

Summary / Samenvatting

SUMMARY

Chapter 1, the general introduction, provides the rationale and aim of this thesis. Recently, hearing loss has been identified as a promising modifiable risk factor for cognitive decline and dementia. However, the mechanism underlying this association remains unknown. Several hypotheses have been proposed, amongst which are the common-cause hypothesis and the sensory-deprivation hypothesis. The common-cause hypothesis states that there is a third, common factor, both causing hearing loss and impoverished functional brain health. The sensory-deprivation hypothesis proposes that hearing loss has a direct, permanent negative effect on brain health. Therefore, it was the aim of this thesis to firstly, identify potential risk factors for both hearing function and brain health which may potentially be a third, common factor in the association between hearing loss and dementia. Established risk factors for dementia were selected to investigate as a potential common-cause. Secondly, I explored potential direct interrelations between hearing function and structural and functional brain health. Throughout this thesis, I have used data of the population-based Rotterdam Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Risk factors for hearing function

Due to the ageing population, the prevalence of hearing loss will increase substantially in the coming years. At present, there is no treatment to cure hearing loss. Therefore, more in-depth knowledge is needed on potential modifiable risk factors to slow down the progression of declining hearing function. In **Chapter 2**, the focus is on potential risk factors for hearing loss.

The inner ear is a heavily vascularized organ and as such prone to any change in cardiovascular health. Therefore, research has focused on cardiovascular risk factors in regard to hearing function. Interestingly, I found that higher body mass and higher fat mass were associated with higher levels of hearing loss (**Chapter 2.1**). Though, this association disappeared at follow-up. Yet, estimates may indicate a clinically relevant effect of obesity on hearing thresholds. In **Chapter 2.1** I did not find an association between overall dietary pattern and hearing loss, both at baseline and at follow-up. Even though a healthy diet is extremely important, such a diet will likely not support hearing function with ageing. Besides cardiovascular risk factors, I was also interested in a potential association between cardiovascular disease, an established risk factor for cognitive decline and dementia, and hearing loss. In **Chapter 2.2** I discovered that carotid atherosclerosis as reflected by higher intima media thickness and higher plaque burden, was associated with higher levels of hearing loss. Interestingly, this association was predominantly found for hearing loss in the right ear, not in the left ear. As such, interventions targeted

at treating and/or preventing cardiovascular disease may also benefit hearing function as an added bonus.

Risk factors for brain health

The ageing brain undergoes so-called 'normal, age-related changes' reflected in macro structural atrophy of the grey- and white matter, formation of white matter hyperintensities and white matter microstructural degeneration. At the moment, we are unable to prevent this normal age-related neurodegeneration. Though, we might be able to prevent accelerated neurodegeneration beyond these age-related changes by identifying modifiable risk factors for brain health. **Chapter 3** is dedicated to identifying potential risk factors for brain health in dementia-free participants.

In **Chapter 3.1** I report that a healthier overall dietary pattern is associated with larger brain volumes, driven by larger white matter volumes. Dietary pattern was not associated with markers of cerebral small vessel disease such as white matter hyperintensity volume and the presence of lacunes and microbleeds. In line with this, in **Chapter 3.2**, I identified that vitamin D deficiency was linked to smaller brain volumes, especially smaller white matter volume and a smaller hippocampus volume. Again, markers of cerebral small vessel disease were not affected by vitamin D status. Both studies point towards the importance of adhering to a healthy dietary pattern and maintaining a sufficient vitamin D level, which may either directly or indirectly support brain health. From previous studies it is known that obesity inflates the risk of dementia. However, studies have mostly taken BMI as the only measure of body composition, thereby disregarding potential differences between healthy- and unhealthy body mass. **Chapter 3.3** describes that a higher body mass index (BMI) and a higher fat mass index (FMI) were associated with diminished brain health at baseline. However, I could not find that body composition had a significant influence on brain changes over time. Although it is important to maintain a healthy body weight for several health outcomes, based on my results, it is questionable that body composition in itself is a modifiable risk factor for brain health.

The common-cause hypothesis

Concluding from the 2nd and 3rd chapter, it seems unlikely that body composition and dietary pattern individually are a common-cause in the association between hearing loss and dementia. Yet, we should keep in mind that these factors are probably highly intertwined with other lifestyle- and cardiovascular risk factors. All these factors together might have a detrimental effect on brain health and hearing function. Interestingly, it appeared that sufficient vitamin D status is protective for brain health and that cardiovascular disease was linked to elevated hearing thresholds. Moreover, we know from other research that vitamin D also has a protective effect on hearing levels and that cardiovascular disease is linked to smaller brain volumes. Therefore, these two factors

could very well be a common-cause. Adjusting for these factors and other lifestyle- and cardiovascular risk factors in future studies investigating a direct link between hearing loss, cognitive decline and dementia could be of interest to further disentangle the potential direct link between hearing function and risk of dementia.

Interrelations between hearing function and brain health

Most population-based studies have focused on the association between hearing loss, cognitive decline and dementia. However, it is also of great importance to determine whether hearing loss is related to brain health before dementia or cognitive impairment is present. As such, we might be able to identify promising windows of opportunity in the intervention of hearing loss and its potential beneficial effects on brain health. Therefore, the final chapter, **Chapter 4**, is dedicated to the potential direct link between hearing function and brain health.

In **Chapter 4.1** I explored the association between tinnitus and brain health. Interestingly, it appeared that having tinnitus was associated with larger brain tissue volumes, fully driven by larger white matter volumes. This association was independent of hearing function and age. Thus, tinnitus possibly has more of a neurodevelopmental origin than a neurodegenerative. All in all, it is questionable whether tinnitus, even though highly prevalent in the elderly, is involved in the association between hearing loss and dementia. In **Chapter 4.2**, I identified an association between hearing loss and differences in white- and grey matter microstructure. To be more specific, higher hearing thresholds were associated with lower microstructural organization of the temporal lobe, the limbic fibre tracts and the hippocampus. These results encompass promising new evidence pointing towards a direct link between hearing loss and neurodegeneration in dementia-free individuals. However, longitudinal data is warranted. **Chapter 4.3** is dedicated to the association between hearing loss and cognitive decline. At baseline, I found that hearing loss is associated with lower cognitive functioning across several cognitive domains. Longitudinally it was seen that hearing loss accelerated declining memory functioning over time. Though, this association attenuated when adjusting for the fact that older people decline faster on cognitive functioning over time as compared to their younger counterparts.

In **Chapter 5**, the general discussion, the main findings are discussed in light of current scientific knowledge. Methodological considerations, clinical implications of the findings, and directions for future research are also discussed in this chapter.

SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 1**, de algemene introductie, beschrijf ik de achtergrond van dit proefschrift en het doel van mijn onderzoek. In de afgelopen jaren is gebleken uit verschillende populatie studies dat gehoorverlies bij ouderen een mogelijke modificeerbare risico factor is voor cognitieve achteruitgang en dementie. Echter is nog onbekend wat het mechanisme achter dit verband is. In de literatuur zijn er verschillende hypothesen geopperd. Twee daarvan zijn de *'gemeenschappelijke oorzaak hypothese'* en de *'sensorische-deprivatie hypothese'*. De eerste schetst dat er een derde, gemeenschappelijke factor is die zowel gehoorverlies als veranderingen in het brein veroorzaakt. De tweede omschrijft dat gehoorverlies een direct, permanent negatief effect heeft op de gezondheid van het brein. Zodoende was het doel van dit proefschrift tweeledig. Ten eerste, wilde ik potentiële risico factoren voor gehoorfunctie en breingezondheid identificeren die eventueel een derde factor zijn in de relatie tussen gehoorverlies en dementie. De onderzochte risicofactoren in dit proefschrift zijn gebaseerd op bekende risicofactoren voor dementie. Ten tweede was ik geïnteresseerd in de directe relatie tussen gehoorfunctie en structurele en functionele brein gezondheid. In dit proefschrift heb ik data van twee populatie studies gebruikt, namelijk de Rotterdam Studie en de Atherosclerosis Risk in Communities Studie.

Risico factoren voor gehoorverlies

Met de toenemende vergrijzing zal de prevalentie van gehoorverlies substantieel toenemen. Heden ten dage is er geen behandeling die bestaand gehoorverlies kan genezen. Daarom is het van belang om meer kennis te vergaren van potentiële modificeerbare risicofactoren die de progressie van gehoorverlies wellicht kunnen vertragen. In **Hoofdstuk 2** heb ik me gericht op mogelijke risicofactoren voor gehoorverlies.

Het binnenoor is een sterk gevasculariseerd weefsel en is daarom erg gevoelig voor (kleine) veranderingen in cardiovasculaire gezondheid. In een cross-sectionele studie heb ik aangetoond dat een hoger BMI (body mass index) en een hoger FMI (fat-mass index) geassocieerd was met meer gehoorverlies (**Hoofdstuk 2.1**). Echter verdween deze relatie bij de tweede meting. In andere woorden, een hoger BMI en FMI resulteerde niet in een versnelde achteruitgang van de gehoorfunctie over tijd. Echter, ondanks dat er geen statistisch significante associatie was, was er wel voldoende grond om aan te nemen dat er een klinisch relevante associatie is tussen obesitas en een afnemende gehoorfunctie. In hetzelfde hoofdstuk kon ik geen significante en/of relevante relatie aantonen tussen dieet patroon en verhoogde gehoordrempels, zowel op het eerste meetmoment als over tijd. Ondanks dat het erg belangrijk is om gezond te eten, zal het waarschijnlijk geen substantieel effect hebben op het voorkomen van snellere achteruitgang van de gehoorfunctie. Behalve levensstijl- en cardiovasculaire risicofactoren,

was ik ook geïnteresseerd in cardiovasculaire ziekte, een bekende risicofactor voor cognitieve achteruitgang en dementie. In **Hoofdstuk 2.2** vond ik dat slagaderverkalking in de halsslagaders gelinkt is aan hogere gehoordrempels, specifiek in het rechteroor. Zodoende is het goed mogelijk dat interventies die specifiek gericht zijn op het voorkomen van slagaderverkalking, ook indirect een positieve werking hebben op het gehoor.

Risicofactoren voor breingezondheid

Het verouderende brein ondergaat zogenaamde normale, leeftijd gerelateerde veranderingen, gekenmerkt door macro structurele atrofie van de grijze- en witte hersenstof, vorming van witte stof laesies en micro structurele achteruitgang van de witte en grijze hersenstof. Ondanks dat het onwaarschijnlijk is dat we deze normale neurodegeneratie helemaal tegen kunnen gaan, is het van groot belang om versnelde neurodegeneratie zoveel als mogelijk te voorkomen. Dit kunnen we doen door risicofactoren te identificeren die de gezondheid van het brein beïnvloeden voordat er sprake is van dementie.

Hoofdstuk 3 is toegewijd aan het identificeren van mogelijke modificeerbare risicofactoren voor brein gezondheid in deelnemers vrij van dementie.

Door eerdere studies is aangetoond dat ongezonde voeding gelinkt is aan versnelde cognitieve achteruitgang en een verhoogd risico op dementie. In **Hoofdstuk 3.1** rapporteer ik dat een gezonder voedingspatroon geassocieerd is met grotere brein volumes, specifiek met grotere witte stof volumes. De kwaliteit van het voedingspatroon van deelnemers in de Rotterdam Studie was echter niet geassocieerd met indicatoren van cerebrale vaatziekte zoals de hoeveelheid witte stof laesies en de aanwezigheid van lacunes en microbloedingen. In **Hoofdstuk 3.2** vond ik dat vitamine D deficiëntie gerelateerd was aan kleinere brein volumes, ook weer voornamelijk te zien in kleinere witte stof volumes. Daarnaast lieten mijn resultaten zien dat vitamine D deficiëntie geassocieerd was met lagere hippocampus volumes, een belangrijk gebied in de hersenen voor geheugen. Ook hier zag ik dat vitamine D status geen invloed had op indicatoren van cerebrale vaatziekte. Beide studies onderstrepen het belang van gezonde voeding en het behouden van een optimale vitamine D status, wat dan wel direct dan wel indirect de gezondheid van het brein bevordert. Eerdere studies hebben laten zien dat overgewicht en obesitas een negatieve invloed heeft op het risico van dementie. Echter hebben deze studies voornamelijk BMI genomen als maat voor overgewicht en het is belangrijk om er rekening mee te houden dat BMI niet differentieert tussen gezonde en ongezonde lichaamsmassa. **Hoofdstuk 3.3** omschrijft dat een hoger BMI en een hoger FMI geassocieerd is met verminderde gezondheid van het brein. Echter hebben mijn resultaten niet kunnen aantonen dat lichaamssamenstelling de gezondheid van het brein ook over tijd beïnvloedt. Ondanks dat het zeer belangrijk is om overgewicht te voorkomen omwille van verschillende gezondheid risico's, zien we dit effect op basis van bovenstaande resultaten niet voor de gezondheid van het brein.

De gemeenschappelijke oorzaak hypothese

Wanneer we de resultaten in hoofdstuk 2 en 3 bij elkaar in overweging nemen, kunnen we concluderen dat het onwaarschijnlijk is dat lichaamssamenstelling en voedingspatroon op zichzelf een gemeenschappelijke oorzaak zijn van zowel gehoorverlies als cognitieve achteruitgang en dementie. Echter is het goed om ons te realiseren dat deze twee factoren zeer waarschijnlijk sterk samenhangen met andere levensstijl- en cardiovasculaire risicofactoren. Ondanks dat we dus geen directe relatie zien tussen voedingspatroon en lichaamssamenstelling op het brein en het gehoor, is het wel aannemelijk dat verschillende levensstijl- en cardiovasculaire factoren samen van invloed zijn op de gezondheid van het brein en het gehoor. Een interessante bevinding was dat vitamine D status wellicht een beschermende werking heeft op de gezondheid van het brein en dat cardiovasculaire ziekte gerelateerd was aan verhoogde gehoordrempels. Bovendien weten we van andere studies dat toereikende vitamine D gehaltes een beschermend effect heeft op gehoorverlies en dat cardiovasculaire ziekte gerelateerd is aan kleinere brein volumes. Zodoende zouden deze twee factoren zeer goed een derde factor kunnen zijn in de relatie tussen gehoorverlies en dementie. Corrigeren voor deze factoren en voor andere levensstijl- en cardiovasculaire factoren in toekomstige studies kunnen ons dichterbij een antwoord brengen hoe gehoorverlies, cognitieve achteruitgang en dementie exact aan elkaar gerelateerd zijn.

Onderlinge relaties tussen gehoorfunctie en brein gezondheid

Overwegend veel populatie-studies hebben zich geconcentreerd op de directe relatie tussen gehoorverlies, cognitieve achteruitgang en dementie. Echter is het van essentieel belang om te onderzoeken of gehoorverlies gerelateerd is aan structurele en functionele gezondheid van het brein voordat er sprake is van dementie. Zodoende zouden we mogelijk veelbelovende preklinische stadia kunnen ontdekken waar behandeling van gehoorverlies positieve effecten heeft op de gezondheid van het brein en mogelijk het risico op dementie verlaagd. In **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift bespreek ik de resultaten die ik heb gevonden op het gebied van een mogelijk directe link tussen gehoorfunctie en de gezondheid van het brein in ouderen vrij van dementie.

Hoofdstuk 4.1 rapporteert resultaten van een studie waarin ik de relatie tussen tinnitus en breingezondheid heb onderzocht. Hier bleek dat het hebben van tinnitus geassocieerd was met grotere brein volumes, specifiek met grotere witte stof volumes. Deze relatie was onafhankelijk van gehoorfunctie en leeftijd. Zodoende is het aannemelijk dat tinnitus meer te maken heeft met de ontwikkeling van het brein in plaats van met de veroudering van het brein. Zodoende is het de vraag of tinnitus, ondanks dat het veel voorkomt bij ouderen, betrokken is in de relatie tussen gehoorverlies en dementie. In **Hoofdstuk 4.2** heb ik een directe relatie aangetoond tussen mate van gehoorverlies en verschillen in micro structurele integriteit van het brein. Anders gezegd, het bleek dat

verhoogde gehoordrempels geassocieerd zijn met verminderde microstructuur van de temporale kwab, de limbische witte stof banen en de hippocampus. Dit zijn veelbelovende resultaten en ondersteunen de hypothese dat er wellicht een directe link is tussen gehoorverlies en breinveranderingen. Echter is het van groot belang om deze resultaten te repliceren in longitudinaal onderzoek. **Hoofdstuk 4.3** is toegewijd aan de relatie tussen gehoorverlies en cognitieve achteruitgang. Op het eerste meetmoment zag ik dat gehoorverlies gerelateerd was aan slechtere cognitieve functie in verschillende domeinen zoals globale cognitie, geheugen en executief functioneren. Longitudinaal rapporteerde ik dat meer gehoorverlies geassocieerd was met versnelde achteruitgang van de geheugen functie. Echter verdween deze associatie wanneer ik rekening hield met het feit dat oudere mensen over tijd sneller achteruitgaan in cognitieve functies in vergelijking met jongere mensen.

Tot slot bediscussieer ik in **Hoofdstuk 5** de belangrijkste bevindingen, methodologische overwegingen, de klinische implicaties van mijn onderzoek en presenteer ik een aantal suggesties voor toekomstig onderzoek.

REFERENCES

1. Heem JdD. Stilleven met boeken en een viool. the Hague, the Netherlands: Mauritshuis, 1628.