

De relatie tussen vasculaire afwijkingen in de retina, hersenschade en cognitieve disfunctie*

Willem H. Bouvy, Sophie M. Heringa, Esther van den Berg, Annette C. Moll, L. Jaap Kappelle en Geert Jan Biessels

- DOEL** Het onderzoeken van de relatie tussen vasculaire afwijkingen in de retina, afwijkingen op hersenscans en cognitieve dysfunctie, in de context van veroudering en verhoogd cardiovasculair risico.
- OPZET** Systematische review.
- METHODE** In Medline werd een literatuursearch gedaan naar studies gepubliceerd in de periode 1990-2012, over de associatie tussen retinale vaatafwijkingen, vasculaire afwijkingen en atrofie op hersenscans, cognitieve stoornissen en dementie.
- RESULTATEN** In totaal werden 32 studies geïncludeerd. In transversale studies was retinale vaatschade geassocieerd met vasculaire afwijkingen en atrofie op hersenscans (oddsratio's (OR): 0,9-3,0), verminderd cognitief functioneren en dementie (OR: 1,1-5,5). In longitudinale studies werd geen duidelijk verband gevonden met cognitief functioneren of dementie, maar er waren wel aanwijzingen dat retinale vaatschade was geassocieerd met afwijkingen op hersenscans (OR: 0,8-3,2).
- CONCLUSIE** Retinale vaatafwijkingen zijn geassocieerd met vasculaire laesies en atrofie op hersenscans, en met cognitieve disfunctie en dementie, vooral wanneer de retinale vaatschade uitgesproken is. Dit onderstreept het etiologisch belang van vaatziekten bij het ontstaan van cognitieve stoornissen en dementie. Onderzoek van de retina lijkt geen effectief screeningsinstrument om personen met een verhoogd risico op cognitieve stoornissen of dementie op te sporen.

Vaatziekten zijn een belangrijke oorzaak van dementie en cognitieve achteruitgang bij ouderen. Cognitieve stoornissen komen vaak voor na een herseninfarct of -bloeding, waarbij 1 strategisch gelokaliseerde laesie leidt tot uitval in 1 of meer cognitieve domeinen. Maar ook diffuus verspreide schade van de cerebrale arteriolen, ook wel 'small vessel disease' genoemd, is een belangrijke oorzaak van cognitieve stoornissen en dementie.

Het niet-invasief afbeelden van deze arteriolen is nog niet mogelijk met de huidige beeldvormende technieken. Wel kunnen we op MRI- of CT-scans veranderingen zien die in het hersenweefsel ontstaan als gevolg van arteriosclerose, in de vorm van witte stofafwijkingen, lacunaire infarcten, microbloedingen of atrofie.¹ De onderliggende pathologische processen die leiden tot cerebrale arteriosclerose manifesteren zich ook in de bloedvaten buiten de hersenen. In deze context zijn de bloedvaten van de retina bijzonder interessant, omdat ze anatomische, embryologische en fysiologische eigenschappen delen met de cerebrale vasculatuur. Bovendien kunnen deze vaten, in tegenstelling tot de cerebrale arteriolen, eenvoudig niet-invasief worden afgebeeld.^{2,3}

Retinale vaatschade hangt samen met cardiovasculaire risicofactoren als hypertensie en diabetes mellitus,⁴ en met verhoogde cardiovasculaire mortaliteit, een verhoogd risico op beroerte, coronairlijden en een verminderde nierfunctie.⁵ Beoordeling van de retina zou dus

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in J Cereb Blood Flow Metab (2013;33:983-95) met als titel 'Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review'. Afgedrukt met toestemming.

UMC Utrecht Hersencentrum, afd. Neurologie en Neurochirurgie, Utrecht.

Drs. W.H. Bouvy, aios neurologie;

dr. S.M. Heringa, neuropsycholoog;

dr. E. van den Berg, klinisch neuropsycholoog (tevens: Helmholtz Instituut, afd. psychologische functieleer, Utrecht);

prof.dr. L.J. Kappelle en prof.dr. G.J. Biessels, neurologen.

Vrije Universiteit Medisch Centrum, afd. Oogheelkunde, Amsterdam.

Prof.dr. A.C. Moll, oogarts (tevens: EMGO, VUmc, Amsterdam).

Contactpersoon: prof.dr. G.J. Biessels (G.J.Biessels@umcutrecht.nl).

etiologische informatie kunnen geven over 'small vessel disease' in de hersenen en over cognitieve stoornissen die hiermee verband houden. Door beoordeling van de retina zullen mogelijk ook individuen met een verhoogd risico op vasculaire schade in de hersenen, cognitieve stoornissen en dementie in een vroeg stadium op te sporen zijn, wat van belang kan zijn voor bijvoorbeeld preventiestudies.

Onze hypothese was dat vaatschade van de retina gepaard gaat met vasculaire laesies (infarcten, wittestofafwijkingen en microbloedingen) en atrofie op hersenscans, en met cognitieve stoornissen en dementie. Deze hypothese werd getoetst in een systematisch overzicht van de literatuur.

METHODE

SELECTIE VAN STUDIES

Op Medline werd gezocht naar artikelen uit de periode 1990-2012 over studies die voldeden aan de volgende inclusiecriteria: (a) de studie beschreef de relatie tussen retinale microvasculaire veranderingen en afwijkingen op CT- of MRI-scans van de hersenen, cognitief functioneren of dementie; (b) de studie werd gepubliceerd na 1989; (c) de studie werd uitgevoerd op populatieniveau (populatiestudies) of betrof patiënten met specifieke vasculaire risicofactoren of vaatziekten (patiëntstudies); (d) er waren ten minste 250 deelnemers in populatiestudies en 50 in patiëntstudies; (e) de deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 50 jaar of ouder en de resultaten waren gecorrigeerde voor de leeftijd. De zoekstrategie is weergegeven in tabel 1.

Voor dementie en cognitief functioneren leverde de zoekstrategie 278 hits op, waarvan 16 studies werden geïnccludeerd.⁶⁻²¹ Voor afwijkingen op hersenscans leverde de zoekstrategie 228 hits op, waarvan 15 studies werden geïnccludeerd.^{3,18,21-33} Na het doorzoeken van de referentielijsten werd nog 1 extra studie geïnccludeerd.³⁴

TABEL 1 Zoekstrategie in een systematische review van onderzoek naar het verband tussen enerzijds vaatschade van de retina en anderzijds vasculaire laesies en atrofie op hersenscans, cognitieve stoornissen en dementie

zoekstrategie

('retina' and ('microvascular', 'arteriolar', 'venular', or 'vascular') or 'retinopathy') in combinatie met (('brain' or 'cerebral') en ('mri' or 'ct' or 'imaging' or 'lesion')) en ('volume', 'atrophy', 'white matter', 'hemorrhage', 'bleeding', 'microbleeds', 'infarct', 'stroke', or 'subcortical') en ,afzonderlijk, in combinatie met ('cognition', 'dementia', or 'memory')

Als over hetzelfde studiecohort meerdere studies waren gepubliceerd, werden deze alleen geïnccludeerd als zij verschillende maatstaven voor retinale afwijkingen of uitkomstmaten beschreven.

RESULTATEN

MATEN VOOR RETINALE AFWIJINGEN

De retinale maten die in de studies werden gebruikt zijn in 2 categorieën in te delen: (a) retinopathie en (b) veranderingen van retinale arteriolen en venen.

Retinopathie ('any retinopathy') is gedefinieerd als de aanwezigheid van 1 of meer retinale laesies (zoals retinale bloedingen, exsudaten, 'cottonwool spots' of microaneurysmata). Het betreft dus een dichotome maat die aan- of afwezig is.

Veranderingen van retinale arteriolen en venen zijn onder te verdelen in (a) focale afwijkingen van retinale arteriolen en venen (focale arteriolaire vernauwing en arterioveneuze kruisingsfenomenen), en (b) globale veranderingen van retinale arteriolaire en veneuze kalibers. Focale afwijkingen werden visueel gescoord, en globale kaliberanderingen werden met geautomatiseerde methoden gemeten. Sommige studies gebruikten vaatkalibers als continue uitkomstmaat; in andere studies werden vaatkalibers gecategoriseerd in kwartielen,^{8,9,12} kwintielen,^{3,7,10,23,24,27,31} of decielen.¹¹

UITKOMSTMATEN VOOR SCANAFWIJINGEN EN COGNITIE

Voor scanafwijkingen werden de volgende uitkomstmaten gebruikt: infarcten, wittestofafwijkingen, microbloedingen en atrofie (tabel 2). In sommige studies werden deze afwijkingen onderverdeeld naar type of locatie: lacunaire infarcten versus infarcten in het gehele brein, subcorticale versus periventriculaire wittestofafwijkingen, en subcorticale versus corticale atrofie (zie tabel 2). Infarcten werden visueel gescoord. Wittestofafwijkingen en atrofie werden met ordinale ratingschalen gemeten, en in 2 studies werden semi-automatische segmentatietechnieken gebruikt.^{18,21}

Als uitkomstmaten van cognitief functioneren gebruikten wij dementie, cognitieve stoornissen of absolute testcores op 1 of meer van de volgende cognitieve domeinen: geheugen, snelheid van informatieverwerking, executief functioneren en abstract redeneren (zie tabel 2). De diagnostische procedures voor dementie bestonden doorgaans uit cognitieve screening, gevolgd door uitgebreid onderzoek bij een positieve screening, en een definitieve diagnose na multidisciplinair overleg. Cognitieve stoornissen waren gedefinieerd als een cognitieve testscore die > 2 standaarddeviaties onder het gemiddelde van de populatie of onder de 10e percentiel van de populatie lag.

TABEL 2 Beschrijving van de geïncludeerde populatiestudies

cohort	patiënten; n	onderzoeksopzet	gemiddelde leeftijd in jaren	uitkomstmaten	
				scanafwijkingen	cognitie
Age, gene/environment susceptibility (AGES)-Reykjavik study	3906-4218*	transversaal	76	wittestoflaesies infarcten microbloedingen	dementie cognitieve domeinent†
Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study	1684	transversaal	54-62	wittestoflaesies infarcten atrofie	cognitieve stoornissen cognitieve domeinent†
	803	14 jaar follow-up			dementie cognitieve domeinent†
	810	10 jaar follow-up		wittestoflaesies infarcten atrofie	
Blue Mountains eye study	1988	transversaal	69		cognitieve stoornissen
Cardiovascular health study (CHS)	1744-3660*	transversaal	78	wittestoflaesies infarcten	dementie cognitieve domeinent†
	2116	5 jaar follow up	78	wittestoflaesies infarcten	
Los Angeles latino eye study (LALES)	809	transversaal	70		dementie cognitieve domeinent†
Lothian birth cohort	321	transversaal	83		dementie cognitieve domeinent†
Rotterdam-studie	490	transversaal	68	wittestoflaesies infarcten	
	279	3,3 jaar follow up	68	wittestoflaesies infarcten	
Singapore Malay eye study (SiMES)	5553-6273*	11 jaar follow up	68-69		dementie
	1179-1202*	transversaal	69		cognitieve stoornissen
Women's health initiative (WHI)	505	10 jaar follow-up	69	wittestoflaesies infarcten atrofie	dementie

* Over dit cohort zijn publicaties met verschillende maten voor retinale afwijkingen of uitkomstmaten verschenen. Bij deze studies werden verschillende aantallen personen uit het oorspronkelijke cohort geïncludeerd.

† Als maat werden absolute testscores op 1 of meer van de volgende cognitieve domeinen gebruikt: geheugen, snelheid van informatieverwerking, executief functioneren en abstract redeneren.

VERBAND TUSSEN RETINOPATHIE EN SCANAFWIJINGEN

De relatie tussen retinopathie en vasculaire laesies of atrofie op CT- of MRI-scans werd in 3 transversale populatiestudies onderzocht. In 1 studie vond men een statistisch significant verband met infarcten, wittestofafwijkingen en atrofie, maar in de andere 2 niet (tabel 3). Volgens 1 studie was er een associatie tussen retinopathie en multipale microbloedingen.⁶ In patiëntstudies was retinopathie geassocieerd met infarcten bij patiënten

met hypertensie;²⁹ verder was er een associatie met lacunaire infarcten en met wittestofafwijkingen bij patiënten met atherosclerotisch vaatlijden,³² met corticale atrofie bij patiënten met diabetes,^{21,29} en met subcorticale atrofie bij patiënten met een beroerte.³¹

Het verband tussen retinopathie en progressie van de laesies of de atrofie werd longitudinaal onderzocht in 3 populatiestudies. Retinopathie was geassocieerd met een toename van – vooral lacunaire – infarcten en wit-

TABEL 3 Oddsratio's voor de samenhang tussen enerzijds retinale vaatafwijkingen en anderzijds afwijkingen op hersenscan, cognitief functioneren en dementie in transversale populatiestudies*

retinale maten per studie	OR voor scanafwijkingen		OR voor cognitieve uitkomstmaten		
	infarcten	wittestof-afwijkingen†	atrofie	dementie	cognitieve stoornissen
retinopathie					
AGES‡	1,1	1,1		1,4	
ARIC	3,0	2,5	1,7§		2,0
CHS	0,9			1,1	
Rotterdam				1,9	
SiMES					5,5
LALES					1,2
Blue Mountains Eye					1,7
'pooled random effects'¶				1,5	2,0
arterioveneuze kruisingsfenomenen					
AGES‡	1,3 				
ARIC	1,9	1,6	1,2		1,2
CHS	1,8	1,7		1,5	
focale arteriële vernauwing					
AGES‡	1,1	1,4			
ARIC		1,6	1,1		1,2
CHS	1,2			2,0	
algehele arteriële vernauwing					
ARIC	1,7	1,2	1,1		1,1
Blue Mountains Eye					2,2**
CHS	1,2			1,4	
LALES					2,0
veneuze verwijding					
Blue Mountains Eye					2,7**
CHS	1,1				
LALES					1,1

OR = oddsratio; AGES = 'Age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study'; ARIC = 'Atherosclerosis risk in communities study'; CHS = 'Cardiovascular health study'; LALES = 'Los Angeles latino eye study'; SiMES = 'Singapore Malay eye study'.

* Rood- en vetgedrukte oddsratio's geven een statistisch significant verband aan.

† Periventriculaire en/of diepe witte stofafwijkingen.

‡ In de AGES-studie werden zowel lacunaire als het totaal aantal infarcten als maat gebruikt; de weergegeven OR is het gemiddelde van de OR's voor lacunaire infarcten en het totaal aantal infarcten.

§ Deze OR is het gemiddelde van de OR's voor corticale en subcorticale atrofie; beide associaties waren statistisch significant.

|| Statistisch significant in 1 subgroep: alleen voor personen met hypertensie in Blue Mountains Eye-studie (OR voor personen zonder hypertensie: 0,5); alleen voor lacunaire infarcten in de AGES-studie (OR voor de combinatie van corticale en lacunaire infarcten: 1,1).

¶ OR berekend met een 'random effects'-model uit gepoolde resultaten van de AGES-, CHS- en Rotterdam-studie (dementie), en de ARIC-, Blue Mountains Eye-, LALES- en SiMES-studie (cognitieve stoornissen).

** Deze OR betreft alleen personen met hypertensie.

testofafwijkingen in de ARIC-studie en WHI-studie,^{18,26} en met progressie van subcorticale atrofie in de ARIC-studie,²⁵ maar niet in de WHI-studie.¹⁸ In een cohort met

patiënten met diabetes mellitus werden geen associaties gevonden tussen retinopathie en een toename van afwijkingen op de scans.^{21,29}

VERBAND TUSSEN RETINOPATHIE, COGNITIEVE STOORNISSEN EN DEMENTIE

In 7 transversaal opgezette populatiestudies werd de relatie van retinopathie met cognitieve stoornissen of dementie onderzocht. In al deze studies vond men een verhoogd risico op cognitieve stoornissen en dementie bij patiënten met retinopathie, en in 3 studies was deze verhoging statistisch significant (zie tabel 3). In 4 cohorten werd de relatie met prestaties op cognitieve domeinen onderzocht, maar de gevonden verbanden waren niet sterk en statistisch significant in slechts 1 studie.

In 2 cohorten van patiënten met diabetes mellitus type 2 werden associaties gevonden tussen de aanwezigheid van retinopathie en cognitieve stoornissen; de sterktes van deze associaties waren vergelijkbaar met die in de populatiestudies.^{19,34} In 1 studie onder patiënten met diabetes mellitus type 2 werd geen associatie gevonden tussen retinopathie en cognitieve uitkomstmaten bij aanvang of na 4 jaar follow-up.²¹

In 3 populatiestudies werd onderzocht of er een relatie was tussen retinopathie en het ontstaan van cognitieve stoornissen 10 tot 14 jaar na het vaststellen van de retinopathie. De aanwezigheid van 1 of meer retinale laesies hield geen verband met de incidentie van dementie in de Rotterdam-studie,¹⁵ maar wel met een toename van cognitieve stoornissen in de ARIC-studie,⁸ en ook met het slechter presteren op een cognitieve screening tijdens follow-up in de WHI-studie.¹⁸

FOCALE VERANDERINGEN VAN RETINALE ARTERIOLEN EN VENEN

Focale vernauwing en/of arterioveneuze kruisingsfenomenen waren statistisch significant geassocieerd met de aanwezigheid van infarcten en wittestofafwijkingen in 3 transversaal opgezette populatiestudies; een statistisch significant verband van deze maten met atrofie werd niet gevonden (zie tabel 3). In 1 studie was er een verband tussen focale arteriolaire vernauwing en multiële microbloedingen, en tussen kruisingsfenomenen en multiële microbloedingen.³³ In de ARIC-studie lieten longitudinale analyses een statistisch significant verband zien tussen arterioveneuze kruisingsfenomenen en een toename van lacunaire infarcten, wittestofafwijkingen en subcorticale atrofie (mediane oddsratio (OR): 2,2).^{25,26} Focale arteriolaire vernauwing was in hetzelfde cohort echter niet gecorreleerd met progressie van afwijkingen op de MRI-scans.

De relatie tussen focale veranderingen van de retinale vaten en cognitieve stoornissen of dementie was in 2 transversale populatiestudies onderzocht. Associaties werden gevonden voor alle maten, maar waren zwakker dan voor retinopathie (zie tabel 3). De relaties met cognitieve stoornissen waren meestal niet significant, maar een focale arteriolaire vernauwing was wel statistisch

significant geassocieerd met dementie in de CHS-studie (zie tabel 3). In de ARIC-studie werden ook longitudinale analyses gedaan: een focale arteriolaire vernauwing was geassocieerd met een afname in aandacht; arterioveneuze kruisingsfenomenen waren niet geassocieerd met cognitieve achteruitgang.⁸

Globale veranderingen van arteriolaire en veneuze kalibers

In de transversale studies was het verband tussen kleinere arteriolaire of wijdere veneuze kalibers van de retinavaten en afwijkingen op hersenscans zwakker dan bij de andere retinale afwijkingen; dit verband was statistisch niet significant.

Bij een cohort van patiënten met symptomatische atherosclerotische ziekte was een globale arteriolaire vernauwing van de retinavaten geassocieerd met de combinatie van lacunaire infarcten en wittestofafwijkingen.³² Er werd geen significante associatie tussen atrofie en een globale arteriolaire vernauwing gevonden bij patiënten met een acute beroerte.³¹ Wijdere veneuze kalibers van de retinavaten waren in de Rotterdam-studie gerelateerd aan een toename van wittestofafwijkingen bij follow-up (OR: 1,7), maar kleinere arteriolaire kalibers niet.²⁸

Globale arteriolaire vernauwing was statistisch niet significant geassocieerd met cognitieve stoornissen in 4 studies. Veneuze verwijding was significant geassocieerd met cognitieve stoornissen in de 'Blue Mountains eye study' (zie tabel 3).

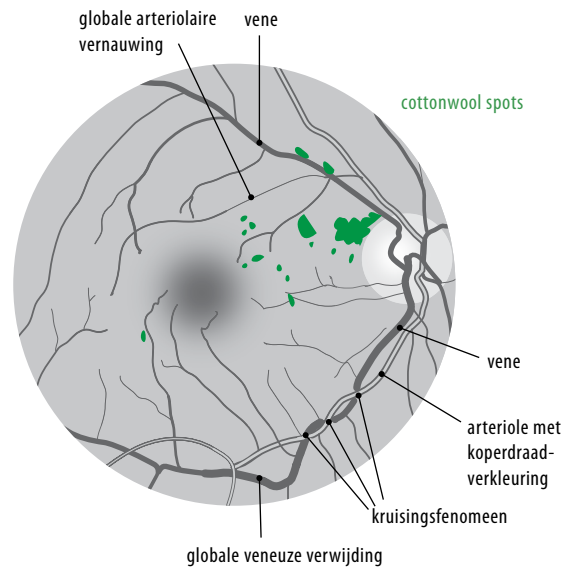
In longitudinale analyses waren kleinere arteriolaire kalibers niet gerelateerd aan het risico op dementie of cognitieve achteruitgang.^{8,14} Een toename van veneuze kalibers was gerelateerd aan een toename van de incidentie van dementie in de Rotterdam-studie,¹⁴ maar niet aan cognitieve achteruitgang in de ARIC-studie.⁸

DE INVLOED VAN CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN

In de meeste studies werden de verbanden tussen enerzijds retinale vaatschade en anderzijds afwijkingen op scans, cognitief functioneren en dementie, iets zwakker na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren. In studies waarin gestratificeerd was voor hypertensie of diabetes mellitus waren de associaties van retinale vaatafwijkingen met cognitieve stoornissen en dementie sterker bij personen met deze aandoeningen. De associatie van retinopathie met vasculaire of gemengde dementie was sterker dan die met dementie van het Alzheimer-type.

BESCHOUWING

Zowel op populatieniveau als in cohorten van patiënten met een verhoogd een cardiovasculair risico hing retinale vaatschade samen met vasculaire laesies en atrofie



FIGUUR Fundusfoto van het rechter oog. Deze toont verschillende vormen van retinale vaat schade als gevolg van hypertensie.

op hersenscans, en met cognitieve stoornissen en dementie. Transversale studies laten consistent zien dat de samenhang met afwijkingen op scans en cognitie sterker was naarmate de retinale vaat schade ernstiger was. De gevonden associaties waren zwak voor globale arteriolaire en veneuze kaliber veranderingen, iets sterker voor arterioveneuze kruisingsfenomenen en focale arteriolaire vernauwing, en het sterkst voor retinopathie.

In longitudinale studies werd alleen een statistisch significante relatie gevonden tussen retinale vaat schade en een toename van afwijkingen op hersenscans, die qua sterkte vergelijkbaar was met het verband in transversale studies; het verband met de incidentie van dementie of cognitieve achteruitgang was in longitudinale studies marginaal.

ONDERZOEK RETINA NIET GESCHIKT ALS SCREENINGSTRUMENT

De geringe toename in de incidentie van dementie en cognitieve stoornissen bij personen met retinale vaat schade betekent dat onderzoek van de retina geen effectief instrument is om op populatieniveau individuen met een verhoogd risico op cognitieve stoornissen of dementie op te sporen. Dit sluit aan bij eerder onderzoek naar de retina als screeningsinstrument voor cardiovasculaire complicaties, waarvan de conclusie was dat screening op retinale vaat afwijkingen bij patiënten met hypertensie niet zinvol is, omdat de samenhang met cardiovasculaire

complicaties hiervoor te zwak is.³⁵ De aanwezigheid van uitgesproken hypertensieve of diabetische retinopathie is mogelijk wel een indicator van een verhoogd risico op cognitieve stoornissen en dementie. Bij deze groep patiënten lijkt extra aandacht en waakzaamheid voor cognitieve stoornissen geïndiceerd.

RETINALE VAATAFWIJKINGEN

In de associatie van retinale vaat schade met de cerebrale uitkomstmaten schuilt zeker ook een etiologische boodschap. De belangrijkste oorzaak van de retinale vasculaire afwijkingen die wij in dit overzicht beschrijven – afgebeeld in de figuur – is hypertensie. Hypertensie leidt in eerste instantie tot algehele vernauwing van de retinale arteriolen. Bij chronische hypertensie treedt intima verdikking, mediahyperplasie en hyaliene degeneratie op, wat leidt tot focale en verdere algehele arteriolaire vernauwing, zichtbare veranderingen in de vaatwand (koper- of zilverdraadverkleuring) en kruisingsfenomenen, waarbij op de plaats van kruising tussen een arteriole en vene de vene zichtbaar wordt weggedrukt door een verdikte arteriole. Uiteindelijk ontstaat disfunctie van de bloed-retinabarrière, en worden retinopathie-laesies gezien in de vorm van retinale bloedingen, exsudaten (ook wel ‘harde exsudaten’ genoemd), en ischemie van de zenuwvezellaag van de retina (‘cottonwool spots’).

De genoemde afwijkingen worden onder andere gezien

bij hypertensieve retinopathie; deze wordt in de klinische praktijk onderverdeeld in 4 graderingen (tabel 4). Er is een belangrijk verschil tussen de term 'retinopathie' zoals wij die in dit artikel gebruiken en de term 'hypertensieve retinopathie', die alle met hypertensie geassocieerde retinale vasculaire afwijkingen omvat; wij bedoelen met 'retinopathie' alléén de aanwezigheid van retinale laesies.

VERBAND RETINALE VAATSCHADE EN CEREBRALE AFWIJINGEN

Op basis van dit overzicht kan men stellen dat de associaties van retinale vaatafwijkingen met cerebrale vasculaire laesies, atrofie en cognitief functioneren sterker worden naarmate het vasculaire ziekteproces vordert en de retinale vaatschade toeneemt. Vergelijkbare bevindingen zijn beschreven voor de associatie van retinale vaatafwijkingen met het risico op beroerte. Personen met retinopathie hebben een 2 tot 4 keer verhoogd risico op het krijgen van een beroerte binnen 3 jaar, terwijl dit risico 1 tot 1,8 keer verhoogd is bij kruisingsfenomenen en focale arteriële vernauwing.²

Het etiologisch belang van vaatziekten bij hersenschade en cognitieve disfunctie wordt verder ondersteund doordat het verband tussen enerzijds retinale vaatafwijkingen en anderzijds cognitieve stoornissen en afwijkingen op hersenscans sterker was bij personen met hypertensie en diabetes. De ernst van retinale en cerebrale vaatschade hangt dus met elkaar samen, waarschijnlijk door gemeenschappelijke blootstelling aan risicofactoren en gemeenschappelijke pathofysiologische processen.

Er is een nog aantal patronen in de resultaten dat opvalt. Ten eerste hingen retinale vaatafwijkingen in de relatief jonge populatie van de ARIC-studie (leeftijd tot 62 jaar) sterker samen met scanafwijkingen, cognitieve stoornissen en dementie dan in de overige studies, die allen een oudere populatie hadden (leeftijd 69 tot 83 jaar). Dit sluit aan bij de eerdere observatie dat de samenhang van retinale vaatafwijkingen en cardiovasculaire risicofactoren

- **Vaatschade van de retina hangt samen met vasculaire afwijkingen in de hersenen, cognitieve stoornissen en dementie, vooral wanneer de retinale vaatschade uitgesproken is.**
- **Er is een relatie tussen de ernst van retinale en cerebrale vaatschade, waarschijnlijk door gemeenschappelijke blootstelling aan risicofactoren en gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologische processen.**
- **Onderzoek van de retina is op populatieniveau geen effectief screeningsinstrument om individuen met een hoog risico op dementie of cognitieve achteruitgang op te sporen.**
- **Bij individuele patiënten met uitgesproken hypertensieve of diabetische retinopathie is extra waakzaamheid en aandacht voor cognitieve stoornissen geïndiceerd.**

met dementie afneemt naarmate onderzoekspopulaties ouder worden.^{4,36,37} Mogelijk is een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel op middelbare leeftijd sterker geassocieerd met de aanwezigheid van afwijkingen op hersenscans, cognitieve stoornissen en dementie dan een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel op oudere leeftijd. Ten tweede hingen retinale vaatafwijkingen sterker samen met dementie en ernstige cognitieve stoornissen dan met lichte cognitieve disfunctie. Dit komt waarschijnlijk doordat juist bij ernstige cognitieve stoornissen en dementie de ziekteprocessen waarvan retina-afwijkingen een indicator zijn, sterker betrokken zijn. Ten derde waren retinale vaatafwijkingen sterker geassocieerd met lacunaire infarcten dan met corticale infarcten, wat het idee ondersteunt dat vooral afwijkingen van de kleine vaatjes in de retina en de hersenen met elkaar samengaan.

CONCLUSIE

Retinale vaatafwijkingen zijn zwak geassocieerd met afwijkingen op hersenscans, cognitieve stoornissen en dementie. Deze associaties worden sterker naarmate de retinale vaatafwijkingen in ernst toenemen, wat het etiologisch belang van vaatziekten bij het ontstaan van cognitieve stoornissen en dementie onderstreept. Onderzoek van de retina is geen effectief screeningsinstrument om personen met een verhoogd risico op cognitieve stoornissen of dementie op te sporen. Ernstige retinale vasculaire schade bij patiënten is wel een aanwijzing voor een verhoogd risico op cognitieve stoornissen en dementie; extra aandacht en waakzaamheid hiervoor is bij deze patiënten geïndiceerd.

TABEL 4 Classificatie van hypertensieve retinopathie volgens Keith, Wagener en Barker

graad	retinale afwijkingen
1	geringe tot matige vernauwing van de retinale arteriën: arterioveneuze ratio van vaatdikte ³ 1:2
2	matige tot ernstige vernauwing van de retinale arteriën (focaal of gegeneraliseerd): arterioveneuze ratio van vaatdikte < 1:2 arterioveneuze kruisingsfenomenen
3	bilaterale exsudaten of bloedinkjes van de retina
4	als bij graad 3, maar met papiloedeem

De fundusfoto is beschikbaar gesteld door Kamran Ikram.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7774

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7774**

Aanvaard op 7 mei 2014

LITERATUUR

- 1 Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12:822-38.
- 2 Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001;358:1134-40.
- 3 Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2006;37:82-6.
- 4 Mimoun L, Massin P, Steg G. Retinal microvascularisation abnormalities and cardiovascular risk. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:449-56.
- 5 Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull.* 2005;73-74:57-70.
- 6 Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson P V, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology.* 2010;75:2221-8.
- 7 Wong TY. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2002;33:1487-92.
- 8 Lesage SR, Mosley TH, Wong TY, Szklo M, Knopman D, Catellier DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive decline: the ARIC 14-year follow-up study. *Neurology.* 2009;73:862-8.
- 9 Liew G, Mitchell P, Wong TY, Lindley RI, Cheung N, Kaushik S, et al. Retinal microvascular signs and cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1892-6.
- 10 Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BEK, Siscovick DS, et al. Retinal microvascular signs, cognitive function, and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 2007;38:2041-7.
- 11 Kim DH, Newman AB, Hajjar I, Strotmeyer ES, Klein R, Newton E, et al. Retinal microvascular signs and functional loss in older persons: the cardiovascular health study. *Stroke.* 2011;42:1589-95.
- 12 Gatto NM, Varma R, Torres M, Wong TY, Johnson PL, Segal-Gidan F, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive function in Latino adults in Los Angeles. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19:127-36.
- 13 Patton N, Pattie A, MacGillivray T, Aslam T, Dhillon B, Gow A, et al. The association between retinal vascular network geometry and cognitive ability in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1995-2000.
- 14 De Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology.* 2011;76:816-21.
- 15 Schrijvers EMC, Buitendijk GHS, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, et al. Retinopathy and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2012;79:365-70.
- 16 Ong SY, Cheung CY, Li X, Lamoureux EL, Ikram MK, Ding J, et al. Visual impairment, age-related eye diseases, and cognitive function: the Singapore Malay Eye study. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:895-900.
- 17 Cheung CY, Ong S, Ikram MK, Ong YT, Chen CB, Venketasubramanian N, et al. Retinal vascular fractal dimension is associated with cognitive dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;43-50.
- 18 Haan M, Espeland MA, Klein BE, Casanova R, Gaussoin SA, Jackson RD, et al. Cognitive function and retinal and ischemic brain changes: the Women's Health Initiative. *Neurology.* 2012;78:942-9.
- 19 Ding J, Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FGR, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes.* 2010;59:2883-9.
- 20 Ding J, Strachan MWJ, Fowkes FGR, Wong TY, Macgillivray TJ, Patton N, et al. Association of retinal arteriolar dilatation with lower verbal memory: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia.* 2011;54:1653-62.
- 21 De Bresser J, Reijmer YD, van den Berg E, Breedijk MA, Kappelle LJ, Viergever MA, et al. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:381-6.
- 22 Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Klein R, Jonasson F, Klein BEK, et al. Microvascular lesions in the brain and retina: The age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Ann Neurol.* 2009;65:569-76.
- 23 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BEK, Liao D-P, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA.* 2002;288:67-74.
- 24 Wong TY, Mosley TH, Klein R, Klein BEK, Sharrett AR, Couper DJ, et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology.* 2003;61:806-11.
- 25 Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AFM, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal microvascular signs and 10-year risk of cerebral atrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010;41(8):1826-8.
- 26 Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1987-93.
- 27 Longstreth W, Larsen EKM, Klein R, Wong TY, Sharrett AR, Lefkowitz D, et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:78-84.
- 28 Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MMB, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain.* 2006;129(Pt 1):182-8.
- 29 Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, Algra a, Rutten GEHM, van der Grond J, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:2388-97.

- 30 Kwon H-M, Kim BJ, Oh JY, Kim SJ, Lee S-H, Oh B-H, et al. Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *J Neurol Sci.* 2007;252:159-62.
- 31 Baker ML, Wang JJ, Liew G, Hand PJ, De Silva D a, Lindley RI, et al. Differential associations of cortical and subcortical cerebral atrophy with retinal vascular signs in patients with acute stroke. *Stroke.* 2010;41:2143-50.
- 32 Kwa VIH, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology.* 2002;59:1536-40.
- 33 Qiu C, Cotch ME, Sigurdsson S, Garcia M, Klein R, Jonasson F, et al. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/ environment susceptibility-Reykjavik study. *Diabetes.* 2008;57:1645-50.
- 34 Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, Araki A, Sakurai T, Ohashi Y, et al. Factors associated with lower Mini Mental State Examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1022-6..
- 35 Van den Born BJ, Schlingemann RO, Hoekstra JB, van Montfrans GA. Routinematig onderzoek van de retina bij patiënten met hypertensie niet zinvol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:464-8.
- 36 Wong TY. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4644-50..
- 37 Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2008;585:97-108..