

Samenvatting

De retina is een gelaagde structuur die achterin het oog ligt en verantwoordelijk is voor de complexe taak om visuele informatie op te vangen en door te geven aan de hersenen. De functie van de retina is afhankelijk van een efficiënte, goed gereguleerde perfusie (doorbloeding) en van voldoende zuurstoftoevoer. De binnenste cellaag van de retina is de ganglioncellaag. De axonen van de ganglioncellen vormen de oogzenuw en zijn verweven met de pathologie van een verraderlijke, neurodegeneratieve oogziekte, glaucoom.

Hoewel de pathogenese van glaucoom in wezen multifactorieel is, speelt een verhoogde oogdruk een centrale rol. Daarnaast leverde onderzoek in de afgelopen decennia bewijs op voor een vasculaire component van de ziekte. Vooral hypertensie (hoge bloeddruk) wordt in verband gebracht met glaucoom, omdat het de mechanismen zou kunnen verstoren waarmee de lokale microcirculatie voor voldoende weefselperfusie zorgt. De exacte bijdrage van hypertensie aan glaucoom is onduidelijk, vanwege vele tegenstrijdige bevindingen.

Recente ontwikkelingen in beeldvormingstechnieken hebben een gedetailleerde weergave van de retinale vascularisatie mogelijk gemaakt, samen met de neurale structuur van het netvlies. Hoewel er verschillende methoden zijn voorgesteld voor de kwantificering van de retinale perfusie en zuurstofextractie, heeft tot dusver geen enkele methode de weg naar de kliniek gevonden, voornamelijk vanwege technische tekortkomingen. Als gevolg hiervan is ons begrip van het samenspel tussen arteriële bloeddruk, retinale perfusie en oxygenatie, en hun relevantie voor glaucoom, vooralsnog grotendeels onvolledig. Als geheel vormt dit proefschrift een rigoureuze poging om een samenhangend verhaal te presenteren, waarin wordt uitgelegd of en onder welke omstandigheden bloeddruk inderdaad bijdraagt aan de gevoeligheid voor glaucoomschade.

In Hoofdstuk 2 hebben we gegevens uit de Groningen Longitudinal Glaucoma Study gebruikt om (onder andere) de associatie tussen het gebruik van antihypertensiva en de snelheid van glaucoomprogressie te onderzoeken, zoals bepaald met perimetrie (gezichtsveldonderzoek). Ook onderzochten we de relatie tussen het gebruik van

antihypertensiva en de kans op conversie van glaucoomverdachten naar een definitieve glaucoomdiagnose. We vonden geen effect van antihypertensiva in het algemeen, maar wel beschermende associaties specifiek voor de renine-angiotensinesysteem-beïnvloedende middelen, dat wil zeggen de ACE-remmers en de angiotensine II-receptor-blokkers. Omdat het gebruik van antihypertensiva wel schadelijk was gebleken in epidemiologische studies, vermoeden we dat het gebruik van antihypertensiva vooral schadelijk zou kunnen zijn (vanuit het perspectief van glaucoom) bij patiënten waarbij een al langer bestaande hypertensie, waardoor chronische schade aan de vaatwanden is ontstaan met een verminderde regulatie van de bloedstroming tot gevolg, te agressief wordt behandeld.

Voor een beter begrip van de rol van bloeddruk bij glaucoom is betrouwbare informatie over het retinale microvasculaire netwerk onmisbaar. **In Hoofdstuk 3** hebben we beeldanalysetechnieken gebruikt om een geoptimaliseerde methode te ontwikkelen om de dichtheid en fluxindex van de microvasculatuur te kwantificeren, door middel van OCT-angiografie (OCTA). Vervolgens hebben we de reproduceerbaarheid van deze beide maten onderzocht en vastgesteld dat deze varieerde van goed tot uitstekend. Ook toonden we aan dat deze maten goed correleerden met structurele metingen verkregen met OCT. Desalniettemin beschrijven deze maten toch vooral de structuur van het vaatstelsel, en niet de werkelijke perfusie. Hoe kunnen we al deze informatie combineren om de retinale perfusie te voorspellen, dat wil zeggen, het bloedvolume dat per tijdseenheid door het retinale microvasculaire netwerk gaat?

In Hoofdstuk 4 hebben we deze vraag beantwoord door een biofysisch model voor retinale vasculaire weerstand en retinale bloedstroom te ontwikkelen, gebaseerd op de wet van Poiseuille en de fractale geometrie van het vaatstelsel. We hebben daarbij ook een methode ontwikkeld om het autoregulatiebereik van de retinale microcirculatie te schatten, dat wil zeggen het perfusiedrukgebied waarbinnen de retinale bloedstroom relatief constant wordt gehouden. We hebben de resultaten van dit model gevalideerd met in vivo perfusiemetingen bij gezonde en glaucomateuze ogen, voor en na intraoculaire drukverhoging, door middel van Laser Speckle Flowgraphy. We ontdekten dat het model een hoog voorspellend vermogen had en in overeenstemming was met de fysiologische verwachtingen.

Onze resultaten toonden aan dat de retinale vaten, ondanks hun vermogen tot autoregulatie, toch gevoelig zijn voor bloeddrukdalingen, wat dan leidt tot een verminderde perfusie. Dat bracht ons op de meest relevante vraag van dit proefschrift: is er een verband

tussen de bloeddrukstatus en de structuur van het netvlies in oogheelkundig gezonde ogen? Zo ja, kan dit verband worden toegeschreven aan retinale perfusie?

In Hoofdstuk 5 hebben we prospectief oogheelkundig gezonde deelnemers gerekruteerd met verschillende bloeddrukstatus (lage bloeddruk, normale bloeddruk, behandelde arteriële hypertensie en onbehandelde arteriële hypertensie). In het bijzonder rekruteerden we patiënten waarvan was gedocumenteerd dat ze behoorden tot de extremen van de bloeddrukverdeling in de algemene bevolking (de deelnemers werden gerekruteerd uit een grootschalig Noord-Nederlands cohort, Lifelines).

Ten eerste toonden we aan dat er een U-vormig verband was tussen bloeddruk en een dunner netvlies, dat wil zeggen dat de netvliezen van (overigens gezonde) proefpersonen met lage of hoge bloeddruk dunner waren dan de netvliezen van proefpersonen met een normale bloeddruk. Ten tweede toonden we aan dat proefpersonen met een lage bloeddruk, evenals proefpersonen met een intensief behandelde arteriële hypertensie, dicht bij hun ondergrens van autoregulatie waren, dus mogelijk vatbaar zijn voor episodes van hypoperfusie. Als laatste hebben we vastgesteld dat retinale perfusie inderdaad de relatie tussen bloeddrukstatus en dunner netvlies medieert: een verminderde retinale perfusie en aangetast autoregulatievermogen lagen in de verklarende route tussen bloeddrukstatus en retinaverdunning in de groepen met lage bloeddruk en behandelde hoge bloeddruk, wat onze hypothese bevestigt.

We merkten echter op dat een verhoogde vaatweerstand ook een mediator was van dezelfde relatie in beide hypertensiegroepen (behandeld en onbehandeld), zonder een gelijktijdige afname van de retinale perfusie. Deze bevinding leek enigszins raadselachtig. We veronderstelden dat dit fenomeen zou kunnen worden toegeschreven aan de waargenomen toename van de bloedstroomsnelheid, wat de tijd verkort die rode bloedcellen nodig hebben om de retinale circulatie te doorkruisen. De kortere transittijd zou kunnen resulteren in een suboptimale zuurstofextractie, waardoor weefselhypoxie wordt veroorzaakt. Deze observatie brengt ons bij ons laatste hoofdstuk.

In Hoofdstuk 6 hebben we de uitkomsten van het vorige hoofdstuk gebruikt, in combinatie met een aangepaste retinale oximeter, om het netto volume van geleverde (DO_2) en geëxtraheerde (VO_2) zuurstof door het netvlies van dezelfde gezonde deelnemers met verschillende bloeddrukstatus te schatten. In tegenstelling tot wat we hadden verwacht,

hadden proefpersonen in de groep met onbehandelde arteriële hypertensie de hoogste VO_2 , vergeleken met alle andere groepen.

We speculeerden over een aantal mogelijke mechanismen die deze schijnbaar paradoxale bevinding zouden kunnen verklaren. De verklaring die grotendeels door de literatuur wordt ondersteund, suggereert dat de extra VO_2 eigenlijk niet door het binnenste deel van het netvlies wordt geconsumeerd, maar door de fotoreceptoren in het buitenste deel van het netvlies. Dit is al het geval in fysiologische omstandigheden, maar vooral in omstandigheden waarin de hoofdtoevoer van de fotoreceptoren, dat wil zeggen de choroïdale circulatie, in gevaar komt, iets wat bij hypertensie gebeurt.

Als laatste hebben we dezelfde gegevens gebruikt om de relatie tussen DO_2 en VO_2 te onderzoeken. We gebruikten speciale statistische technieken om aan te tonen dat de twee variabelen onafhankelijk zijn binnen hun fysiologische bereik. Dit gebrek aan (sterke) associatie tussen DO_2 en VO_2 suggereert dat, zelfs wanneer de perfusie van het netvlies en het vermogen tot autoregulatie worden aangetast, de zuurstofextractiemechanismen een extra verdedigingslinie vormen tegen weefselhypoxie.

De vasculaire theorie van glaucoom is al tientallen jaren een onderwerp van debat, met vele, relevante openstaande vragen. Het is al lang bekend dat de dood van ganglioncellen resulteert in een verminderde zuurstofbehoefte en een daarmee gepaard gaande afname van de retinale perfusie. In het 'kip-ei'-dilemma van glaucoom staat deze waarneming bekend als de 'ei'-component. Dit proefschrift concludeert dat er waarschijnlijk ook een 'kip'-component bestaat, volgens welke de structurele veranderingen secundair zijn aan de vaatbeschadigingen. Hoewel samenvallende structurele en vasculaire bevindingen het niet mogelijk maken om volgordelijkheid te ontwarren, bevat de nieuwe bevinding van een gecompromitteerde autoregulatie die deze associatie medieert, het element van directionaliteit, in afwezigheid van een omgekeerde verklaringsroute (structurele defecten kunnen leiden tot een verminderde retinale perfusie, maar niet tot een kleinere autoregulatorische reserve). Toekomstige studies met een longitudinaal ontwerp zouden moeten nagaan of de gerapporteerde tekorten ook leiden tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van glaucoom.