemeen

Ontsteking is de reactie van weefsel op letsel en/of bijvoorbeeld een ziekteverwekker en kan verdeeld worden in acute ontsteking en chronische ontsteking. Acute ontsteking vindt plaats door middel van het aangeboren immuunsysteem (en is dus een niet-specifieke reactie van het lichaam) (Silverthorn, 2010) en wordt gekenmerkt door verhoogde bloedtoevoer en vasculaire permeabiliteit (iets wat ook de rode kleur en warmte van een ontstoken gebied veroorzaakt) samengaand met vochtophoping, leucocyten en 'ontstekingsbemiddelaars' zoals cytokines. Tijdens beide vormen van ontsteking spelen cytokines een rol, alhoewel dit bij chronische ontsteking over het algemeen andere cytokines zijn dan bij acute ontsteking. Twee cytokines die echter tijdens acute en chronische ontsteking een belangrijke rol spelen, zijn interleukine-1 (IL-1) en interleukine-6 (IL-6). Chronische ontsteking wordt verder gekenmerkt door de ontwikkeling van een specifieke humorale en cellulaire immuunrespons (en vereist dus 'activering' van het verworven immuunsysteem) op het pathogeen dat aanwezig is op de plaats van weefselbeschadiging (Feghali, 1997). De cellulaire immuunrespons gebruikt contact-afhankelijke signalen, waarin een immuuncelreceptor bindt aan een receptor op de doelcel en werkt met T-lymfocyten. De humorale immuunrespons, ook wel bekend als antilichaam-gemedieerde immuniteit, gebruikt de antilichamen om de immuunrespons op gang te brengen en werkt met B-lymfocyten. (Silverthorn, 2010). Tijdens zowel acute als chronische ontstekingsprocessen zijn er verschillende factoren betrokken bij het mobiliseren van leukocyten. Dit gebeurt door middel van verhoogde expressie van cellulaire adhesie moleculen en chemoattractie. Veel van deze oplosbare 'bemiddelaars' reguleren activering van de nabijgelegen cellen (zoals fibroblasten, endotheliale cellen, weefsels macrofagen en mestcellen) en de speciaal aangetrokken inflammatoire cellen (zoals monocyten, lymfocyten, neutrofielen en eosinofielen), die weer tot gevolg hebben dat er andere immunologische factoren worden afgegeven (Feghali, 1997). Chronische ontsteking draagt mogelijk bij aan bijvoorbeeld depressie (Dantzer, 2008), kanker (Shacter, 2002), cardiovasculaire aandoeningen, multiple sclerose en diabetes (Leonard, 2007).

5.2 Ontsteking in de hersenen

Ontsteking komt ook specifiek in de hersenen voor en wordt dan ook wel neuroinflammatie genoemd. Neuroinflammatie is de ontstekingsreactie van het centrale zenuwstelsel (CZS), geïnitieerd door een stressor: stressoren kunnen bijvoorbeeld weefselbeschadiging, het binnendringen van ziekteverwekkers of veroudering zijn. Belangrijke componenten in deze reactie zijn neuroglia: niet-neuronale cellen, waarvan de belangrijkste functies bestaan uit het verlenen van steun en bescherming aan neuronen in de hersenen, maar ook uit het behouden van homeostase en de vorming van myeline. Twee voorbeelden van neuroglia zijn microglia en macroglia. Microglia zijn de belangrijkste 'immuunneuroglia' tijdens een ontstekingsreactie in de hersenen. Wanneer ze geactiveerd worden, begint hun vorm te veranderen waardoor de secretie van pro-inflammatoire cytokines zoals interferon- γ , tumor necrose factor α (TNF- α) of IL-6 op gang komt (Dobos, 2011). De

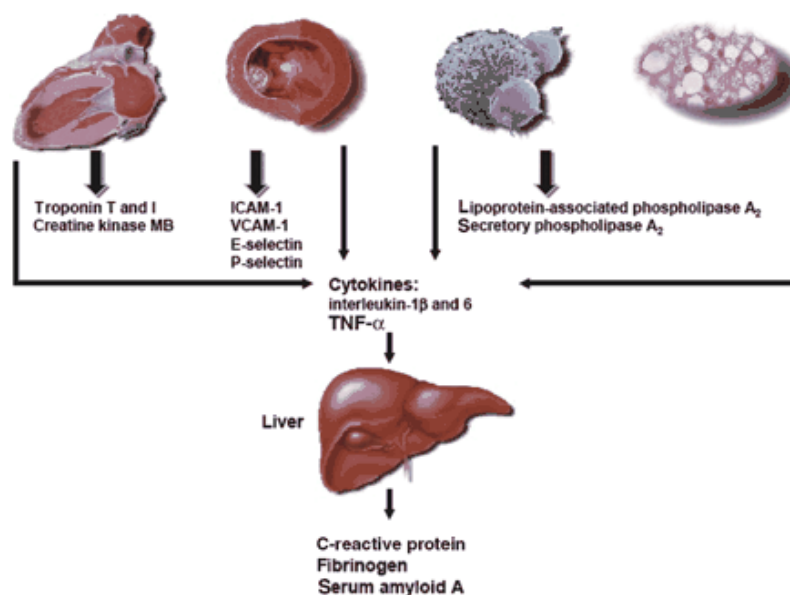
belangrijkste macroglia tijdens een neuroinflammatie zijn astrocyten. De immunologische functie van deze macroglia is het antigeen presenteren aan de bijpassende T-lymfocyten (Montgomery, 1994). Neuroinflammatie kan, net als de eerder beschreven perifere ontstekingsprocessen, opgedeeld worden in acute en chronische neuroinflammatie. Tijdens de acute ontstekingsprocessen in de hersenen verdedigt het eigen immuunsysteem de hersenen. Deze reactie bestaat voornamelijk uit de snelle activering van neuroglia en komt voor bij bijvoorbeeld neuronale letsels, veroorzaakt door het verlies van afferenten of efferenten (Streit, 2004). Maar de vorm van ontsteking in de hersenen waar het meest naar wordt verwezen bij het gebruik van de term neuroinflammatie, is chronische neuroinflammatie. Chronische neuroinflammatie is van belang in daadwerkelijke ziektes van het CZS, in tegenstelling tot letsels aan het CZS, wat is gekoppeld aan een acute ontstekingsreactie. Chronische neuroinflammatie omschrijft de meer aanhoudende en zich herhalende cycli van de hiervoor beschreven letselreactie, waarbij de nadelige effecten van immunologische activering van neuroglia neurodestructieve effecten veroorzaken en verergeren. Op deze wijze wordt het ziekteproces in stand gehouden en verergerd (Streit, 2004). (Chronische) neuroinflammatie lijkt deel uit te maken van een groot aantal aandoeningen, waaronder bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer (dus cognitieve stoornissen), de ziekte van Parkinson, Multiple Sclerose, hoofdtrauma, dwarslaesie, bloedvergiftiging (Grin'kina, 2012) en mogelijk depressie (Dobos, 2011).

6. Ontsteking na een MI

6.1 Ontstekingsreactie

Het lichaam reageert onder andere met een ontsteking op een MI (Figuur 2): dit lijkt een voorwaarde te zijn voor genezing en littekenvorming. Het afsterven van myocardweefsel zorgt voor complement

(een immuunfactor) activatie en het ontstaan van vrije radicalen. Dit leidt tot een cascade van cytokines, gestimuleerd door de afgifte van $\text{TNF-}\alpha$. Als de bloedstroom richting het lichaam weer op gang komt in het infarctgebied, komt er ook een intense ontstekingsreactie op gang (Frangiogiannis, 2001). Een soortgelijke reactie wordt gezien in het onderzoek van Hawkins (1996) naar de ontstekingsreactie ten gevolge van ischemie (onvoldoende doorbloeding) en de daarop volgende reperfusie (herstel van de bloedstroom). Bij deze studie werd 1 van de 2 afsplitsingen van de linker kranslagader van een hond een uur afgesloten en vervolgens weer open gelaten om de



Figuur 2. Bronnen van ontstekingsfactoren en cytokines na een MI. Inflammatoire markers (C-reactief proteïne, fibrinogeen, serum amyloid A) hebben hun oorsprong in de lever en hun productie wordt gestimuleerd door systemische cytokines (IL-1β, IL-6). Deze cytokines worden geproduceerd in een aantal locaties buiten de lever (hart, vaatwanden, macrofagen, vetweefsel). Als reactie op letsel scheidt het hart troponines en creatine kinase MB af. De atherosclerotische vaatwand produceert oplosbare adhesiemoleculen, zoals intercellulair adhesie molecuul 1 (ICAM-1), vasculaire-cel adhesie molecuul 1 (VCAM-1), E-selectine en P-selectine en macrofagen en fosfolipasen (Bonvini, 2005).

bloedstroom weer op gang te laten komen. Op de overgang tussen de gewonde (niet meer te herstellen) myocardcellen en de intacte cellen werd een hevige acute lokale ontstekingsreactie gezien, die zich ontwikkelde in de eerste 3 uur na de reperfusie (Hawkins, 1996). Volgens Bonvini (2005) is er ook sprake van een systemische humorale ontstekingsreactie, naast de regionale cellulaire ontstekingsreactie die gericht is op het plaatselijke genezingsproces (Bonvini, 2005)

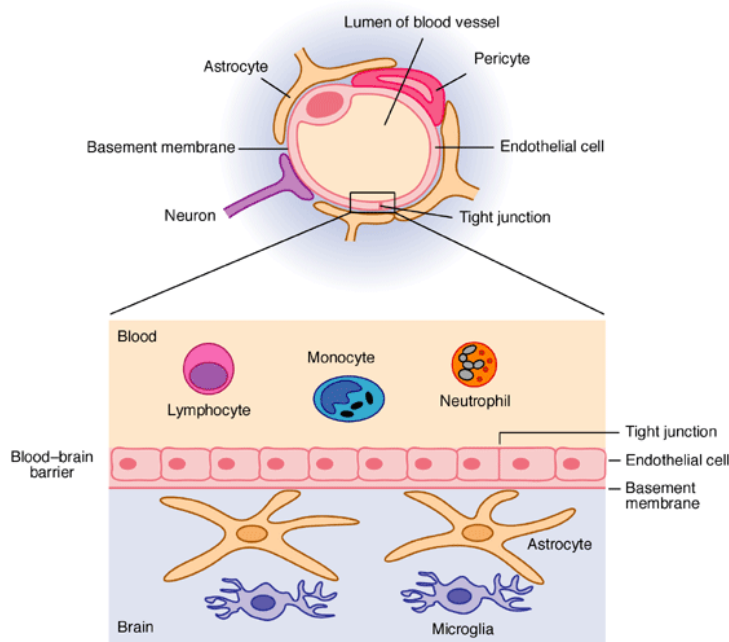
6.2 Bloed-hersenbarrière

Verstoring (een 'lekkage') van de bloed-hersenbarrière (Figuur 3) lijkt een belangrijk en vroeg verschijnsel bij ontsteking in het CZS, oftewel neuroinflammatie. Het is bekend dat de vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-

A), afkomstig van geactiveerde astrocyten, betrokken is bij deze reactie en de bloed-hersenbarrière permeabel maakt, wat wil zeggen dat er nu dus dingen (zoals de later genoemde immunologische factoren) doorheen kunnen sijpelen, waar de bloed-hersenbarrière dit anders voorkwam (Argaw, 2008) (Argaw 2012). Verder blijkt dat ook VEGF in de hersenen kan zorgen voor een verhoogde permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière (Zheng, 2000).

Daarnaast is het zo dat ischemie in myocardweefsel myocardiaal

oedeem veroorzaakt en er voor zorgt dat membranen meer permeabel worden voor ionen (Garcia-Dorado, 1993). Dit wordt mogelijk veroorzaakt door VEGF: een acuut MI gaat gepaard met een snelle en langdurige stijging van de expressie van VEGF (Li, 1996), dat in staat is om vaten meer permeabel te maken (Weis, 2005). Tot slot komt er door de plaatselijke en de systemische ontsteking die ontstaan door een MI, TNF- α in het bloed. Ook van TNF- α is bekend dat het de bloed-breinbarrière kan verstoren (Terrando, 2011) (Dickstein, 2000). Het zou dus zo kunnen zijn dat de verhoogde expressie van VEGF en TNF- α na een MI er voor zorgt dat er, door bloedtransport, ook verhoogde concentraties van VEGF en TNF- α in het bloed langs de hersenen komen. Anderzijds kan het zo zijn dat er ischemie in de hersenen ontstaat doordat er geen of weinig bloed door het hart wordt gepompt tijdens en na het MI, wat weer zorgt voor verhoogde expressie van VEGF in de hersenen (Zheng, 2000). Zoals eerder beschreven, maken VEGF en TNF- α de bloed-hersenbarrière meer permeabel en dit kan tot lekkage lijden. Normaal zijn de hersenen door de bloed-hersenbarrière beschermd tegen het binnentreden van circulerende immunologische factoren, maar met een ontsteking in het lichaam (bij het hart na een MI) en lekkage in de bloed-hersenbarrière, zijn deze factoren (zoals complement, de factor die onderzocht is in het onderzoek van Lindsberg (1996) of macrofagen (Terrando, 2011)) in staat om de hersenen binnen te gaan en ook hier een ontstekingsreactie op gang te brengen (Lindsberg, 1996). Er zijn ook andere mechanismen dan een lekkage in de bloed-hersenbarrière om het passeren van de bloed-hersenbarrière of ontsteking in de



Figuur 3. De Bloed-hersenbarrière (Francis, 2003)

hersenen te beïnvloeden, alhoewel veel van deze mechanismen nog onduidelijk zijn. Een voorbeeld van één van deze mechanismen is neuronale activiteit. Het onderzoek van Nishijima (2010) laat zien dat neuronale activiteit opgewekt door elektrische stimulatie, zintuiglijke stimulatie of gedragsstimulatie het binnenkomen (door de bloed-hersenbarrière) van serum insulin-like growth factor-1 (IGF-I) verhoogt in de geactiveerde regio's (Nishijima 2010). Verder is er het onderzoek van Hosoi (2000) gebleken dat de activering van de afferente nervus vagus de productie van IL-1 β in de hersenen kan induceren en dat het de HPA-as activeert. Daarom kan de afferente nervus vagus een belangrijke rol spelen bij het doorgeven van perifere signalen naar de hersenen in het geval van infectie en ontsteking (Hosoi, 2000).

6.3 Het nut van ontsteking na een MI

Er zijn verschillende experimentele studies die een grote afname van de grootte van het infarct aan hebben getoond met het gebruik van specifieke anti-inflammatoire behandelingen. Toch zijn de pogingen om ontstekingsletsel klinisch te beperken, in het algemeen, zonder succes geweest en soms zelfs gevaarlijk: er zijn verschillende aanwijzingen dat de ontstekingsreactie na een MI belangrijk is voor genezing en herstel (Hawkins, 1996) (Bonvini, 2005). Ontsteking neemt deel in fysiologische proces van littekenvorming in het myocard. In het geval van een overmatige ontstekingsreactie kan de omvang van het primaire ischemisch beschadigde myocardweefsel echter juist vergroot worden. Zoals eerder genoemd, is er bij ontsteking na een MI dus sprake van een systemische en een plaatselijke ontstekingsreactie. Het precieze evenwicht dat er tussen deze 2 verschillende ontstekingsreacties bestaat, is een van de belangrijkste factoren voor een evenwichtig genezingsproces na een MI en ook voor een betere prognose van de patiënt (Bonvini, 2005). Dit alles maakt wel duidelijk dat er voorzichtig om moet worden gegaan met het bestrijden van de inflammatoire reactie na een MI en dat meer (klinisch) onderzoek nodig is om deze tactiek te kunnen gebruiken om de gezondheid van de patiënt te verbeteren.

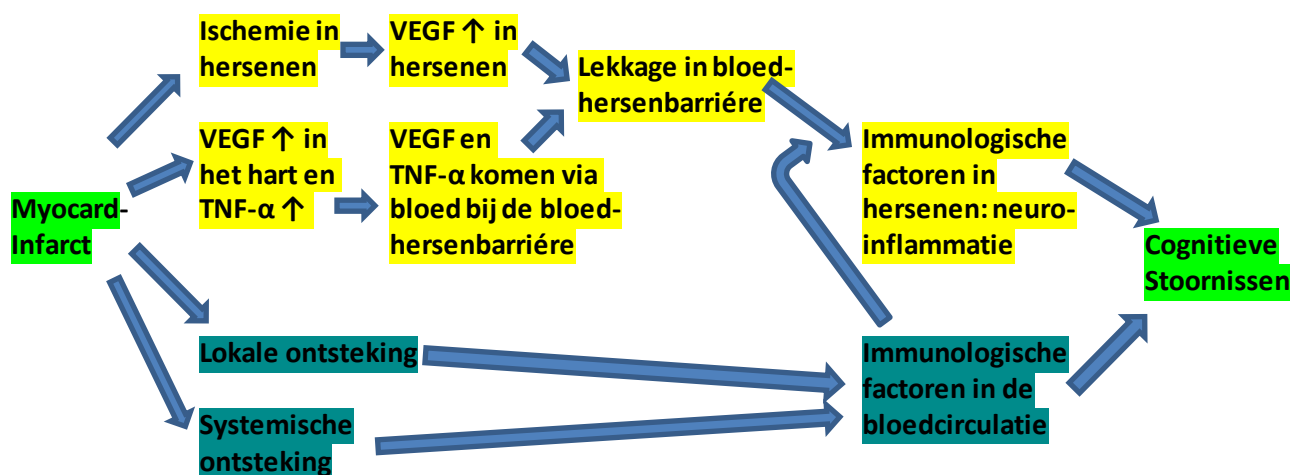
7. Cognitieve stoornissen ten gevolge van ontsteking

Er is aangetoond dat ontsteking het ontstaan van cognitieve stoornissen kan bevorderen. Serum (dus markers (die zich dus in de bloedsomloop bevinden) van ontsteking, in het bijzonder IL-6 en C-reactive protein (CRP), worden in het onderzoek van Yaffe (2003) prospectief geassocieerd met cognitieve achteruitgang bij goed functionerende ouderen. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat systemische ontsteking bijdraagt aan de cognitieve achteruitgang bij ouderen (Yaffe, 2003). Dit blijkt ook uit een onderzoek naar het verband tussen reumatische artritis en de kans op cognitieve stoornissen van Wallin (2012). Uit dit onderzoek blijkt dat de aanwezigheid van gewrichtsaandoeningen op middelbare leeftijd, in het bijzonder reumatische artritis, lijkt te worden geassocieerd met een slechtere cognitieve gesteldheid op latere leeftijd. Gezien de chronische ontstekingscomponent van reumatische artritis, suggereert deze associatie dat inflammatoire mechanismen een belangrijke rol spelen bij het vergroten van de kans op cognitieve stoornissen en dementie. Naast het verband tussen systemische inflammatie en cognitieve stoornissen, is er ook een verband tussen neuroinflammatie en cognitieve stoornissen. Ten eerste, zoals eerder beschreven, is er een verband tussen neuroinflammatie en Alzheimer. Neuroinflammatie is een belangrijke component van de ziekte van Alzheimer en zoals bekend heeft de ziekte van Alzheimer (ernstige) cognitieve stoornissen tot gevolg (McGeer, 2010). Uit het onderzoek van McGeer (2010), dat gericht is op muizen, blijkt dat door microglia geproduceerde

excitotoxinen kunnen leiden tot cognitieve stoornissen, die niet noodzakelijkerwijs verbonden zijn aan het verlies van neuronen. Verder is er nog het onderzoek van Lee (2008). Lee onderzocht door lipopolysacharide geïnduceerde neuroinflammatie bij muizen en de rol van beta-amyloid peptide ($A\beta$) hierin. Het bleek dat de neuroinflammatie cognitieve stoornissen veroorzaakte door middel van verhoging van de productie van $A\beta$ (Lee, 2008).

8. Discussie

Aan de hand van dit literatuuronderzoek naar de relatie tussen een MI, cognitieve stoornissen en ontsteking, lijkt er een duidelijk verband te zijn tussen de cognitieve stoornissen die optreden na een MI en de systemische en plaatselijke ontsteking die ontstaan na een MI. De volgende suggesties kunnen worden gedaan met betrekking tot de achterliggende mechanismes. Na een MI komt er een lokale ontsteking op gang, op de rand van het beschadigde en nog gezonde myocardweefsel. Daarnaast komt er ook een systemische ontstekingsreactie op gang. Tezamen zorgen deze ontstekingsreacties dus voor immunologische factoren in de bloedcirculatie en kunnen ze cognitieve stoornissen tot gevolg hebben (Figuur 4). Daarnaast zorgt een MI ervoor dat er een verhoogde expressie is van VEGF in het hart en ook een verhoogde expressie van in het hart en in het gehele lichaam (door de lokale en systemische ontstekingsreactie). Dit zorgt ervoor dat VEGF en $TNF-\alpha$ via de bloedstroom bij de bloed-hersenbarrière komen en hier lekkage veroorzaken. Ook kan het zo zijn dat het MI dermate ernstig is dat er ischemie ontstaat in de hersenen. Hierdoor zal de VEGF-expressie in de hersenen stijgen, iets wat ook lekkage in de bloed-hersenbarrière kan veroorzaken. Lekkage in de bloed-hersenbarrière zorgt er tezamen met de immunologische factoren in de bloedcirculatie voor dat er immunologische factoren door de bloed-hersenbarrière heen dringen en in de hersenen terechtkomen: dit zorgt voor neuroinflammatie. Vervolgens kan ook neuroinflammatie cognitieve stoornissen veroorzaken (Figuur 4).



Figuur 4. De mogelijke achterliggende mechanismes met betrekking tot cognitieve stoornissen en ontsteking na een

Aangezien ontsteking mogelijk dus een belangrijke oorzaak is van het ontstaan van cognitieve stoornissen na een MI, zou het bestrijden van de ontstekingsreactie een logische stap lijken om ook de cognitieve stoornissen na een MI te bestrijden. Toch is dit een lastig punt, aangezien de klinische behandeling van patiënten om ontstekingsletsel na een MI te beperken teleurstellende resultaten op

heeft geleverd en de ontstekingsreactie ook nodig lijkt te zijn voor herstel van het MI. Mogelijk zou de kans op of mate van cognitieve stoornissen na een MI beperkt kunnen worden door te proberen de bloed-hersenbarrière intact te houden en dus de neuroinflammatie te voorkomen. Dit zou kunnen worden gedaan door VEGF en of TNF- α te remmen, maar ook aan deze 2 factoren zitten positieve effecten verbonden, dus het is de vraag of dit een gezonde behandeling zou zijn. Dit maakt wel duidelijk dat er meer onderzoek nodig is naar de functie en effecten van ontsteking na een MI en de oorzaken van cognitieve stoornissen na een MI, zodat er mogelijk een passende behandeling van de cognitieve stoornissen ten gevolge van een MI kan worden ontwikkeld en klinisch getest.

Literatuur

- [1] Abdel-Aty, H., Zagrosek, A., Schulz-Menger, J., Taylor, A. J., Messroghli, D., Kumar, A., Gross, M., Dietz, R., Friedrich, M. G. (2004) Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*, Volume 104: 2411-2416
- [2] Alzheimer's Association (2012) Seven Stages of Alzheimer's. Available at: http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp#stage4
- [3] Antman, E., Bassand, J. P., Klein, W., Ohman, M., Sendon, J. L. L., Rydén, L., Simoons, M., Tendera, M. (2000) Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 36: 959-969
- [4] Argaw, A. T., Asp, L., Zhang, J., Navrazhina, L., Pham, T., Mariani, J. N., Mahase, S., Dutta, D. J., Seto, J., Kramer, E. G., Ferrara, N., Sofroniew, M. V., John, G. R. (2012) Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *The Journal of Clinical Investigation*, Volume 78
- [5] Argaw, A. T., Gurfein, B. T., Zhang, Y., Zameer, A., John, G. R. (2008) VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Volume 6: 1977-1982
- [6] Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., Bennet, D. A. (2004) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*, Volume 61: 661-666
- [7] Bonvini, R. F., Hendiri, T., Camenzind, E. (2005) Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? *European Heart Journal Supplements*, Volume 7: 127-136
- [8] Breteler, M. M., Claus, J. J., Grobbee, D. E., Hofman, A. (1994) Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *The British Medical Journal*, Volume 308: 1604-1608
- [9] Byoung, W. C. (2006) Differentiation of Acute Myocardial Infarction from Chronic Myocardial Scar with MRI. *Korean Journal of Radiology*, Volume 7: 1-3
- [10] Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J. (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, Volume 7: 1139-1151
- [11] Cook, S. E., Marsiske, M., McCoy, K. J. M. (2009) The Use of the Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M) in the Detection of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, Volume 22: 103-109
- [12] Dantzer, R., O'Connor, J., Freund, G. G., Johnson, R. W., Kelley, K. W. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neurosciences*, Volume 9: 46-56
- [13] Dickstein, J. B., Moldofsky, H., Hay, J. B. (2000) Brain-blood permeability: TNF- α promotes escape of protein tracer from CSF to blood. *American Journal of Physiology*, Volume 279: 148-151
- [14] Dobos, N., De Vries, E. F. J., Kema, I. P., Patas, K., Prins, M., Nijholt, I. M., Dierckx, R. A., Korf, J., Den Boers, J. A., Luiten, P. G. M., Eisel, E. L. M. (2011) The Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in a Mouse Model of Neuroinflammation-Induced Depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, Volume 28: 905-915

- [15] Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers (2007) Cognition. *Medical Dictionary*, available at: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cognition>
- [16] Feghali, C. A., Wright, T. M. (1997) Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*, Volume 2: 12-26
- [17] Frangogiannis, N. G., Smith, C. W., Entman, M. L. (2001) The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, Volume 53: 31-47
- [18] Francis, K., Van Beek, J., Canova, C., Neal, J. W., Gasque, P. (2003) The blood-brain barrier. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, Volume 5: 23
- [19] Garcia-Dorado, D., Oliveras, J. (1993) Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovascular Research*, Volume 27: 1555-1563
- [20] Gharacholou, S. M., Reid, K. J., Arnold, S. V., Spertus, J., Rich, M. W., Pellika, P. A., Singh, M., Holsinger, T., Krumholz, H. M., Peterson, E. D., Alexander, K. P. (2011) Cognitive impairment and outcomes in older adult survivors of acute myocardial infarction: Findings from the Translational Research Investigating Underlying disparities in acute Myocardial infarction Patients' Health Status registry. *American Heart Journal*, Volume 162: 860-869
- [21] Grin'kina, N. M., Karnabi, E. E., Damania, D., Ilham, S., Muslimov, A., Wadgaonkar, R. (2012) Sphingosine Kinase 1 Deficiency Exacerbates LPS-Induced Neuroinflammation. *PLoS One*, Volume 7:5
- [22] Hawkins, H. K., Entman, M. L., Zhu, J. Y., Youker, K. A., Berens, K., Doré, M., Smith, C. W. (1996) Acute inflammatory reaction after myocardial ischemic injury and reperfusion. Development and use of a neutrophil-specific antibody. *American Journal of Pathology*. Volume 148:1957-1969.
- [23] Hosoi, T., Okuma, Y., Nomura, Y. (2000) Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis. *American Journal of Physiology*, Volume 279: 141-147
- [24] Kivipelto, M., Helkala, E. L., Hanninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A. (2001) Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a populationbased study. *Neurology*, Volume 56: 1683-1689
- [25] Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C. (2003) Essentials of the Proper Diagnoses of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Major Subtypes of Dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 78: 1290-1308
- [26] Lalwani, C. (2009) Acute myocardial infarction. *LivingHealthyClinic*, te vinden via: <http://www.livinghealthyworldwide.com/livinghealthy-clinical-reference-research/acute-myocardial-infarction/>
- [27] Lee, J. W., Lee, Y. K., Yuk, D. Y., Choi, D. Y., Ban, S. B., Oh, K. W., Hong, J. T. (2008) Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta -amyloid generation. *Journal of Neuroinflammation*, Volume 5: 37
- [28] Leonard, B. (2007) Inflammation, Depression and Dementia: Are they Connected? *Neurochemical Research*, Volume 32: 1749-1756
- [29] Leslie, A. M., Whiten, A. (1991) The theory of mind impairment in autism: Evidence for a modular mechanism of development? *Natural theories of mind: Evolution, development and simulation of everyday mindreading*, pp. 63-78

- [30] Levin, B. E., Llabre, M. M., Weiner, W. J. (1989) Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology*, Volume 39: 557
- [31] Li, J., Brown, L. F., Hibberd, M. G., Grossman, J. D., Morgan, J. P., Simons, M. (1996) VEGF, flk-1, and flt-1 expression in a rat myocardial infarction model of angiogenesis. *American Journal of Physiology*, Volume 270: 1803-1811
- [32] Lindsberg, P. J., Ohman, J., Lehto, T., Karjalainen-Lindsberg, M. L., Paetau, A., Wuorimaa, T., Carpén, O., Kaste, M., Meri, S. (1996) Complement activation in the central nervous system following blood-brain barrier damage in man. *Annals of Neurology*, Volume 40: 587-596
- [33] McGeer, E. G., McGeer, P. L. (2010). Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *Journal of Alzheimer's Disease*, Volume 19: 335-361
- [34] Montgomery, D.L. (1994) Astrocytes: form, functions, and roles in disease. *Veterinary Pathology*, Volume 2:145-67
- [35] Nishijima, T., Piriz, J., Dufloy, S., Fernandez, A. M., Gaitan, G., Gomez-Pinedo, U., Verdugo, J. M. G., Leroy, F., Soya, H., Nunéz, A., Torres-Aleman, I. (2010) Neuronal Activity Drives Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-like Growth Factor-I into the CNS. *Neuron*, Volume 67: 834-846
- [36] Shacter, E. Weitzman, S. A. (2002) Chronic Inflammation and Cancer. *Oncology*, Volume 16 (no. 2)
- [37] Silbert, B. S., Scott, D. A., Evered, L. A., Lewis, M. S., Maruff, P. T. (2007) Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia & Analgesia*, Volume 104:1023-1028
- [38] Silverthorn, D. U., Johnson, B. R., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C. (2010) Human Physiology. *Pearson International Edition*, 5th edition: 537-538, 785-786
- [39] Singh-Manoux, A., Marmot, M. (2005) High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 58: 1308-1315
- [40] Stewart, R. (2002) Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *The British Journal of Psychiatry* Volume 180: 152-156
- [41] Streit, W. J., Mrak, R. E., Griffin, W. S. T. (2004) Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *Journal of Neuroinflammation*, Volume 1:14
- [42] Terrando, N., Eriksson, L. I., Ryu, J. K., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., Jonsson Fagerlund, M., Charo, I. F., Akassoglou, K., Maze, M. (2011) Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of Neurology*, Volume 70: 986-995
- [43] Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M. (2012) Midlife Rheumatoid Arthritis Increases the Risk of Cognitive Impairment Two Decades Later: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's disease*
- [44] Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., Kritchevsky, S., Launer, L., Kuller, L., Rubin, S., Harris, T. (2003) Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, Volume 61: 76-80
- [45] Weis, S. M., Cheresh, D. A. (2005) Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*, Volume 437: 497-504

[46] Zheng, G. Z., Li, Z., Quan, J., Ruihan, Z., Davies, K., Powers, C., Van Bruggen, N., Chopp, M. (2000) VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *Journal of Clinical Investigation*, Volume 106:829-838