

University of Groningen

Glaucoma: an eye or a brain disease?

Hanekamp, Sandra

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hanekamp, S. (2017). *Glaucoma: an eye or a brain disease?* [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



NEDERLANDSE SAMENVATTING



GLAUCOOM

Glaucoom is een vaak voorkomende chronische ziekte die wordt gekenmerkt door beschadiging van de oogzenuw. De oogzenuw stuurt lichtprikkels vanuit het oog naar de hersenen toe. De gespecialiseerde cellen (de retinale ganglioncellen, RGCs) in het oog die hier verantwoordelijk voor zijn sterven bij glaucoom langzaam af. Hierdoor ontstaat verlies van het gezichtsveld. Met het gezichtsveld wordt de omgeving bedoeld die het oog ziet zonder het te bewegen. De oogzenuw kan uiteindelijk zo erg beschadigen dat het leidt tot kokerziën of zelfs blindheid. De huidige schatting voor de wereldwijde prevalentie van glaucoom voor mensen tussen de 40-80 jaar ligt op 3-4%, dat is goed voor 64 miljoen mensen wereldwijd. Er wordt geschat dat het aantal mensen met glaucoom in 2040 zal zijn toegenomen met 74%. Het traditionele beeld van glaucoom is dat de RGCs beschadigen door een verhoogde oogdruk, maar glaucoom zonder verhoogde oogdruk komt ook. Verhoogde oogdruk geldt nu als een belangrijke risicofactor voor glaucoom. Andere bekende risicofactoren zijn leeftijd, aanleg en etnische achtergrond. De exacte oorzaak van glaucoom en het afsterven van de RGCs is onbekend. Bij het behandelen van glaucoom staat het behouden van het zicht en het voorkomen van blindheid centraal. De huidige klinisch bewezen behandeling richt zich op de behandeling van het oog zelf door het verlagen van de oogdruk en is redelijk succesvol. Echter, tegelijkertijd, is het verminderen van de oogdruk niet altijd voldoende om achteruitgang en blindheid te voorkomen: een studie toonde aan dat 15% tot 20% van de patiënten blind worden in tenminste één oog nadat zij voor een periode van 15 tot 20 jaar gevolgd waren. Bovendien laten verschillende MRI-onderzoeken die de afgelopen tien jaar zijn uitgevoerd zien dat bij glaucoom niet alleen schade te vinden is van de oogzenuw, maar dat ook in de rest van het visuele systeem in de hersenen veranderingen worden gevonden die wijzen op schade. Dat de behandeling niet altijd voldoende aanslaat gecombineerd met de betrokkenheid van de hersenen zou kunnen betekenen dat glaucoom wellicht geen oogziekte is, maar een hersenziekte.

VRAAGSTELLING

In dit proefschrift heb ik veranderingen in de hersenen bij patiënten met glaucoom onderzocht door middel van diffusie-gewogen magnetische resonantie beeldvorming (dMRI). Daarmee wilde ik nieuw licht werpen op de vraag of glaucoom als een oogziekte of een hersenziekte beschouwd zou moeten worden. De subvragen die ik in mijn proefschrift heb behandeld zijn:

- Wat heeft onderzoek ons tot nu toe geleerd over veranderingen in de hersenen bij patiënten met glaucoom? (*Hoofdstuk 2*)
- Is de witte stof aangetast bij patiënten met glaucoom die behoren tot een populatie met een hoge prevalentie van normale druk glaucoom (NTG)? (*Hoofdstuk 3*)
- Wat is het effect van glaucoom op de witte stof van de optische radiatie (OR) (visuele hersenstructuur)? (*Hoofdstuk 4*)
- Wat is het effect van glaucoom op de witte stof van visueel-gerelateerde en niet-visuele hersenstructuren? (*Hoofdstuk 5*)
- Welke mechanismen kunnen veranderingen in de hersenen in glaucoom verklaren? (*Hoofdstuk 1 en hoofdstuk 6*)
- Kunnen we onderscheid maken tussen deze mechanismen? (*Hoofdstuk 6*)

BEVINDINGEN

In **hoofdstuk 2** stond de subvraag wat onderzoek ons tot nu toe heeft geleerd over veranderingen in de hersenen bij patiënten met glaucoom centraal. Hiervoor heb ik de huidige literatuur bekeken over veranderingen in de hersenen bij verschillende oogziekten (namelijk albinisme, amblyopie, erfelijke retinale dystrofieën, leeftijdsgebonden maculadegeneratie en glaucoom). Voor glaucoom is de algemene bevinding van eerdere MRI-studies, alhoewel de specifieke resultaten variëren, dat de structuren in het visuele systeem zijn aangetast, in ieder geval in latere fases van de ziekte. Daarnaast tonen sommige studies ook veranderingen in andere hersenstructuren aan. De verklaring die de minste aannames bevat is dat veranderingen in de hersenen bij oogziekten het gevolg zijn van minder visuele input. Desalniettemin vond ik ook aanwijzingen dat glaucoom onderdeel zou kunnen zijn van een meer algemene neurodegeneratieve ziekte.

Om de aanwezigheid van veranderingen in de hersenen in glaucoom verder te onderzoeken heb ik in **hoofdstuk 3** het effect van glaucoom op de witte stof van de OR met behulp van Tract-Based Spatial Statistics onderzocht in een Japanse populatie. Deze populatie heeft een zeer hoge incidentie van NTG, waarbij schade van de oogzenuw optreedt zonder dat er sprake is van een verhoogde oogdruk. Uit mijn bevindingen blijkt dat glaucoom bij deze specifieke populatie geassocieerd wordt met een veranderingen in de witte stof integriteit in verschillende hersenstructuren: de OR, forceps major en corpus callosum (CC). Ik heb dit geïnterpreteerd als bewijs voor neurodegeneratie. In het bijzonder kan neurodegeneratie in de CC niet verklaard worden door verminderde visuele input. Verder beschreef ik dat neurodegeneratie in de CC ook wordt gezien in posterieure corticale atrofie, een ziekte die ook wordt aangeduid als 'de visuele variant van de ziekte van Alzheimer. Ik concludeer dat de bevindingen verband houden met het standpunt dat een hersencomponent een rol speelt in de etiologie van glaucoom, onafhankelijk van de oogschade.

Om mijn eerdere bevindingen op te volgen heb ik in **hoofdstuk 4** het effect van glaucoom op de OR onderzocht met behulp van probabilistische tractografie en tractometrie. Ik onderzocht dit in twee groepen glaucoompatiënten; Europese patiënten met monoculaire (eenzijdige) glaucoom (MGL) en de bovengenoemde Japanse patiënten met glaucoom die behoren tot een populatie met een hoge prevalentie van NTG. Daarnaast onderzocht ik ook de OR van patiënten met niet-glaucomateuze monoculaire blindheid (MBL) ten gevolge van bijvoorbeeld een trauma. Het vergelijken van monoculaire glaucoom en monoculaire blindheid biedt de gelegenheid om licht te werpen op het effect van glaucoom op de OR onafhankelijk van het oog: bij beide groepen is er sprake van verminderde visuele input, maar MBL wordt niet geassocieerd met een mogelijke hersencomponent. De resultaten toonden aan dat er veranderingen in de witte stof integriteit van OR zijn voor zowel de MGL en NTG groep in vergelijking met gezonde controles van dezelfde etniciteit. Bovendien vond ik veranderingen in de witte stof integriteit van de OR tussen MBL en MGL. Aangezien ik geen bewijs vond dat de witte stof integriteit van de OR in MBL is aangetast in vergelijking met gezonde controles, maar wel in MGL en NTG, vind ik het niet waarschijnlijk dat de verminderde visuele input alleen resulteert in aantasting van de witte stof integriteit. Deze bevindingen wijzen daarom op de betrokkenheid

van een mechanisme onafhankelijk van het oog. Verder opper ik dat de grotere verschillen in witte stof integriteit tussen MBL en MGL er op zouden kunnen wijzen dat OR veranderingen in glaucoom het gevolg zijn van neurodegeneratie, terwijl er in MBL eerder sprake is van neuroplasticiteit.

Om de hypothese van glaucoom als neurodegeneratieve ziekte verder te testen, onderzocht ik in **hoofdstuk 5** de witte stof integriteit in visueel-gerelateerde en niet-visuele hersenstructuren. Dit deed ik tevens door de toepassing van probabilistische tractografie en tractometrie. Ik vergeleek dezelfde groepen als in hoofdstuk 4. De hypothese dat glaucoom een neurodegeneratieve ziekte is voorspelt dat de witte stof integriteit ook aangetast zal zijn voorbij de visuele banen (zoals gevonden in hoofdstuk 4). Een tweede voorspelling is dat witte stof integriteit veranderingen in visueel-gerelateerde hersenstructuren groter zullen zijn dan verwacht kan worden op basis van minder visuele input. Uit de resultaten bleek dat bij NTG in vergelijking met gezonde controles de witte stof integriteit verschilt in de anterieure thalamische radiatie (ATR), inferieure fronto-occipitale fasciculus (IFOF), inferieure longitudinale fasciculus (ILF) en superieure longitudinale fasciculus (SLF). In MGL vond ik verschillen in de witte integriteit in de ATR, cingulum cingulate (CinC), de IFOF, de ILF en de SLF in vergelijking met gezonde controles. In MBL vond ik verschillen in ATR, CinC en ILF in vergelijking met gezonde controles. In MBL vergeleken met MGL vond ik verschillen in de arcuate fasciculus (AF), de ATR, de IFOF en de SLF. (Voor een overzicht van de bevindingen zie Tabel 1). Ik concludeer hieruit dat glaucoom wordt geassocieerd met witte stof integriteit veranderingen in zowel visueel-gerelateerde en niet-visuele hersenstructuren. Het vinden van dergelijke afwijkingen in visueel-gerelateerde hersenstructuren in glaucoom suggereert de aanwezigheid van neurodegeneratie dat niet enkel verklaard kan worden door verminderde visuele input. Tevens vond ik aanwijzingen voor neuroplasticiteit in niet-visuele hersenstructuren in zowel glaucoom als monoculaire blindheid. Dit zou wellicht verklaard kunnen worden doordat de hersenen willen compenseren voor de gevolgen van verminderde visuele input. Hoewel ik overeenkomsten met MBL hebben gevonden, zijn de witte stof integriteit veranderingen in glaucoma uitgebreider: een groter aantal visueel-gerelateerde hersenstructuren zijn betrokken. Naar mijn mening wijst dit erop dat, naast een effect van verminderde visuele input of schade van de oogzenuw, een onafhankelijke hersencomponent bijdraagt tot de veranderingen in de hersenen die worden gevonden in glaucoom.

Tabel 1 Een overzicht van de betrokkenheid van de visuele banen, visueel-gerelateerde structuren en niet-visuele structuren

Groep	Minder input	Oogzenuw schade	Hersen component	Visuele banen	Visueel-gerelateerd	Niet-visueel
NTG	✓	✓	?	✓OR	✓ ILF, SLF, IFOF	✓ ATR
MGL	✓	✓	?	✓OR	✓ ILF, SLF, IFOF	✓ ATR, CinC
MBL	✓	✓	x	x	✓ ILF	✓ ATR, CinC

Tot slot bespreek ik in **hoofdstuk 6** de inzichten die ik heb verkregen over de betrokkenheid van verschillende mechanismen die veranderingen in de hersenen in glaucoom zouden kunnen verklaren. Potentiële mechanismen die een rol kunnen spelen zijn: 1) verminderde visuele input triggert neuroplasticiteit; 2) schade aan de

oogzenuw leidt tot anterograde transsynaptische degeneratie (ATD); 3) schade aan de optische radiatie leidt tot retrograde transsynaptische degeneratie; 4) Walleriaanse degeneratie en 5) een hersencomponent onafhankelijk van het oog. Ik beargumenteer dat deze mechanismen lastig te onderscheiden zijn, maar dat desondanks de hoofdvraag "Is glaucoom een oogziekte of hersenziekte?" beantwoord kan worden.

IS GLAUCOOM EEN OOGZIEKTE OF EEN HERSENZIEKTE?

Ik heb verschillende argumenten om te betogen dat glaucoom een neurodegeneratieve ziekte is met een zowel een oog- als hersencomponent:

1. Witte stof integriteit veranderingen in de visuele banen kunnen niet verklaard worden op basis van verminderde visuele input of schade van de oogzenuw alleen;
2. Witte stof integriteit veranderingen zijn aanwezig voorbij de visuele banen;
3. Witte stof integriteit veranderingen in visueel-gerelateerde of niet-visuele hersenstructuren zijn groter dan verwacht kan worden op basis van verminderde visuele input of schade van de oogzenuw (dat wil zeggen: uitgebreider dan bij MBL);
4. ATD is ook kenmerkend voor andere neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington en amyotrofische laterale sclerose;
5. Een ander kenmerk van neurodegeneratieve ziekten is dat specifieke neuronale populaties en hersenstructuren die verband houden met de verschijningsvorm van de ziekte zijn aangedaan; voor glaucoom zouden dit de RGCs, de visuele banen en visueel-gerelateerde hersenstructuren kunnen zijn;
6. Witte stof integriteit veranderingen in visuele en visueel-gerelateerde hersenstructuren in glaucoom passen bij de Netwerk Degeneratie Hypothese; die suggereert dat degeneratie in neurodegeneratieve ziekten betrekking heeft op dysfunctie van neurale netwerken;
7. Glaucoom deelt gelijkenissen met posterieure corticale atrofie, een subtype van dementie die ook wel wordt aangeduid als "de visuele variant van de ziekte van Alzheimer"; de ziekten hebben beiden invloed op de visueel-gerelateerde hersenstructuren;
8. Glaucoom deelt verschillende eigenschappen met de ziekte van Alzheimer: de ziekten zijn beiden progressief, chronisch, leeftijdsgerelateerd en veroorzaken RGC degeneratie en onomkeerbaar neuronaal celverlies;
9. Onderzoek suggereert een genetisch verband tussen glaucoom en de ziekte van Alzheimer.

Samengevat ondersteunen deze argumenten de hypothese dat glaucoom een neurodegeneratieve ziekte is en niet enkel 'gewoon een oogziekte'. De bevindingen van dit proefschrift hebben een aantal implicaties. Het onderzoek in dit proefschrift draagt bij aan het idee dat de huidige standaard behandeling die gericht is op het normaliseren van oogdruk uitgebreid zou moeten worden naar het voorkomen en stoppen van neurodegeneratie. Daarnaast suggereert de betrokkenheid van de hersenen dat neuroimaging - metertijd - nodig is in de klinische evaluatie van de voortgang en behandeling van de ziekte. Om uiteindelijk de hersenen te kunnen betrekken in de behandeling en klinische evaluatie, beveel ik aan om de toekomstig

onderzoek te richten op het ontwikkelen van MRI-gebaseerde instrumenten die in staat zijn om ziekteprogressie in de hersenen te evalueren alsmede te monitoren in individuele patiënten. Een potentieel instrument hiervoor is tractometrie. Terwijl mijn werk nog geen definitieve antwoorden heeft gegeven op alle openstaande vragen, heeft het veel aanwijzingen gegeven dat er bij glaucoom ook voorbij het oog moet worden gekeken.

