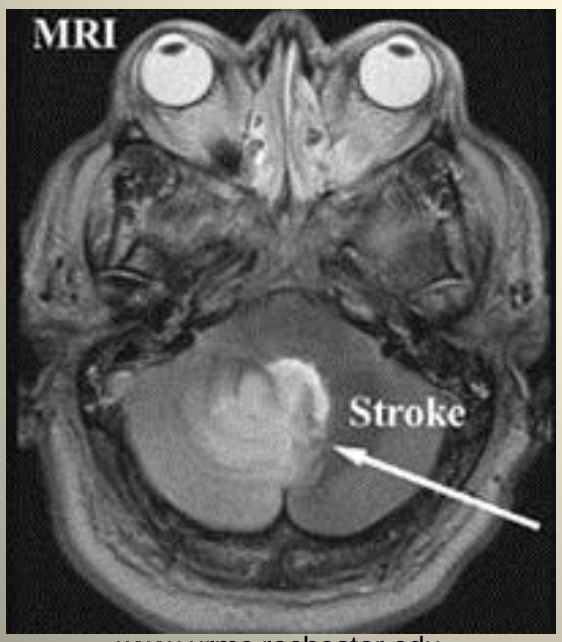
Kanski 7th Edition



www.urmc.rochester.edu

Hypertensieve retinopathie in combinatie met cerebro vasculair accident.

Uitvoeren van Onderzoek 2014.

Anne van Schaik 1561843
anne.vanschaik@student.hu.nl

Joost Sintenie 1571649
joost.sintenie@student.hu.nl

Hogeschool Utrecht, Optometrie Voltijd, 16 juni 2014

Samenvatting

Doelstelling: Er is onderzocht of hypertensieve retinopathie een belangrijkere indicatiefactor is voor het krijgen van een CVA dan hypertensie.
Materiaal en methode: Er is gebruik gemaakt van verschillende artikelen die zijn verkregen via PubMed. De inclusiecriteria van deze artikelen waren niet ouder dan 10 jaar, onderzoek bij mensen, geen andere oculaire complicaties en Engelstalig.
Resultaten: De resultaten zijn in de onderzoeken in verschillende ratio's uitgedrukt; OR, RR en HR. De OR van hypertensieve retinopathie i.c.m. een beroerte ligt tussen de 2,01 en 3,19 De HR van hypertensieve retinopathie i.c.m. een beroerte ligt tussen de 1,30 en 2,37. De RR van hypertensieve retinopathie i.c.m. een beroerte is 1,20.
Conclusie: Uit de onderzoeken blijkt dat de kans op het krijgen van een CVA groter is wanneer de patiënt hypertensieve retinopathie heeft, ongeacht er wel of geen hypertensie aanwezig is.

Abstract

Aim: The purpose of this study is to determine hypertensive retinopathy as a more important risk factor for the development of a stroke than hypertension.
Materials and methods: Research of this study has been done by using published papers found on PubMed. Our inclusion criteria were that the articles were not older than 10 years, human participants with no other ocular complications and English written articles.
Results: The results in the used studies are divined in different ratios; OR, RR and HR. The OR of hypertensive retinopathy in combination with stroke lies between 2.01 and 3.19. The HR of hypertensive retinopathy in combination with stroke lies between 1.30 and 2.37. The RR of hypertensive retinopathy in combination with stroke is 1.20.
Conclusion: The main conclusion according to the articles is that the chance of developing a stroke is higher with hypertensive retinopathy than with hypertension regardless of current blood pressure status.

Achtergrondinformatie

De belangrijkste taken als optometrist zijn goed kunnen screenen, diagnosticeren en behandelen van eventuele optometrische aandoeningen. Dit is vastgesteld en verder toegelicht door de Optometristen Vereniging Nederland (OVN) in het Beroepscompetentieprofiel Optometrist (2010). Tevens kan men als optometrist een preventieve rol spelen in het voorkomen van ziekten. Afwijkingen die in het oog te zien zijn, hoeven niet altijd alleen iets over de gezondheid van het oog te vertellen, maar kunnen ook een voorbode of een gevolg zijn van overige lichamelijke aandoeningen. Een voorbeeld hiervan is hypertensie (hoge bloeddruk).
In Nederland lijden ongeveer 2 miljoen mensen aan hypertensie (CBS, 2007). Een (voor een optometrist zichtbaar) gevolg voor het oog van hypertensie is het ontwikkelen van hypertensieve retinopathie.
Een Cerebro Vasculair Accident (CVA of ook wel beroerte genoemd) is gerelateerd aan hypertensie. Jaarlijks krijgen ongeveer 41.000 mensen een beroerte. Een beroerte is de tweede doodsoorzaak in Nederland en de belangrijkste oorzaak van invaliditeit (Hartstichting, 2014). In 2011 stierven er in Nederland 8480 mensen aan een beroerte. (RIVM, 2013).

Hypertensie

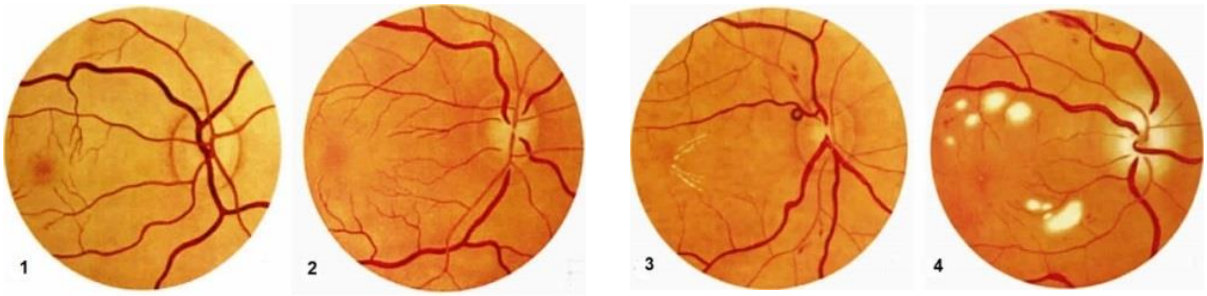
Bloeddruk is de druk die op de arteriën en venen komt te staan wanneer het hart het bloed rondpompt. Bij het samenknijpen van het hart is de druk het hoogst. Dit heet de systolische- of bovendruk. De bloeddruk is het laagst vlak voordat het hart zich weer aanspant. Dit heet de diastolische- of onderdruk.
Hypertensie is een aandoening waarbij de bloeddruk verhoogd is. Een normale bloeddruk ligt rond de 120/80 mmHg (Anatomie en Fysiologie, vijfde editie). We spreken over hypertensie wanneer de bloeddruk na meerdere keren meten, op verschillende tijdstippen op de dag, boven 140/90 mmHg uitkomt (Hartstichting, 2014). De druk moet op verschillende tijdstippen gemeten worden, omdat in de ochtend en avond de bloeddruk lager is dan ’s middags.
De risicofactoren voor het krijgen van hypertensie zijn onder andere: roken, hoog cholesterol, diabetes mellitus, obesitas en langdurige stress. Ook is erfelijkheid een belangrijke risicofactor. De kans op het krijgen van hart- en vaatziekten wordt groter naarmate er meer risicofactoren aanwezig zijn (Hartstichting, 2014).
Hypertensie is vaak asymptomatisch, en wordt daarom ook wel een sluipmoordenaar genoemd. In 2007 had 12% van de Nederlandse bevolking hypertensie. Dit komt overeen met ongeveer 2 miljoen mensen (CBS, 2007).

De gevolgen van hypertensie zijn onder andere schade aan de hartspier, slagaders, ogen, nieren en hersenen. Door langdurige verhoging van de bloeddruk beschadigen de wanden van de slagaders, met als gevolg verkalking van de vaatwanden (arteriosclerose). Vaten worden hierdoor minder elastisch en de bloeddruk neemt hierdoor verder toe. Wanneer dit in het oog gebeurt kunnen we spreken van het begin van hypertensieve retinopathie. (Hartstichting, 2014)

Hypertensieve retinopathie

Het primaire gevolg van hypertensie op het oog is hypertensieve retinopathie en het secundaire gevolg voor het oog is arteriosclerose. (Kanski, J.J., Bowling, B., Nischal, K. and Pearson, 2011). Bij hypertensieve retinopathie zorgt de hoge bloeddruk ervoor dat de arteriën in het oog vernauwen (vasoconstrictie). Hierdoor wordt de bloed-retina barrière doorgankelijk waardoor vlamvormige bloedingen en harde exudaten ontstaan. Als gevolg van hypertensie kunnen retinale precapillaire arteriolen occluderen. Hierdoor ontstaan cotton wool spots. In geval van ernstige hypertensie kan er ook een maculaster en papiloedeem ontstaan (Praktische huisartsgeneeskunde: Oogheelkunde 2008). Het gevolg hiervan is visusdaling en, indien onbehandeld, blindheid. Hypertensieve retinopathie wordt vaak gegradeerd volgens de graderingsmethode van Keith, Wagener & Barker. De gradering is als volgt (zie ook figuur 1):

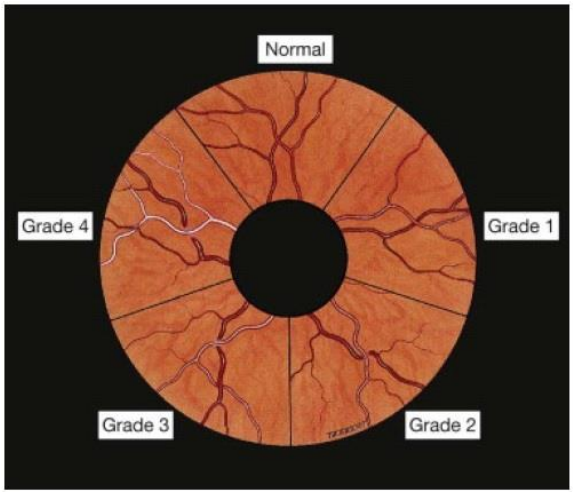
- Graad 1 (gering): geringe tot matige vernauwing van de retinale arteriën.
- Graad 2 (matig): matige tot ernstige vernauwing van de retinale arteriën.
- Graad 3 (ernstig): graad 2 + lekkage van de vaten -> harde exudaten (maculaster), cotton wool spots en vlamvorige bloedingen.
- Graad 4 (zeer ernstig): graad 3 + zwelling van de oogzenuw (Kanski et al., 2011).



Figuur 1: Gradatie Hypertensieve Retinopathie. (www.oculist.net)

Arteriosclerose ontstaat bij langdurige hypertensie. Hierbij treedt er verdikking van de vaatwanden op. Dit komt doordat de vaatwanden verkalken. Dit proces is waarneembaar voor een optometrist tijdens het oogspiegelen. Het vaatreflex wordt breder en lichter.
De gradering hiervan is als volgt (zie ook figuur 2):

- Graad 1: milde algehele vernauwing van de bloedvaten, verbreding arteriereflex.
- Graad 2: graad 1 + verandering in het verloop (S-vormige kronkeling) van de venen (Salus sign).
- Graad 3: graad 2 + koperdraadstructuur van de arteriën, vernauwing van de venen (taps toelopend) ter hoogte van de AV kruisingen (Gunn sign).
- Graad 4: graad 3 + zilverdraadstructuur van de arteriën (Kanski et al., 2011).



Figuur 2: Gradatie Arteriosclerose. (www.protect-ur-eyes.blogspot.nl)

De klachten van arteriosclerose treden vaak pas laat op en uiten zich in de vorm van visusvermindering en metamorfopsie (Kanski et al., 2011).

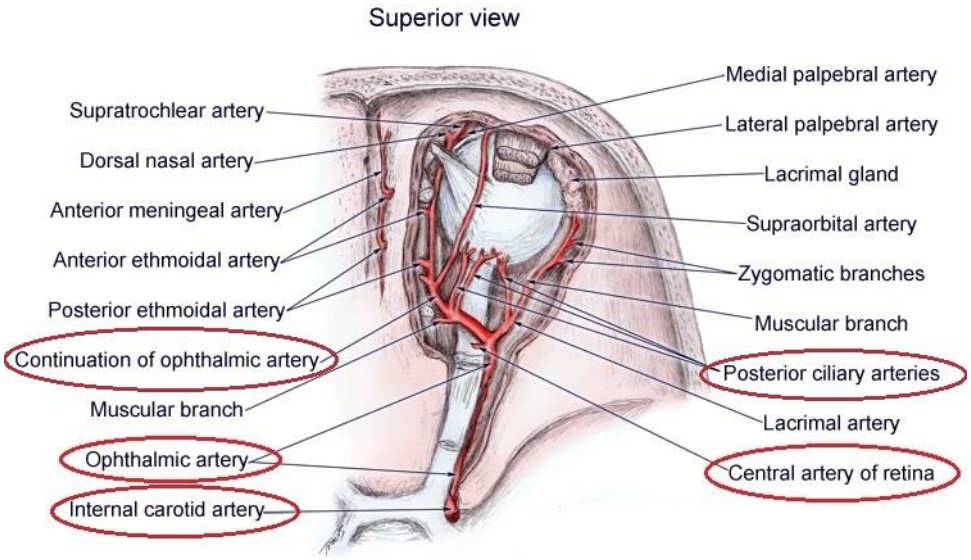
Om hypertensieve retinopathie goed te kunnen graderen, wordt gebruik gemaakt van zowel de gradatie van hypertensieve retinopathie als de gradatie van arteriosclerose. Dit maakt het graderen van hypertensieve retinopathie lastig, aangezien er een combinatie gebruikt moet worden van de twee graderingssystemen.

Bloedtoevoer retina

De arteria carotis interna voorziet zowel de hersenen als de ogen van bloed. Deze arterie splitst zich onder andere in de arteria ophthalmica (zie figuur 3). Deze arterie is de hoofdarterie naar het oog. De arterie komt de orbita binnen via het canalis opticus, inferior-lateraal van de nervus opticus (www.emedicine.medscape.com).
De arteria ophthalmica splitst zich onder andere in de arteria centralis retinae (zie figuur 3).

Deze arterie is de eerste tak van de arteria ophthalmica en bevindt zich kort onder de nervus opticus waarna hij zich op ongeveer 5 tot 15 mm achter de oogbal in de buitenste laag van de nervus opticus ligt. Dit is de belangrijkste arterie die de retina van bloed voorziet (www.emedicine.medscape.com).

De arteriae ciliares wordt verdeeld in drie groepen: de short posterior, long posterior en anterior ciliary arteries. De short posterior ciliary artery heeft tussen de 6 en 12 vaten. Deze vaten komen door de sclera heen rondom de oogzenuw. Deze vaten voorzien onder andere de choroidea en retina van bloed (www.emedicine.medscape.com). In figuur 4 is te zien hoe de bloedvaten in de retina van een rechteroog liggen.



Figuur 3: Bovenaanzicht bloedtoevoer oog. (www.emedicine.medscape.com)

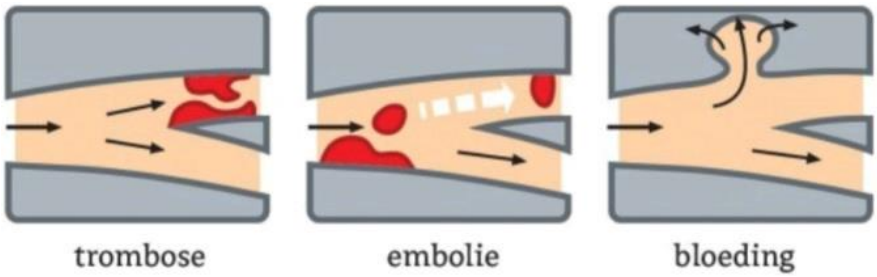
Figuur 4: Normale retina (http://www.visionatmillpark.com.au)

Cerebro Vasculair Accident (CVA)

Bij een cerebro vasculair accident (CVA), ook wel beroerte genoemd, gaat er iets mis met de bloedcirculatie in de hersenen. Een beroerte kan ingedeeld worden in drie vormen; herseninfarct, hersenbloeding en een TIA.

Het meest voorkomende van deze drie is een herseninfarct. Er komt hierbij te weinig bloed bij de hersenen waardoor hersenweefsel afsterft. Dit kan komen door trombose (dichtgeslibde ader) of een embolie (verstopte ader) (zie figuur 5).

Een hersenbloeding is een bloeding in de hersenen door een zwakke plek het bloedvat.



Figuur 5: Verschillende oorzaken voor een CVA. (www.hersenstichting.nl)

Een TIA (Transient Ischaemic Attack) is een tijdelijke doorbloedingsstoornis in de hersenen en duurt meestal niet langer dan een half uur. Een TIA kan een voorbode zijn op een herseninfarct of hersenbloeding.

De meest voorkomende oorzaak van een beroerte is de slechte kwaliteit van de binnenwand van de bloedvaten. Dit kan onder andere komen door aderverkalking (arteriosclerose), diabetes mellitus, hoge bloeddruk (hypertensie) of een verhoogd cholesterolgehalte.

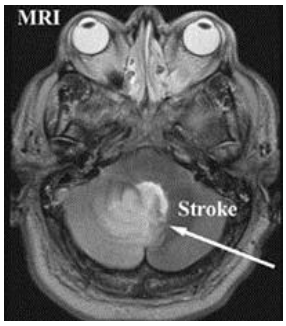
De symptomen van een beroerte zijn als volgt:

- verlammingen in het gezicht (scheve mond bijvoorbeeld);
- warrig spreken en denken;
- verlammingen (meestal aan één zijde van het lichaam);
- verstoring of verlies van het gezichtsvermogen;
- verdoofd gevoel in arm, been of gezicht:
- tintelingen;
- ernstige hoofdpijn (meestal bij bloeding);
- duizeligheid en evenwichtsstoornissen.

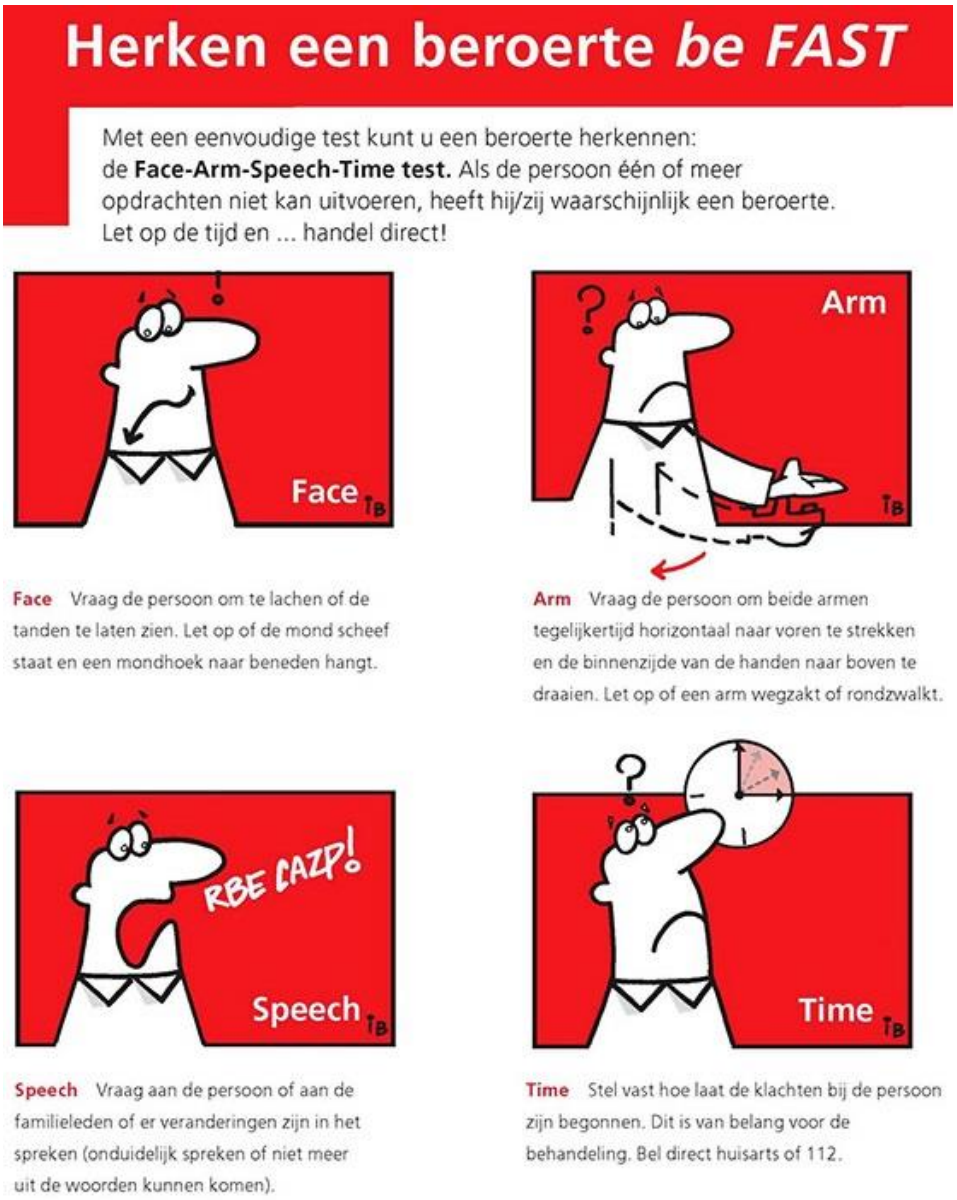
Elk jaar krijgen ongeveer 41.000 Nederlanders een beroerte. Hiervan overlijdt ongeveer éénvijfde binnen een jaar. Hiermee is het krijgen van een beroerte de tweede doodsoorzaak in Nederland. Driekwart van de gevallen betreft personen ouder dan 65 jaar. (Hartstichting,

2014). In figuur 7 is te zien hoe je een beroerte kunt herkennen.

Om een beroerte goed te kunnen herkennen is het van belang om een MRI van de hersenen te maken. MRI staat voor Magnetic Resonance Imaging. Bij deze techniek kunnen met behulp van magnetische velden afbeeldingen van de hersenen gemaakt worden. Hiermee kan zichtbaar gemaakt worden of er CVA gerelateerde afwijkingen in de hersenen aanwezig zijn. In figuur 6 is een beroerte te zien op een MRI scan.



Figuur 6: MRI met beroerte (www.urmc.rochester.edu)



Figuur 7: Face Arm Speech Time (FAST) Nederlandse Hartstichting (www.vanveenconsultancy.nl)

Door het bekijken van het netvlies van personen met hypertensie kan goed worden beoordeeld hoe groot het risico is op een cerebro vasculair accident (CVA). Dit komt doordat de retinale bloedvaten veel gelijkenis tonen met de bloedvaten in de hersenen (Kwon et al. 2006). In de derde week van de ontwikkeling van een embryo ontstaan de oogblaasjes uit de bodem van het prosencephalon (voorhersenen). Elk blaasje, in een later stadium omgevormd tot de oogbeker, induceert de vorming van de ooglens uit het neuraal ectoderm (buitenste kiemblad van een embryo). Belangrijke onderdelen van het oog, onder andere de retina, kunnen dan ook als uitstulpingen van het centrale zenuwstelsel worden beschouwd. (Neurologie, 2004).

Onderzoeksvraag

Is nu de bloeddruk de belangrijkste indicatiefactor voor het ontstaan van een CVA, of zijn de netvliesafwijkingen een belangrijkere indicatiefactor? Om deze vraag te kunnen beantwoorden is de volgende onderzoeksvraag gesteld:

Is hypertensieve retinopathie een belangrijkere indicatiefactor voor het krijgen van een CVA dan hypertensie?

Materiaal en Methode

Om informatie te verkrijgen over de al uitgevoerde onderzoeken is gebruik gemaakt van de databank PubMed. Het verkrijgen van deze artikelen was erg lastig, aangezien de combinatie van hypertensieve retinopathie en de kans op het krijgen van een beroerte een jarenlang proces is. In veel artikelen werden mensen onderzocht met andere oogaandoeningen zoals diabetische retinopathie; deze artikelen zijn niet gebruikt in dit onderzoek. De inclusiecriteria zijn gehanteerd zijn als volgt:

- Mensen (geen dieren).
- Engels.
- Artikelen niet ouder dan 10 jaar (2004-2014).
- Geen andere oculaire complicaties.

In tabel 1 is de zoekstrategie te zien. Hierin zijn de databank, zoekterm, aantal hits, aantal hits na exclusie en gebruikte artikelen weergegeven.

Tabel 1: Zoekstrategie (databank, zoekterm, hits, hits na exclusie en artikel)

Databank	**Zoekterm**	**Hits**	**Hits na exclusie**	**Artikel**
PubMed	Hypertensive retinopathy and stroke	86	43	- Ong et al. (2013) - Sairenchi et al. (2011) - Kwon et al. (2006) - Suri and Qureshi (2008)
PubMed	Retinal microvascular abnormalities and hypertension	80	54	- Tabatabaee et al. (2013)
PubMed	Retinal microvascular abnormalities and infarct	11	8	- Cheung et al. (2010)

Zoals in de tabel te zien is zijn de artikelen tussen 2006 en 2013 gepubliceerd. Ook is te zien dat niet alle artikelen na exclusie hebben gebruikt. Dit komt door het feit dat in PubMed niet automatisch geselecteerd kan worden op het niet aanwezig zijn van andere oculaire complicaties. Dit is de reden dat het aantal gebruikte artikelen niet overeenkomt met het aantal hits na exclusie. De gebruikte artikelen zijn verder handmatig geselecteerd. Al de bovenstaande artikelen zijn beoordeeld met behulp van de beoordelingsformulieren.

Resultaten

De verschillende onderzoeksartikelen zijn bestudeerd om te kijken of hypertensieve retinopathie een belangrijkere indicatiefactor is voor het krijgen van een CVA dan hypertensie.

In tabel 2 is te zien welke artikelen zijn gebruikt, het doel van het onderzoek, het soort onderzoek, welke methode is toegepast, het aantal patiënten, de gemiddelde leeftijd, duur van het onderzoek en het aantal meetmomenten.

Auteurs	Doel	Soort onderzoek	Methode	Aantal	Gemiddelde leeftijd	Duur onderzoek	Aantal meetmomenten
Cheung et al. (2010)	Microvasculaire afwijking i.c.m. kans beroerte	Prospectief	Maken van MRI en fundusfoto's	810	>55	2 jaar	2 meetmomenten
Kwon et al. (2006)	Relatie stil herseninfarct en hypertensieve retinopathie bij hypertensie	Cross-sectional	Maken van MRI en fundusfoto's	550	59,3	1 jaar	1 meetmoment
Ong et al. (2013)	Hypertensieve retinopathie voorbode op beroerte bij mensen met hypertensie?	Prospectief	Fundusfoto's gemaakt van willekeurig oog	2907	61,5 ± 11,5	15 jaar	onbekend
Sairenchi et al. (2011)	Milde hypertensieve retinopathie voorbode op beroerte?	Prospectief	Fundusfoto's van rechteroog gemaakt	87.890	59,5 ± 19,5	15 jaar	onbekend
Suri and Qureshi (2008)	Hypertensieve retinopathie; verhoogde kans cardiovasculaire ziekte?	Prospectief	Fundusfoto's gemaakt	4753	49,5 ± 24,5	20 jaar	onbekend
Tabatabaee et al. (2013)	Wat is de relatie tussen retinale micro vasculaire veranderingen en angiografische bevindingen?	Retrospectief	Fundusfoto's gemaakt en angiografie uitgevoerd	168	55,3 ± 11,9	1 jaar	1 meetmoment

Tabel 2: Uitvoering (overzicht van de uitvoering van de verschillende onderzoeken)

Toelichting tabel 2

Doel

In Cheung et al. (2010) is gekeken of de beoordeling van microvasculaire retinale afwijkingen een prognose kan geven op het krijgen van een beroerte of infarct met behulp van MRI. Kwon et al. (2006) en Ong et al. (2013) hebben een vergelijkbaar onderzoek gedaan, maar er is hier alleen onderzoek gedaan naar patiënten met hypertensie. Cheung et al. (2010) keek naar patiënten met en zonder hypertensie. Sairenchi et al. (2011) heeft zich vooral gericht op de milde vorm van hypertensieve retinopathie, en of dit een voorbode kan zijn op het krijgen van een beroerte. Suri en Qureshi (2008) hebben onderzoek gedaan naar de associatie tussen hypertensieve retinopathie en de kans op cardiovasculaire ziekten, waaronder CVA. Tabatabaee et al. (2013) hebben onderzoek gedaan naar de relatie tussen retinale microvasculaire veranderingen (retinale atherosclerotische bevindingen) en angiografische bevindingen.

Gemiddelde leeftijd

Zoals te zien is zijn de gemiddelde leeftijden van de proefpersonen vrijwel gelijk. De jongste gemiddelde leeftijd (49,5 jaar) is te zien bij Suri en Qureshi (2008). De oudste gemiddelde leeftijd (61,5 jaar) is te zien bij Ong et al. (2013). Bij Cheung et al (2010) is er naar een leeftijdsgroep gekeken van 55 jaar en ouder. De gemiddelde leeftijd in dit onderzoek is niet bekend.

Aantallen

Er is een groot verschil in het aantal patiënten die zijn onderzocht. Zoals in tabel 2 te zien is zijn in Sairenchi et al. (2011) 87.890 patiënten onderzocht, terwijl bij Tabatabaee et al. (2013) 168 patiënten onderzocht zijn. Het grote aantal van Sairenchi et al. (2011) is te verklaren door het feit dat ze gebruik hebben mogen maken van de al bestaande patiëntendata van een gehele provincie in Japan. Bij Tabatabaee et al. (2013) zijn er minder (168) patiënten onderzocht, omdat het onderzoek maar een jaar duurde en er alleen fundusfoto's werden gemaakt bij patiënten die kwamen voor een angiografie.

Methode

Bij Cheung et al. (2010) en Kwon et al. (2006) zijn er fundusfoto's van twee ogen gemaakt en hebben alle patiënten een MRI ondergaan. Bij Ong et al. (2013) zijn er fundusfoto's gemaakt van een willekeurig oog. Tijdens een jarenlange periode is er door middel van het opvragen van medische gegevens en het houden van telefonische interviews informatie verkregen om vast te kunnen stellen hoeveel patiënten een CVA hebben gekregen. Sairenchi et al. (2011)

hebben fundusfoto's gemaakt van de rechterogen en net zoals Ong et al. (2013) later gegevens bestudeerd om te kunnen concluderen hoeveel patiënten een CVA hebben gekregen. Suri en Qureshi (2008) hebben patiënten onderzocht die al eerder aan een onderzoek hadden meegedaan, en waarbij fundusfoto's al gemaakt waren. Deze patiënten hebben ze opnieuw onderzocht door foto's en medische gegevens te vergelijken om achter het aantal patiënten met een beroerte te kunnen komen. Bij Tabatabaee et al. (2013) zijn patiënten onderzocht die naar het ziekenhuis waren gekomen voor een angiografie. Na gegeven toestemming werden er fundusfoto's gemaakt en gekeken in hoeverre de atherosclerotische veranderingen in de retina in verband gebracht kunnen worden met angiografische veranderingen.

Duur onderzoek / aantal meetmomenten

Het aantal meetmomenten zijn in de onderzochte artikelen vaak niet beschreven. Er staat wel genoteerd hoelang de follow-up periode was, maar bijvoorbeeld niet hoe vaak contact is opgenomen om na te vragen welken patiënten een beroerte hebben gekregen. Het is in de meeste onderzoeken onbekend hoe vaak de telefonische interviews zijn afgenomen en hoe vaak contact is opgenomen met lokale ziekenhuizen voor het verkrijgen van de benodigde medische gegevens.

In tabel 3 staan de resultaten van de onderzoeken weergeven. In de tabel staat vermeld of er wel of geen hypertensie aanwezig is, of er wel of geen hypertensieve retinopathie aanwezig is en of de patiënten wel of geen CVA hebben gehad, en wat de uiteindelijke resultaten zijn van de onderzoeken.

Auteurs	Wel hypertensie	Geen hypertensie	Wel HTR	Geen HTR	Wel CVA	Geen CVA	Resultaat
Cheung et al. (2010)	337	473	53	777	Cerebraal infarct met HTR: 20 **(37,74%)** Cerebraal infarct zonder HTR: 144 **(19,02%)** Lacunair infarct met HTR: 19 **(35,85%)** Lacunair infarct zonder HTR: 112 **(14,80%)**	515	Cerebraal infarct i.cm. retinopathie: OR 2,82 Lacunair infarct i.c.m. retinopathie: OR 3,19
Kwon et al. (2006)	x	x	HTR gr 1: 46 HTR gr 2: 31	473	SBI met HTR gr 1: 9 **(19,57%)** SBI met HTR gr 2: 8 **(25,81%)** SBI zonder HTR: 44 **(9,30%)**	489	Hoge graad HTR -> groter aantal SBI's (p=0,001) OR 2,01 voor HTR 1 OR 3,04 voor HTR 2
Ong et al. (2013)	2907	0	1501 totaal mild: 1354; ernstig/zeer ernstig: 147	1406	CVA zonder HTR: 60 **(4,27%)** Cerebraal infarct zonder HTR: 51 **(3,63%)** CVA met HTR: 105 **(7,0%)** Cerebraal infarct met HTR: 95 **(6,33%)**	2707	CVA i.c.m. milde HTR: HR=1,35, met ernstig/zeer ernstig: HR=2,37. Cerebraal infarct i.c.m. milde HTR: HR= 1,52, met ernstig/zeer ernstig: HR=2,01
Sairenchi et al. (2011)	x	x	19.625	68.265	CVA met HTR: 762 **(3,88%)** CVA zonder HTR: 979 **(1,43%)**	86.149	CVA i.c.m. HTR 1 bij mannen: HR= 1,31, bij HTR 2: HR=1,38. CVA i.c.m. HTR 1 bij vrouwen: HR= 1,30, bij HTR 2: HR=1,70
Suri and Qureshi (2008)	x	x	935	3818	CVA met HTR: 116 **(12,41%)** CVA zonder HTR: 193 **(5,06%)**	4444	Ischemische beroerte i.c.m. HTR: RR=1,2
Tabatabaee et al. (2013)	31	137	57	111	x	x	Significante associatie ernst CAD en retinale arteriosclerose (p=0,0001, r=0,47).

Tabel 3: Resultaten (overzicht van de resultaten van de onderzochte artikelen)

SBI: Silent Brain Infarct
CVA: Cerebro Vasculair Accident
HTR: Hypertensieve Retinopathie
CAD: Coronary Artery Disease
OR: Odd Ratio
HR: Hazard Ratio
RR: Relative Risk

Uitleg risicomaten

In de onderzochte artikelen is op drie verschillende manieren gemeten of er een verband is tussen retina afwijkingen en het krijgen van een CVA. Dit is gedaan doormiddel van Odd's Ratios (OR),Relative Risks (RR) en Hazard Ratios (HR). Een OR, RR, en HR van 1 betekend dat er geen verhoogd of verlaagd risico aanwezig is. Een ratio hoger dan 1 betekend een verhoogd risico, een ratio lager dan 1 betekend een verlaagd risico.

Een odds ratio is de verhouding tussen twee odds. Een odd is het aantal keren dat iets gebeurt, ten opzichte van het aantal keren dat iets niet gebeurt.
Bijvoorbeeld: 20 van de 1000 mannen overlijden en 10 van de 1000 vrouwen overlijden.
OR voor sterfte van mannen ten opzichte van vrouwen is dan: (20/980) / (10/990) = 2,02
De kans dat mannen overlijden is 2,02 keer groter dan de kans dat vrouwen overlijden (Scott, I., 2008) en (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, 2010).

Een relatief risico kijkt naar het aantal keer dat iets gebeurt ten opzichte van het totaal. In het zelfde voorbeeld:
RR voor sterfte van mannen ten opzichte van vrouwen is: (20/1000) / (10/1000) = 2
Het relatief risico om te overlijden is voor mannen twee keer zo groot als voor vrouwen. Dit getal is bruikbaarder dan OR, omdat hier een vergelijking wordt gemaakt met de totale groep (Scott, I., 2008) en (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, 2010).

Een hazard ratio wordt meestal gebruikt als er meer dan twee meetmomenten zijn. Het geeft de kans dat iets gebeurt weer ten opzichte van een controle groep. Er wordt hiermee geen gemiddelde berekend, maar een voorspelling gemaakt voor gebeurtenissen in het volgende tijdsinterval (Scott, I., 2008) en (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, 2010).

Toelichting tabel 3

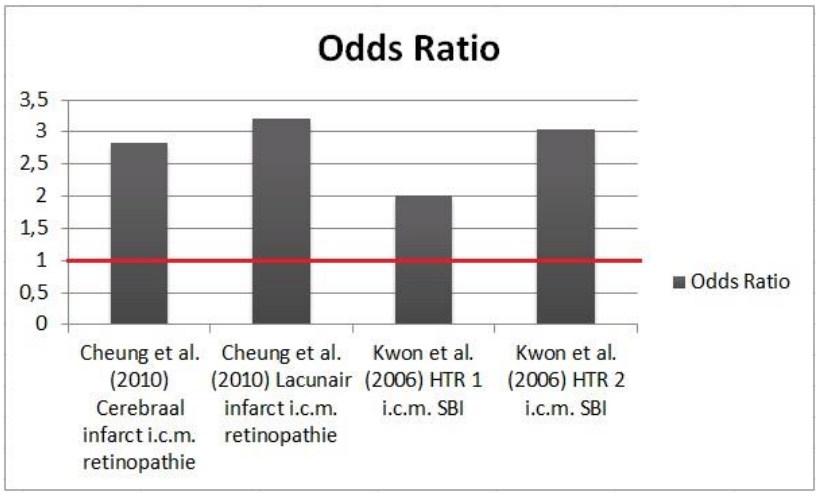
Zoals in tabel 3 te zien is, is niet in alle onderzoeken een vergelijking gemaakt tussen mensen met en zonder hypertensie. Dit komt omdat de onderzoekers zich vaak gericht hebben op patiënten met hypertensie. Ook is er door een aantal onderzoekers onderscheid gemaakt in verschillende soorten beroertes zoals cerebraal en lacunair infarct (Cheung et al. 2010, Ong et al. 2013) en silent brain infarct (SBI) (Kwon et al. 2006). Een cerebraal infarct is een soort ischemische beroerte veroorzaakt door bloedtekort in de hersenen. Het wordt veroorzaakt door trombose of een embolie (Medscape 2014). Een lacunair infarct is een

klein infarct van 15 mm of minder die voorkomen in het gebied van de capsula interna, basale ganglia of in de hersenstam (Lodder, 1999). Een silent brain infarct is een kleine beroerte zonder symptomen. Echter brengt het wel lichte schade aan in de hersenen. Hierdoor is de kans op een TIA of beroerte in de toekomst groter. (Kwon et al. 2006)

Uit het onderzoek van Cheung et al. (2010) blijkt dat 37,74% van de personen met hypertensieve retinopathie een cerebraal infarct ontwikkelden en dat 35,85% van de personen met HTR een lacunair infarct ontwikkelden. Er blijkt dat respectievelijk 19,02% en 14,80% van de personen zonder HTR een cerebraal en lacunair infarct ontwikkelden.
De OR 2,82 is voor een cerebraal infarct in combinatie met retinopathie en dat dat OR 3,19 is voor een lacunair infarct in combinatie met retinopathie. Dit betekent dat de kans op een cerebraal en lacunair infarct groter is indien de patiënt retinopathie heeft, dan wanneer de patiënt geen retinopathie heeft. Tevens bleek dat het hebben van hypertensie niet uitmaakte op de kans op een cerebraal of lacunair infarct.

Zoals in het onderzoek van Kwon et al. (2006) staat beschreven is het zo dat de kans op een SBI groter is naarmate de graad van hypertensieve retinopathie hoger is. (p=0,001). Van de personen met HTR graad 1 kreeg 19,57% een of meer SBI's. Voor graad 2 was dit 25,81%. Van de personen zonder HTR kreeg 9,3% een of meer SBI's.
De OR van HTR graad 1 is 2,01 en de OR van HTR graad 2 is 3,04. Dit geeft aan dat de kans op het krijgen van een SBI groter is indien de patiënt hypertensieve retinopathie heeft. Ook maakt het niet uit wat de huidige bloeddruk is.

In grafiek 1 is een overzicht te zien van de odds ratio's in combinatie met de verschillende variabelen bij Cheung et al. (2010) en Kwon et al. (2006).

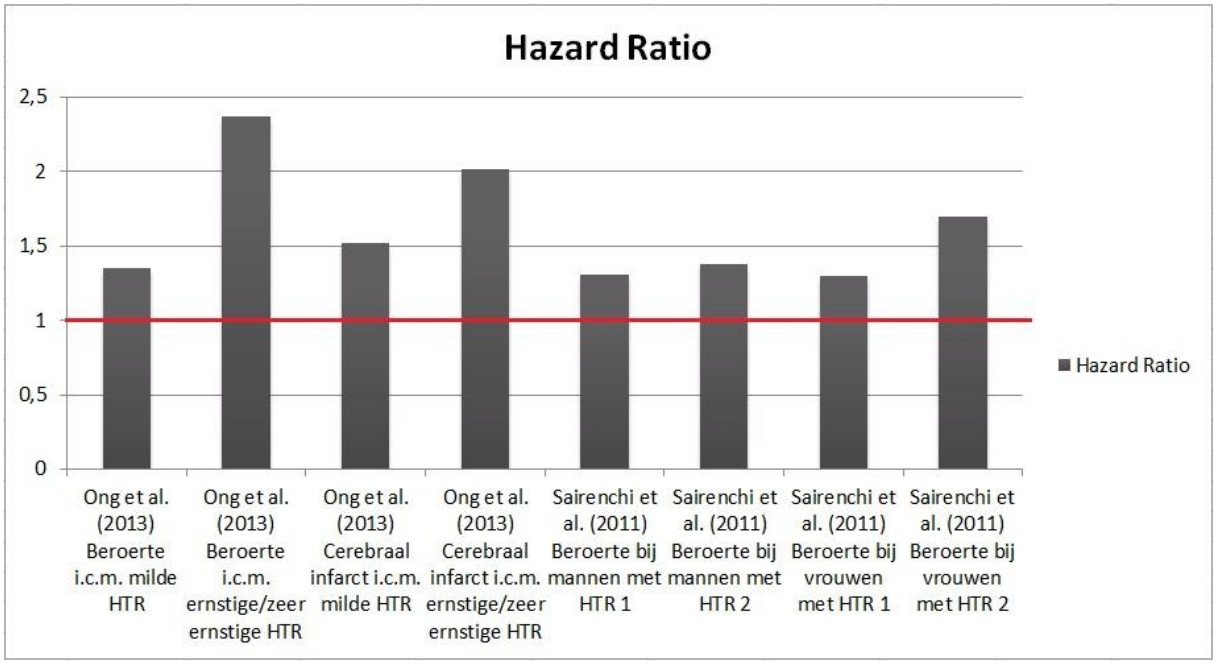


Grafiek 1: Odds Ratios van Cheung et al. (2010) en Kwon et al. (2006)

Ong et al. (2013) heeft een onderscheid gemaakt in milde en ernstige tot zeer ernstige hypertensieve retinopathie. Van de personen met HTR kreeg 7% een CVA en kreeg 6,33% een cerebraal infarct. Van de personen zonder HTR kreeg 4,27% een CVA en kreeg 3,63% een cerebraal infarct.
De HR van een beroerte in combinatie met milde hypertensieve retinopathie is 1,35, de HR van een beroerte in combinatie met ernstige tot zeer ernstige hypertensieve retinopathie is 2,37. Dit toont aan dat de kans op het krijgen van een beroerte groter is indien de patiënt ernstige tot zeer ernstige hypertensieve retinopathie heeft, dan wanneer de patiënt milde hypertensieve retinopathie heeft. De HR van een cerebraal infarct in combinatie met milde hypertensieve retinopathie is 1,52, de HR van een cerebraal infarct in combinatie met ernstige tot zeer ernstige hypertensieve retinopathie is 2,01.
Ook dit toont aan dat de kans op het krijgen van een cerebraal infarct groter is indien de patiënt ernstige tot zeer ernstige hypertensieve retinopathie heeft, dan wanneer de patiënt milde hypertensieve retinopathie heeft. Ook blijkt uit het onderzoek dat wanneer de patiënt in het verleden hypertensie heeft gehad en de hypertensie nu onder controle is, de kans op een beroerte groter blijft bij hypertensieve retinopathie.

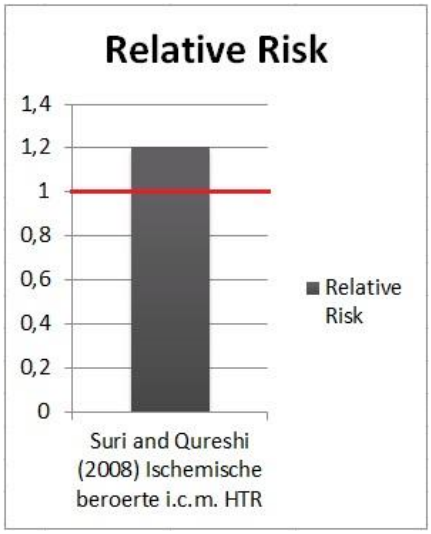
Uit het onderzoek van Sairenchi et al. (2011) blijkt dat 3,88% van de personen met HTR en 1,43% van de personen zonder HTR een CVA ontwikkelden.
Uit het onderzoek komt dat bij de mannen met hypertensieve retinopathie graad 1 in combinatie met een beroerte de HR 1,31 is. Bij hypertensieve retinopathie graad 2 in combinatie met een beroerte is de HR 1,38. Bij de vrouwen met hypertensieve retinopathie graad 1 in combinatie met een beroerte is de HR 1,30 en bij hypertensieve retinopathie graad 2 in combinatie met een beroerte is de HR 1,70. Er kan dus gesteld worden dat de kans op het krijgen van een beroerte vrijwel gelijk is bij mannen en vrouwen met hypertensieve retinopathie graad 1. Bij hypertensieve retinopathie graad 2 is de kans op het krijgen van een beroerte groter bij vrouwen dan bij mannen. Ook wordt geconcludeerd dat een milde vorm van hypertensieve retinopathie een risicofactor is op het krijgen van een beroerte, onafhankelijk van andere cardiovasculaire risicofactoren zowel bij mannen als bij vrouwen met of zonder hypertensie.

In grafiek 2 is een overzicht te zien van de hazard ratio’s in combinatie met de verschillende variabelen bij Ong et al. (2013) en Sairenchi et al. (2011)



Grafiek 2: Hazard Ratios van Ong et al. (2013) en Sairenchi et al. (2011)

Uit het onderzoek van Suri and Qureshi (2008) blijkt dat 12,41% van de personen met HTR en 5,06 van de personen zonder HTR een CVA ontwikkelden.
De patiënten met hypertensieve retinopathie hebben een RR van 1,2 op het krijgen van een ischemische beroerte. Dit betekent dat wanneer iemand hypertensieve retinopathie heeft, de kans op een ischemische beroerte 1,2 keer groter is dan wanneer iemand geen hypertensieve retinopathie heeft, in deze studie. Dit is berekend onafhankelijk van het feit of de patiënt een hoge bloeddruk heeft. In grafiek 3 is een overzicht te zien van het relatieve risico op het krijgen van een ischemische beroerte bij het hebben van hypertensieve retinopathie.



Grafiek 3: Relative Risk van Suri and Qureshi (2008)

Volgens Tabatabaee et al. (2013) is er een significante associatie tussen de ernst van de CAD (coronaire hartziekten) en retinale arteriosclerose (p=0,0001). De correlatiecoëfficiënt (r) is echter 0,47 (correlatiecoëfficiënt van 1 houd volledige overeenstemming in, hoe lager r, hoe slechter de reproduceerbaarheid). Dit betekend dat de associatie zwak is. De resultaten laten zien dat retinale atherosclerotische veranderingen een voorbode kunnen zijn voor coronaire hartziekten. Echter is er verder onderzoek nodig om dit te kunnen bevestigen.

Discussie

Discussiepunten per artikel

In het onderzoek van Cheung et al. (2010) zijn veel patiënten niet geïncludeerd in de uiteindelijke resultaten. Dit komt door het feit dat de patiënten niet kwamen voor de vervolg MRI of omdat de gemaakte fundusfoto's niet goed te beoordelen waren.
Tevens er zat 10 jaar tussen de eerste foto en de tweede. Hierdoor verschilt de MRI kwaliteit van de foto's. Echter betrof dit alle patiënten, waardoor dit nauwelijks invloed heeft op de gevonden associatie tussen retinale afwijkingen en infarcten.

Bij Kwon et al. (2006) zijn alleen gezonde patiënten met hypertensie onderzocht, die geïnteresseerd zijn in hun gezondheid. Hierbij is geen HTR graad 3 of 4 onderzocht. Dit is een cross-sectional onderzoek, waardoor het mogelijk is dat de gevonden SBI's al aanwezig waren voordat de retinale afwijkingen zich ontwikkelden.

Ong et al. (2013) hebben foto's gemaakt van één oog per patiënt. Unilaterale retinopathie kan hierdoor gemist zijn. Ook is er tijdens het opstellen van de resultaten geen rekening gehouden met eventuele veranderingen van de bloeddruk tijdens de follow-up periode.

Sairenchi et al. (2011) heeft een response rate van 40%. Ook hebben zij hun fundusfoto's ter discussie gesteld: buiten de 45 graden van de foto om, kan retinopathie gemist zijn, in verband met het niet uitvoeren van direct oogspiegelen. Arteriole nicking en focale arteriole vernauwing zijn niet onderzocht in deze studie.

Bij Suri en Qureshi (2008) waren de foto technieken aan het begin van de studie minder geavanceerd dan nu. Eventuele afwijkingen in het begin kunnen gemist zijn, of verkeerd geïnterpreteerd. En het aantal patiënten met niet behandelde of ongecontroleerde hypertensie is onder de huidige bevolking lager dan tijdens deze studie (in ieder geval in vergelijking met het begin van deze studie). Daardoor is deze studie misschien niet representatief genoeg voor de huidige verwachtingen.

Eigen discussiepunten

Leeftijden

De leeftijden van de patiënten in alle onderzoeken was rond de 50 jaar. Het is ook interessant om te weten of het verband anders is bij jongere of oudere mensen dan 50 jaar. Dit is wel lastig te onderzoeken, omdat er een 'wacht' periode zit tussen het hebben van hypertensieve retinopathie en het wel of niet krijgen van een beroerte.

Grootte van de onderzoeksgroepen

Volgens Böke, N. (www.wetenschap24.nl, 2013) is een onderzoek betrouwbaarder wanneer de onderzoeksgroep groot is, aangezien dit een beter gemiddelde van het effect per persoon weergeeft. In dit onderzoek zit een groot verschil tussen de artikelen met betrekking tot de grote van de patiëntengroepen. De grotere onderzoeken zijn meer representatief voor het trekken van de juiste conclusies.

Blind onderzoek

Uit de literatuur blijkt dat kennis over de onderzoeksresultaten bij de onderzoeker of bij de proefpersoon zelf, tot bewuste of onbewuste vertekening van de waarnemingsresultaten kan leiden (Bouter, L.M., Dongen, M.C.J.M. en Zielhuis, G.A., 2010). Een blind onderzoek is in twee categorieën te onderscheiden, namelijk in een enkel blind en een dubbel blind onderzoek. Bij een enkel blind onderzoek de onderzoeker of de patiënt niet op de hoogte van voorgaande onderzoeksresultaten. Bij een dubbel blind onderzoek is zowel de onderzoeker als de patiënt niet op de hoogte van voorgaande onderzoeksresultaten (www.minerva-ebm.be).

In bijna alle artikelen is het onduidelijk of het onderzoek blind is gedaan ja of nee. Wanneer er wel een blind onderzoek gedaan is, is onbekend of dit een enkel of een dubbel blind onderzoek geweest is. Dit is wel van belang. Voor de betrouwbaarheid van de onderzoeken is het van belang om te weten of de onderzoekers op de hoogte waren van de medische voorgeschiedenis van de patiënten, en of de conclusies van de gemaakte fundusfoto's al beschikbaar waren voor de onderzoekers die de MRI's maakten.

Onderzoeksduur

De onderzoeken hebben allemaal vrij lang geduurd. Dit heeft met name te maken met de eerder genoemde 'wacht' periode; het wachten op het wel of niet ontwikkelen van een CVA bij de patiënten. Deze lange periode heeft als voordeel dat mensen over een langere periode zijn gemonitord, maar als nadeel dat de onderzoeksapparatuur verouderd is en er andere interpretaties kunnen zijn gemaakt.

Conclusie

Uit de onderzoeken blijkt dat de kans op het krijgen van een CVA groter is wanneer de patiënt hypertensieve retinopathie heeft, ongeacht het feit of er wel of geen hypertensie aanwezig is. Ook blijkt dat hoe hoger de graad van hypertensieve retinopathie is, hoe groter de kans op een CVA is. Tevens blijkt dat wanneer de patiënt in het verleden hypertensie heeft gehad en de hypertensie nu onder controle is, de kans op een beroerte groter blijft bij hypertensieve retinopathie, dan wanneer deze persoon geen hypertensieve retinopathie heeft.
Zelfs een milde vorm van hypertensieve retinopathie kan een voorbode zijn op het krijgen van een beroerte, onafhankelijk van andere cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en vrouwen met en zonder hypertensie.

Met deze resultaten is de onderzoeksvraag: *Is hypertensieve retinopathie een belangrijkere indicatiefactor voor het krijgen van een CVA dan hypertensie?* te beantwoorden.
Hypertensieve retinopathie is een belangrijkere indicatiefactor voor het krijgen van een CVA dan hypertensie. De aanwezigheid van hypertensieve retinopathie is één van belangrijkste indicatiefactoren voor het krijgen van een CVA. In de door ons onderzochte artikelen blijkt dat de aanwezigheid van hypertensie van minder belang is aangezien gesteld wordt dat het eigenlijk niet uitmaakt of er wel of geen hypertensie aanwezig is.

Aanbevelingen

Ook al is de bloeddruk onder controle, patiënten met hypertensieve retinopathie hebben alsnog een verhoogd risico op een beroerte. Dit suggereert dat het goed monitoren van de bloeddruk en het medicijngebruik alleenstaand niet genoeg is bij de preventie van een beroerte bij patiënten met hypertensie. Retinale beoordeling is daarom een goede methode om te kunnen bekijken of patiënten een verhoogd risico hebben op het krijgen van een beroerte. Het is zelfs zo dat retinale microvasculaire afwijkingen een voorbode zijn van cerebrale afwijkingen, zelfs voordat de cerebrale afwijkingen op een MRI te zien zijn (Cheung et al. 2010). Ook dit geeft weer aan dat het van groot belang is dat men goed kijkt naar de retina bij de preventie van een beroerte.

Er kan gesteld worden dan het beoordelen van de retina, bij mensen die een verhoogd risico hebben op het krijgen van een beroerte, in de basisroutine moet komen. Dit onderzoek kan door een optometrist uitgevoerd worden. Dit zou betekenen dat er een nauwere samenwerking gewenst is tussen cardiologie, neurologie en oogheelkunde. Anderzijds is het zo dat mensen met hypertensieve retinopathie, preventief een MRI zouden kunnen ondergaan om eventuele CVA's vroegtijdig op te kunnen sporen.

Verder onderzoek is echter noodzakelijk. Dit soort studies zijn door de lange onderzoeksduur nog weinig uitgevoerd.

Literatuurlijst

Bouter, L.M., Dongen, M.C.J.M. van, Zielhuis, G.A. (2010) *Epidemiologisch Onderzoek: opzet en interpretatie, zesde, herziene druk,* Houten, Bohn Stafleu van Loghum.

Cheung, N., Mosley, T., Islam, A., Kawasaki, R., Sharrett, A.R., Klein, R., Coker, L.H., … Wong, T.Y. (2010). Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain,* 133, 1987-1993.

Duerden, M. (2009). What are hazard ratios? *Statistics.* NPR09/1107, 1-8.

Friedman, N. J., Kaiser, P. K., Pineda, R., (2009) *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology Mobile Edition, 3th edition*, Saunders Elsevier

Kanski, J.J., Bowling, B., Nischal, K. and Pearson, A. (2011) *Kanski Clinical Opthalmology, a systematic approach, 7th edition,* Oxford, UK: Elsevier.

Kwon, H., Kim, B.J., Oh, J.Y., Kim, S.J., Lee, S., Oh, B., Yoon, B. (2006). Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *Journal of the Neurological Sciences,* 252, 159-162.

Lodder, J. (1999). Lacunaire herseninfarcten: het belang van klinisch onderscheid. *Nederlands tijdschrift voor neurologie,* 3, 160-166.

Martini, F.H., Bartholomew, E.F. (2008) *Anatomie en Fysiologie: een inleiding, vijfde editie,* Amsterdam, Pearson.

Ong, Y., Wong, T.Y., Klein, R., Klein, B.E.K., Mitchell, P., Sharrett, A.R., … Ikram, M.K. (2013). Hypertensive Retinopathy and Risk of Stroke. *Hypertension,* 62, 706-711.

Optometristen Vereniging Nederland (2010). *Beroepscompetentieprofiel Optometrist,* Weert.

Sairenchi, T., Iso, H., Yamagishi, K., Irie, F., Okubo, Y., Gunji, J., … Ota, H. (2011). Mild Retinopathy Is a Risk Factor for Cardiovascular Mortality in Japanese With and Without Hypertension: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation,* 124, 2502-2511.

Scott, I. (2008) Interpreting risks and ratios in therapy trials. *Australian Prescriber,* 31, 12-16.

Stilma, J.S. and Voorn, Th.B. (2008) *Praktische huisartsgeneeskunde: Oogheelkunde, tweede, herziene druk,* Houten, Bohn Stafleu van Loghum.

Suri, M.F.K., & Qureshi, A.I. (2008). Hypertensive Retinopathy and Risk of Cardiovascular Diseases in a National Cohort. *Journal of Vascular and Intervetional Neurology,* 1(3), 75-78.

Tabatabaee, A., Asharin, M.R., Dehghan, M.H., Pourbehi, M.R., Nasiri-Ahmadabadi, M., Assadi, M. (2013). Retinal vessel abnormalities predict coronary artery diseases. *Perfusion,* 28(3), 232-237.

Wolters, E.Ch. & Groenewegen, H.J. (2004) *Neurologie, derde druk,* Houten, Bohn Stafleu van Loghum.

Internetsites

Centraal Bureau voor de Statistiek (2008). *Webmagazine*. Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2008/2008-2577-wm.html.

Hartstichting (2014). *Hoge bloeddruk.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: https://www.hartstichting.nl/risicofactoren/hoge-bloeddruk.

Medscape (2014). *Ischemic Stroke.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview#aw2aab6b2b2.

Minerva (2013). *Risico's van bias in niet-geblindeerde studies.* Geraadpleegd op 6 juni 2014 via: http://minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=2306.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2013) *Sterfte naar doodsoorzaak: Waaraan overlijden mensen in Nederland?* Geraadpleegd op 2 april 2014 via: http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/sterfte-levensverwachting-en-daly-s/sterfte-naar-doodsoorzaak/waaraan-overlijden-mensen-in-nederland/.

Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (2010). *Verklaring: odds ratio.* Geraadpleegd op 21 maart 2014 via: https://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Over-deze-cijfers/Verklaring--Odds-Ratio/.

Wetenschap 24 (2013). *Hoe herken je betrouwbaar onderzoek?* Geraadpleegd op 4 juni 2014 via: http://www.wetenschap24.nl/nieuws/artikelen/2013/november/Hoe-herken-je-betrouwbaar-onderzoek-.html.

Figuren voorpagina

Kanski, J.J., Bowling, B., Nischal, K. and Pearson, A. *Kanski Clinical Opthalmology, a systematic approach, 7th edition (2011),* Oxford, UK: Elsevier, p856.

University of Rochester Medical Center (2014). *Acute Stroke Treatment.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://www.urmc.rochester.edu/imaging/patients/procedures/thrombolysis.aspx.

Figuren

Figuur 1: Duane's Ophthalmology (2006). *Systemic Hypertension and the Eye.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v3/v3c013.html.

Figuur 2: Protect Your Eyes (2011). *Arteriosclerosis.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://protect-ur-eyes.blogspot.nl/2011_04_30_archive.html.

Figuur 3: Medscape (2013). *Orbit Arterial Supply.* Geraadpleegd op 7 februari 2014 via: http://emedicine.medscape.com/article/1189696-overview#aw2aab6b3.

Figuur 4: Vision @ Mill Park (2009) *Digital Retinal Photography.* Geraadpleegd op 2 april 2014 via: http://www.visionatmillpark.com.au/services/retphoto.html

Figuur 5: Hersenstichting (2014). *Beroerte.* Geraadpleegd op 7 februari 2014 via: https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/beroerte?gclid=CKaIzdqDurwCFQ_HtAodA34Aiw.

Figuur 6: University of Rochester Medical Center (2014). *Acute Stroke Treatment.* Geraadpleegd op 19 maart 2014 via: http://www.urmc.rochester.edu/imaging/patients/procedures/thrombolysis.aspx

Figuur 7: Nederlandse Hartstichting (2014) *FAST.* Geraadpleegd op 7 februari 2014 via: http://www.vanveenconsultancy.nl/page38.php.

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel.
Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.