

ONDERZOEK

Slechter cognitief presteren bij ouderen met kleine cerebrale bloedingen*

Anouk G.W. van Norden, Heleen A.C. van den Berg, Karlijn F. de Laat, Rob A.R. Gons, Roy P.C. Kessels, Ewoud J. van Dijk en Frank-Erik de Leeuw

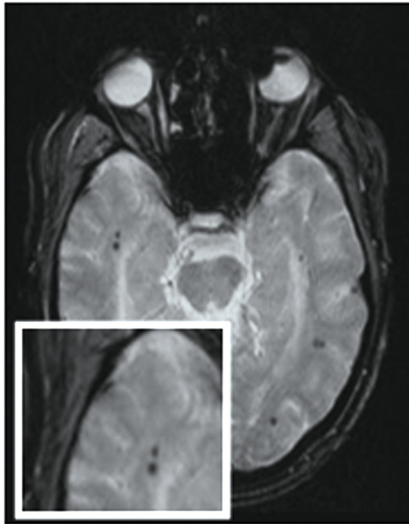
Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5364

- DOEL** Cerebrale microbloedingen, behorend tot het spectrum van aandoeningen van de kleine hersenvaten ('cerebral small vessel disease' (CSVD)), zijn mogelijk gerelateerd aan cognitief disfunctioneren. Het doel van dit onderzoek is de relatie te onderzoeken tussen cerebrale microbloedingen en het cognitief functioneren, onafhankelijk van wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten.
- OPZET** Prospectief cohortonderzoek.
- METHODE** Bij 500 niet-demente ouderen met bekende CSVD werden de aanwezigheid, het aantal en de locatie van microbloedingen beoordeeld op T₂*-gewogen gradiënt-echo-MRI-opnames. We bepaalden het cognitief functioneren met verschillende testen. In de statistische analyses corrigeerden we voor verschillen in leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, depressieve symptomen, totaal hersenvolume, volume van de wittestofafwijkingen, en aantal lacunaire en territoriale herseninfarcten.
- RESULTATEN** De gemiddelde leeftijd was 65,6 jaar (SD: 8,8) en 57% van de patiënten was man. 52 patiënten (10,4%) hadden microbloedingen. Patiënten met microbloedingen waren significant ouder, hadden een groter volume wittestofafwijkingen en meer lacunaire infarcten (alle p < 0,001). De aanwezigheid en het aantal microbloedingen waren gerelateerd aan een slechtere globale cognitieve functie, tragere psychomotorische snelheid en verminderde aandacht. Microbloedingen in de frontale, temporale en diepe hersengebieden hadden het sterkste verband met cognitief disfunctioneren.
- CONCLUSIE** De aanwezigheid van frontaal, temporaal en diep gelegen microbloedingen is gerelateerd aan slechter cognitief functioneren bij niet-demente ouderen, onafhankelijk van andere CSVD-gerelateerde afwijkingen. De beoordeling van microbloedingen moet worden meegenomen in de evaluatie van vasculaire cognitieve disfunctie.

**Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in Stroke (2011;42:3382-6) met als titel 'Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) study'. Afgedrukt met toestemming.*

UMC St Radboud, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen.
Centre for Neuroscience: dr. A.G.W. van Norden, neuroloog; drs. H.A.C. van den Berg, medisch student; dr. K.F. de Laat; neuroloog (tevens: HagaZiekenhuis, afd. Neurologie, Den Haag); drs. R.A.R. Gons, neuroloog (tevens: Catharina Ziekenhuis, afd. Neurologie, Eindhoven); dr. E.J. van Dijk en dr. F.E. de Leeuw, neurologen en klinisch epidemiologen.
Centre for Cognitive Neuroimaging: prof.dr. R.P.C. Kessels, klinisch psycholoog (tevens: UMC St Radboud, Donders Centre for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Cognition, en afd. Medische Psychologie en Geriatrie).
Contactpersoon: dr. F.E. de Leeuw (h.deleeuw@neuro.umcn.nl).

'Cerebral small vessel disease' (CSVD) is een aandoening van de kleine hersenvaten. Hieronder vallen van oudsher de wittestofafwijkingen en de lacunaire (klein en diep gelegen) infarcten. Bij meer dan 90% van de mensen ouder dan 60 jaar zijn deze afwijkingen zichtbaar op een MRI-scan van de hersenen. CSVD is een belangrijke oorzaak van verminderd cognitief functioneren bij ouderen; bij een enkeling kan het zelfs leiden tot dementie.^{1,2} Recent onderzoek laat zien dat cerebrale microbloedingen ook een uiting zijn van CSVD, maar op een CT-scan of een T₂-gewogen MRI-opname zijn deze microbloedingen niet te zien. Dit kan wel met een speciale T₂*-gewogen gradiënt-echo-MRI-sequentie, waarmee de microbloedingen zichtbaar worden als kleine, homogene, ronde gebieden met een lage signaalintensiteit (figuur). In populatiestudies ligt de prevalentie van microbloedingen tussen 11 en 24%.^{3,4} Bij histopathologisch onderzoek blijken deze afwijkingen te berusten op perivasculaire collecties van hemosiderinedeposities.⁵ Eerder onderzoek laat zien dat de locatie van de microbloedingen een weerspiegeling zou kunnen zijn van de onderliggende etiologie. Zo worden microbloedingen die lobair gelegen zijn (oppervlakkig verspreid in de hersenkwabben) toege-



FIGUUR Speciale T_2^* -gewogen gradiënt-echo-MRI-opname van cerebrum van een patiënt. In de inzet zijn 2 cerebrale microbloedingen te zien als focale, kleine, homogene, ronde gebieden met zeer lage signaalintensiteit.

schreven aan cerebrale amyloïdangiopathie, terwijl ‘diepe’ (in de basale ganglia en thalamus) en infratentoriële (onder de grote hersenen) microbloedingen mogelijk een uiting zijn van hypertensieve microangiopathie.^{4,6,7}

Microbloedingen werden lange tijd als asymptomatisch beschouwd, maar mogelijk beïnvloeden ze toch de cognitieve functies.⁸⁻¹⁰ In de meeste studies werd echter niet gekeken naar de locatie van de microbloedingen en werd er geen rekening gehouden met de aanwezigheid van wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten, die vrijwel altijd samen met microbloedingen voorkomen.¹¹ Daarom onderzochten wij bij zelfstandige ouderen met CSVD de relatie tussen de aanwezigheid, het aantal en de locatie van microbloedingen en het cognitief functioneren, onafhankelijk van wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten.

PATIËNTEN EN METHODE

STUDIEPOPULATIE

De ‘Radboud University Nijmegen diffusion tensor and magnetic resonance imaging cohort’(RUN DMC)-studie is een prospectief cohortonderzoek naar de risicofactoren en klinische gevolgen van veranderingen in de hersenen die optreden bij ouderen met CSVD.¹² CSVD wordt klinisch gekenmerkt door acute aandoeningen, zoals TIA's of lacunaire infarcten, en subacute symptomen, zoals cognitieve en motorische stoornissen en

depressieve symptomen.¹³ De klinische symptomen ontstaan vaak sluipend en kunnen zeer gering en heterogeen zijn. De internationale consensus is daarom om de selectie van patiënten met CSVD voor klinische studies in eerste instantie te baseren op de aanwezigheid van lacunaire infarcten en wittestofafwijkingen op beeldvormend onderzoek; in tweede instantie wordt gekeken of de symptomen van CSVD aanwezig zijn.¹⁴

In 2006 selecteerden we voor mogelijke deelname aan het onderzoek opeenvolgende patiënten, die in de periode oktober 2002-november 2006 de afdeling Neurologie van het UMC St Radboud in Nijmegen bezochten. Hierbij hanteerden we de volgende inclusiecriteria: (a) leeftijd 50-85 jaar en (b) kenmerken van CSVD op beeldvormend onderzoek (wittestofafwijkingen en/of lacunaire infarcten). Vervolgens brachten we de aanwezigheid van acute en subacute symptomen van CSVD, zoals hierboven vermeld, in kaart met behulp van gestandaardiseerde, gestructureerde vragenlijsten. De belangrijkste exclusiecriteria waren: (a) dementie;¹⁵ (b) een al dan niet psychiatrische stoornis die zou kunnen interfereren met de cognitieve testen; (c) andere aandoeningen die gepaard gaan met wittestofafwijkingen; en (d) contra-indicaties voor een MRI-scan of claustrofobie.¹² Alle deelnemers gaven informed consent. De medisch-ethische toetsingscommissie van de regio Arnhem-Nijmegen keurde de studie goed.

MRI-PROTOCOL EN -ANALYSE

Bij alle patiënten gebruikten we een 1,5-Tesla MRI-scanner volgens een vast protocol.¹² We segmenteerden de wittestofafwijkingen handmatig op de ‘fluid attenuated inversion recovery’(FLAIR)-opname en berekenden het totale volume.¹² Het aantal lacunaire infarcten en territoriale infarcten (infarcten in een stroomgebied van 1 van de grote hersenarteriën) werd geregistreerd.¹⁶ We berekenden ook het totale hersenvolume en het intracraniale volume.¹⁷ Om te corrigeren voor de grootte van het hoofd werd het totale hersenvolume uitgedrukt als percentage van het totale intracraniale volume. Microbloedingen werden gedefinieerd als focale, kleine, homogene, ronde gebieden van < 10 mm met een zeer lage signaalintensiteit op T_2^* -gewogen opnames (zie de figuur).^{4,8,17} De microbloedingen werden onderverdeeld in lobaire en diepe of infratentoriële microbloedingen. Voor een willekeurige groep van 10% van de deelnemers berekenden we de intra- en interbeoordelaarsvariatie. Voor het totaal aantal microbloedingen waren deze respectievelijk 0,79 en 0,99 en voor de individuele locaties van de microbloedingen respectievelijk 0,94 en 1,00.

COGNITIEF FUNCTIONEREN

Het cognitief functioneren werd uitgebreid onderzocht met testen voor 7 cognitieve domeinen; deze testen zijn elders beschreven.¹² We maten de globale cognitieve functie met de 'Mini-mental state examination' (MMSE) en de 'Cognitive index'. De laatste is een samengestelde score van meerdere geheugen-, aandacht- en snelheidstaken. We onderzochten het verbale episodisch geheugen met een verkorte afname van de 15-woordentest en het visuospatiële episodisch geheugen met de 'Rey complex figure test', die de onmiddellijke en uitgestelde reproductie meet. De psychomotorische snelheid werd gemeten met testen op verschillende snelheidstaken: de 'Paper-pencil memory test', de verkorte 'Stroop kleurwoord-test' (kaart I en II) en de 'Symbol-digit substitution test'.¹⁷ Om interferentiegevoeligheid te meten gebruikten we kaart III van de verkorte 'Stroop kleurwoord-test'. We onderzochten de woordvloeiendheid door patiënten binnen 1 minuut zo veel mogelijk dieren en zo veel mogelijk beroepen te laten noemen, en bepaalden het gemiddelde van beide taken. Voor het onderzoeken van de aandacht gebruikten we de 'Verbal series attention test'. Deze test bestaat uit verschillende taken waarbij patiënten bijvoorbeeld zo snel en zo goed mogelijk het alfabet, de dagen van de week en de maanden van het jaar moeten opzeggen, ook van achteren naar voren. Om alle testen met elkaar te kunnen verge-

lijken werden gestandaardiseerde z-scores berekend. De testcores van bovenstaande cognitieve-functiedomeinen zijn allemaal gemiddelden van de verschillende z-scores.^{1,17}

OVERIGE METINGEN

Als mogelijke confounders beschouwden we de leeftijd, het geslacht, het opleidingsniveau, de aanwezigheid van depressieve symptomen, het volume van de witte stofafwijkingen, het aantal lacunaire en territoriale infarcten en het gecorrigeerde totale hersenvolume. Depressieve symptomen werden als 'aanwezig' gescoord als een patiënt een score had van ≥ 16 op de 'Center for epidemiologic studies depression scale' (CES-D) of op dat moment antidepressiva gebruikte.¹⁸ We beoordeelden vasculaire risicofactoren middels gestandaardiseerde vragenlijsten en metingen.¹⁷

STATISTISCHE ANALYSE

De patiëntkenmerken werden weergegeven als het gemiddelde met standaarddeviatie en voor niet-normaal verdeelde variabelen als de mediaan met interkwartiele uitersten. We vergeleken de kenmerken van patiënten met en zonder microbloedingen met een covariantieanalyse voor herhaalde metingen (ANCOVA), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De relatie tussen microbloedingen en cognitief functioneren werd geanalyseerd

TABEL 1 Kenmerken van 500 patiënten van 50-85 jaar met tekenen van 'cerebral small vessel disease' op beeldvormend onderzoek

kenmerken	wel microbloedingen (n = 52)	geen microbloedingen (n = 448)	p-waarde*
♂; n (%)	32 (61,5)	252 (56,2)	0,47
leeftijd in jr; gemiddelde (SD)	69,8 (8,0)	65,1 (8,7)	< 0,001
MMSE-score; gemiddelde (SD)	28,0 (1,7)	28,1 (1,6)	0,63
opleidingsniveau, alleen basisonderwijs; n (%)	4 (7,7)	45 (10,0)	0,18
depressieve symptomen; n (%)	19 (36,5)	149 (33,3)	0,64
hypertensie; n (%)	43 (82,7)	324 (72,3)	0,57
diabetes mellitus; n (%)	7 (13,5)	67 (15,0)	0,50
hypercholesterolemie; n (%)	26 (50,0)	210 (46,9)	0,98
roken, heden; n (%)	6 (11,5)	69 (15,4)	0,76
roken, verleden; n (%)	33 (63,5)	244 (54,5)	0,67
MRI-onderzoek			
totaal hersenvolume in ml; gemiddelde (SD)	1108,0 (127,9)	1092,0 (120,1)	0,25
intracranieel volume ml; gemiddelde (SD)	1709,2 (178,9)	1672,8 (153,3)	0,09
volume witte stofafwijkingen in ml; mediaan (interkwartiele uitersten)	25,2 (12,1-45,5)	6,4 (3,3-15,1)	< 0,001
lacunaire infarcten; n (%)	38 (73,1)	133 (29,7)	< 0,001
territoriale infarcten; n (%)	6 (11,5)	53 (11,8)	0,52

MMSE = 'Mini-mental state examination'

* P-waarde berekend met covariantieanalyse voor herhaalde metingen (ANCOVA), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Significante p-waarden zijn weergegeven in rood.

met meerdere lineaire regressie, waarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, depressieve symptomen, volume wittestofafwijkingen, aantal lacunaire en territoriale infarcten, en gecorrigeerd totaal hersenvolume. We analyseerden de relatie tussen de locatie van de microbloedingen en het cognitief functioneren eveneens met een meerdere lineaire-regressie-model. In een 2e analyse werd ook gecorrigeerd voor de aanwezigheid van microbloedingen op alle andere locaties. Hier werd een Bonferroni-correctie voor meerdere toetsen toegepast. Daarnaast analyseerden we de relatie tussen de locatie van de microbloedingen en het cognitief functioneren door patiënten in te delen in 4 groepen: 'geen microbloedingen', 'uitsluitend lobaire microbloedingen', 'diepe of infratentoriële microbloedingen' en 'gemengd'.

RESULTATEN

De uiteindelijke studiepopulatie bestond uit 500 patiënten; 3 werden geëxcludeerd in verband met artefacten op de MRI-scan. De gemiddelde leeftijd was 65,6 jaar (SD: 8,8) en 57% was man. 52 patiënten (10,4%) hadden 1 of meer microbloedingen: 25 hadden 1 microbloeding, 11 hadden 2 microbloedingen, 8 hadden 3-5 microbloedingen en nog eens 8 hadden > 5 microbloedingen. 31 van de 52 patiënten hadden uitsluitend lobaire microbloedingen

en 7 hadden geïsoleerde diepe of infratentoriële microbloedingen. Patiënten met microbloedingen waren significant ouder ($p < 0,001$), hadden een groter volume wittestofafwijkingen ($p < 0,001$) en een significant groter percentage patiënten met microbloedingen had lacunaire infarcten vergeleken met patiënten zonder microbloedingen ($p < 0,001$) (tabel 1).

De aanwezigheid van microbloedingen was negatief gerelateerd aan de cognitieve index (β : -0,10; $p < 0,01$), de psychomotorische snelheid (β : -0,10; $p < 0,05$) en de aandacht (β : -0,10; $p < 0,05$). Een groter aantal microbloedingen was gerelateerd aan een vermindering van het cognitief functioneren gemeten met de Cognitive index (β : -0,20; $p < 0,01$), van het verbale episodische geheugen (β : -0,17; $p < 0,05$), van de psychomotorische snelheid (β : -0,19; $p < 0,01$) en van de aandacht (β : -0,25; $p < 0,01$), onafhankelijk van de eerder genoemde confounders (tabel 2).

Er was een duidelijk verband tussen het cognitief functioneren en microbloedingen in de frontale en temporale regio's (kijk op www.ntvg.nl voor tabel 3, zoeken op A4813). Dit gold voor de Cognitive index (respectievelijk β : -0,18 en -0,14; beide $p < 0,05$), het verbale episodische geheugen (respectievelijk β : -0,14 en -0,14; beide $p < 0,05$), het visuospatieel episodische geheugen (respectievelijk β : -0,26 en -0,19; beide $p < 0,05$) en de aandacht (respectievelijk β : -0,30 en -0,22; beide $p < 0,05$). Diepe microbloedingen waren gerelateerd aan een verslechtering van de globale cognitieve functie (β : -0,14; $p < 0,05$), de psychomotorische snelheid (β : -0,13; $p < 0,05$) en de aandacht (β : -0,28; $p < 0,05$) (zie tabel 3). Een aanvullende correctie voor microbloedingen op andere locaties veranderde de sterkte van deze relaties niet.

Patiënten met uitsluitend diepe microbloedingen en met gemengde microbloedingen presteerden slechter dan patiënten zonder microbloedingen wat betreft de globale cognitieve functie ($p = 0,013$), de psychomotorische snelheid ($p = 0,002$) en de aandacht ($p = 0,001$).

BESCHOUWING

Cerebrale microbloedingen zijn alleen zichtbaar op een scan met een speciale MRI-sequentie. De aanwezigheid en het aantal microbloedingen waren gerelateerd aan verminderd cognitief functioneren, onafhankelijk van de aanwezigheid van wittestofafwijkingen of lacunaire infarcten. Dit gold met name voor microbloedingen in de frontale en temporale kwabben maar ook voor de uitsluitend diep gelegen microbloedingen. Deze relatie tussen microbloedingen en cognitief functioneren is eerder aangetoond in andere cohorten, zoals populatiecohorten en patiënten van een geheugenpolikliniek of neurovasculaire kliniek.¹¹

TABEL 2 Relatie tussen aanwezigheid van en aantal microbloedingen, en cognitief functioneren*

cognitieve testen	aanwezigheid microbloedingen; β	aantal microbloedingen; β
MMSE	-0,03	-0,05
cognitieve index	-0,10†	-0,20†
verbaal episodisch geheugen	-0,08	-0,17‡
visuospatieel episodisch geheugen	-0,07	-0,12
psychomotorische snelheid	-0,10‡	-0,19†
woordvloeiendheid	-0,01	-0,13
interferentiegevoeligheid	-0,06	-0,09
aandacht	-0,10‡	-0,25†

MMSE = 'Mini-mental state examination'

* Gestandaardiseerde β -waarden van meerdere lineaire-regressieanalyse, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, opleiding, depressieve symptomen, volume wittestofafwijkingen, aantal lacunaire en territoriale infarcten, en gecorrigeerd totaal hersenvolume. Een gestandaardiseerde β -waarde geeft de verandering weer van de afhankelijke variabele (de cognitieve test) bij een toename van 1 eenheid van de onafhankelijke variabele (aanwezigheid of aantal microbloedingen). Bijvoorbeeld β : 0,2 voor de cognitieve index betekent dat voor iedere microbloeding presteren de patiënten 0,2 SD slechter.

† $P < 0,01$; in rood weergegeven.

‡ $P < 0,05$; in rood weergegeven.

Sterke punten Een sterke punt van ons onderzoek is dat voor de eerste keer het effect van microbloedingen op cognitief functioneren is onderzocht per hersengebied. Ook bestudeerden we dit verband met uitsluiting van de andere afwijkingen van ‘cerebral small vessel disease’. Bovendien corrigeerden we voor andere factoren die mogelijk een verklarende rol kunnen spelen als de leeftijd, het geslacht, het opleidingsniveau, de aanwezigheid van depressieve symptomen en het totale hersenvolume. We corrigeerden bewust niet voor vasculaire risicofactoren als hypertensie, omdat gedacht wordt dat deze een factor zijn in de causale relatie tussen microbloedingen en cognitief functioneren. Andere sterke punten zijn de grootte van de onderzoekspopulatie, het gebruik van het grote aantal cognitieve testen die meerdere cognitieve domeinen omvatten, het feit dat alle patiënten in hetzelfde centrum werden getest en onderzocht door dezelfde 2 onderzoekers, het gebruik van dezelfde MRI-scanner bij alle patiënten, en de hoge respons van voor de studie geschikte patiënten.

Causaliteit Omdat dit een cross-sectioneel onderzoek is, konden we geen causaliteit aantonen. De MRI-technieken voor de detectie van de microbloedingen zijn inmiddels verbeterd. Met onze oudere MRI-scan kan het aantal microbloedingen in onze populatie onderschat zijn, wat mogelijk wel invloed heeft op de effectgrootte maar waarschijnlijk niet op het verband zelf. In een recente studie werd geen sterker verband gevonden tussen cognitief functioneren en microbloedingen, gedetecteerd met de nieuwere ‘susceptibility weighted imaging’(SWI)-

techniek in vergelijking met de T_2^* -gewogen opnames.¹⁹ Het blijft voornamelijk onduidelijk hoe microbloedingen leiden tot cognitief disfunctioneren. De gevonden relatie tussen microbloedingen en cognitief functioneren was onafhankelijk van de aanwezigheid van wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten; daarnaast lijkt de locatie in de hersenen van de microbloedingen van belang. Daarom denken wij dat microbloedingen een direct effect hebben op het cognitief functioneren en niet uitsluitend het gevolg zijn van andere vormen van CSVD. Uit eerdere onderzoeken blijkt dat microbloedingen regelmatig gepaard gaan met hyperplasie van de neuroanglia (gliose), necrose of infarcering.^{5,20} Wellicht resulteert deze schade in een onderbreking van de wittestofbanen en vervolgens in schade van de neuronale netwerken die relevant zijn voor het cognitief functioneren. Dit komt bovenop het effect van de eveneens aanwezige wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten. Follow-uponderzoek is nodig om aan te tonen of de aanwezigheid van microbloedingen ten tijde van de inclusie of de toename van microbloedingen in de tijd toekomstige cognitieve achteruitgang en dementie voorspelt. Daarnaast zal dan mogelijk duidelijk worden of de hersenlocatie van de microbloedingen een rol speelt in deze relatie.

Op basis van eerdere onderzoeken is de hypothese dat de locatie van microbloedingen een weerspiegeling is van de onderliggende etiologie. Wij zagen met name een verband tussen frontaal en temporaal gelegen microbloedingen en verminderd cognitief functioneren. Aangezien de temporale kwab vaak is aangedaan bij cerebrale amy-

TABEL 3 Relatie tussen locatie van microbloedingen en cognitief functioneren*

locatie microbloeding	patiënten; n	globale cognitieve functie		geheugen		executieve functie			
		MMSE; β	cognitieve index; β	verbaal geheugen; β	visuospatieel geheugen; β	psychomotorische snelheid; β	woordvloeiendheid; β	interferentiegevoeligheid; β	aandacht; β
lobair	45	-0,06	-0,17	-0,16	-0,17	-0,16	-0,13	-0,09	-0,24
frontaal	23	-0,04	-0,18	-0,14	-0,26	-0,18	-0,12	-0,06	-0,30
pariëtaal	20	-0,02	-0,13	-0,10	-0,10	-0,12	-0,04	-0,05	-0,08
occipitaal	13	-0,05	-0,13	-0,12	-0,08	-0,10	-0,13	-0,04	-0,03
temporaal	16	-0,09	-0,14	-0,14	-0,19	-0,11	-0,14	-0,13	-0,22
diep	13	-0,08	-0,14	-0,11	-0,06	-0,13	-0,10	-0,04	-0,28
basale ganglia	8	-0,02	-0,08	-0,06	-0,04	-0,06	-0,06	-0,02	-0,35
thalamus	8	-0,06	-0,08	-0,08	-0,05	-0,05	-0,02	-0,01	-0,11
infratentorieel	2	-0,05	-0,08	-0,08	-0,03	-0,06	-0,05	-0,03	-0,06

MMSE = ‘Mini-mental state examination’

* Gestandaardiseerde β -waarden van multiële lineaire-regressieanalyse, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, opleiding, depressieve symptomen, volume wittestofafwijkingen, aantal lacunaire en territoriale infarcten, en gecorrigeerd totaal hersenvolume. Een Bonferroni-correctie voor multiële toetsen werd toegepast. Voor een uitleg van gestandaardiseerde β -waarde zie ondertekening van tabel 2. P-waarden < 0,05 zijn weergegeven in rood.

LEERPUNTEN

- **'Cerebral small vessel disease', een aandoening van de kleine hersenvaten, wordt gekenmerkt door lacunaire infarcten en witte-stofafwijkingen; deze kunnen leiden tot progressieve cognitieve en motorische stoornissen en uiteindelijk dementie.**
- **Cerebrale microbloedingen zijn ook een vorm van 'cerebral small vessel disease', maar werden lange tijd als asymptomatisch beschouwd.**
- **De aanwezigheid en het aantal cerebrale microbloedingen zijn gerelateerd aan cognitief disfunctioneren bij niet-demente ouderen, onafhankelijk van witte-stofafwijkingen en lacunaire infarcten.**
- **Met name microbloedingen in de frontale en temporale kwabben en in de basale ganglia en thalamus houden verband met verminderd cognitief functioneren.**

loïdangiopathie, zou dit kunnen duiden op een onderliggende cerebrale amyloïdangiopathie. We vonden echter ook een relatie met uitsluitend diep gelokaliseerde microbloedingen, die gerelateerd zijn aan hypertensieve microangiopathie. Onze resultaten wijzen dus op meerdere onderliggende oorzaken voor verminderd cognitief functioneren bij patiënten met microbloedingen.

LITERATUUR

- 1 De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000;47:145-51.
- 2 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudtsaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.
- 3 Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165-74.
- 4 Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70:1208-14.
- 5 Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T₂*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:637-42.
- 6 Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2010;68:545-8.
- 7 Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011;42:656-61.
- 8 Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic. *Neurology*. 2006;66:1356-60.
- 9 Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T₂*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004;127:2265-75.
- 10 Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75:2221-8.
- 11 Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299:131-5.
- 12 Van Norden AG, de Laat KF, Gons RA, van Uden IW, van Dijk EJ, van Oudheusden LJ. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol*. 2011;11:29.
- 13 Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1:426-436.
- 14 Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(Suppl 2):58-60.
- 15 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. TR. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 16 Hervé D, Mangin JF, Molko N, Bousser MG, Chabriat H. Shape and volume of lacunar infarcts: a 3D MRI study in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2005;36:2384-8.
- 17 Van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, Gons RA, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function. The RUN DMC study. *Stroke*. 2011;42:3382-6.

CONCLUSIE

In dit onderzoek waren cerebrale microbloedingen gerelateerd aan een verminderde cognitief functie bij niet-demente ouderen. Het blijft onduidelijk of er een causaal verband is en of alleen microbloedingen met een bepaalde onderliggende oorzaak hiervoor verantwoordelijk zijn. Toch kunnen deze bevindingen helpen in het beter begrijpen van de rol van vasculaire afwijkingen bij cognitieve achteruitgang. De beoordeling van microbloedingen moet worden meegenomen in de evaluatie van vasculaire cognitieve disfunctie.

Belangenconflict: E.J. van Dijk ontving een fellowshipbeurs van de Hersenstichting Nederland (F2009(1)-16) en zijn instituut ontving een financiële vergoeding van Boehringer Ingelheim. Financiële ondersteuning voor dit artikel: het instituut van F.E. de Leeuw ontving beurzen voor fellowships van Hersenstichting Nederland (Ho4-12), voor een klinische fellowship van de NWO (40-00703-97-07197) en van Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek.

Aanvaard op 19 april 2012

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156:A4813

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

- 18 De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:1071-6.
- 19 Goos JD, van der Flier WM, Knol DL, et al. Clinical relevance of improved microbleeds detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2011;42:1894-1900.
- 20 Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy; a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*. 2010;119:291-302.