

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het algemene doel van dit proefschrift was om de twee leidende theorieën van glaucoom te onderzoeken en om inzicht te geven in hoe andere delen van het lichaam dan het oog, invloed kunnen hebben in de context van deze twee theorieën. Het eerste deel van het proefschrift is gewijd aan de mechanische theorie. In hoofdstuk 2 was het doel te bepalen of glaucoompatiënten een lagere intracraniele druk (ICP) hadden dan gezonde controles, en of dit verschil niet-invasief kon worden gemeten. Een lagere ICP is gesuggereerd als het achterliggende fundament van de mechanische theorie van glaucoom, en is aangetoond in enkele grote studies. [1–3] We hebben dit getest door een niet-invasieve methode van ICP-meting te gebruiken, genaamd *distortion product otoacoustic emissions* (DPOAE's), bij patiënten en controles in verschillende lichaamshoudingen. Onze bevindingen gaven aan dat er geen bewijs was dat glaucoompatiënten een lagere ICP hadden, wat overeenkwam met enkele andere recente onderzoeken. [4,5] In een bredere context, we vonden dat DPOAE's met succes kon worden gebruikt om dynamische veranderingen in ICP te meten, zoals dagelijkse fluctuaties of veranderingen veroorzaakt door bepaalde medicijnen.

De bevindingen van de eerste studie leidden ons daarom naar de hoofdstukken 3 en 4, waarin ICP-veranderingen, die veroorzaakt worden door een glaucoommedicijn genaamd acetazolamide (AAZ), worden bestudeerd. Dit medicijn wordt aan glaucoompatiënten gegeven omdat dit de intraoculaire druk (IOP) verlaagt, maar het heeft ook een bekend ICP-verlagend effect. [6] Als de mechanische theorie waar is, en het is het verschil tussen de twee drukken dat ertoe doet, dan is een medicijn dat beide drukken tegelijkertijd verlaagt mogelijk niet effectief. Hoewel er veel studies zijn die het effect van AAZ op IOP beschrijven, zijn er maar een paar studies die het effect ervan op ICP onderzoeken. [7-9] Het doel van hoofdstuk 3 was om de beschikbare literatuur over dit onderwerp samen te vatten, en om te zien of het mogelijk was om het effect van AAZ op zowel IOP als ICP te bepalen door de effecten bij vergelijkbare doses te vergelijken. De enige dosis, in de beschikbare literatuur, waarbij er een cross-over was voor veranderingen in IOP en ICP was 500 mg. Bij deze dosis was er binnen 2-6 uur een IOP- en ICP-reductie van respectievelijk 6,2 mmHg (24,7%) en 7,4 mmHg (31,5%). Daarom zou bij deze dosering en dit tijdsbestek het drukverschil over de lamina cribrosa (TLCPD) ongewijzigd blijven. We stelden dat het beperkte bewijs dat hier is samengevat, suggereert dat AAZ mogelijk niet effectief is voor glaucoom — ervan uitgaande dat het de TLCPD is die ertoe doet, en niet alleen IOP.

Hoewel de informatie in hoofdstuk 3 een goed uitgangspunt was, is de cross-overdosis van 500 mg hoger dan wat de meeste glaucoompatiënten normaal gesproken wordt voorgeschreven. In hoofdstuk 4 was het doel om het effect van AAZ op IOP en ICP te testen in de dosis die het meest wordt gegeven aan glaucoompatiënten in onze kliniek (125 mg, tweemaal daags). Om dit te doen, hebben we IOP en niet-invasieve ICP (gemeten met DPOAE's) bij glaucoompatiënten gemeten voordat AAZ werd ingenomen en gedurende 2 uur na inname, vervolgens hebben we de vergelijking gemaakt met 13 op leeftijd vergelijkbare controles. We vonden dat AAZ na 12 uur zonder anti-glaucoommedicatie, de IOP bij glaucoompatiënten niet verder verlaagde in vergelijking met controles, maar de

ICP wel verlaagde in vergelijking met controles, met ongeveer 4 mmHg. Onder normale fysiologische omstandigheden is de druk van het oog iets hoger dan de druk van de hersenen (of retrobulbaire ruimte). Onze bevindingen suggereren dat er periodes zijn gedurende de dag dat dit drukverschil nog sterker aanwezig is in het geval van AAZ-gebruik.

Het tweede deel van dit proefschrift is gewijd aan de vasculaire theorie van glaucoom. Omdat onze niet-invasieve test van ICP in hoofdstuk 2 werd gemeten via het oor, vroegen veel patiënten of hun tinnitus de meting zou beïnvloeden. De klachten leken talrijker te zijn dan verwacht en dit anekdotisch bewijs bracht ons ertoe de mogelijke relatie tussen glaucoom en tinnitus verder te onderzoeken. [10] In hoofdstuk 5 hebben we dit getest door eerst een klinische cross-sectionele vragenlijststudie af te ronden waarin we een reeks tinnitusgerelateerde vragen naar glaucoompatiënten en gezonde proefpersonen stuurden, en daarna is dit opgevolgd met een groot cross-sectioneel bevolkingsonderzoek, waarin glaucoom en tinnitus ook werden beoordeeld door middel van een vragenlijst. Onze resultaten toonden aan dat in beide onderzoeken degenen met glaucoom meer kans hadden op tinnitus dan degenen zonder glaucoom, zelfs na statistische controle voor verschillende factoren die verband houden met beide ziekten, zoals leeftijd, geslacht, BMI, hypertensie, diabetes, sociaaleconomische status en gehoorverlies.

In hoofdstuk 5 hebben we een mechanisme voorgesteld waarmee glaucoom en tinnitus gerelateerd kunnen worden, namelijk een verminderde productie van stikstofmonoxide (NO). In hoofdstuk 6 was het doel deze theorie te testen door biomarkers van NO en excitotoxiciteit te meten bij glaucoompatiënten en controles zowel met als zonder tinnitus. Om dit te doen, werden serumspiegels van aminozuren die gerelateerd zijn aan NO-productie, gemeten bij patiënten met primair openhoekglaucoom (POAG). De monsters werden ook vergeleken met referentiewaarden van de doelmetabolieten bij gezonde mensen. Er was geen significant verschil in concentraties van NO-biomarkers tussen glaucoompatiënten en controles. De aanwezigheid van tinnitus had ook geen significante invloed op de biomarkers. Er was echter wel een trend voor verhoogde arginine (ARG) bij glaucoompatiënten in vergelijking met controles, vooral bij degenen met tinnitus. We concludeerden daarom dat glaucoompatiënten een opbouw van ARG in het plasma kunnen hebben als gevolg van een defect laat in het productietraject van NO.

Ten slotte was het doel in hoofdstuk 7 het bepalen van de associatie van statines, antihypertensiva en protonpompremmers met de progressie van POAG en conversie van POAG-verdachten naar daadwerkelijk POAG. Hiervoor hebben we retrospectief onderzoek gedaan van de medische dossiers van een cohort met POAG-patiënten en -verdachten. Progressie en conversie werden geanalyseerd met respectievelijk kwantiele en logistische regressie, met de systemische medicatie als voorspellers. Hierbij werd gecontroleerd voor leeftijd, geslacht, BMI, IOP vóór de behandeling, hoornvliesdikte en baseline glaucoomstadium, weergegeven door de gemiddelde deviatie (MD) van het gezichtsveld. In het uiteindelijke model was geen systemische medicatie geassocieerd met POAG-progressie. ACE-remmers waren significant geassocieerd met een afname van POAG-verdachte conversie, evenals angiotensine II-receptorblokkers.

