

**PRIMAIR GLAUCOOM BIJ DE HOND: DE OORZAKELIJKE
MECHANISMEN IN SAMENHANG MET DE MEEST
RECENTE THERAPIEËN**

Moranne Frejlich

Studentennummer: 01611094

Promotor: Prof. dr. Eveline Capiou

Promotor: Prof. dr. Luc van Ham

Onderdeel van de masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2018 – 2019

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

Voorwoord

Deze masterproef werd geschreven in het kader van mijn opleiding diergeneeskunde. Het volbrengen van deze literatuurstudie heeft mij op verschillende vlakken meer academische en praktische kennis bijgebracht. De oftalmologie neemt een grote plaats in binnen mijn interessegebied en dit onderwerp sluit hier goed bij aan.

Allereerst wil ik mijn promotor, prof. dr. E. Capiou bedanken voor haar begeleiding en adviezen bij het schrijven van dit werk. Verder wil ik mijn ouders bedanken, die het voor mij mogelijk maken om deze studie te volgen en voor hun dagelijkse steun en vertrouwen in mijn kunnen.

Inhoudsopgave

1	Lijst met afkortingen	5
2	Samenvatting	6
3	Inleiding.....	7
4	Literatuurstudie.....	8
4.1	Definitie van primair glaucoom en het onderscheid met andere vormen	8
4.2	Anatomie en fysiologie van de oogbol met de intra-oculaire weefsels, de voorste oogkamer en uitvloeingsystemen	9
4.3	Etiopathogenese en voorkomen van primair glaucoom	16
4.4	Het genetisch aspect van primair glaucoom	18
4.5	Diagnostiek.....	20
4.6	Therapie	25
4.7	Neuroprotectie en neurodegeneratie.....	39
5	Discussie.....	42
6	Conclusie	44
7	Literatuurlijst.....	45

1 Lijst met afkortingen

ATP: adenine trifosfaat
BT: brimonidine tartraat
CC: ciliaire spleet
CA: koolzuuranhydrase
CAI: koolzuuranhydrase remmer
CAMP : cyclisch adenosine monofosfaat
CPC: cyclofotocoagulatie
CSTM: corneosclerale trabeculaire netwerk
ECP: endoscopische cyclofotocoagulatie
ERG: elektroretinogram
5-FU: 5-fluorouracil
GON: glaucomateuze optische neuropathie
HES: hydroxyethylzetmeel
ICA: irido-corneale hoek
IOP: intra-oculaire druk
MMC: mitomycine-C
NO : stikstofmonoxide
OCT : optische coherentie tomografie
ONH : optische zenuwhoofd
PA: prostaglandine analoog
PACG: primair gesloten-hoek glaucoom
PERG: patroon-elektroretinogram
PLA: pectinaat ligament abnormaliteit
PLD: pectinaat ligament dysplasie
POAG: primair open-hoek glaucoom
RCG: retinale ganglioncellen
ROCK: rho-geassocieerd proteïne kinase
RNFL: retinale zenuwvezellaag
RPE: retinaal pigmentepitheel
TSCP: transsclerale cyclofotocoagulatie
USTM: uveosclerale trabeculaire netwerk
UTM: uveale trabeculaire netwerk

2 Samenvatting

Glaucoom is een belangrijke en leidinggevende oorzaak van ongeneeslijke blindheid en wordt gedefinieerd als een progressieve optische neuropathie. Bij deze aandoening lijken verschillende pathogene mechanismen betrokken te zijn zoals intra-oculaire drukstijging, ischemie, oxidatieve stress, neurotrofische groeifactor deprivatie, activering van auto-immuniteit en glutamaat neurotoxiciteit. Een goed inzicht in de anatomische en fysiologische aspecten van de uitvoeisystemen is hierbij van essentieel belang voor de clinicus.

De diagnose van glaucoom berust op het signalement, klinische symptomen en op drie basistechnieken: tonometrie, gonioscopie en oftalmoscopie. Modernere en meer gesofisticeerde hulpmiddelen zoals echografie met hoge resolutie, ultrasound biomicroscopie en optische coherentietomografie, zijn recentelijk ook in gebruik.

Primair glaucoom specifiek op zich is een bilaterale aandoening, hoewel beide ogen mogelijk niet tegelijkertijd worden beïnvloed. Vaak wordt een patiënt als spoedgeval gepresenteerd vanwege ernstige oculaire pijn en toegenomen roodheid, meestal unilateraal. Blefarospasme, epifora, conjunctivale en sclerale hyperemie zijn veel voorkomende klinische symptomen. De twee meest voorkomende vormen van primair glaucoom zijn open- en gesloten-hoek glaucoom.

De huidige behandeling is gericht op chronisch beheer van de aandoening, met als uiteindelijk doel comfort voor de patiënt met idealiter een visueel oog. Medische therapie blijft hierbij de belangrijkste behandelingsmethode. Medicijnen kunnen op zichzelf worden ingezet, maar chirurgie is vaak nodig om de druk te controleren door de uitstroom van kamerwater te vergroten en / of de productie ervan te verlagen.

Primaire gesloten-hoek glaucoom is verder ook veruit de meest voorkomende vorm bij honden, en heeft waarschijnlijk een genetische basis. Bovendien zijn bepaalde rassen meer gepredisponeerd dan andere. De toekomstige therapie bij zowel mens als dier omvat dan ook gentherapie. Daarbij zijn progressieve neurodegeneratie van de oogzenuw en het verlies van retinale ganglioncellen typische kenmerken van glaucoom, maar de verantwoordelijke moleculaire mechanismen zijn nog onvoldoende duidelijk. Veel neuroprotectieve stoffen zijn getest op hun werkzaamheid en veiligheid in het verhinderen van cascades die tot de dood van de retinale ganglioncellen leiden. In de toekomst zal hier in de kliniek gebruik van gemaakt worden in combinatie met de standaard therapieën.

3 Inleiding

Glaucoom is een heterogene groep van progressieve aandoeningen die gekenmerkt wordt door enerzijds de apoptose van retinale ganglioncellen (RGC) en anderzijds een specifiek optische neuropathie die geassocieerd wordt met cupping¹ van de papil. Bij honden wordt glaucoom veelal voorgesteld als een oculair noodgeval en is een veelvoorkomende oorzaak van zichtverlies (Pizzirani, 2015).

Een belangrijke risicofactor bij deze ziekte is een verhoogde intra-oculaire druk (IOP), die kan leiden tot schade aan de retina en de papil. De fysiologische waarde van de IOP ontstaat door de constante balans tussen enerzijds de productie en anderzijds het wegvloeien van het kamerwater. Dit evenwicht kan bedreigd worden door verschillende pathofysiologische mechanismen die uiteindelijk tot glaucoom kunnen leiden. Een gedegen kennis van de anatomische en fysiologische achtergrond van kamerwater is daarom essentieel voor de behandelende dierenarts. Een goed begrip van de samenstelling en functie van het uitvloeiingssysteem helpt namelijk om de klinische tekenen te interpreteren, therapieën te kiezen en prognoses te formuleren (Pizzirani and Gong, 2015).

Standaard diagnostische procedures zoals tonometrie, oftalmoscopie en gonioscopie zijn essentieel om patiënten met glaucoom op te volgen. Hoewel glaucoom voor een grote meerderheid van de patiënten inderdaad een ziekte van verhoogde intra-oculaire druk blijft, hebben recente vorderingen in zowel de humane als dierengeneeskunde aangetoond dat schade aan de optische zenuw of geassocieerde weefsels reeds kunnen voorkomen nog voor toenames in IOP vastgesteld zijn of zelfs nadat de oogdruk terug naar normale waarden teruggekeerd is.

Dit wijst erop dat de IOP niet de enige karakteristiek is die de aan- of afwezigheid van glaucoom bepaalt, en heeft ervoor gezorgd dat wetenschappers zich nu ook focussen op de anatomische en moleculaire mechanismen die leiden tot de typerende papil en de veranderingen in het gezichtsveld die resulteren in zichtverlies (Miller and Bentley, 2015).

Het veld van oculaire behandelingen evolueert snel met nieuwe informatie die op regelmatige basis gepubliceerd wordt. Met zulke substantiële hoeveelheid aan onderzoek beschikbaar en een overvloed aan medische opties om uit te kiezen, wordt de simpele vraag “wat is de beste manier om glaucoom bij honden medisch te behandelen?” toch complexer dan verwacht. Zo is de behandeling erop gericht om de aandoening chronisch te behandelen, met als uiteindelijke doel een comfortabel oog dat bij voorkeur ook kan zien. Er is momenteel echter geen enkel medicijn dat aangetoond heeft een universele behandeling te zijn voor glaucoom. Vanwege de snelle progressieve vordering van primair glaucoom bij honden wordt echter vaak een chirurgische ingreep gesuggereerd of een combinatie van beide. Verschillende criteria beïnvloeden echter de keuze van behandeling, waarbij het zichtbehoud of potentieel herstel doorslaggevend zijn (Gelatt e.a., 2011; Maggio en Bras, 2015).

In deze literatuurstudie wordt een overzicht gegeven van de verschillende mechanismen die glaucoom veroorzaken en van de therapeutische opties die vandaag de dag toegepast worden. Recente ontwikkelingen op vlak van genetica zullen ook worden toegelicht. Glaucoom is immers de hoofdoorzaak van onomkeerbare blindheid en er is dan ook dringend nood aan behandelingen die zich rechtstreeks op de RGC richten vermits drukverlagende agentia slechts een indirect en beperkt effect hebben. De hoop bestaat echter dat de identificatie van de genen die glaucoom bij honden dragen en de verdere ontwikkeling van genetische tests zullen helpen om in de toekomst geen honden met glaucoom meer te kweken, snellere diagnoses te stellen en effectievere behandelingen te ontwikkelen. (Miller en Bentley, 2015)

¹ Progressieve “uitholling” van de papil als gevolg van zenuwvezelverlies (Gould et al., 2014b)

4 Literatuurstudie

4.1 Definitie van primair glaucoom en het onderscheid met andere vormen

4.1.1 Definitie

De definitie van glaucoom bij de hond (canine glaucoom) is de afgelopen zes decennia geëvolueerd, wat wijst op ons verbeterde begrip van deze ziektegroep (Plummer et al., 2013a). Het gaat hierbij over een heterogene groep van progressieve stoornissen die gekenmerkt wordt door een verstoorde axoplasmatische stroming in de papil, RGC apoptose, en een specifieke optische neuropathie, glaucomateuze optische neuropathie (GON) geassocieerd met cupping van de optische schijf (Hernandez, 2000). De glaucoma's zijn op zich een diverse verzameling ziekten die enkel verenigd worden door het feit dat de intra-oculaire druk te hoog is om de oogzenuw, en bij sommige soorten ook het netvlies, normaal te laten functioneren (Miller, 2008a).

4.1.2 Classificatie

Een duidelijke, uitgebreide classificatie van canine glaucoom maken is simpelweg onmogelijk. Glaucoom wordt beschouwd als een multifactoriële ziekte waarbij talrijke genen met variërende aantallen allelen en verwante eiwitproducten betrokken zijn. Epigenetica kunnen er ook voor zorgen dat dezelfde genen en eiwitten differentiële regulatie en expressie ondergaan. De relatie tussen genotype, fenotype en omgevingsfactoren of verworven factoren is zo mogelijk nog complexer. De grenzen tussen verschillende vormen van glaucoom, en zelfs die tussen normale en aangetaste dieren, worden in deze context wazig. Met volgende doelen voorop werd er toch een inspanning gedaan om een schematische classificatie van de ziekten te maken:

- Een onderscheid kunnen maken tussen enerzijds wel en niet aangetaste dieren en anderzijds risicovolle patiënten
- Gestandaardiseerde inclusiecriteria voor elke groep vaststellen om de ernst van de glaucoom te definiëren
- De therapie optimaliseren op basis van het ziektefenotype van een individu
- Om de progressie van visuele gebreken in een eenvoudig formaat te beschrijven
- Om de progressie van de ziekte te voorspellen en te monitoren
- Een gemeenschappelijke taal bieden voor zowel klinische als onderzoeksdoeleinden (Brusini and Johnson, 2007)

De volgende simplistische categorieën zijn in het verleden overgenomen om de meerdere fenotypes klinisch te organiseren en vereenvoudigen, en moeten dan ook beschouwd worden als grote verzamelgroepen waarin meerdere verschillende ziektebeelden aanwezig kunnen zijn.

Canine glaucoom kan ingedeeld worden volgens mogelijke oorzaak als:

- Aangeboren
- Primair
- Secundair

Glaucoom kan ook worden geclassificeerd op basis van de gonioscopische morfologie van de Irido-corneale hoek als:

- Open hoek glaucoom
- Vernauwde hoek glaucoom
- Gesloten hoek glaucoom (Plummer et al., 2013a)

Daarbovenop houdt een pragmatische benadering van classificatie rekening met het stadium van de ziekte:

- Vroeg niet-congestief
- Acuut of congestief

- Chronische / eindfase (Miller and Bentley, 2015)

Door deze classificaties te combineren kunnen ze gebruikt worden om een betere, meer inclusieve beschrijving te bieden van de klinische toestand van een individuele patiënt. Classificatie heeft belangrijke implicaties voor de behandeling en prognose. Primair glaucoom wordt bijvoorbeeld beschouwd als een bilaterale aandoening en hoewel de prognose van het getroffen oog vaak slecht is, zouden klinici zich moeten concentreren op het voorkomen of vertragen van het begin van de ziekte in het andere oog door profylactische behandeling te starten en regelmatige opvolging aan te moedigen (Kass, 1994; Miller et al., 2014)

Primaire glaucomen, waarvan gedacht wordt dat ze worden overgeërfd, kunnen het gevolg zijn van een abnormaal biochemisch metabolisme van de trabeculaire cellen van het uitstroomsysteem of de fysieke effecten van pupilblokkering en veranderingen in de irido-corneale hoek en sclero-ciliaire spleet (Gelatt, 2014a) Primair glaucoom wordt als een bilaterale ziekte beschouwd wordt, hoewel beide ogen niet tegelijkertijd aangetast kunnen worden (Gordon et al., 2002; Leske et al., 2003)

Bij secundair glaucoom is de toename van IOP geassocieerd met een bekende ziektegeschiedenis of gelijktijdig oculaire ziekte die de uitvloeit van kamerwater fysiek blokkeert. De secundaire vorm is niet erfelijk en kan uni- of bilateraal optreden. Echter kan dit type wel het gevolg zijn van aandoeningen die een genetische achtergrond bezitten in sommige rassen zoals in associatie met cataract en lensluxatie (Gelatt, 2014a).

Deze masterproef zal uitsluitend dieper ingaan op primair glaucoom. Wanneer in de volgende hoofdstukken de term 'glaucoom' gebruikt wordt, verwijst dit naar primair glaucoom. De term primair (of idiopathisch) glaucoom bij honden wordt gebruikt om te verwijzen naar glaucomen die spontaan lijken te ontstaan om onbekende en intrinsieke redenen en worden verondersteld te zijn veroorzaakt door inherente defecten in de meervoudige en complexe mechanismen van IOP-regulering. Geen andere duidelijk herkenbare oculaire aandoening zou aanwezig moeten zijn, zoals bijvoorbeeld een bloeding, trauma of neoplasie (Bedford, 1977).

4.2 Anatomie en fysiologie van de oogbol met de intra-oculaire weefsels, de voorste oogkamer en uitvloeingsystemen

Dit hoofdstuk bespreekt niet de volledige anatomie van het oog, maar beschrijft uitsluitend de oogheelkundige structuren die voor de dierenarts belangrijk zijn wanneer deze met glaucoompatiënten geconfronteerd wordt.

4.2.1 Oogbol

De oogbol bevat drie compartimenten: de voorste en achterste oogkamer en de glasvochtholte, en heeft een wand die grofweg uit drie histologische lagen bestaat. De buitenste, fibreuze laag omvat de opake sclera (oogwit) en de transparante cornea (hoornvlies). De fibreuze bedekking geeft het oog een constante vorm die noodzakelijk is voor een functioneel visueel systeem. De tweede, vasculaire en middelste laag is de uvea. De derde en meest centrale laag is de nerveuze laag welke de retina (netvlies) omvat en hiermee geassocieerd de optische zenuw. De drie vliezen omarmen het binnenste, doorzichtige medium van het oog: het oogkamervocht, de lens en het glasvocht welke samenwerken om licht te breken en over te dragen naar de retina en onderhouden een interne druk die de oogbol stevig houdt.

4.2.2 Cornea

De cornea (hoornvlies) is het transparante, voorste deel van de vezelige bekleding van de oogbol (Gelatt, 2014b). Net als de lens is de cornea normaal helder en avasculair. De functies van de cornea omvatten ondersteuning van intra-oculaire inhoud en breking en transmissie van licht.

De cornea is afhankelijk van kamerwater en tranen voor voeding en reiniging, en hangt af van de oogleden en het derde ooglid voor bescherming tegen de externe omgeving. Microscopisch bestaat de cornea van dieren uit vier en soms vijf lagen. Van buiten naar binnen zijn de lagen het epitheel, de laag van Bowman (zelden aanwezig), stroma, het membraan van Descemet en endotheel (Nautscher et al., 2016).

4.2.3 Sclera

De sclera (harde oogrok) omvat de rest van het fibreuze omhulsel van de oogbol. De sclera vloeit vooraan samen met de perifere cornea en de bulbaire conjunctiva om een overgangszone te vormen, de limbus genaamd (Gelatt, 2014b).

De sclera bestaat uit drie lagen. Van extern naar intern zijn dit de episclera, het sclerale stroma (ook 'sclera proper' genoemd) en de derde, diepste laag is de lamina fusca. Het sclerale stroma is zoals het corneale stroma samengesteld uit collageenvezels en fibroblasten. Sclerale collageenvezels verschillen echter qua diameter en vorm, lopen in verschillende richtingen in verschillende delen van de oogbol en zijn onregelmatig geplaatst, waardoor de sclera ondoorzichtig is. De lamina fusca is de overgangszone tussen de sclera en de buitenste lagen van de choroïdea en het ciliaire lichaam.

In de sclera bestaan talloze kanalen waar vaten en zenuwen door lopen. Deze kanalen verschaffen ook routes waarlangs ziekteprocessen zoals infecties en neoplasie zich een weg kunnen banen. De oogzenuw verlaat het oog door een zeefachtige perforatie in de sclera, de lamina cribrosa (Maggs, 2008). Glaucoom veroorzaakt veranderingen in de spanning die uitgeoefend wordt op de lamina cribrosa waardoor de diameter van de ruimte waardoor zenuwaxonen passeren, verkleint en interfereert zo met het axoplasmatisch transport van de oogzenuw. De spanningsveranderingen dragen op die manier bij tot de degeneratie van de n. opticus.

4.2.4 Lens

Hoewel de cornea het grootste brekingseffect uitoefent, is de lens de structuur die voor verfijning zorgt en focust scherpe beelden op de fotoreceptoren van de retina voor acuut zicht (Gelatt, 2014b). De lens verdeelt de oogbol in twee segmenten: het voorsegment (tussen cornea en lens) dat de voorste en achterste oogkamer met kamerwater bevat en het achtersegment (achter het achterste lenskapsel) met de glasvochtruimte, gevuld met het geleachtige glasvocht (corpus vitreum).

4.2.5 Voorste en achterste oogkamer

Aan de voorzijde wordt de voorste oogkamer begrensd door de achterzijde van de cornea en aan de achterkant door het voorste lenskapsel en het regenboogvlies (iris). In de voorste oogkamer is kamerwater aanwezig dat de cornea en de lens van voeding voorziet. De voor-en zijkant van de achterste oogkamer worden begrensd door het achtervlak van de iris en het corpus ciliare, en de achterkant door de lens en het voorste glasvochtmembraan (Imhof and Bleys, 2013).

4.2.6 Uvea

De uveale tractus of kortweg uvea bestaat uit doorlopend weefsel dat anatomisch is onderverdeeld in de iris en het ciliaire lichaam enerzijds, die samen de anterieure uvea vormen, en de choroïdea anderzijds, die ook bekend staat als de posterieure uvea (Miller, 2008d; Gelatt, 2014b).

4.2.6.1 Iris

De iris strekt zich centraal van het ciliaire lichaam uit om het voorste oppervlak van de lens te bedekken, met uitzondering van een centrale opening, de pupil (Gelatt, 2014b). De iris regelt de hoeveelheid licht die het oog binnenkomt door de grootte van de pupil te variëren. Pupilvernauwing (miosis) vergroot ook de scherptediepte voor objecten in de buurt en vermindert bepaalde optische aberraties. Om dit doel te bereiken, omvat de iris twee belangrijke spieren.

Eenzijds de musculus constrictor pupillae die een cirkelvormige bundel van spiervezels vormt concentrisch met de pupil. Deze vezels hebben overwegend parasymphatische innervatie. Anderzijds de musculus dilatator pupillae die radiaal georiënteerde vezels bevat die van dichtbij de iriswortel passeren in de richting van de pupilrand. Deze vezels hebben overwegend symphatische innervatie.

4.2.6.2 Ciliair lichaam

Het corpus ciliare ligt onmiddellijk achter de iris en bezit op het achterste oppervlak talrijke plooien die bekend staan als de "ciliaire processen". Dit opgeplooide deel wordt de pars plicata genoemd en vloeit achterwaarts samen tot een vlak gebied, de pars plana. De kruising tussen het corpus ciliare en het netvlies wordt bereikt bij de ora ciliaris retinae. Bekeken in doorsnede is het ciliaire lichaam driehoekig, met één zijde die de sclera verbindt, één zijde tegenover het glaslichaam, en de basis die aanleiding geeft tot de iris en iridocorneale hoek (filtratiehoek).

Histologisch bestaat elke ciliaire processus uit een centrale kern van stroma en bloedvaten bedekt met een dubbele laag epitheel: een binnenste niet-gepigmenteerd laag en een buitenste gepigmenteerd laag.

Het ciliair lichaam speelt een cruciale rol bij de productie van kamerwater, door diffusie, ultrafiltratie en voornamelijk de actieve uitscheiding van opgeloste stoffen op het niveau van het niet-gepigmenteerde epitheel (Miller, 2008). Het corpus ciliare is ook rijk aan antioxidanten, met significante concentraties van catalase, superoxide dismutase en glutathion peroxidase typen I en II. Bovendien is deze anatomische structuur het belangrijkste centrum voor ontgiftiging van geneesmiddelen in het oog, met microsomen die cytochroom P450-eiwitten bevatten die veel medicijnen katalyseren (Gum and MacKay, 2009b).

4.2.6.3 Choroidea

De choroidea is een dun, variabel gepigmenteerd vaatweefsel dat de posterieure uvea vormt. Het verbindt vooraan aan het ciliaire lichaam en ligt achteraan tussen het netvlies en de sclera. De choroidea van buiten naar binnen uit volgende vijf lagen: de suprachoroidea, grote en middelgrote bloedvatlagen die het tapetum bevatten indien aanwezig, choriocapillaris en het tot slot het membraan van Bruch. De choroidea heeft een extreem snelle bloedstroom die zorgt voor een optimale voeding en oxygenatie van de buitenste retina (Miller et al., 2008d).

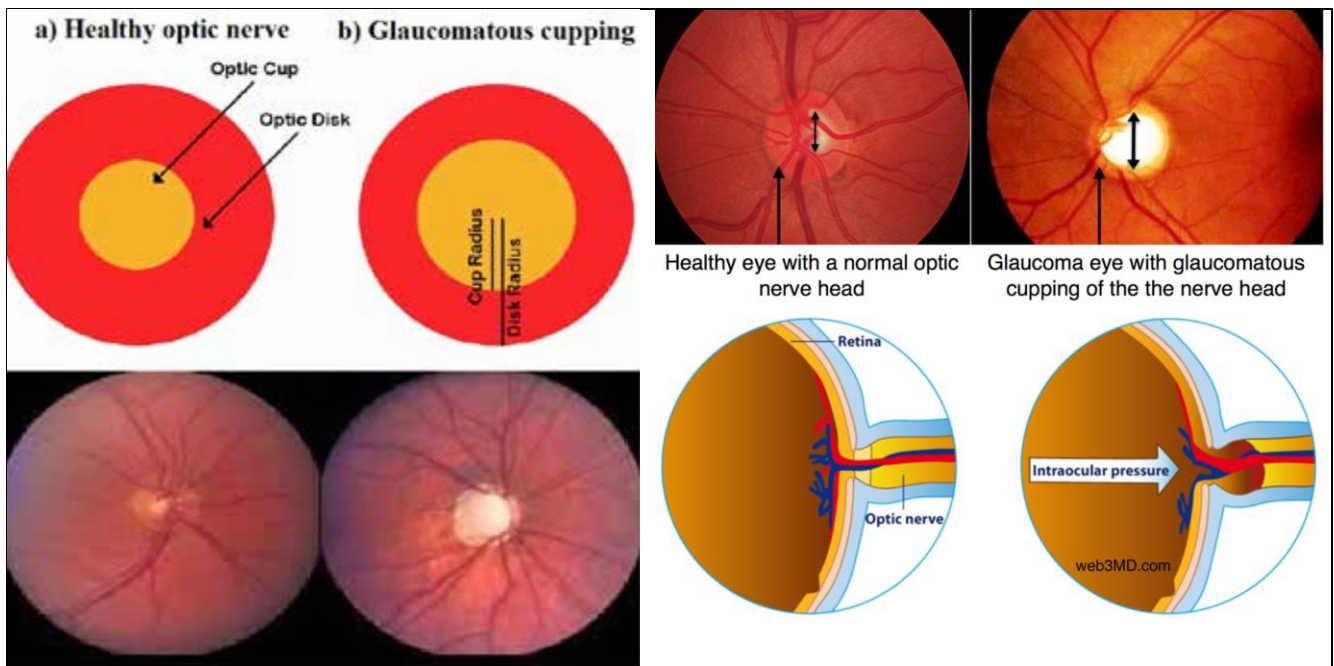
4.2.7 Retina, fundus en n. opticus

De term 'fundus' verwijst naar het deel van het achterste segment van het oog dat via een oftalmoscoop bekeken kan worden. Zichtbare structuren zijn dan het optische zenuwhoofd (ONH), ook bekend als de optische schijf of papil, het netvlies met bloedvoorziening, de onderliggende choroidea en, bij sommige dieren, de sclera (McLellan and Narfström, 2014).

De optische schijf bevat centraal in een normaal oog een kleine opklaring die de 'optic cup' genoemd wordt. Het verschil tussen beide is dat de papil wel retinale zenuwvezel bevat. Het ONH wordt regelmatig beschreven door de horizontale en verticale cup tot schijf ratio in te schatten. Deze verhouding is een belangrijke klinische indicator om normale en glaucomateuze optische schijven onderling te differentiëren en veranderingen te beoordelen (Jonas et al., 1999).

Bij 'cupping' van de papil, ontstaat een uitholling van de optische schijf en neemt de centrale opklaring proportioneel meer ruimte in waardoor zenuwvezels verloren gaan.

Dit fenomeen ontstaat ten gevolge van een verhoogde druk die op de zwakke lamina cribrosa uitgeoefend wordt (Renwick, 2014).

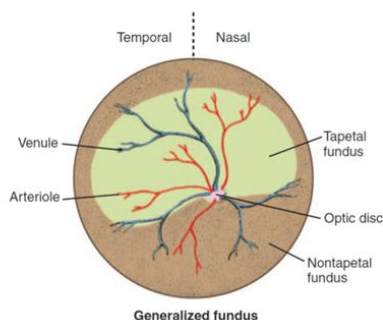


Afbeelding 1: normale optische schijf (a) en cupping van de optische schijf (b) (Uit: <https://www.glaucoma.org>)

Afbeelding 2: normale optische schijf (a) en cupping van de optische schijf (b) (Uit: <https://www.ranella.com>)

De fundoscopisch belangrijke anatomische onderdelen van het netvlies zijn de retinale bloedvaten, het retinaal pigmentepitheel (RPE) en de neurosensorische retina. Het RPE zal echter niet gepigmenteerd zijn wanneer een onderliggend tapetum aanwezig is om licht naar deze laag door te laten. Dieren die een tapetum missen en in de non-tapetale zones van tapetale fundi, zal het RPE meer melanotisch zijn en mogelijk het zicht op de achterliggende choroidea verduisteren.

Het tapetum is een lichtreflecterende laag van cellen die het oog in staat stelt beter te zien in het donker. Indien een tapetum aanwezig is, zal het typisch de dorsale helft of minder van de fundus in beslag nemen. Het niet-reflecterende ventrale gedeelte wordt het non-tapetale gebied genoemd en kan variabel melanotisch zijn met choroidale bloedvaten. De tapetale ontwikkeling blijft postnataal doorgaan en bij jonge honden en katten is de fundus kort na het openen van de ogen grijs. De volwassen kleur en reflectiviteit van de dorsale fundus wordt bereikt op een leeftijd van ongeveer 4 maanden. Bij honden zijn meestal beide zones aanwezig maar het tapetum kan ook fysiologisch afwezig zijn. De optische schijf is het gebied in de oogzenuw waar axonen, die de zenuwvezellaag vormen, ongeveer 90 graden draaien om de oogkas te verlaten als de n. opticus (Maggs, 2008).



Afbeelding 3: anatomische structuren van de fundus (Uit: Maggs, 2008)

Het netvlies ontwikkelt zich uit een bekervormige uitstulping van de hersenen en bestaat uit een buitenste pigmentlaag en een binnenste neurale laag. De pigmentlaag sluit aan de binnenzijde tegen de choroidea aan en bedekt naar voren toe ook het corpus ciliare en de achterzijde van de iris waardoor licht uitsluitend via de pupilopening op de retina kan vallen.

Licht wordt door de gepigmenteerde laag geabsorbeerd waardoor de weerkaatsing ervan in de oogbol verhinderd wordt. Overige functies van deze laag zijn o.a. het vitamine-A-metabolisme en de instandhouding van de bloed-retinabarrière. De zuurstofvoorziening van zowel het pigmentepitheel als de fotoreceptoren vindt plaats door diffusie vanuit de choroidea. De neurale bestaat van binnen naar buiten uit ganglioncellen, bipolaire neuronen en fotoreceptoren (staafjes en kegeltjes) (Imhof and Bleys, 2013).

Het netvlies is het orgaan dat verantwoordelijk is voor het omzetten van licht in neurale signalen die uiteindelijk als een visueel beeld worden waargenomen. Meer specifiek treft het licht de fotoreceptoren, een complexe laag van gespecialiseerde cellen die fotopigmenten bevatten en chemische energie produceren bij blootstelling aan licht. Deze energie wordt omgezet in elektrische energie, die wordt verwerkt door het netvlies en wordt uitgezonden door de oogzenuw naar de visuele cortex via het optische chiasme, optische banen, het corpus geniculatum laterale en optische straling (Ofri, 2008).

4.2.8 Uitvloeiingssystemen

Inzicht in de samenstelling en fysiologie van kamerwater helpt bij het interpreteren van klinische tekenen, het kiezen van therapieën en het formuleren van een prognose voor patiënten die lijden aan glaucoom. Door de balans tussen de vorming en uitstroom van kamerwater wordt een constante intra-oculaire druk gehandhaafd. De uitstroomroutes bij honden verschillen duidelijk morfologisch en topografisch van deze bij de mens. De functionele anatomie van het uitvloeiingssysteem is een dynamisch concept en fysiologische veranderingen treden op bij veroudering en weefselremodellering. Meer geavanceerde en uitgebreide veranderingen vergelijkbaar hiermee kunnen optreden bij glaucoom (Pizzirani and Gong, 2015).

4.2.8.1 Productie van kamerwater

Het oogkamervocht of kamerwater is de vloeistof die de voorste en achterste oogkamer opvult. Het wordt geproduceerd door het niet-gepigmenteerde epitheel van het corpus ciliare in de achterste oogkamer. Eenmaal geproduceerd, passeert het de achterste oogkamer doorheen de pupil en treedt het de voorste oogkamer binnen (Renwick, 2014) en belangrijke functie van dit vocht is instaan voor de afvoer van eventueel toxische metabolieten, aanvoer van nutriënten en de verspreiding van hormonale stoffen naar avasculaire, metabool actieve oculaire structuren. Een tweede belangrijke taak is het behoud van een normale IOP zonder de straalbrekende capaciteit van het oog te veranderen. Bij verstoring van dit evenwicht kan intra-oculaire hypotensie of hypertensie (glaucoom) het gevolg zijn (Pizzirani and Gong, 2015).

Kamerwater is vergelijkbaar met een ultrafiltraat van plasma waarin chemische componenten zoals eiwitten, immunoglobulinen, enzymen en lipiden in veel lagere concentraties aanwezig zijn dan in het plasma. Dit komt zowel door de bloed-oog barrière als door elektrolyten en andere anorganische verbindingen. Koolhydraten, ureum en aminozuren worden ook in verschillende concentraties in het kamerwater aangetroffen (Gum and MacKay, 2009b).

De vindt plaats door drie basismechanismen: zowel actieve processen waarbij een selectief transport van grotere of geladen moleculen tegen een concentratiegradiënt plaatsgrijpt en passieve processen zoals diffusie en ultrafiltratie (Miller, 2008a).

Het Na⁺-ion is de belangrijkste component die actief wordt getransporteerd van het bloed naar het kamerwater (Gum and MacKay, 2009b). Actieve secretie vereist energie die wordt geleverd door de hydrolyse van Adenine Trifosfaat (ATP) en berust hoofdzakelijk op twee enzymen: een adenosine trifosfatase

natrium-kaliumpomp en koolzuuranhydrase.

Actieve vorming van kamerwater door een adenosine trifosfatase natrium-kaliumpomp is verantwoordelijk voor meer dan 70% van de productie. Naast de verhoogde concentratie van Na^+ -ionen in de achterste oogkamer, verhogen secundaire actieve transportmechanismen ook de concentratie van andere opgeloste stoffen, waaronder chloor. De actieve productie van oogkamervocht wordt ook gekatalyseerd door het enzym koolzuuranhydrase dat in het bijzonder aanwezig is in het niet-gepigmenteerde epitheel van het ciliaire lichaam en goed is voor ongeveer 40% tot 50% van de kamerwaterproductie (Cole, 1977).

Koolzuuranhydrase katalyseert de vorming van koolzuur (H_2CO_3) uit koolstofdioxide (CO_2) en water (H_2O) als volgt: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (Miller, 2008). Koolzuur dissocieert vervolgens, waardoor negatief geladen bicarbonaationen (HCO_3^-) in de achterste oogkamer kunnen bewegen. Deze beweging beïnvloedt het vloeistoftransport door ook Na^+ te beïnvloeden, mogelijks door de pH te regelen voor optimaal actief ionentransport (Goel, 2010). Binnenkomst van bicarbonaat in het oogkamervocht wordt geassocieerd met het binnenstromen van water in achterste oogkamer aangezien positief geladen natriumionen en uiteindelijk water negatief geladen bicarbonaationen volgen (Gum and MacKay, 2009b).

Wanneer via dit actief proces natrium- of bicarbonaat-ionen in de achterste oogkamer terechtkomen, wordt een osmotische gradiënt gecreëerd en het plasma-ultrafiltraat kan dan van het stroma van het straalvormig lichaam in de achterste oogkamer vloeien (McLaren, 2009). De snelheid waarmee kamerwater gevormd wordt, wordt beïnvloed door zowel humorale als sympathische en parasympathische innervatie om een gebalanceerde IOP te handhaven.

4.2.8.2 Uitvloeï van kamerwater

De uitstroomsystemen zijn een complex hydraulisch mechanisme dat het kamerwater in staat stelt het oog consistent te verlaten met behoud van een fysiologische intra-oculaire druk. Enkel passieve transportmechanismen zijn hierbij betrokken en twee verschillende uitstroomroutes worden beschouwd als de meest essentiële om de balans tussen in – en uitstroom van kamerwater te handhaven (Van Buskirk and Grant, 1974; Van Buskirk and Brett, 1978):

1. De anterieure, trabeculaire of conventionele uitstroomroute
2. De posterieure, uveosclerale of onconventionele uitstroomroute (Pizzirani and Gong, 2015)

4.2.8.2.1 Conventionele uitvloeisysteem

In dit deel zullen enkele anatomische termen gerelateerd aan de trabeculaire uitvloeï worden toegelicht:

Irido-corneale hoek

De angulus iridocornealis, ook wel irido-corneale hoek, voorste oogkamerhoek of filtratiehoek genoemd (ICA) kan als een uitbreiding van de voorste oogkamer beschouwd worden en vertegenwoordigt het perifere gedeelte van de voorste kamer, waar de cornea, de sclera en de basis van de iris samenkomen. Meer specifiek wordt de ICA gevormd door het knooppunt van het corneosclerale vlies, de basis van de iris en een anterieure groeve van het ciliair lichaam, die bekend staat als de cilio-sclerale sinus of spleet.

Deze structuur wordt uitwendig gekenmerkt door de aanwezigheid van slanke strengen uveaal weefsel en pectinaatligamenten die de perifere basis van de iris verbinden naar het perifere hoornvlies. De irido-corneale hoek kan open, vernauwd of gesloten zijn (Bedford and Grierson, 1986; Samuelson, 2013).

Ciliaire spleet

De perifere ruimte achter de ICA wordt de ciliaire spleet (CC) genoemd. De anatomische grenzen van deze structuur worden anterieur weergegeven door de pectinaatligamenten, intern door de iriswortel en de voorste pars plicata van het corpus ciliare, achteraan door de matrix en spieren van het ciliair lichaam en

extern door de sclera. Hoewel het een afzonderlijke entiteit is, zullen sommige auteurs de ciliaire spleet betrekken in het achterste deel van de ICA. De breedte en diepte ervan varieert naargelang het dier, het ras en de leeftijd (Samuelson, 2013).

Ligamentum pectinatum

Het ligamentum pectinatum anguli irido-cornealis, afgekort tot ligamentum pectinatum, bestaat uit los bindweefsel dat dezelfde structuur heeft als het stroma van de iris (Bedford, 1977; Bedford and Grierson, 1986; Read et al., 1998; Samuelson, 2013). Het vormt de scheiding tussen de voorste oogkamer en de irido-corneale hoek. Het verleent mechanische ondersteuning aan de voorste oogkamerhoek, maar deze is beperkt doordat de strengen van het ligamentum pectinatum bij carnivoren dermate dun zijn en onder een specifieke hoek staan ingeplant op de cornea (Simoens et al., 1996).

Het trabeculair netwerk

Achter het pectinaatligament en binnen de cilio-sclerale sinus bevindt zich een matrix van losse weefselstrengen, het trabeculaire netwerk (Gelatt, 2014b). De term die gekozen werd voor dit mechanisme is een nuttige nomenclatuur om het gehele proximale, convergerende trabeculaire uitvloeisysteem te groeperen.

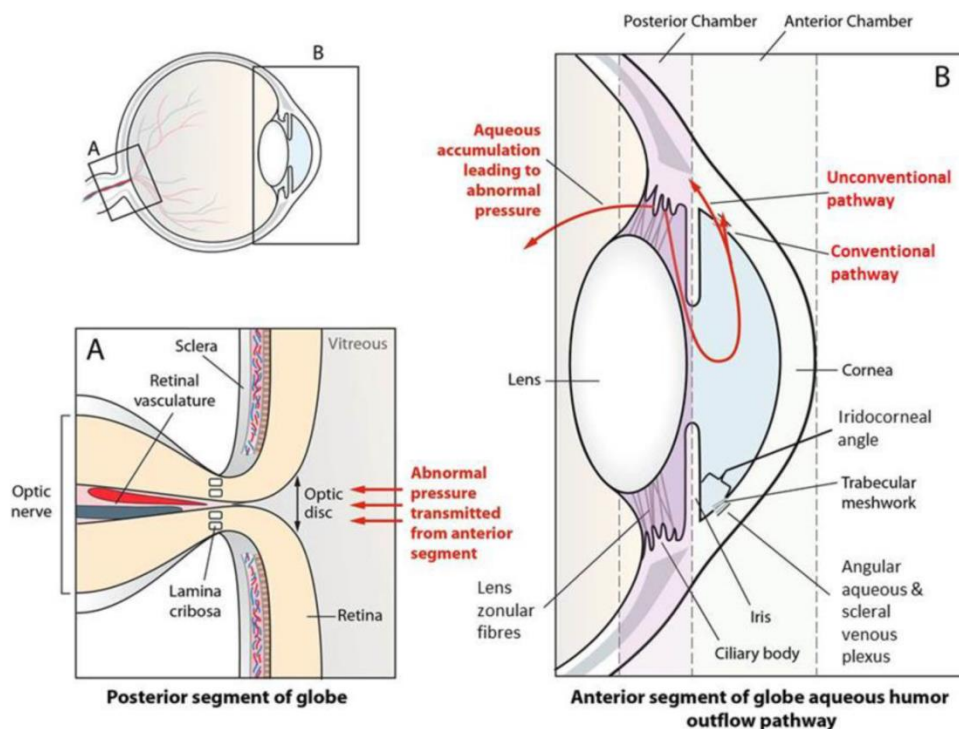
Het trabeculair netwerk bij honden omvat drie verschillende delen van intern naar extern: (1) het spinnenwebachtige uveale trabeculaire netwerk (UTM), (2) het gelamelleerde corneosclerale (CSTM) en uveosclerale (USTM) trabeculaire netwerk en de (3) niet-gelamelleerde cribriforme regio of het juxtacanaliculair weefsel. Verder zijn ook nog een trabeculaire plexus, radiale verzamelkanalen en episclerale venen met een intrasclerale veneuze plexus aanwezig (Pizzirani and Gong, 2015).

Bij de conventionele of traditionele uitstroomroute vloeit het oogkamervocht vanuit de achterste oogkamer via de pupil naar de voorste oogkamer. Het kamerwater passeert dan tussen de pectinaatligamenten en vloeit in de ciliaire spleet die het trabeculaire netwerk omvat. Vervolgens vloeit het oogvocht verder via de trabeculaire en intrasclerale veneuze plexus. Tot slot zal het via drie manieren kunnen draineren: anterieur via episclerale of conjunctivale venen, posterieur via veneuze vortexvenen in de systemische veneuze circulatie of via de onconventionele, uveosclerale route (Miller, 2008a).

De conventionele uitstroom grijpt plaats onder een drukgradiënt en is drukafhankelijk (Van Buskirk and Brett, 1978). Deze route is het belangrijkste bij de hond en dekt ongeveer 85% van de totale uitvloeit van kamerwater in een normaal oog (Barrie et al., 1985). De onconventionele uitstroom is daarentegen passief en grotendeels onafhankelijk van de IOP maar wordt voornamelijk gereguleerd door osmotische gradiënten (Alm and Nilsson, 2009). Deze route vertegenwoordigt ongeveer 15% van de totale uitvloeit (Barrie et al., 1985).

4.2.8.2.2 Onconventionele uitvloeisysteem

De secundaire afvoer van oogkamervocht gebeurt via de uveosclerale afvoerweg. Het kamerwater diffundeert in het stroma van de iris en het corpus ciliare waarna het terechtkomt in de supraciliaire ruimte (tussen het corpus ciliare en de sclera) of de suprachoroidale ruimte (tussen de choroïdea en de sclera). Enerzijds kan het oogkamervocht dan via poriën in de sclera tot in de oogbol draineren anderzijds kan dit rechtstreeks langs de sclerale collageenvezels. Uitstroom via deze route kan aanzienlijk toenemen in bepaalde ziekte toestanden en als reactie op bepaalde antiglaucommedicatie, zoals de prostaglandinederivaten (Miller, 2008a).



Afbeelding 4: deel A toont de verhoogde intra-oculaire druk die uitgezonden wordt naar het achterste segment van het oog en deel B toont de verschillende uitloeijspathways (Gemodificeerd uit Danford et al., 2017)

4.3 Etiopathogenese en voorkomen van primair glaucoom

Tal van (epi)genetische, leeftijdsgebonden, immunologische en vasculaire factoren interageren om een reeks cascades te activeren met degeneratie van de n. opticus als eindresultaat. Glaucomateuze optische neuropathie resulteert uit mechanismen die leiden tot een obstructie van de uitstroom met daaropvolgend een verhoogde IOP en tot slot RGC-apoptose.

4.3.1 Afwijkingen van de irido-corneale hoek of “filtratiehoek”

Een accurate evaluatie van de irido-corneale hoek door middel van gonioscopie speelt een belangrijke rol bij het identificeren van het type glaucoom en de vermoedelijke locatie waar de uitstroom van kamerwater belemmerd wordt (Miller and Bentley, 2015). Omdat de twee belangrijkste typen van primair glaucoom bij honden (PACG en POAG) betrekking hebben op verstoringen in verschillende delen van de irido-corneale hoek en ciliare spleet, kan de obstructie van deze uitstroom in beide vormen een verschillende oorzaak hebben.

4.3.1.1 Primair open-hoek glaucoom (PAOG)

Zoals de naam het zegt is bij deze vorm de kamerhoek open. Dit is de meest voorkomende vorm bij de mens en komt het minst voor bij honden (Pizzirani, 2015). Vanwege duidelijke anatomische verschillen kunnen de theorieën die worden toegepast op open-hoek glaucoom bij de mens niet automatisch worden toegepast in de diergeneeskunde (Salmon, 1999; Tarongoy et al., 2009). PAOG is een bilaterale aandoening waarbij de IOP op een langzame, sluipende manier gelijktijdig in beide ogen toeneemt bij jonge dieren tot honden van middelbare leeftijd van bepaalde rassen met name de Noorse Elandhond (Miller, 2008), Beagle en Petit Basset Griffon Vendeen (Renwick, 2014).

De exacte etiologie van primaire open-hoek glaucoom is niet bekend. De voornaamste theorieën zijn de mechanische en de vasculaire theorie (Pizzirani, 2015). De mechanische theorie suggereert dat een verhoogde intra-oculaire druk de zenuwvezels afknelt wanneer zij, geclusterd in de optische zenuw, het oog verlaten. Dit leidt tot verlies van zenuwvezels en vervolgens tot verlies van ganglioncellen, resulterend in blindheid (Quigley et al., 1983; Yan et al., 1994; Flammer et al., 2002).

De vasculaire hypothese veronderstelt primaire weefselischemie. Het optreden van primaire of secundaire hypoxie is goed gedocumenteerd in honden met glaucoom. Een zuurstoftekort van meer dan zes uur is voldoende om permanente schade aan te richten (Flammer et al., 2001; Tezel, 2006).

De uiteindelijke afloop van glaucoom is de dood van RGC, die kan worden veroorzaakt door een complexe cascade van genetische, anatomische, immunologische, biochemische, mechanische en vasculaire interacties (Flammer and Mozaffarieh, 2007).

4.3.1.2 Primair vernauwde - of gesloten – hoek glaucoom (PACG)

PACG is veruit de meest voorkomende vorm van primair glaucoom bij de hond en tast wereldwijd meer dan 40 verschillende rassen aan (Slater and Erb, 1986; Chang et al., 2012). In contrast met POAG maar gelijkaardig aan de humane equivalent van PACG (Kulak et al., 1998; Hollander et al., 2006; Mohanty et al., 2013), hebben vrouwelijke dieren van sommige rassen meer kans om door PACG aangetast te worden (Whitacre, 2001; Tumer and Bach-Holm, 2009; Chang et al., 2012; Ahram et al., 2014; Pumphrey, 2015). Waarom deze geslachtspredispositie precies optreedt is onbekend maar het zou gerelateerd zijn aan het feit dat de axiale oogbollenlengte korter is en de opening van de ICA nauwer is bij zowel vrouwelijke honden als mensen (Shaffer, 1960; Read et al., 1998).

Niettegenstaande de pathogenese en de pathofysiologie van PACG nog steeds onbekend zijn, suggereert onderzoek een mogelijke bijdrage van collageenmutaties. Een duidelijke histologische bevinding bij PACG is het collaberen van de ciliaire spleet maar of dit primair vanuit de structuur zelf ontstaat of secundair als gevolg van een reeds verhoogde IOP, blijft nog onduidelijk. Beide mechanismen zouden ook tegelijk kunnen voorkomen. Een progressieve, leeftijdsgebonden afname in de breedte van de ciliaire spleet werd zowel vastgelegd bij honden met een normale ICA, als bij honden met verschillende graden van goniodysgenese en in een vroeg stadium van glaucoom (Bjerkas et al., 2002; Grozdanic et al., 2010; Pearl et al., 2015).

Het gedeeltelijk of volledige afsluiten van de filtratiehoek wordt ook pectinaat ligament dysplasie (PLD) of goniodyplasie genoemd en is een vorm van goniodysgenese (Pizzirani and Gong, 2015). PLD is een bekende risicofactor met een hoge erfelijkheidsgraad (Gelatt et al., 1976; Whitacre, 2001; Fan and Wiggs, 2010; Fuse, 2010; Kuchtey et al., 2011). In combinatie met een relatief hoge prevalentie van PLD en PACG in een aantal raszuivere hondenrassen, wordt een genetische etiologie vermoed (Oliver, 2018).

Wegens duidelijke anatomische verschillen kunnen de theorieën die worden toegepast bij de mens niet automatisch worden overgenomen in de diergeneeskunde (Pizzirani, 2015). Humane PACG wordt beschouwd als een anatomische fout in het oog, terwijl bij honden een obstructie van de uitvoersystemen optreedt als gevolg van een progressieve afzetting van extracellulaire matrix in het trabeculair netwerk (Salmon, 1999; Tarongoy et al., 2009). Een complexe wisselwerkingen tussen verschillende mechanismen en factoren zoals DAMPs, NF-kB, TGFb2, TNFa, en tumor necrosis factor alpha dragen bij aan deze afzetting en uiteindelijk tot collaps van de ciliaire spleet (Tripathi et al., 2003; Pizzirani et al., 2008).

Humane etnische groepen gepredisponeerd voor PACG hebben een ondiepere voorste oogkamer, een grotere lens en een minder brede filtratiehoek. (68) De appositie van de perifere iris met de perifere cornea of de vorming van perifere anterieure verklevingen kunnen een obstructie van het trabeculair netwerk veroorzaken (Tarongoy et al., 2009).

Miller et al. (Miller et al., 2003) hypothekeerden dat een gelijkaardig mechanisme waarin de positie van de iris een rol speelt, ook van belang zou zijn in sommige vormen van canine PACG. Een omgekeerde 'pupillaire blok' theorie wordt hierbij vooropgesteld waarbij secundair aan een verhoogde kamerwaterdruk in de achterste oogkamer de perifere iris aan de lens zal vasthechten.

Ekesten en Torrang (Ekesten and Torrang, 1995) schoven nog een andere theorie naar voor die stelt dat een leeftijdsgebonden lensverdikking een pupillaire blok² zou kunnen veroorzaken en op die manier zou bijdragen aan PACG in de Samojeed met goniodysgenese.

In een review artikel, geschreven door Pizzirani S. is de auteur van mening dat de progressieve en irreversibele sluiting van de ciliaire spleet in de hand wordt gewerkt door leeftijdsgebonden pigment dispersie³, weefselremodelering, milde maar persisterende inflammatoire reacties en fibrose. Bovendien resulteren deze mechanismen ook tot kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in de extracellulaire matrix (Pizzirani, 2015).

4.4 Het genetisch aspect van primair glaucoom

4.4.1 Genetische basis en rasprevalentie

De hoge prevalentie van primaire gesloten-hoek glaucoom bij bepaalde hondenrassen impliceert een genetische oorsprong. Desondanks heeft het genetisch aspect weinig wetenschappelijke aandacht gekregen. Naarmate moleculaire technieken die de genetische achtergrond bestuderen beschikbaar en betaalbaar worden, zal dit onderwerp meer belangstelling krijgen (Oliver, 2018).

De genetica die betrokken is bij humaan primair glaucoom is uitgebreid bestudeerd, en dient als een nuttige informatiebron bij onderzoek naar de canine equivalent. Glaucoom is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van onomkeerbare blindheid bij mensen (Quigley and Broman, 2006) waarvan primaire open-hoek glaucoom veruit de meest voorkomende vorm is (Allingham et al., 2009; Liu and Allingham, 2011)

In Noord-Amerika varieert de predispositie van een ras per decennium, maar de prevalentie voor de Amerikaanse Cocker Spaniel, Basset Hound, Wire Fox Terrier en Boston Terrier was van 1964 tot en met 2002 constant verhoogd. Hoewel 27 rassen een graad van glaucoom presenteerde die boven de minimumdrempel voor gemengde rassen ligt, zijn er slechts 7 met mogelijk erfelijk glaucoom in meer detail bestudeerd en in de literatuur gerapporteerd (Gelatt, 2014a). Een recent rapport uit 2019, beoordeeld door Shin Ae Park et al. beschrijft de eerste casus van een Beagle met PACG en goniodysgenese onderbouwd door klinische, genetische en histopathologische gegevens.

Het risico op PACG wordt bij gepredisponeerde rassen geassocieerd met het aandeel van de irido-corneale hoek (ICA) dat door pectinaatligmentdysplasie (PLD) wordt aangetast, waarbij uitsluitend zeer hoog percentages (> 90%) een probleem vormen (Read et al., 1998). De overgrote meerderheid van de honden met PLD ontwikkelt geen PACG en dus is PLD op zich onvoldoende om de ziekte te veroorzaken (Pizzirani, 2015). PLD zou eveneens een merker kunnen zijn voor andere defecten van de uitstroomroutes, maar deze moeten nog worden gekarakteriseerd (Read et al., 1998).

Leeftijd lijkt ook een belangrijke risicofactor te zijn en beïnvloedt het moment waarop primair glaucoom optreedt. In de meerderheid van de rassen ontstaat de aandoening op een gemiddelde leeftijd van ongeveer 6 jaar, behalve in de Siberische Husky, Samoyed en Welsh Springer Spaniel, die de ziekte vaker op jongere leeftijd ontwikkelen (Gelatt, 2014a).

Verschillende technieken zijn beschikbaar om de genetische basis van erfelijke ziekten, waaronder glaucoom, beter te onderzoeken, en twee daarvan zullen kort worden toegelicht.

² Een pupillaire blok ontstaat wanneer de lens vast komt te zitten in de pupil met een intra-oculaire drukstijging tot gevolg (Gelatt, 2014d).

³ Pigment dispersie is een aandoening waarbij pigmentkorrels aan de achterzijde van de iris los kunnen komen en in het voorste deel van het oog terechtkomen (Gelatt, 2014)

4.4.2 Technieken die het genetisch aspect bestuderen

4.4.2.1 Stamboomonderzoek

Wanneer een ziekte het gevolg is van een mutatie in slechts één gen, is een stamboek samenstellen bijzonder nuttig bij het bepalen van de overervingswijze. In 1981 werd via paringstesten en stamboomanalyse vastgesteld dat POAG in de Beagle autosomaal recessief wordt overgeërfd (Gelatt and Gum, 1981).

Stamboomonderzoek werd ook gehanteerd om de overerving van canine PACG na te gaan. Oorspronkelijk werden autosomale dominante en recessieve overervingspatronen van PCAG gerapporteerd in respectievelijk de Welsh Springer Spaniël en de Siberian Husky, maar tegenwoordig wordt algemeen aanvaard dat dit type van glaucoom als een complex kenmerk wordt overgeërfd, waarbij de ziekte het gevolg is van meerdere genetische en mogelijks omgevingsfactoren (Cottrell and Barnett, 1988). PLD en vernauwing van de ICA zijn vormen van goniodysgenese en worden beschouwd als risicofactoren voor PACG in meerdere rassen (Oliver, 2018).

4.4.2.2 Moleculaire genetische markers

Een moleculair genetische marker is een specifieke en identificeerbare DNA sequentie op een chromosoom die varieert tussen individuen en populaties. Deze DNA markers worden regelmatig toegepast om de relatie tussen een erfelijke ziekte en de genetische mutaties die deze veroorzaken, te onderzoeken (Lindblad-Toh et al., 2005).

Er is een grote belangstelling voor de identificatie van biomarkers die aangetaste van gezonde individuen onderscheidt. Naast het identificeren van de ziekte-toestand, kunnen ze mogelijks voorspellen of deze zichtstoornis al dan niet zal optreden, de progressie monitoren, en de werkzaamheid van een behandeling evalueren.

Hoewel er talloze biochemische genetische markers met canine glaucoom geassocieerd zijn, is er geen ideale biomarker die vroege diagnose en / of identificatie van het ziekteverloop mogelijk maakt. ADAMTS10 en ADAMTS17 zijn slechts enkele van vele genen waarin een genetische mutatie is ontdekt die geassocieerd zijn met de erfelijke aanleg van primair glaucoom (Graham et al., 2017).

De ontdekking van bepaalde genetische mutaties in verschillende rassen heeft geleid tot de ontwikkeling van commerciële DNA-testen die helpen bij het identificeren van risico-honden en deze uit de fokpopulatie trachten te elimineren. De waarde van dergelijke genetische screening is afhankelijk van de aanwezigheid van een mutatiegerelateerde test, de specificiteit en gevoeligheid van die mutatie voor het identificeren van het risico op glaucoom en het gebruik van de betreffende analyse in fokprogramma's (Ekesten, 1992).

Begin 2019, werd een studie door Carys A. Pugh et al. gepubliceerd over de identificatie van een gen dat vermoedelijk ernstige goniodysgenese en glaucoom in de Border Collie veroorzaakt. Bij zes aangetaste dieren werd een mutatie in dit gen gevonden (Pugh et al., 2019). Niet zo lang daarna kondigde het canine genetic team van The Animal Health Trust, dat een lopend onderzoeksprogramma over glaucoom leidt, een nieuwe DNA-test aan voor het opsporen van deze genetische mutatie bij Border Collies (AHT, 2019).

Het feit dat de pathofysiologie nog onvolledig wordt begrepen en waarschijnlijk ook varieert tussen de glaucoomtypes, tussen soorten en mogelijk ook tussen rassen, betekent dat het screenen van honden en het bepalen van hun ziekterisico zich zal blijven ontwikkelen naarmate meer kennis over deze erfelijke aandoening verworven zal worden (Graham et al., 2017).

4.5 Diagnostiek

Het stellen van de diagnose gebeurt aan de hand van het herkennen van klinische symptomen, het interpreteren van oogheelkundige bevindingen na verder onderzoek en het bepalen van de intra-oculaire druk (Reinstein et al., 2009). Verschillende hulpmiddelen zijn hiervoor beschikbaar en deze kunnen over het algemeen worden gecategoriseerd aan de hand van welk aspect van de glaucoompathofysiologie ze verder definiëren (Miller and Bentley, 2015).

De drie basisprocedures voor de diagnose en het klinisch management van primair glaucoom zijn tonometrie, gonioscopie en oftalmoscopie (Gelatt, 2014a). Recent werden ook enkele nieuwe hoge resolutie beeldvormingstechnieken geïntroduceerd zoals patroon-electroretinogrammen en visueel opgewekte prikkels, die de schade aan de retinale ganglioncellen en hun axonen inschatten of optische coherentie tomografie (OCT) dat licht gebruikt om in vivo beelden te maken van de voorste oogkamer en de filtratiehoek. Deze moderne methoden worden echter vaker toegepast in de humane geneeskunde en gedurende een selectieve onderzoekscontext. Ze hebben tot nu nog geen grote toepassing gevonden binnen de diergeneeskunde als gevolg van de hoge kostprijs, logistieke uitdagingen in verband met beperkingen van de patiënt en een slechte reproduceerbaarheid van de gebruiker (Gelatt et al., 2011).

4.5.1 Kliniek

De effecten van een verhoogde oogdruk op de oculaire weefsels zijn vergelijkbaar, ongeacht de oorzaak. Het is van essentieel belang om na te gaan of de waargenomen laesies en klinische symptomen verband houden met of het gevolg zijn van deze verhoogde druk (Miller, 2008).

Welke symptomen zich klinisch manifesteren, hangt af van verschillende factoren:

- Snelheid van ontstaan
- Graad van drukverhoging
- Tijdsduur van het probleem
- Onderliggende oorzaak
- Leeftijd van het dier

Beduidend veel klinische tekenen van glaucoom komen overeen met tal van andere oogaandoeningen en het belang van een uitgebreid en zorgvuldig klinisch onderzoek inclusief de beoordeling van het signalement en de anamnese mag om die reden zeker niet onderschat worden. Gemakshalve worden de klinische symptomen beschouwd als 'acuut' en 'chronisch', maar deze verdeling is enigszins arbitrair en niet altijd duidelijk in een praktische setting (Renwick, 2014).

De tekenen die het vaakst worden waargenomen bij een acute stijging van de IOP zijn pijn, cornea-oedeem en -vascularisatie, mydriasis, episclerale congestie, zwelling van de papil en verlies van gezichtsvermogen (Miller, 2008; Renwick, 2014).

Chronisch glaucoom kan ontstaan als gevolg van een ongecontroleerde of verkeerd gediagnosticeerde acute episode of het kan langzaam evolueren en zich pas klinisch manifesteren wanneer er reeds duidelijk oogafwijkingen zichtbaar zijn. Veel van de waargenomen klinische symptomen bij acuut glaucoom zijn bij dit type ook min of meer aanwezig. Daarnaast vertonen chronische gevallen ook verschillende combinaties van andere afwijkingen zoals van de positie van het derde ooglid, de corneale diameter, het uiterlijk van de pupil en de positie van de lens (Renwick, 2014).



Afbeelding 5: (a) diepe corneale vascularisatie, (b) cornea-oedeem, (c) mydriase en matig cornea-oedeem telkens ten gevolge van primair glaucoom (Renwick, 2014).

4.5.2 Technieken die de intra-oculaire druk evalueren

4.5.2.1 Tonometrie

De drukgradiënt in het oog bevindt zich binnen specifieke normaalwaarden die dagelijks kunnen variëren volgens een circadiaans ritme. Als vuistregel wordt aangehouden dat een normale IOP bij honden tussen de 12 en 25 mm Hg ligt hoewel de meeste honden echter de neiging hebben om een normale druk onder de 20 mm Hg te hebben (Gelatt and MacKay, 1998; Andrade et al., 2012). IOP-waarden kunnen ook variëren afhankelijk van het tijdstip en de toegepaste meettechniek. Net als bij mensen worden de hoogste normaalwaarden 's morgens gemeten en is de oogdruk 's avonds lager (Giannetto et al., 2009) en dus kunnen meerdere IOP-metingen over een periode van 24 uur informatiever zijn (Gelatt, 2014a).

Een studie uit 2016 door R. F. Sanchez et al. waarbij intra-oculaire drukcurves werden opgesteld met als doel schadelijke drukverhogingen te detecteren buiten de normale klinische uren, toonde aan dat het gebruik van rebound tonometrie om de 3 uur gedurende 30 uur verhoogde oogdrukken kon identificeren buiten de normale spreekuren bij 40% van de patiënten die met enkelvoudige drukmetingen niet gediagnosticeerd zouden zijn. Dergelijke drukcurves kunnen daarom zowel in de praktijk als voor onderzoek worden aanbevolen (Sanchez et al., 2017).

Bijna alle patiënten met glaucoom worden aangeboden met een verhoogde IOP. De meting van deze waarde is daarom fundamenteel voor de diagnose en essentieel voor het opvolgen van de respons op therapie (Renwick, 2014). Hiervoor zijn verschillende methoden beschikbaar en van de drie soorten tonometrie (indentatie, applanatie en rebound-tonometers) worden alleen de laatste twee aanbevolen in de veterinaire oftalmologie (Gelatt, 2014a).

De huidige beschikbare tonometers bepalen in feite niet rechtstreeks de 'ware' oogdruk, maar meten in plaats daarvan een fysiek kenmerk van het hoornvlies en gebruiken deze metingen om de juiste IOP te schatten. Daarom bieden deze toestellen slechts benaderde waarden die ook variëren naargelang anatomische en fysiologische factoren (Miller and Bentley, 2015). Het is bovendien ook belangrijk om steeds hetzelfde type meettoestel bij een individuele patiënt te gebruiken omwille van het feit dat sommige apparaten hogere waarden meten (Slack et al., 2012). Het is bij deze patiënten ook essentieel om glaucoom te onderscheiden van verhoogde IOP-metingen geassocieerd met een niet-coöperatieve patiënt, technische meetproblemen en storingen in het apparaat (Miller, 2008a).

4.5.2.1.1 Indentatie tonometrie

Bij Schiötz-tonometrie is de gemeten parameter de mate waarin het hoornvlies door een bekend gewicht ingedeukt wordt. Vanwege de grove vervorming van het hoornvlies en de noodzakelijkheid voor een verticale positionering, geeft dit instrument het grootste aantal potentiële fouten weer en is dit het moeilijkst om correct te gebruiken. Het wordt daarom ook nog maar weinig in de diergeneeskunde gehanteerd (Miller and Bentley, 2015).

4.5.2.1.2 Applanatie tonometrie

Enkel applanatie tonometers worden bij alle verschillende diersoorten gebruikt en zijn daarbij, ondanks de variatie in corneale diameters, redelijk accuraat. Dit type van drukmeting heeft echter wel de neiging de oogdruk te onderschatten wanneer deze hoger is dan ongeveer 40 mm Hg (Gelatt et al., 2011).

In dit geval is de gemeten parameter de kracht die vereist is om het oppervlak van de cornea af te vlakken (applaneren). De onderliggende fysische principes voor dit meettoestel vereisen echter dat het oppervlak perfect bolvormig, flexibel, oneindig dun en droog is; eigenschappen die het hoornvlies slechts ruwweg benadert. Hoornvliesuitdroging of een verhoogde viscositeit van de traanfilm kunnen meetafwijkingen veroorzaken hoewel applanatie tonometers in het algemeen het minst worden beïnvloed door veranderingen in het hoornvlies zelf (Miller and Bentley, 2015). Lichaamspositie en handmatige fixatie kunnen de metingen ook beïnvloeden.

4.5.2.1.3 Rebound tonometrie

Bij gebruik van een rebound tonometer wordt een magnetisch veld geïnduceerd dat een kleine gemagnetiseerde sonde tegen het hoornvlies aandrijft. De sonde kaatst op verschillende snelheden en drukniveaus van het hoornvlies terug, waardoor spanningsveranderingen binnen het apparaat optreden die worden omgezet in een elektrisch signaal dat gekalibreerd is om de oogdruk bij specifieke diersoorten te meten (Gelatt, 2014a).

4.5.3 Technieken die de irido-corneale hoek evalueren

4.5.3.1 Gonioscopie

Gonioscopie, of de directe observatie van de irido-corneale hoek en ciliaire spleet door een speciale goniolens, is de basis voor de classificatie van alle vormen van glaucoom en evalueert veranderingen in deze anatomische structuren naarmate de aandoening vordert. Door de aandoening te typeren kan een medische en chirurgische behandelingen op maat ingesteld worden (Gelatt et al., 2011).

In de meeste gevallen van primair open- en nauwe-hoek glaucoom, wordt de irido-corneale hoek geleidelijk aan smaller en zal uiteindelijk sluiten met secundair de vorming van verklevingen tussen de iris en het trabeculair netwerk. Naarmate de uitstroomroutes meer betrokken raken bij dit proces, wordt de medische controle van de IOP steeds moeilijker en zal uiteindelijk falen (Grozdanic et al., 2010; Gelatt et al., 2011).

Het is normaal onmogelijk om de drainagestructuren te zien met behulp van routine oftalmologische onderzoekstechnieken, behalve tot op zekere hoogte bij katten, waar een beperkt en enigszins vervormd zicht van het pectinaat ligament verkregen kan worden door het hoornvlies onder een schuine hoek te bekijken (Renwick, 2014).

Een aantal goniolenzen zijn commercieel verkrijgbaar en worden opgesplitst in zij die de irido-corneale hoek rechtstreeks bekijken gebruikmakend van het principe van totale interne reflectie (bijvoorbeeld Koeppe of Barkan lens) en zij die deze anatomische structuur indirect visualiseren door gebruik te maken van één of meerdere reflecterende spiegels of “gonioprismen” (Miller and Bentley, 2015).

In de diergeneeskunde worden de Barkan- en Koeppe-lenzen het vaakst gehanteerd omdat ze beide vanzelf aan de cornea blijven hangen door respectievelijk gebruik te maken van negatieve druk en oppervlaktespanning. De dierenarts kan hierdoor beide handen vrijhouden om zowel de patiënt als instrumenten vast te houden. Bij afwezigheid van een goniolens biedt een condenserende lens, die zacht tegen het hoornvlies wordt gedrukt, een aanzienlijk minder bevredigend alternatief. Een lichtbron wordt vervolgens gebruikt om de structuren van de irido-corneale hoek te inspecteren.

Gonioscopie is geïndiceerd wanneer de oorzaak van een drukstijging niet onmiddellijk achterhaald kan worden of wanneer primair glaucoom vermoed wordt. Het contralaterale oog onderzoeken kan zinvol zijn bij het stellen van de diagnose en biedt ook nuttige informatie over de mogelijke aanleg voor glaucoom.

Deze onderzoekstechniek is echter niet voor de hand liggend. Het kan moeilijk zijn de goniolens op zijn plaats te houden en het verkregen beeld is niet altijd even duidelijk, vooral als de lens vertroebeld raakt met secreties van de klieren van Meibom of ander debris.

De positionering ervan is kritisch en kleine wijzigingen hierin of in de hoek waaronder gekeken wordt, kunnen leiden tot artefactuele waarnemingen. Ervaring is vereist om gonioscopie uit te voeren en de bevindingen betrouwbaar te interpreteren (Renwick, 2014). Omdat de IOP kan beïnvloedt worden door het hoornvlies te comprimeren, moet tonometrie als eerste worden uitgevoerd (Miller and Bentley, 2015).

Bij het uitvoeren van gonioscopie als onderdeel van verschillende erfelijke oogtesten, moet de dierenarts inschatten in welke mate pectinaat ligament abnormaliteit (PLA) de volledige omtrek van de irido-corneale hoek beïnvloedt. Er bestaat een onenigheid over wat als een 'normaal' PLA-niveau beschouwd wordt en verschillende individuen kunnen dezelfde structuur anders scoren. Dit heeft geleid tot de toepassing van gonioscopische indelingsschema's om de invloed van subjectiviteit te verminderen (Ekestén and Narfström, 1992; Read et al., 1998; Fricker et al., 2015; Pearl et al., 2015).

Volgende aspecten moeten beoordeeld worden tijdens gonioscopie: de breedte van de irido-corneale hoek, de diepte van de sclero-ciliaire spleet, de lengte en diameter van de pectinaat ligamenten, eventuele abnormaliteiten (meestal pectinaat ligament dysplasie), de grootte van de dysplastische gebieden en het aantal stromingsgaten per kwadrant (Gelatt, 2014a).

4.5.3.2 Ultrasonografie

Echografische probes met frequenties van 20 tot 60 MHz zijn ontwikkeld die beeldvorming mogelijk maken aan een hoge resolutie, vergelijkbaar met microscopische beelden van een laag vermogen. Deze technieken verbeteren de visualisatie van anterieure segmentstructuren en hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de kennis over de pathogene mechanismen die betrokken zijn bij glaucoom en bij het management ervan. Deze sondes zijn de enige apparaten die de weergave van de ciliaire spleet toelaten, een structuur die een belangrijke rol speelt bij het evalueren van het risico op primair gesloten-hoek glaucoom bij honden.

4.5.3.3 Anterieur Segment Optische Coherentie Tomografie

Deze techniek maakt gebruik van licht om in vivo dwarsdoorsneden van het anterieure segment te bekomen. Beelden van deze anatomische structuur werden in het verleden verkregen met behulp van nabij-infrarood licht met een kortere golflengte, maar recentelijk is deze technologie aangepast naar een langere golflengte, wat een verhoogde penetratie van niet-transparante weefsels zoals sclera en iris mogelijk maakt. Vanwege de grote diameter van een hondenoog, zijn de optische coherentie tomografiebeelden van het anterieure segment niet van limbus naar limbus overspannen in tegenstelling tot bij mensen. Het gebrek aan contact met het oogoppervlak kan echter een minder vertekend beeld van de filtratiehoek bieden in vergelijking met andere diagnostische methoden (Miller and Bentley, 2015).

4.5.4 Technieken die de visuele capaciteit van het oog evalueren

4.5.4.1 Gezichtsveld

In theorie zou de rechtstreekse beoordeling van het volledige gezichtsveld van de patiënt de ideale klinische methode zijn om de functionele impact van glaucoom op het gezichtsvermogen in te schatten (Nouri-Mahdavi et al., 2011). Dierenartsen kunnen het gezichtsveld van een hond min of meer inschatten door middel van de dreigreflex, de volgttest, plaatsingsreacties en parcours van verschillende obstakels.

De dreigreflex is geen ware reflex maar een aangeleerde respons die vrijwillig onderdrukt kan worden. Met de vlakke hand of met een vinger wordt voorzichtig in de richting van het oog van de patiënt bewogen met zo weinig mogelijk luchtverplaatsing. Het andere oog wordt bedekt. De dreigreflex moet zowel langs lateraal als mediaal uitgevoerd worden om beide visuele velden te controleren.

Bij de volgttest wordt één oog bedekt en tracht de clinicus het dier te laten fixeren op één enkel punt. Een interessant doelwit zoals een wattenprop of een beloning in de vorm van voedsel wordt vervolgens geïntroduceerd vanuit de periferie van het gezichtsveld en wordt er geobserveerd wanneer de hond hierop reageert.

Echter zal dergelijke approximatieve benadering slechts enorme veranderingen in het gezichtsveld detecteren en bovendien kunnen sommige factoren, zoals geur of slechte medewerking van het dier, dergelijke evaluatie belemmeren (Heinrich, 2014).

4.5.4.2 Visuele elektrofysiologie

Met behulp van visuele elektrofysiologie worden de elektrische functies van het oog en de optische banen in de hersenen bestudeerd (Graham and Fortune, 2015). De ganzfeld-elektroretinografie of het full-field elektroretinogram (ERG) onderzoekt het netvlies in zijn geheel terwijl bij patroon-elektroretinografie (PERG) slechts het centrale deel van de retina getest wordt. Het is een onderzoek naar de functie van de macula of gele vlek, de plek op het netvlies waarmee een voorwerp het scherpst waargenomen wordt.

Zoals de naam het zegt wordt bij PERG het oog gestimuleerd door verschillende lichtflitspatronen en deze methode wordt beschouwd als één van de beste elektrofysiologische hulpmiddelen in het beoordelen van de retinale ganglioncellen in een klinische setting. Eerdere onderzoeken bij mensen en honden suggereren dat PERG gevoeliger is aan oogdrukstijgingen dan de standaard ERG waarbij het oog geprikkeld wordt door witte lichtflitsen (Hamor et al., 2000; Grozdanic et al., 2010; Graham and Fortune, 2015).

4.5.5 Technieken die de papil evalueren

Veranderingen aan de papil zoals 'cupping' zijn bijzonder karakteristiek voor primair glaucoom, zodoende is er de laatste tijd aanzienlijk veel aandacht besteed aan het zorgvuldig evalueren van deze oculaire structuur. Het technologieplatform dat zich bezighoudt met de beeldvorming van de optische schijf heeft het afgelopen decennium ontzettende vooruitgang geboekt in de humane geneeskunde, vooral op het gebied van glaucoomdiagnostiek en de meeste van deze technieken zijn overgenomen in de diergeneeskunde (Miller and Bentley, 2015).

4.5.5.1 Fotografie

Fotografie van de papil biedt een aantal klinische voordelen, en de recente introductie van eenvoudige funduscamera's en fundusadapters voor smartphones kan de identificatie van veranderingen in de optische schijf bij honden met glaucoom vergemakkelijken. Afbeeldingen zijn erg handig omdat de vergroting relatief hoog is, het dier niet beweegt, de foto's in kleur zijn en ze gedurende een onbeperkte tijd kunnen worden bestudeerd of onderling vergeleken (Espinheira Gomes and Ledbetter, 2019).

Meer geavanceerde beeldvormingstechnieken hebben het bovendien mogelijk gemaakt specifieke optische zenuw en netvlies gerelateerde parameters te kwantificeren, nuttige informatie die foto's niet verschaffen. Echter, elk van deze testen is beperkt in het vermogen om schade ten gevolge van de ziekte te detecteren en moeten om die reden worden gebruikt in combinatie met zorgvuldig klinisch onderzoek en idealiter beproevingen van de visuele capaciteit. Deze technologie evolueert snel en met aanvullende studies zullen deze methoden in de toekomst nuttig zijn bij de diagnose en behandeling van glaucoom (Michelessi et al., 2015).

4.5.5.2 Scanning laser oftalmoscopie (Heidelberg Retina Tomografie)

Bij deze moderne techniek beweegt een laser over de achterkant van het oog waarbij een reeks gedetailleerde beelden op verschillende dieptes van de retina worden vastgelegd om op die manier een driedimensionaal beeld weer te geven (Rosolen et al., 2001; Strouthidis and Garway-Heath, 2008).

4.5.5.3 Optische coherentie tomografie

Optische coherentie tomografie (OCT) is een non-invasieve onderzoeksmethode waarbij met behulp van infrarood licht beelden en dwarsdoorsneden worden gemaakt van de inwendige structuren van het oog.

Deze technologie verschilt van confocale laser oftalmoscopie doordat het een histologische weergave van de weefsels verschaft en niet onderhevig is aan bepaalde polarisatieartefacten die van het anterior segment afkomstig zijn. OCT kan beschouwd worden als een optische equivalent van echografie waarbij geen geluids- maar lichtgolven gebruikt worden en de resolutie is vergelijkbaar met die van een zwakke microscoop (Miller and Bentley, 2015).

Optische coherentie tomografie angiografie (OCTA), is één van de meest recente ontwikkelingen die wordt gebruikt voor het meten van de bloedtoevoer naar bloedvaten rondom de oogzenuw en de gele vlek. Veranderingen in deze toevoer spelen een belangrijke rol en metingen kunnen daarom helpen bij de diagnose van het ziekteproces (Spaide et al., 2018).

4.5.6 Technieken die de retinale zenuwvezellaag evalueren

De zenuwvezels van het gehele netvlies komen samen in de oogzenuw en als gevolg van een te hoge intra-oculaire druk treden beschadigingen op. Letsels of uitval van zenuwvezels kunnen uiteindelijk leiden tot uitval van delen van het gezichtsveld. De retinale zenuwvezellaag (RNFL) rondom de papil en de eventuele beschadigingen ervan kunnen in kaart worden gebracht d.m.v. diverse onderzoeken zoals een GDx-scan, een OCT-scan en een HRT-scan. Ook directe oftalmoscopie en fotografie van de zenuwvezellaag zijn belangrijke diagnostische technieken.

Het gebruik van een directe oftalmoscoop of een spleetlamp met een gonioscoop die een centrale kijklens bevat voor fundusonderzoek kan nuttig zijn voor de evaluatie van de retinale zenuwvezellaag. Onderzoek wordt vergemakkelijkt door het gebruik van rood-vrij of groen licht. De RNFL is nl. onzichtbaar voor rood licht en gemakkelijker te observeren met licht van een korter golflengte dat niet door de zenuwvezels dringt maar wordt gereflecteerd door de oppervlakkige lagen van het netvlies.

Goede visualisatie van de RNFL vereist zeer heldere media waardoor directe oftalmoscopie vaak moeilijk toepasbaar is bij honden met primaire gesloten-hoek glaucoom. Er is tevens een hoog contrast vereist waardoor ogen met licht gepigmenteerde fundi of een tapetum hiermee moeilijk te beoordelen zijn. Een funduscamera met een rood-vrije filter en een zwart-wit film met hoog contrast of digitaal verkregen beelden die naar een andere golflengte zijn geconverteerd en met verschillende softwarepakketten versterkt zijn om het contrast te maximaliseren, kunnen ook gebruikt worden om de retinale zenuwvezellaag in meer detail te bekijken.

De GDx-scan is een niet-invasieve, non-contact en objectieve beeldvormende techniek gebaseerd op scanning laser polarimetrie. Tijdens de scan wordt een bundel gepolariseerd licht in het oog geprojecteerd en wordt de dikte van de zenuwvezellaag gemeten, gebaseerd op de dubbelbrekende eigenschap van de retinale ganglioncellen. De OCT- en HRT-scan werden eerder toegelicht (Michelessi et al., 2015; Miller and Bentley, 2015).

4.6 Therapie

Het belangrijkste doel van glaucoommanagement is om de IOP te verlagen tot een niveau waarop het zicht niet langer verslechtert. Een richtdruk van maximaal 20 mm Hg instellen zou hierbij moeten helpen om aanhoudende neurodestructieve mechanismen te beperken die anders tot een verder verlies van het gezichtsvermogen leiden, zelfs nadat een ernstig verhoogde druk gecorrigeerd werd. De meeste honden met glaucoom worden echter pas aangeboden wanneer de aandoening zich voor ten minste één oog reeds in een vergevorderd stadium bevindt. Het therapeutische doel kan daardoor vaak eenvoudigweg beperkt blijven tot een pijnvrij oog dat weinig tot geen medische zorg vereist.

Glaucoomtherapie kan onderverdeeld worden in een medische en chirurgische benadering maar in veel gevallen zal een combinatie van beide vereist zijn. Doorgaans kan de IOP verminderd worden door ofwel de productie van kamerwater te verlagen of de uitstroom ervan te verhogen maar ook in dit geval is vaak een combinatie van beide noodzakelijk. De juiste benadering is echter steeds afhankelijk van het individuele geval en wordt bepaald door tal van factoren:

- De mate waarin het dier nog ziet en de kans dat een eventueel verminderd zicht zich herstelt. Bij acute gevallen van slechts enkele uren of dagen waarbij blindheid duidelijk is, kan een terugkeer van het gezichtsvermogen bereikt worden met snelle normalisatie van de IOP. In een chronische context waarbij de patiënt blind is, zal het zicht waarschijnlijk niet terugkomen, zelfs niet nadat een krachtige behandeling werd ingesteld.
- De onderliggende oorzaak
- De gonioscopische bevindingen. Wegens cornea oedeem is het vaak onmogelijk om het aangetaste oog te onderzoeken en moet het contralaterale oog bekeken worden.
- De initiële reactie op de toegepaste therapie. Een chirurgische interventie zal minder dringend zijn wanneer een hond goed reageert op een medicamenteuze behandeling.
- Als het contralaterale oog blind of afwezig is, is het voor de meeste eigenaren nog belangrijker om het gezichtsvermogen in het glaucomateuze oog te behouden, ondanks de slechte prognose.
- De leeftijd en de algemene toestand van het dier. Ingrijpende operaties zijn mogelijks minder ideaal bij oudere of anderszins gecompromitteerde patiënten.
- Financiële overwegingen, de wensen van de eigenaar en de toegang tot een specialist (Renwick, 2014).

4.6.1 Medicinaal

De medicinale therapie bestaat uit het plaatselijk en/of systemisch toedienen van oculaire drukverlagende geneesmiddelen. De twee belangrijkste manieren om de IOP farmacologisch te verlagen zijn door de kamerwaterproductie te verminderen en/of de uitstroom te vergroten. Hoewel bepaalde medicatie beide routes beïnvloedt, kunnen de hypotensieve middelen ingedeeld worden naarmate hun dominante werkingsmechanismen als: (1) deze die de snelheid van kamerwaterproductie remmen, zoals koolzuuranhydrase remmers (CAI's), β -adrenerge antagonisten en selectief α_2 -adrenerge agonisten; (2) deze die de uitstroom vergroten, zoals niet-selectieve adrenerge agonisten, cholinerge agonisten en prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analogen (PA's); en (3) agentia die de intra-oculaire ruimte dehydrateren door een osmotische gradiënt te creëren (osmotische middelen) (Maślanka, 2015).

Momenteel blijven topische drukverlagers de belangrijkste methode om glaucoom te behandelen en hebben ze de systemische vormen van therapie grotendeels vervangen dankzij hun hoge werkzaamheid met weliswaar minder neveneffecten. Toch is het belangrijk om aan te stippen dat, ondanks dat ze rechtstreeks op het oog aangebracht worden, aanzienlijke hoeveelheden medicatie nog steeds systemisch geabsorbeerd kunnen worden en zo ongewenste bijwerkingen kunnen veroorzaken. Dit geldt met name voor geneesmiddelen van het adrenerge type, zoals β -blokkers en α_2 -agonisten. Clinici moeten dan ook te allen tijde voorzichtig blijven bij het voorschrijven van plaatselijke hypotensiva, en dan voornamelijk bij kleinere patiënten en patiënten met hart- of ademhalingsproblemen (Alario et al., 2015).

4.6.1.1 Profylaxie

Profylactische therapie in het contralaterale oog van patiënten gediagnostiseerd met primair of idiopathisch glaucoom wordt courant gebruikt. Desondanks is er tot op heden een gebrek aan onderzoek dat duidelijk het voordeel van een dergelijke therapie evalueert bij risicopatiënten (Miller and Bentley, 2015). Door profylactisch te werk te gaan, zou het ontstaan van glaucoom in het andere oog voor enkele maanden of langer uitgesteld kunnen worden en het gebruik ervan wordt daarom sterk aanbevolen (Gelatt, 2014a).

Ondanks de schijnbaar grote variatie in werkzaamheid tussen studies en het relatief tekort aan informatie over het onderwerp, wordt profylactische therapie bij de behandeling van primair en idiopathisch glaucoom over het algemeen aanbevolen in een klinische context. Uit de gegevens blijkt dat de keuze van welk profylactisch antihypertensivum gebruikt wordt misschien niet zo belangrijk is als het aanwenden van een lokale anti-inflammatoire druppel. (Dees et al., 2014; Stavinohova et al., 2015).

4.6.1.2 Cholinerge agonisten (miotica)

Cholinerge agonisten (parasymphomimetica, miotica) stimuleren direct of indirect het parasymphatisch zenuwstelsel in het oog via acetylcholinereceptoren. Direct werkende middelen activeren deze receptoren rechtstreeks, terwijl indirect werkende cholinerge agentia de acetylcholinesterase-activiteit remmen en hierdoor de concentratie en blootstellingstijd van acetylcholine ter hoogte van de receptor verhogen.

Activering van deze receptoren leidt tot miosis, ciliaire spiercontractie, verlaging van de IOP en voorbijgaande verstoring van de bloed-kamerwater barrière. Het exacte werkingsmechanisme van cholinerge agonisten is nog onbekend maar ondanks anatomische verschillen is het vergelijkbaar aan dat bij de mens waar het bovendien ook beter bestudeerd wordt. Studies hebben bevestigd dat naast het verlagen van de IOP, lokale cholinerge agonisten de conventionele uitstroom verhogen bij zowel gezonde honden als bij dieren met primair open-hoek glaucoom (Gelatt, 2014c; Alario et al., 2015).

Pilocarpine is een direct werkend, niet-specifiek parasymphaticomimeticum. De pH van commerciële bereidingen van dit medicijn is zuur en kan irriterend zijn voor het oogoppervlak, wat leidt tot klinische tekenen van o.a. blefarospasme, epifora en conjunctivale hyperemie (Alario et al., 2015). Gebufferde formuleringen kunnen sommige van deze bijwerkingen verlichten zonder de werkzaamheid van het product te wijzigen (Plummer et al., 2013).

Een recente studie onderzocht de effecten van pilocarpine in combinatie met latanoprost, een lokale prostaglandine-analoog, bij het verminderen van de IOP bij normotensieve honden van een gemengd ras. Hoewel beide medicijnen de oogdruk verlaagde, was er geen significant additief effect van de combinatietherapie (Sarchahi et al., 2012).

Het gebruik van pilocarpine moet alleen overwogen worden wanneer vroege stadia van primair open-hoek glaucoom gediagnosticeerd worden. (Oliver and Smitch, 2014) In de praktijk heeft de verbeterde werkzaamheid van nieuwere hypotensieve medicijnen pilocarpine grotendeels vervangen en in gevorderde gevallen, wanneer de trabeculaire uitstroomroutes onomkeerbaar aangetast zijn, zal pilocarpine niet efficiënt ageren (Plummer et al., 2013).

4.6.1.3 Adrenoceptor agonisten en antagonist

4.6.1.3.1 Aspecifieke adrenerge agonisten

Epinefrine en dipivefrine, zijn meer lipofiele prodrug, zijn niet-specifieke adrenerge agonisten (mydriatica) die de IOP verlagen. De meest recente studie uitgevoerd door Wang et al. suggereert dat de verlaging van de kamerwaterproductie waargenomen bij mensen het gevolg is van een verminderde bloedtoevoer naar het corpus ciliare. De toegenomen conventionele uitstroom wordt gemedieerd door β -receptoren die worden aangetroffen in het trabeculaire netwerk. De drukverlagende effecten van deze geneesmiddelen werden eveneens bij zowel normotensieve als glaucomateuze Beagles waargenomen.

Ondanks de veelbelovende experimentele resultaten wordt de topische variant van deze middelen zelden gebruikt in een klinische setting. De belangrijkste indicatie voor deze geneesmiddelen is de medische controle van primair open-hoek glaucoom, wat niet typisch wordt aangetroffen in de dagelijkse dierenartspraktijk. Bovendien kan het pupilverwijdend effect nadelig zijn bij patiënten met primair nauwe-kamerhoek glaucoom omdat dit de ICA bijkomend kan vernauwen (Plummer et al., 2013).

4.6.1.3.2 α_2 -adrenerge agonisten

α_2 -adrenerge agonisten verlagen de IOP in het menselijk oog via een vermindering in de kamerwaterproductie en een verhoogde uveosclerale uitstroom. Activering van presynaptische α_2 -receptoren remt de vrijgave van norepinefrine, waardoor het stimulerend effect van het sympathische zenuwstelsel op de kamerwaterproductie op het niveau van het ciliaire epitheel geblokkeerd wordt. Verdere reducties in oogkamervocht worden toegeschreven aan post-synaptische α_2 -receptorstimulatie, een effect dat wordt gemedieerd door een verlaagd intracellulair cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP).

Van α_2 -agonisten is ook aangetoond dat ze de expressie en enzymatische activiteit van matrixmetalloproteases (MMP's) in de uitstroomroutes moduleren, resulterend in de afbraak van extracellulair matrixmateriaal (Arthur and Cantor, 2011; Plummer et al., 2013). Dit leidt tot verminderde weerstand tegenover de uveosclerale uitstroom en helpt dus bij het verminderen van de IOP (Arthur and Cantor, 2011).

Brimonidinetartraat is een zeer selectieve α_2 -agonist die wordt toegediend om de druk te verlagen bij humane patiënten met primair glaucoom (Plummer et al., 2013). Ondanks de effectiviteit en het lage aantal neveneffecten bij mensen, lijkt dit preparaat niet zo effectief bij honden. Na zowel enkele als meervoudige druppeltoedieningen van brimonidine in Beagles die zijn aangetast door primair open-hoek glaucoom, werd een tendens van onbeduidende IOP-reductie waargenomen. Bijwerkingen waren mild en omvatten bradycardie en miosis (Gelatt and Mackay, 2011). Op basis van deze resultaten wordt brimonidine niet aanbevolen als monotherapie bij honden.

4.6.1.3.3 β -adrenergische antagonist (β-blokkers)

β -blokkers verminderen de IOP voornamelijk door verlaging van de kamerwaterproductie (Maehara et al., 2004). Niettegenstaande het precieze mechanisme hiervan onduidelijk blijft, werden drie verklarende theorieën voorop gesteld. De eerste schrijft een oogdrukverlaging toe aan een blokkering van β_2 -receptoren op het ciliaire epitheel. Dit remt de stimulerende invloed van norepinefrine op de intracellulaire cAMP-productie en vermindert aldus de productie van oogvocht.

Het tweede mechanisme is via remming van natrium-kalium-ATPase, dat actief transport en ultrafiltratie in het ciliaire epitheel vermindert. Tenslotte wordt aangenomen dat β -blokkers de oogdruk verlagen via een vasoactief principe, waarbij de bloedstroom naar het corpus ciliare en de iriswortel wordt gemoduleerd (Frishman et al., 1994; Plummer et al., 2013).

Timololmaleaat is een niet-selectieve β -blokker. Wegens het succes bij mensen, heeft dit medicijn in de afgelopen decennia een aanzienlijke hoeveelheid aandacht gekregen als mogelijke eerstelijns glaucoomtherapie bij honden (Maehara et al., 2004).

Met de ontwikkeling van nieuwere antiglaucoommiddelen lijkt timolol echter niet langer een doorslaggevend eerstelijns geneesmiddel in de strijd tegen glaucoom (Alario et al., 2015). De meest voorkomende bijwerking die gepaard gaat met het gebruik van timolol is lokale intolerantie als gevolg van een prikkelend of brandend gevoel bij indruppeling. Andere mogelijke oculaire bijwerkingen zijn fotofobie, ptosis en blefaroconjunctivitis (Zimmerman and Boger, 1979).

De bilaterale miose en IOP-reductie worden vaak toegeschreven aan systemische absorptie van het geneesmiddel door het slijmvlies van het nasolacrimale kanaal. Systemische absorptie van lokale β -blokkers kunnen ook cardiovasculaire en pulmonale bijwerkingen veroorzaken zoals bradycardie en systemische hypotensie. (Volotinen et al., 2011). Topische β -blokkers zijn daarom tegenaangewezen bij patiënten met significante hart- of longaandoeningen (Zimmerman, 1993).

4.6.1.4 Koolzuuranhydrase remmers (CAI)

De productie van oogkamervocht is gedeeltelijk afhankelijk van de productie van bicarbonaat door het enzym koolzuuranhydrase (CA). Dit enzym wordt in hoge mate teruggevonden in het niet-gepigmenteerde epitheel van het ciliaire lichaam en is verantwoordelijk voor de hydratatie van koolstofdioxide tot koolzuur. Er bestaan hiervan zeven verschillende iso-enzymen waarvan uitsluitend CA II klinisch relevant lijkt met betrekking tot de kamerwatervorming.

Om via deze medicijnen de kamerwaterproductie te verminderen, moet 98% tot 100% van het CA II in het ciliaire epitheel worden geremd (Jampel et al., 1997). Uiteindelijk kan onderdrukking van dit enzym de productie van kamerwater met maximaal 40% verminderen, wat klinisch zichtbaar is (Plummer et al., 2013).

Zowel systemische als lokale koolzuuranhydrase remmers worden in de diergeneeskundige aangewend (Maślanka, 2015). Methazolamide wordt als systemische variant klinisch het meest toegepast. Idealiter moet gebruik gemaakt worden van de laagst mogelijke dosis om het gewenste effect te bereiken. Van methazolamide is aangetoond dat het de druk bij normotensieve honden tot 21% kan verminderen echter zonder additief effect in combinatie met dorzolamide, een topische CAI (Gelatt and Mackay, 2001).

Dorzolamide en brinzolamide zijn de twee meest voorgeschreven lokale CAI's in de veterinaire oogheelkunde. Beide zijn krachtige remmers van CA II, met aanzienlijk minder activiteit tegenover CA. Bovendien zijn ze in staat lokale concentraties te produceren vergelijkbaar met systemisch toegediende CAI's, maar met plasmaconcentraties die ongeveer honderd keer lager liggen. Zodoende heeft de lokale variant zijn systemische tegenhanger grotendeels vervangen.

Omdat CA een alomtegenwoordig enzym is dat op talrijke plaatsen in het lichaam wordt aangetroffen, komen bijwerkingen als gevolg van systemisch toegediende CAI's wel eens voor. Deze omvatten o.a. gastro-intestinale stoornissen, diurese en malaise (Plummer et al., 2013). Hypokaliëmie werd ook vermeld bij zowel kort-als langdurig gebruik van systemische CAI's maar een normale voedselinname is meestal voldoende om een significante kaliumuitputting te voorkomen.

De meest voorkomende bijwerking van lokale CAI's is lokale irritatie na het aanbrengen. Dit komt vaker voor bij dorzolamide dan bij brinzolamide vanwege de relatief lage pH. Dorzolamide kan ook blepharitis veroorzaken maar dit verdwijnt meestal wanneer de therapie wordt stopgezet (Willis, 2004).

4.6.1.5 Prostaglandine analogen (PA)

Alle commercieel verkrijgbare prostaglandine-analogen zijn synthetische derivaten van prostaglandine $F_2\alpha$. De natuurlijk voorkomende vorm werd hierbij gemodificeerd om de permeabiliteit doorheen het hoornvlies te verbeteren, maar de hoge affiniteit voor prostanoïde FP-receptoren, die de IOP-verlagende effecten medieert, werd behouden (Plummer et al., 2013)

Het werkingsmechanisme bij honden is niet helemaal duidelijk, maar is waarschijnlijk het resultaat van een combinatie van een vermindering in de kamerwaterproductie en een toename van de uveosclerale uitstroom. Recente rapporten suggereren ook dat een zekere toename in conventionele uitstroom mogelijk is.

Latanoprost is een van de meest gebruikte topische medicijnen voor canine glaucoom en recente ontwikkelingen van generische formuleringen heeft het voor de veterinaire gemeenschap toegankelijker gemaakt. Er zijn uitgebreide onderzoeken geweest naar de IOP-verlagende effecten van latanoprost bij zowel normotensieve als glaucomateuze honden. In laboratoriumbeagles met POAG heeft dit geneesmiddel de oogdruk met ongeveer 50% significant verminderd bij toediening op een eenmaal- en tweemaal daagse doseringsfrequentie (Gelatt and Mackay, 2001)

Andere vaak voorgeschreven prostaglandine-analogen die zijn geëvalueerd bij honden zijn bimatoprost en travoprost. Het belangrijkste verschil tussen deze geneesmiddelen en latanoprost zijn de kosten, omdat generische formuleringen hiervoor momenteel niet beschikbaar zijn

Latanoprost heeft mannitol grotendeels vervangen als spoedbehandeling voor canine glaucoom omdat de drukverlagende effecten ervan vaak binnen het uur na initiatie optreden en mannitol vrij toxisch kan zijn (Alario et al., 2015).

Bijwerkingen van lokaal aangebrachte prostaglandine-analogen zijn zeldzaam, waarbij conjunctivale hyperemie het vaakst voorkomt. Miose kan optreden binnen het eerste uur na toediening maar houdt minder dan 24 uur aan, waarna een rebound mydriasis vaak wordt waargenomen (Studer et al., 2000; Gelatt and Mackay, 2001).

4.6.1.6 Osmotische agentia

Osmotische agentia (ook wel hyperosmotische middelen genoemd) (Gelatt, 2014c). worden meestal gebruikt als een spoedbehandeling bij acuut congestief glaucoom, maar zijn niet geïndiceerd voor een langdurige drukverlagende therapie (Plummer et al., 2013). Ze worden bijna altijd gebruikt in combinatie met andere medicijnen en meestal uitsluitend op zeer korte termijn (Gelatt, 2014c). Deze groep geneesmiddelen wordt oraal of intraveneus toegediend en verhoogt de osmolariteit van plasma (Alario et al., 2015).

Omdat de belangrijkste oculaire vloeistoffen (kamerwater en glasvocht) door semipermeabele membranen van het plasma worden gescheiden, creëert deze toename in plasmaosmolariteit een osmotische gradiënt die de diffusie van water uit de intra-oculaire weefsels naar het plasma bevordert. Deze vloeistofverschuiving heeft twee effecten op het oog: (1) het remt het ultrafiltratieproces dat bijdraagt aan de vorming van kamerwater, en (2) het vermindert het volume van het glasachtig lichaam. Slinken van het vitreum verplaatst het iris-lensvlak naar achter en verwijdert vervolgens de iridocorneale hoek, waardoor een betere drainage mogelijk is en de oogdruk daalt (Gelatt, 2014c).

Vermits het werkingsmechanisme van osmotische agentia uitsluitend berust op hun vermogen om een osmotische gradiënt te creëren, is een intacte bloed-oog barrière essentieel (Plummer et al., 2013). De meest courant gebruikte osmotische middelen in de diergeneeskunde zijn mannitol, hypertoon hydroxyethylzetmeel (HES) en glycerine.

Mannitol is een suiker met zes koolstofatomen dat in tegenstelling tot glycerine niet door het lichaam gemetaboliseerd wordt en door de nieren moet worden uitgescheiden. Gezien zijn slechte orale absorptie moet het intraveneus worden toegediend (Alario et al., 2015). De drukverlagende effecten zijn meestal zichtbaar binnen de eerste 30 tot 60 minuten en kunnen 6 tot 10 uur aanhouden. Omdat mannitol het volume van de extracellulaire vloeistof uitbreidt, kan dit het cardiovasculaire systeem overbelasten wat kan leiden tot longoedeem bij patiënten met hartaandoeningen of patiënten onder narcose (Willis, 2004).

Glycerine of glycerol is een driewaardig alcohol dat snel wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal na orale toediening. Af en toe kan misselijkheid of braken optreden maar de incidentie hiervan lijkt dosisafhankelijk. Glycerol wordt gemetaboliseerd tot glucose, dus hyperglycemie en glucosurie zijn mogelijke gevolgen (Gelatt, 2014c).

Er moet voorzichtig met deze geneesmiddelen worden omgegaan omdat ze een snelle vermindering van het circulerende bloedvolume kunnen veroorzaken. In bepaalde gevallen kan dit pre-renale azotemie en zelfs nierfalen aanrichten (Renwick, 2014). De belangrijkste bijwerkingen van HES zijn hypernatriëmie en hypokaliëmie, vooral bij patiënten met een reeds bestaande uitdroging (Plummer et al., 2013).

4.6.1.7 Opkomende therapieën voor glaucoom

In een poging het farmacologisch aanbod aan behandelingen voor glaucoom te verhogen, streven onderzoekers naar een groeiende lijst van moleculaire doelwitten, waaronder rho-kinasen (ROCK1 en ROCK2), stikstofmonoxide (NO) (Lee and Goldberg, 2011).

Met de ontdekking in 1987 dat endogeen geproduceerd NO een fysiologisch actieve molecule is met verreikende effecten, heeft de studie van gasvormige signaleringsverbindingen (gasotransmitters) een enorme vlucht genomen, wat een uitgebreid onderzoeksgebied heeft mogelijk gemaakt (Palmer et al., 1987). Naast hun talrijke invloeden op verschillende lichaamsweefsels (Wu and Wang, 2005; Farrugia and Szurszewski, 2014) hebben deze verbindingen ook aantrekkelijke intra-oculaire effecten in verschillende dier – en humane modellen.

De oculaire productie van deze gassen lijkt een invloed te hebben op verscheidene aspecten van de oogfysiologie, waaronder regionale bloedstroom, ontsteking en kamerwaterdynamiek, met name het verlagen van de intra-oculaire druk door de uitstroom van kamerwater via de conventionele route te verhogen (Bucolo and Drago, 2011). Een behandeling met lokale NO-donoren heeft aangetoond dat ze trabeculaire netwerkcellen laten ontspannen en krimpen, evenals de druk significant verlagen door de uitstroomweerstand te verminderen (Nathanson, 1992; Kotikoski et al., 2002).

Recente gegevens rapporteren nieuwe prostaglandine - analogen die een NO-donerende groep dragen waarvan NO-donerende derivaten van latanoprost en bimatoprost voorbeelden zijn. Deze gemodificeerde variant gebruikt meerdere werkingsmechanismen om de drukverlagende effecten te maximaliseren, gericht op zowel de conventionele als de uveosclerale uitstroomroute (Impagnatiello et al., 2019).

Echter belemmeren een slechte penetratie van het hoornvlies, een korte werkingsduur en een smalle therapeutische index van de meeste NO-donoren hun klinische toepassingen. Een recente studie uit 2018 van Chun Chun Hu et al. rapporteert een nieuw NO-donor afleversysteem op basis van mesoporeuze silica nanopartikels dat de bovengenoemde moeilijkheden gemakkelijk kan overbruggen en het NO-donerende geneesmiddel natriumnitroprusside aan de doelwitweefsels kan afgeven.

Hoewel deze bovengenoemde studie gefocust is op primair open-hoek glaucoom bij de mens, een vorm die bij honden zelden voorkomt, biedt het nieuwe mogelijkheden voor de ontwikkeling van een moderne generatie nanogeneeskunde voor verschillende klinische toepassingen (Hu et al., 2018).

Rho-geassocieerd proteïnekinase (ROCK) is een kinase behorend tot de familie van serine-threonine kinasen. Het is voornamelijk betrokken bij het reguleren van de vorm en beweging van cellen door in te werken op het cytoskelet. ROCK's worden o.a. tot expressie gebracht in verschillende oculaire structuren bij mensen en verschillende laboratoriumdieren, waaronder in het trabeculair netwerk, het netvlies, de cornea en het corpus ciliare. Wetende dat deze eiwitten in hoge mate geconserveerd zijn over verschillende dierlijke taxa, wordt vergelijkbare oculaire expressie verwacht in ordinare diergeneeskundige soorten (Chang and Wang, 2014).

Aan aantal cellen die aanwezig zijn in het trabeculaire netwerk hebben, net als gladde spiercellen, contractiele eigenschappen en verschillende onderzoeken hebben uitgewezen dat ROCK's betrokken zijn bij de contractiele signalering in het trabeculaire netwerk (Rao et al., 2001). Op zijn beurt beïnvloedt de dynamische aard van de trabeculaire netwerkcellen de uitstroom van kamerwater en de IOP, met een verminderde uitstroom geassocieerd met ROCK-activering en contractie van trabeculaire netwerkcellen. Het toedienen van ROCK-inhibitors heeft aldus geresulteerd in het verlagen van de druk in dierstudies.

In de humane geneeskunde vormen ROCK-inhibitors een veelbelovende nieuwe behandeloptie (Inoue and Tanihara, 2013). Buiten hun vermogen om de uitstroomweerstand te verminderen via de conventionele

route, kunnen zij de bloedstroom van het netvlies verbeteren door hun ontspannende effecten op vasculaire gladde spiercellen, die op hun beurt RGC's kunnen beschermen tegen degeneratie geassocieerd met glaucoom (Sugiyama et al., 2011).

4.6.1.8 *Innovatie in topicale medicatie*

Een grote meerderheid van de diergeneeskundige oculaire geneesmiddelen wordt toegediend aan het oogoppervlak. Topische indruppeling is echter om verschillende redenen inefficiënt, waaronder snelle traan-turnover en absorptie door de conjunctiva (Velpandian, 2009). Bovendien loopt een groot deel van het medicijn af via het nasolacrimale kanaal, wat leidt tot absorptie via het maagdarmkanaal (Kompella et al., 2010). Vanwege de korte verblijftijd op het oculaire oppervlak, is er een resulterende lage corneale biologische beschikbaarheid, wat op zijn beurt dikwijls regelmatige instillatie vereist (Kearns and Williams, 2009).

Voornamelijk in de humane geneeskunde wordt onderzoek gedaan naar nieuwe afgiftesystemen die de huidige topische toediening van medicijnen kunnen vervangen met als doel de medicijnafgifte naar de gepaste receptoren te verbeteren wat de werkzaamheid ervan zal versterken en de bijwerkingen van lokale varianten zal verminderen (Alario et al., 2015).

Innovaties omvatten onder andere modificatie van de oplossingsviscositeit en het verbeteren van de corneapenetratie door het gebruik van gels, polymeren, liposomen, nanodeeltjes en micro-emulsies, naast vele andere (Rasmussen and Kaufman, 2014).

Contactlenzen bieden veel potentiële voordelen met name een continue en gestage afgifte van medicatie aan het hoornvliesoppervlak (Carvalho et al., 2015). Andere onderzoekers hebben bemoedigende rapporten gepubliceerd over aanhoudende controle van de oogdruk gedurende een periode van 4 weken met enkele subconjunctivale injecties van brimonidine-geladen microsferen (Fedorchak et al., 2014).

4.6.1.8.1 **Brimonidine tartraat (BT)**

Zoals eerder vermeld, is Brimonidine tartraat (BT) een α_2 -agonist die bij mensen toegepast wordt om een drukdaling te bekomen. Een studie uit 2016 door Y. Shona Pek et. al deed onderzoek op een konijnmodel met brimonidine geladen microsferen die omkapseld werden door een poreus, niet afbreekbaar omhulsel en werden dan subconjunctivaal geïmplant. In vivo afgifte van BT uit dit dragersysteem heeft een aanzienlijke, onmiddellijke IOP-reductie van 20 mm Hg mogelijk gemaakt dat aangehouden werd voor 55 dagen.

Langdurige IOP-reductie kan worden gehandhaafd door periodieke vervanging van het dragersysteem. Een specifiek inkapselingsproces van het geneesmiddel bewaart de werkzaamheid ervan met langdurige verlichting van de ziektesymptomen gedurende de afgifte van het medicijn. BT wordt beter niet aangewend als monotherapie bij honden maar dit onderzoek kan mogelijk toekomstige mogelijkheden bieden voor andere drukverlagende producten (Pek et al., 2016).

4.6.1.8.2 **Gen- en stamceltherapie**

Onderzoekers op het gebied van gen- en stamceltherapieën kondigen bemoedigende resultaten aan met deze modaliteiten die waarschijnlijk in de komende jaren nieuwe therapeutische opties zullen bieden (Ding et al., 2014).

Cellen in het trabeculair netwerk bevatten volwassen stamcellen die potentieel kunnen worden ingezet als therapie voor glaucoom. Wetenschappers in de humane geneeskunde verwachten dat na grondig onderzoek naar de rol van TM-cellen in de ontwikkeling van glaucoom, een celgebaseerde behandeling zal worden opgezet voor een effectieve klinische behandeling van deze progressieve ziekte in de toekomst (Sun et al., 2019).

4.6.2 Chirurgisch

De chirurgische behandeling van glaucoom is gericht op het veranderen van de kamerwaterproductie of -drainage of een combinatie van beide. Verhoogde intra-oculaire druk is een constante factor bij glaucoom en het aanpakken van deze component vertegenwoordigt het enige behandelbare en meetbare element in termen van succesvolle glaucoombehandeling.

De beslissing om een chirurgische behandeling na te streven hangt o.a. van af van de oorzaak, het klinisch stadium en het zichtpotentieel. Factoren die de succesratio beïnvloeden zijn de ervaring en vaardigheden van de chirurg, evenals de beschikbare instrumentatie (Bras and Maggio, 2015).

De optimale patiënt voor chirurgie kan zien, bevindt zich in een vroeg stadium van de ziekte, en heeft een normale papil zonder bijkomende aandoeningen. Honden die kunnen zien maar een hoge oogdruk behouden ondanks maximale niveaus van medische therapie zijn ook goede kandidaten. Chirurgische behandelingen voor geavanceerde gevallen die niet onder adequate medische controle staan en waarbij het zicht waarschijnlijk nooit zal herstellen, vereisen andere strategieën.

4.6.2.1 Pre-operatieve behandeling

Enkele pre-operatieve overwegingen die van belang zijn:

1. Pre-operatieve controle van de intra-oculaire druk op niveaus die consistent zijn met de normale fysiologische functie van RGC (<25-33 mm Hg). Een glaucomateus oog zonder voldoende oculaire hypotensie bij de start van een ingreep kan o.a. bloeding of oedeem in de choroidea veroorzaken.
- 2) Onderdrukking van gelijktijdige ontsteking in het anterieure segment met corticosteroïden en niet-steroïde middelen.
- 3) Uitdroging en krimpen van het glaslichaam door middel van osmotische middelen.
- 4) Behoud van de gewenste pupilgrootte (Gelatt, 2014a).

Controle over de pupildiameter onmiddellijk voorafgaand aan de operatie draagt vaak bij aan het algehele succespercentage van intra-oculaire procedures. Voor de meeste soorten glaucoomchirurgie is een normale of miotische pupil gewenst (Gelatt et al., 2011).

4.6.2.2 Technieken gebaseerd op het wijzigen van de kamerwaterproductie

Verschillende niet-invasieve cyclodestructieve technieken zijn ontwikkeld om primair glaucoom bij kleine huisdieren te behandelen. Hierbij wordt de synthese van het kamerwater verminderd door gedeeltelijke vernietiging van het corpus ciliare. Er kan hierbij gebruikt gemaakt worden van o.a. overmatige hitte, zoals bij diathermie of lasers, of extreme koude, zoals bij cryotherapie (Gelatt, 2014a). Aangezien al deze opties een intense iridocyclitis veroorzaken, is een goede pre-operatieve behandeling essentieel (Gelatt et al., 2011).

Hoewel deze technieken behoorlijk effectief kunnen zijn in het verlagen van de oogdruk, pakken zij de onderliggende oorzaak van een verzwakte uitstroom niet aan. Bovendien moet de chirurg deze verzwakking zo nauwkeurig mogelijk inschatten aangezien te weinig vernietiging van het corpus ciliare kan resulteren in persistentie van de ziekte en teveel schade phthisis bulbi tot gevolg kan hebben (Miller, 2008a).

4.6.2.2.1 Cyclocryotherapie

Bij cyclocryotherapie wordt intense koude rechtstreeks tegen de bulbaire conjunctiva de sclera aangebracht

waardoor het corpus ciliare gedeeltelijk beschadigd wordt en de productie van kamerwater verminderd. Cyclocryothermie kan herhaaldelijk worden toegepast omdat de bulbaire conjunctiva en sclera niet nadelig worden beïnvloed. Cyclocryothermie wordt voornamelijk in vergevorderde gevallen gebruikt die samengaan met aanhoudende pijn of om phthisis bulbi (afgestorven oog) te induceren, wat cosmetisch aanvaardbaarder kan zijn dan buphtalmus (vergroot oog). Ook bij permanent blinde ogen met een verhoogde druk die refractair zijn aan intensieve behandelingen, wordt deze techniek regelmatig toegepast.

Om deze chirurgie efficiënt tot een goed einde te brengen, wordt een deel van het corpus ciliare bevroren en het epitheel vernietigd door verschillende vries-dooi cycli.

Een cryoprobe met lachgas of vloeibare stikstof van 2.0-3.0 mm wordt 5 mm van de limbus rechtstreeks op de dorsale bulbaire conjunctiva aangebracht. Vier tot acht plaatsen in de dorsale helft van het oog worden gedurende 120 seconden ingevroren, waarbij de temperatuur van de probe -60° tot -80° C bedraagt. De posities op 3 en 9 uur worden vermeden om directe schade aan de lange achterste ciliare bloedvaten te voorkomen. Mogelijke complicaties tijdens en na de ingreep zijn chemose (zwellen) en hyperemie van het slijmvlies en subconjunctivale ontstekingsremmers kunnen worden aangewend het ongemak voor de patiënt te minimaliseren (Gelatt et al., 2011)

Verschillende complicaties zoals uveïtis, keratoconjunctivitis of recurrent glaucoom komen aan een relatief hoge frequentie voor en om die reden is cyclocryothermie niet geïndiceerd als profylactische maatregel (Miller, 2008a).

4.6.2.2.2 Transsclerale en endoscopische fotocoagulatie

De meest courante chirurgische techniek die wordt toegepast om de productie van kamerwater te verminderen is diode cyclofotocoagulatie waarbij diode laser-energie kan worden toegepast via een transsclerale (transsclerale cyclofotocoagulatie (TSCP)) of endoscopische benadering (endoscopische cyclofotocoagulatie (ECP)) (Bras and Maggio, 2015).

Cyclofotocoagulatie (CPC) veroorzaakt gedeeltelijke vernietiging van het ciliair lichaam door coagulatieneecrose van het gepigmenteerde ciliare epitheel met daaropvolgend thermische schade aan het niet-gepigmenteerde epitheel. Thermische beschadiging is ook verantwoordelijk voor vasculaire occlusie of non-perfusie van de processus ciliares. De bestraalde laserenergie wordt goed geabsorbeerd door uveaale melanine, resulterend in het krimpen en witter worden van het secretoire ciliare epitheel (Lin et al., 2005).

Cyclodestructie is enerzijds geïndiceerd in medisch oncontroleerbare gevallen waarbij zichtpotentieel nog aanwezig is en anderzijds om chronische oculaire pijn te verzachten in een permanent blind oog waarbij de eigenaar het oog wil redden.

Lasertherapie is beter controleerbaar en veroorzaakt mogelijks minder reacties dan cyclocryothermie, maar vaak zijn meerdere behandelingen vereist met een hoger falingspercentage. Cyclofotocoagulatie wordt uitsluitend uitgevoerd door oogheeskundige chirurgen met ervaring (Miller, 2008).

Oftalmologen in zowel de humane als diergeneeskundige oogheeskunde zijn het erover eens dat de hoeveelheid geleverde energie correleert met weefselvernietiging en -ontsteking en met postoperatieve complicaties. Een evenwicht tussen de gewenste weefselvernietiging voor adequate IOP-controle en overbehandeling is het ideale chirurgische doel dat soms moeilijk te bereiken is. Lasers die voor CPC worden gebruikt, bevinden zich binnen het elektromagnetische spectrum van nabij-infrarood en omvatten de Nd:YAG-laser (1064 nm golflengte) en de diodelaser (810 nm golflengte) (Bras and Maggio, 2015).

Histologische vergelijking tussen beide lasertypes toonde geen verschil aan wat betreft de cyclodestructieve eigenschappen (Quinn et al., 1994). Diodelasers zijn de leidende modaliteit voor CPC geworden vanwege een

betere prijs, simpele verplaatsbaarheid en betere absorptie van hun golflengte door melanine in het ciliaire epitheel met minder geassocieerde ontsteking (Frankhauser et al., 1993; Gilmour, 2001).

Transsclerale cyclofotocoagulatie is een niet-invasieve lasertechniek waarbij de patiënt na pre-medicatie en onder algemene anesthesie wordt behandeld met laserenergie die uitgezonden wordt naar het ciliair lichaam langs de conjunctiva en sclera (Smith et al., 1997).

Een ingreep met TSCP gebeurt zonder directe visualisatie van de ciliaire processen en een effectieve laserbehandeling wordt mogelijk gemaakt door een hoorbare 'knal' die optreedt wanneer de drempelwaarde van coagulatie tot weefselverdamping wordt overschreden. Een richtlijn die hierbij regelmatig wordt aangehouden is dat dergelijke 'knal' geproduceerd wordt in ongeveer 20% tot 75% van de behandelingslocaties (Cook et al., 1997). Dit geluid is een micro-explosie van het straallichaamweefsel en wijst op overbehandeling. Hoorbare knallen worden geassocieerd met een grotere hoeveelheid weefselnecrose en een intensere ontstekingsreactie en hoewel een overmaat aan geluid moet worden vermeden, verzekert de occasionele 'plof' de chirurg dat de ideale hoeveelheid laserenergie benaderd wordt (Lin et al., 2005).

Deze techniek is in ongeveer 50% van de gevallen effectief om de intra-oculaire druk binnen de normaalwaarden te houden tot na de eerste jaarlijkse controle maar resulteert in de meeste gevallen in slechte resultaten op langere termijn met een hoge incidentie aan complicaties zoals een directe drukstijging, conjunctivale hyperaemie, corneale ulceratie, cataract en retinaloslatting (Nadelstein et al., 1997).

Micropulse TSCP, een nieuw chirurgisch protocol toegepast bij mensen, verlaagt de intra-oculaire druk op een consistentere en effectievere manier en veroorzaakt daarbij minimale complicaties. Deze moderne technologie gebruikt een korte energiegolf gevolgd door een lange pauze om de opbouw van thermische warmte te verminderen en op die manier aanzienlijk minder energie uit te stralen naar het oog. Recente studies in de humane geneeskunde rapporteren een succespercentage van gemiddeld 70% in het controleren van de oogdruk met minder postoperatieve ontsteking (Tan et al., 2010; Aquino et al., 2015). Een onderzoek uit 2018 door Sebbag L. et al. concludeerde dat micropulse TSCP een mogelijk hulpmiddel kan zijn in het behandelen van canine glaucoom echter zijn verdere studies nodig om het langetermijneffect te verbeteren en de complicaties te verminderen (Sebbag et al., 2018).

ECP is een invasieve procedure waarbij laserenergie wordt overgedragen via directe endoscopische visualisatie van het ciliair lichaam. Dit principe biedt een veiligere en meer op maat gemaakte behandeling in vergelijking met TSCP, wat een betere prognose biedt op langere termijn (Gelatt et al., 2011). Na premedicatie en onder algemene anesthesie wordt een niet-depolariserende neuromusculaire blokker gebruikt om een voldoende stabiliteit en correcte positie van de oogbol te verzekeren. Tijdens deze operatie wordt een microscoop gebruikt waarbij de ciliaire processen benaderd kunnen worden via de limbus of pars plana.

Elke chirurgisch protocol moet afgestemd worden op de individuele patiënt en hoewel verschillende factoren deze keuze beïnvloeden, moet in de meeste gevallen ten minste 270 ° tot 320 ° van de ciliaire ring behandeld worden om een significant effect te bekomen (Bras and Maggio, 2015). Om een goede toegang te krijgen tot de ciliaire processen, wordt na de intra-oculaire benadering de ciliaire sulcus opgeblazen met natriumhyaluronaat, een visco-elastisch materiaal (Uram, 2003).

ECP is invasief, vereist dure instrumentatie en vormt een steilere leercurve dan TSCP. Momenteel kunnen aanbevolen protocollen voor TSCP leiden tot overbehandeling en schade aan de aangrenzende weefsels, met als gevolg een hogere mate van complicaties. Herevaluatie van deze techniek zonder hoorbare knallen moet worden overwogen en kan een beter resultaat bieden op lange termijn (Bras and Maggio, 2015).

4.6.2.3 Technieken gebaseerd op het wijzigen van de drainage van kamerwater

Doorheen de geschiedenis van glaucoomoperaties zijn verschillende procedures als monotherapie of in combinatie bij honden aangewend in een poging deze progressieve ziekte aan te pakken. Deze ingrepen zouden in theorie de oorzaak van het glaucoom aanpakken nl. beschadigde uitvloeisystemen. Enkele van deze oudere technieken zijn iridencleisis, corneosclerale trepanatie en cyclodialyse.

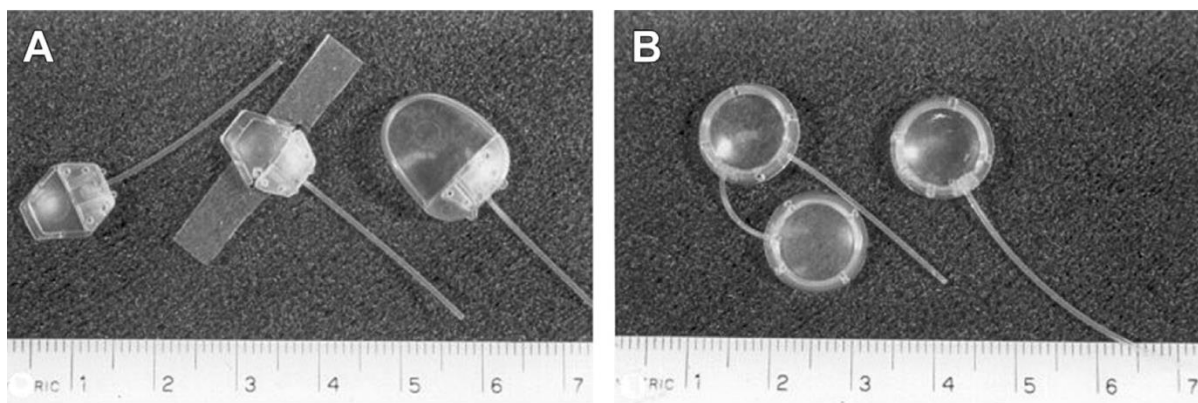
Bij de eerstgenoemde chirurgie wordt de iris ingesneden en wordt een deeltje aan de sclera vastgemaakt waardoor de uitvloeit van oogvocht constant blijft. Bij corneosclerale trepanatie wordt een drainageopening gemaakt doorheen de corneosclerale junctie tot in de voorste oogkamer en tot slot wordt bij cyclodialyse een rechtstreekse verbinding gevormd tussen de voorste oogkamer en de suprachoroidale ruimte die er net achter ligt. Hoewel deze ingrepen in theorie goede resultaten zouden moeten opleveren, zijn veel complicaties zoals fibrose van het filtratiegedeelte of oncontroleerbare intra-oculaire druk hiermee verbonden (Miller, 2008a).

De huidige filtratieprocedures voor canine glaucoom omvatten het gebruik van kunstmatige drains of glaucoomimplantaten. Ze worden alleen of in combinatie met cyclodestructieve procedures gebruikt en leiden het oogvocht af van het trabeculair netwerk naar een gevormde uitstroomkamer, die de filtratieblaas of bleb genoemd wordt. De oogdruk daalt omdat het oogvocht opnieuw beter afvloeit langs het nieuw kanaaltje (Maggio and Bras, 2015).

Deze shunts zijn geschikt voor glaucomateuze ogen met visuele capaciteit en worden meestal in de voorste kamer geplaatst waardoor het kamerwater van daaruit naar de subconjunctivale ruimte draineert. Experimentele studies hebben andere afvoermogelijkheden onderzocht, zoals het gebruik van de halsader via de gezichtsader, de subcutane ruimte, de ductus parotideus en de frontale sinus echter met beperkt tot geen succes (Gelatt, 2014a).

Het eerste standaard model dat gebruikt werd voor dergelijke ingrepen werd ontworpen en vervolgens gemodificeerd door Molteno in de vroege jaren zeventig. Net als de huidige modellen bestond het originele exemplaar uit een buisje met daaraan een plaatje. Sindsdien zijn er in de loop der jaren verschillende types glaucoomimplantaten bestudeerd bij honden, van het Krupin-Denver tot Joseph model, de Baerveldt en Ahmed implantaten.

Het buisje is gemaakt uit siliconen en verbonden met een plaat, gemaakt van siliconen, polypropyleen of, de laatste tijd, polyethyleen. Het buisvormige gedeelte, ingebracht in de voorste oogkamer, voert het kamerwater af naar het platform, dat zich subconjunctivaal bevindt. Het oogvocht kan dan afvloeien via een uitstroomkamer (bleb) en wordt van daaruit geabsorbeerd door het omliggende vaatstelsel. Momenteel zijn de meest gebruikte gonio-implants de siliconen en polypropyleen Ahmed-kleppen (Maggio and Bras, 2015).



Afbeelding 6: Ahmed (A) en Molteno shunt (B) (Uit: Gelatt et al., 2011)

Complicaties op korte termijn omvatten o.a. hypotonie, postoperatieve anterieure uveïtis, progressie van glaucoom en de vorming van littekenweefsel in de buis van het implantaat dat zich in de voorste oogkamer bevindt. De meest voorkomende problemen op lange termijn zijn buisverplaatsing, vroegtijdige blebfibrose en recurrent glaucoom (Sapienza, 2008).

Verschillende factoren beïnvloeden de vorming van deze filtratieblaas rond de eindplaat. De correcte chirurgische techniek, wondhelingsprocessen, de hoeveelheid uitvloeit van kamerwater en het gebruikte materiaal zijn enkele elementen die hierbij een rol spelen (Maggio and Bras, 2015).

Door littekenvorming kan het subconjunctivaal deel van de shunt te dik worden, waardoor het kamervocht er niet meer doorheen kan. Het kan nodig zijn tijdens de procedure dit met medicatie zoals 5-fluorouracil (5-FU) of mitomycine-C (MMC) te behandelen of zelfs de operatie te herhalen (Gelatt et al., 2011).

MMC en 5-FU zijn de meest courant gebruikte antimetaboliëten in de humane en veterinaire geneeskunde om deze complicatie ten gevolge van glaucoomchirurgie te remmen. MMC is een antimitotisch antibioticum dat de DNA synthese remt en fibroblast apoptose initieert. 5-FU is een pyrimidine analoog met honderd keer minder potentie dan MMC maar met gelijkaardige eigenschappen

Niettegenstaande hun succesvolle werkzaamheid regelmatig wordt gemeld, is het gebruik van antimetaboliëten controversieel (Perkins et al., 1998) en hebben zowel the American Academy of Ophthalmologists (Minckler et al., 2008) als willekeurige klinische studies (Cantor et al., 1998) geconcludeerd dat het gebruik van antifibrotische agentia geen meerwaarde biedt aan filtratiechirurgie als behandeling voor primair glaucoom.

4.6.2.4 *Gecombineerde technieken*

De combinatie van een beperkte cyclodestructieve ingreep en een gonio-implant (met of zonder aanvullende medische therapie) zou in theorie enkele aantrekkelijke voordelen bieden. Het tempert de acute drukverhoging die vaak samen gaat met een cyclodestructieve operatie, het verhoogt de productie van kamerwater postoperatief waardoor de intra-oculaire structuren beter gevoed worden met minder kans op cataract en tot slot laat het postoperatief een meer accurate controle van de oogdruk toe (Miller, 2008a).

Ondanks de bovengenoemde pluspunten hebben enkele onderzoeken gesuggereerd dat de combinatie van beide kan resulteren in een lager slagingspercentage in vergelijking met de afzonderlijk uitgevoerde technieken (Maggio and Bras, 2015). Cyclodestructie leidt namelijk tot massale vrijlating van intra-oculaire inflammatoire mediators en postoperatieve toename van de IOP. Het kamerwater dat door het implantaat naar buiten stroomt is dan meer verzadigd met cytokines wat vermoedelijk vroegtijdige fibrose tot gevolg heeft (Esson et al., 2005; Westermeyer et al., 2011).

Verschillende studies geven daarom de voorkeur aan een tweestaps-techniek met eerst een Ahmed gonioimplantatie die later gevolgd wordt door TSCP of ECP (Esson et al., 2005; Busayawatanasood and Sapienza, 2011)

Echter laten de frequente controlebezoeken, de extra kosten en de potentieel impactvollere complicaties van een gecombineerde procedure niet toe deze te rechtvaardigen voor de behandeling van onherroepelijk blinde ogen, waarvoor het doel van de therapie slechts pijnverlichting is (Miller, 2008a).

4.6.2.5 *Post-operatieve behandeling*

Zowel voor de cyclodestructieve als voor de filtratietechnieken zijn enkele algemene principes van belang om het postoperatieve management van dergelijke operaties in goede banen te leiden:

1. Het controleren van postoperatieve inflammatie met behulp van lokale en systemische corticosteroïden en niet-steroïde ontstekingsremmers
2. Matige pupildilatatie en stimulatie van pupilbeweging met zorgvuldig gebruik van mydriatica
3. Preventie van infectie met gebruik van topische en systemische antibiotica
4. Behoud van normale IOP-niveaus met behulp van CAI's en, indien nodig, β -blokkers
5. Het vrijhouden van het glaucoomimplantaat zodat het kamerwater kan blijven afvloeien. Indien de IOP in de eerste week na de operatie stijgt tot boven 12-15 mm Hg, kan het klepsysteem verstopt zijn met fibrine. Een intracamera injectie met weefsel plasminogeenactivator het probleem meestal op (Gelatt, 2014a).

4.6.2.6 *Technieken in het eindstadium van primair glaucoom*

Ongeacht de oorzaak zal een agressieve, potentieel toxische en dure medische therapie over het algemeen beperkte tot geen meerwaarde hebben bij patiënten die zich in het eindstadium van de ziekte bevinden en onherroepelijk blind zijn.

'Absoluut glaucoom' is het eindstadium van een chronisch verhoogde oogdruk met buftalmus, ernstige degeneratieve veranderingen in het oogweefsel, blindheid en bijna altijd pijn (Miller, 2008a). Absoluut glaucoom wordt het best behandeld door farmacologische vernietiging van het ciliair lichaam d.m.v. een intravitreale injectie gentamicine, evisceratie gevolgd door een intrasclerale prothese of door enucleatie al dan niet met een intra-orbitale prothese. De keuze hierbij is afhankelijk van de grootte van de oogbol, de oorzaak, concurrente oogaandoeningen, het budget van de eigenaar en de leeftijd en de algemene toestand van het dier (Sapienza, 2008). Het doel van therapie is pijnverlichting en het cosmetische aspect waar de eigenaar zich zorgen over maakt, aan te pakken (Gelatt, 2014a).

Intravitreale injecties met gentamicine en minder frequent cidofovir veroorzaken onomkeerbare schade aan het corpus ciliare met afname van de kamerwaterproductie (Maggio and Bras, 2015). Het voordeel is dat deze techniek snel kan uitgevoerd worden onder sedatie of diepe lokale of peribulbaire anesthesie met een effectieve vernietiging van het straallichaam. Kamer- of glasvocht wordt uit het oog verwijderd en de chemische stof wordt samen met dexamethasone in de glasholte geïnjecteerd. Het oog dient bij aanvang van deze methode definitief blind te zijn omdat deze producten retinotoxisch zijn. De meest voorkomende complicaties van chemische ablatie zijn intra-oculaire ontsteking of bloeding, cataract, phthisis bulbi en onvoldoende controle over de IOP (Sapienza, 2008). Grondig oculair onderzoek, inclusief oculaire echografie moet steeds uitgevoerd worden alvorens met deze ingreep te starten (Maggio and Bras, 2015).

Chemische ablatie wordt aanbevolen wanneer de patiënt mogelijke anesthesische risico's loopt of wanneer er financiële beperkingen zijn. Tijdens evisceratie van het oog wordt de intra-oculaire inhoud verwijderd door een sclerale incisie waarna een siliconen bol wordt ingebracht. Deze procedure is meestal vrij cosmetisch, maar moet worden vermeden in gevallen van intra-oculaire infectie of neoplasie. Mogelijke complicaties na deze operatie zijn o.a. cornea ulcers als gevolg van een slecht knippervermogen, extrusie van het implantaat, infectie en onvoldoende verwijdering van de intra-oculaire weefsels.

Enucleatie of oogverwijdering geniet de voorkeur van veel diergeneeskundige oftalmologen als therapie voor chronisch glaucoom. Een snelle pijnverlichting en weefsel voor histopathologische analyse kunnen verkregen worden. Veel eigenaren kijken echter tegen de gedachte op om een huisdier met slechts één oog te hebben. Postoperatieve bloeding of cystevorming zijn potentiële complicaties die hiermee gepaard gaan (Sapienza, 2008).

4.7 Neuroprotectie en neurodegeneratie

4.7.1 Definitie en mechanismen

Zoals vermeld in het eerste hoofdstuk, verwijst glaucoom naar een verzameling oculaire aandoeningen verenigd door een kenmerkende optische neuropathie die samengaat met verlies van retinale ganglioncellen (Casson et al., 2012).

In de ruimste zin verwijst “neuroprotectie” naar het relatieve behoud van de neuronale structuur en / of functie (Casson et al., 2012). Voor een chronische neurodegeneratieve ziekte zoals primaire open-hoek glaucoom wordt neuroprotectie echter gedefinieerd als een vermindering in snelheid waarmee neurodegeneratie optreedt. Een intra-oculaire drukverlaging is vandaag de dag de enige klinisch bewezen strategie om succesvolle neuroprotectie te bekomen en de alledaagse behandelingsmethoden zijn daarom ook hierop gebaseerd. Desalniettemin wordt een reductie in de oogdruk vaker als een afzonderlijke entiteit beschouwd en wordt er met de term ‘neuroprotectie’ verwezen naar een behandelingsmethode onafhankelijk van de intra-oculaire druk.

Een deel van de patiënten baat echter niet bij deze standaard behandelingen en, hoewel oogdrukcontrole over het algemeen het ziekteproces vertraagt, stopt het de RGC-degeneratie niet (Heijl et al., 2002; Lichter, 2002). Dit benadrukt de nood aan nieuwe therapieën, die ook op lange termijn neuroprotectie en behoud van het gezichtsvermogen kunnen bieden (Johnson et al., 2011).

Hoewel de pathogenese van glaucoom nog steeds onvolledig begrepen wordt, zijn verschillende mechanismen naar voor geschoven. IOP-verhoging, ischemie, oxidatieve stress, neurotrofische groeifactor deprivatatie, activering van auto-immuniteit en glutamaatneurotoxiciteit zijn slechts een aantal mogelijke oorzaken. (Osborne, 2010; Chang and Goldberg, 2012; Yu et al., 2013)

Twee verschillende type van mechanismen spelen een belangrijke rol in het principe van neuroprotectie. Enerzijds deze die aan cAMP gekoppeld zijn en anderzijds deze die de oxidatieve stress en mitochondriale disfunctie regelen. Idealiter zou een glaucoombehandeling moeten bestaan uit een combinatie van een drukverlagend geneesmiddel met een neuroprotectief agens dat de verschillende moleculaire en neurotoxische aspecten benaderd (Rusciano et al., 2017).

4.7.2 Neuroprotectieve strategieën

4.7.2.1 Gentherapie

In de eerste plaats zal gentherapie de fundamenteel moleculaire basis van een betreffende aandoening corrigeren en de transmissie van pathogene mutaties over generaties heen trachten te voorkomen (Lopez Sanchez et al., 2016). In het geval van glaucoom, bevindt de meerderheid van deze benaderingen zich in een vroege experimentele fase. Niettegenstaande er in de humane geneeskunde een evoluerend en divers aanbod aan hulpmiddelen voor retinale genoverdracht beschikbaar is, hebben tot nu slechts weinigen een significante invloed gehad op de bescherming van retinale cellen (Wilson and Di Polo, 2012; (Lopez Sanchez et al., 2016). De afgifte van genen die coderen voor therapeutische eiwitten zoals neurotrofe factoren heeft een bescherming aangetoond in experimentele modellen van netvliesschade (Cui et al., 2003; Martin et al., 2003; Van Adel et al., 2005; Harper et al., 2009; Pease et al., 2009).

4.7.2.2 Neurotrofe ondersteuning

RGC's zijn voor hun overleving afhankelijk van overlevingsfactoren, bv. neurotrofines, die zowel lokaal in het oog als in de projectiegebieden in de hersenen geproduceerd worden. De werking van neurotrofines of neurotrofe factoren is doorgaans verbonden aan een tyrosine kinase pathway en ondersteunt de groei, de overleving en het herstel van neuronen (Squibb, 1995). Er is aangetoond dat ze sterk neuroprotectief zijn, maar bevorderen bovendien ook de axonregeneratie en neuronale celfunctie (Chang and Goldberg, 2012).

Hun werkzaamheid kan versterkt worden door retinale ganglioncellen elektrisch te stimuleren of door het farmacologisch gehalte aan cyclisch adenosine monofosfaat te verhogen. (Corredor and Goldberg, 2009; Corredor et al., 2012).

De neurotrofine deprivatie hypothese stelt dat een daling in de aanvoer van dergelijke overlevingsfactoren tijdens de beginstadia van glaucoom één van de belangrijkste prikkels is die celdood kan induceren (Johnson et al., 2009).

4.7.2.3 Stamceltherapie

Het uiteindelijke doel van stamceltherapie in de context van een optische neuropathie is om het zicht te herstellen via neuroregeneratie van beschadigde of dode RGC's en hun axonen (Guymer et al., 2019). Mesenchymale stamcellen (MSC's) zijn multipotente, stromale progenitorcellen en hun neuroprotectieve en regeneratieve capaciteiten zijn gebaseerd op verschillende eigenschappen. Ze bezitten een ruim differentiatiepotentieel, worden gemakkelijk gekweekt en beschikken over immunomodulerende kwaliteiten die cruciaal zijn in onderzoek naar retinaherstel (Cislo-Pakuluk and Marycz, 2017). De oogzenuw wordt enigszins ingesloten en bijgevolg beschermd tegen directe systemische immunologische reacties en vormt daarom een gunstig doelwit voor dergelijke therapie. MSC zijn via volwassen beenmerg of humaan navelstrengbloed te bekomen en kunnen zonder immunosuppressie worden gebruikt (Paul and Anisimov, 2013; Roubex et al., 2015; Lopez Sanchez et al., 2016; Khatib and Martin, 2017)

Ondanks dat het significante neuronale protectief effect van deze cellen door verschillende onderzoeken is aangetoond, is er in de praktijk vaak een slechte celmigratie en blijven de MCS vooral aanwezig in de glasvochtholte met minimale penetratie door de ganglioncellaag (Yu et al., 2006; Na et al., 2009; Johnson et al., 2010).

4.7.2.4 Bio – energetische ondersteuning

Bio-energetische neuroprotectie verwijst naar het ondersteunen van de neuronale energievereisten op cellulair niveau. De retinale cellen worden als het ware beschermd tegen metabole fouten om op die manier de mogelijke cascade die tot apoptose zou leiden, te omzeilen (Guymer et al., 2019) Om een goede functie van de optische zenuw te garanderen, is voldoende energie afkomstig van de mitochondria een noodzaak. De n. opticus heeft één van de grootste energiebehoeften in het lichaam en heeft bovendien een zeer hoog zuurstofverbruik.

De overleving en functie van de retinale ganglioncellen is dus sterk afhankelijk van een intacte energievoorziening, wat hen kwetsbaar maakt voor homeostatische verstoringen zoals hypoxie of een reductie in metabole substraten (Chang and Goldberg, 2012; Yu et al., 2013). Wanneer de bijdrage van primaire of secundaire mitochondriale dysfunctie tot de pathogenese van glaucoom verder bewezen wordt, zullen opkomende therapieën, gericht op het optimaliseren van de mitochondriale functie, potentieel nieuwe klinische mogelijkheden bieden die de progressie van deze ziekte vertragen (Yu et al., 2013).

De cruciale rol die excitotoxiciteit speelt bij neurodegeneratieve aandoeningen, waaronder glaucoom, wordt herzien en krijgt steeds meer aandacht (Guymer et al., 2019). Excitotoxiciteit verwijst naar het pathologisch proces van celbeschadiging of -dood ten gevolge van een overmatige neurotransmitterstimulatie (Dong et al., 2009). Glutamaat is de belangrijkste excitatorische neurotransmitter in het netvlies en wordt vrijgegeven door fotoreceptoren, bipolaire neuronen en RGC's (Lam, 1997; Pow, 2001).

Een overdreven stimulatie van glutamaatreceptoren induceert apoptose in retinale zenuwcellen doordat een cascade van cellulaire signaaltransductie getriggerd wordt (Zhang et al., 2012). Hierbij wordt geïnterfereerd met de cellulaire calciumhomeostase en wordt de stikstofoxidesynthese geactiveerd (Casson, 2006; Dong et al., 2009).

Therapieën gericht op deze excitotoxiciteit, zoals memantine en brimonidine, zijn aldus onderzocht geweest (Guymer et al., 2019).

Memantine is een niet-competitieve NMDA receptorantagonist die glutamaat excitotoxiciteit remt (Hare et al., 2011). In diermodellen met beschadiging aan de oogzenuw is aangetoond dat Brimonidine, een α 2-adrenerge receptoragonist, retinale ganglioncellen beschermd door de regulatie van anti-apoptotische factoren en door de cellulaire toxiciteit, geïnduceerd door mitochondriale oxidatieve stress, te blokkeren. Deze protectieve kwaliteit is onafhankelijk van de hypotensieve eigenschap die deze molecule eveneens bezit (Hegde et al., 2010; Chrysostomou et al., 2013).

Niettegenstaande de toekomst van glaucoomtherapie er veelbelovend uitziet (Adams et al., 2018), worden op vlak van neuroprotectie talrijke uitdagingen aangegaan, inclusief de ontwikkeling van adequate diermodellen equivalent aan de humane tegenhanger (He et al., 2017). De kennis omtrent de factoren die bijdragen tot de pathogenese wordt continu aangescherpt dankzij laboratoriumonderzoeken. Dit zal uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van verbeterde neuroprotectieve strategieën en daaropvolgend de klinische toepassing ervan (Adams et al., 2018).

5 Discussie

De therapeutische behandelingsopties in de diergeneeskundige oftalmologie evolueren snel en studies op honden worden op regelmatige basis uitgevoerd om de werking van verschillende medicijnen beter te begrijpen en onderling te kunnen vergelijken. Toch is het belangrijk om steeds kritisch te blijven en het uitgebreide onderzoek naar dit onderwerp met de nodige voorzichtigheid te evalueren. Zo zijn de meeste studiepopulaties voor onderzoeken ofwel genetisch vergelijkbare proefbeagles die aangetast zijn door primaire open-hoek glaucoom (POAG) of normotensieve onderzoeksbeagles. De beschikbaarheid en uniformiteit van deze populaties maakt kwaliteitsvolle, gecontroleerde studies mogelijk en zorgt voor een objectieve evaluatie van de drukverlagende capaciteit van een geneesmiddel. Deze populaties vertegenwoordigen echter niet het typische klantenbestand die de veterinaire oogarts in de praktijk tegenkomt.

In tegenstelling tot de onderzoekmodellen, is het overgrote deel van het klinisch idiopathische glaucoom van het primair nauwe -of gesloten -hoek type dat zich anders gedraagt dan POAG. Hierdoor is het moeilijk om het gebruik van medicijnen te rechtvaardigen die de trabeculaire uitstroom verhogen wanneer, in het meest voorkomende fenotype van glaucoom bij honden, de anatomische conventionele anterieure uitstroomroutes onherroepelijk beschadigd worden. Er wordt dus meer variatie verwacht in het effect van deze geneesmiddelen indien ze aangewend worden in een praktijksetting.

Een ander evoluerend concept met betrekking tot de medische behandeling van glaucoom is het begrip “non-responders”. Voor elk drukverlagend medicijn zal de respons van een bepaald deel van de onderzochte populatie aanzienlijk minder zijn dan de rest van de onderzoeksgroep. De precieze oorzaak hiervan is niet helemaal duidelijk, hoewel er een sterk vermoeden is van een genetische basis die de werkzaamheid van een bepaald medicijn bij een individuele patiënt bepaalt. De conclusie luidt hierbij dan ook dat steeds kritisch gekeken moet worden naar resultaten en zeker geen generaliseerde conclusies getrokken mogen worden over de werkzaamheid van elk geneesmiddel voor de gehele hondenpopulatie (Alario et al., 2015).

In het afgelopen decennium is veel vooruitgang geboekt om kleine moleculen te ontwikkelen die de conventionele uitstroom verhogen. Dit is goed nieuws voor glaucoompatiënten en praktiserende artsen en dierenartsen, aangezien het 20 jaar geleden is dat de laatste goedkeuring van een nieuwe monotherapie voor glaucoom werd verleend. Er zijn echter beperkingen voor deze nieuwe mechanismen. De incidentie van oculaire hyperemie met ROCK-inhibitors is bijvoorbeeld hoger in vergelijking met latanoprost en de mate van IOP-verlaging is niet superieur. Daarom lijkt de risico-batenratio voor patiënten ongunstig en moeten we nieuwe mechanismen blijven vinden om de IOP te verlagen. Er wordt vooral veel onderzoek naar gedaan bij de mens maar er worden ook diermodellen gebruikt.

Een doorbraaktherapie zou een medicijn met een betere drukverlaging zijn, met een lange werkingsduur en evenveel of minder oculaire en systemische bijwerkingen in vergelijking met de standaardbehandeling. Tot zover is er geen geneesmiddel dat aan deze criteria voldoet (Prasanna et al., 2016).

Verschillende studies die ik gelezen heb inzake medicinale therapie worden beperkt door hun retrospectieve aard, het klein aantal patiënten, een tekort aan rasdiversiteit en het ontbreken van een controlegroep. Talrijkere en uitgebreidere prospectieve onderzoeken die de effecten van verschillende geneesmiddelen vergelijken zijn daarom een vereiste in de toekomst (Tsai et al., 2013; Dees et al., 2014; Stavinochova et al., 2015).

Een correcte voorlichting van de eigenaars is een essentieel onderdeel van de therapie en de dierenarts speelt hierin een belangrijke rol. Veel cliënten in de praktijk zijn echter enkel met open-hoek glaucoom bij oudere mensen in contact gekomen, een aandoening waar vaak geen pijn aanwezig is en drukstijging in het algemeen traag evolueert en mild van aard is. Het zicht kan vaak behouden worden door middel van uitsluitend medicinale therapie. Het moet duidelijk zijn voor de eigenaar dat de variërende types glaucoom verschillen tussen mens en dier en dat de humane therapeutische aanpak niet steeds aansluit bij de diergeneeskundige.

Verder is glaucoom ook een van de vaakst verkeerd gediagnostiseerde oogaandoeningen. De verantwoordelijke van het dier moet zich bewust zijn van het feit dat primair glaucoom een bilaterale aandoening is die zich initieel wel vaak unilateraal manifesteert en moet notie hebben van welke prominente symptomen kunnen optreden zodat zo snel mogelijk medische aandacht aan het contralaterale oog besteed kan worden indien nodig.

Als eigenaars de ziekte niet herkennen in zijn vroege fase kan het eerste oog mogelijk niet meer effectief behandeld worden. Op dezelfde wijze kan het ook gebeuren dat het zicht van het tweede oog niet behouden kan worden, doordat sommige klinici de ontwikkeling van glaucoom in dit oog niet herkennen (Miller, 2008).

Na het schrijven van deze masterproef besef ik dat er, in het bijzonder bij de mens, enorm veel studies zijn uitgevoerd op vlak van innovatieve oplossingen aangaande medicinale en chirurgische therapie, gentherapie en neuroprotectie. In theorie worden al deze resultaten vaak geëxtrapoleerd naar dieren of trachten wetenschappers diermodellen te ontwikkelen die de humane ontwerpen benaderen. Wanneer ik al deze data kritisch evalueer kom ik tot de conclusie dat er nog een grote kloof te overbruggen valt voordat al deze speculatieve assumpties in de praktijk worden omgezet.

Ik neem aan dat er een noemenswaardig kostenplaatje verbonden is met het opzetten van dergelijke klinische onderzoeken en zelfs wanneer uiteindelijk een moderne techniek bij dieren wordt toegepast, gaat het nog steeds gepaard met aanzienlijk veel bijwerkingen of compleet falen. Bovendien komt de typische vorm van primair glaucoom bij mensen niet overeen met deze bij onze viervoeters en omdat wetenschappers en dierenartsen wereldwijd nog steeds niet de complete pathogenese van beide kennen en begrijpen is het naar mijn mening soms moeilijk om bepaalde resultaten van mens naar dier te extrapoleren.

Ik blijf optimistisch en hoop ten eerste dat dergelijke vooruitstrevende methoden ooit dagdagelijks in gebruik zullen zijn bij honden. Er is nood aan meer accurate diermodellen en meer prospectieve studies met controlegroepen.

6 Conclusie

De prognose in geval van glaucoom is steeds gereserveerd en ondanks dat het therapeutisch aspect ervan zich voortdurend ontwikkelt, blijft het één van de meest uitdagende en potentieel frustrerende aandoeningen om te managen. Vroegtijdige herkenning gevolgd door snelle, adequate behandeling is essentieel om het zicht zo lang mogelijk te behouden (Renwick, 2014).

De productie en afvoer van kamerwater wordt door verscheidende factoren bepaald en het simpelweg benoemen van één enkel drukverlagend medicijn bij iedere patiënt is daarom niet gemakkelijk (Miller, 2008a). Niettegenstaande al veel kennis verworven is over de kamerwaterproductie, vormen de uitstroomsystemen nog een groot onderzoeksgebied en vooral wat de pathofysiologie van de verschillende fenotypes van glaucoom betreft (Pizzirani and Gong, 2015).

De belangrijkste en meest besproken risicofactor is een verhoogde oogdruk en daarom blijft een intra-oculaire drukverlaging momenteel de gouden standaard. In de toekomst zal deze universele benadering waarschijnlijk veranderen en hopelijk vervangen worden door therapieën die zich meer richten op de onderliggende oorzaak en de degeneratie van de oogzenuw voorkomen of vertragen (Alario et al., 2015).

Een nieuwe aanpak die de huidige principes zou aanvullen en de snelheid van neurodegeneratie zou verminderen om het gezichtsvermogen langer te behouden, zou een grote doorbraak betekenen. Verschillende studies hebben effectieve neuroprotectie in diermodellen vastgesteld maar het toepassen van deze bescherming in de praktijk blijft echter een belangrijke hindernis.

Een ideaal dat wordt nagestreefd is het ontwikkelen van diermodellen die menselijke ziekten beter benaderen om op die manier nieuwe therapeutische agentia goed te keuren voor ze op mensen worden getest (Guymier et al., 2019). Bovendien vormt het gebrek aan kennis over de ziektemechanismen en potentiële therapeutische doelen een uitdaging waarmee glaucoomonderzoek regelmatig geconfronteerd wordt. Ook het tekort aan preklinische modellen en de beperkingen in het vermogen om een vroege ontwikkeling en progressie van de aandoening te detecteren, creëren een bezwarende factor. Er is daarom nood aan nieuwe methoden die de screening en diagnostiek verfijnen en reformeren. Het identificeren, het erkennen en het correct gebruik van biomarkers kan helpen om deze kloof te overbruggen (Graham et al., 2017).

7 Literatuurlijst

1. Adams, C.M., Grosskreutz, C.L., Prasanna, G., Rangaswamy, N., Stacy, R., Bigelow, C., 2018. Glaucoma - Next Generation Therapeutics: Impossible to Possible. *Pharm. Res.* 36.
2. Ahram, D.F., Cook, A.C., Kecova, H., Grozdanic, S.D., Kuehn, M.H., 2014. Identification of genetic loci associated with primary angle-closure glaucoma in the basset hound. *Mol. Vis.* 20, 497–510.
3. Alario, A.F., Strong, T.D., Pizzirani, S., 2015. Medical Treatment of Primary Canine Glaucoma. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1235–1259.
4. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res* 2009;88:837-844.
5. Alm A, Nilsson SF. Uveoscleral outflow- a review. *Exp Eye Res* 2009;88:760-768.
6. Arthur S, Cantor LB. Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Exp Eye Res* 2011;93(3):271-83.
7. Aquino M, Barton K, Tan A, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015;43(1):40-6.
8. Barrie KP, Gum GG, Samuelson DA, et al. Quantitation of uveoscleral outflow in normotensive and glaucomatous Beagles by 3H-labeled dextran. *Am J Vet Res* 1985;46:84-88.
9. Bedford, P.G.C., 1977. A gonioscopic study of the iridocorneal angle in the English and American breeds of Cocker Spaniel and the Basset Hound. *J. Small Anim. Pract.* 18, 631–642.
10. Bedford PG. Gonioscopy in the dog. *J Small Anim Pract* 1977;18(10):615-29.
11. Bedford PG, Grierson I. Aqueous drainage in the dog. *Res Vet Sci* 1986;41(2): 172–86.
12. Bjerkas E, Ekesten B, Farstad W. Pectinate ligament dysplasia and narrowing of the iridocorneal angle associated with glaucoma in the English Springer Spaniel. *Vet Ophthalmol* 2002;5(1):49-54.
13. Behar-Cohen FF, Goureau O, D'Hermies F, et al. Decreased intraocular pressure induced by nitric oxide donors is correlated to nitrite production in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(8):1711-5.
14. Bras, D., Maggio, F., 2015. Surgical Treatment of Canine Glaucoma: Cyclodestructive Techniques. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1283–1305.
15. Brusini, P., Johnson, C.A., 2007. Staging Functional Damage in Glaucoma: Review of Different Classification Methods. *Surv. Ophthalmol.* 52, 156–179.
16. Bucolo C, Drago F. Carbon monoxide and the eye: Implications for glaucoma therapy. *Pharmacol Ther* 2011;130(2):191-201.
17. Busayawatanasood R, Sapienza JS. Evaluation for control of intraocular pressure in dogs with the use of a two-staged Ahmed valved gonioimplants followed by endoscopic laser cyclophotocoagulation with or without phacoemulsification lens extraction. Paper presented at: American College of Veterinary Ophthalmologists. Hilton Head (SC), October 26–29, 2011.
18. Cantor L, Burgoyne J, Sanders S, et al. The effect of mitomycin C on Molteno implant surgery: a 1-year randomized, masked, prospective study. *J Glaucoma* 1998;7(4):240-6.
19. Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, et al. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment-a review. *J Control Release* 2015;202:76-82.
20. Casson, R.J., Chidlow, G., Ebnetter, A., Wood, J.P., Crowston, J., Goldberg, I., 2012a. Translational neuroprotection research in glaucoma: A review of definitions and principles. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 40, 350–357.
21. Casson RJ. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 54–63.
22. Casson, R.J., Chidlow, G., Wood, J.P.M., Crowston, J.G., Goldberg, I., 2012b. Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 40, 341–349.
23. Chang, E.E., Goldberg, J.L., 2012. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 119, 979–986.
24. Chang, R., Wang, S., 2014. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin. Ophthalmol.* 883.
- Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol* 2012;96(3):318-22.
25. Cislo-Pakuluk, A., Marycz, K., 2017. A Promising Tool in Retina Regeneration: Current Perspectives and Challenges When Using Mesenchymal Progenitor Stem Cells in Veterinary and Human Ophthalmological Applications. *Stem Cell Rev. Reports* 13, 598–602.
26. Cole, D.F., 1977. Secretion of the aqueous humour. *Exp. Eye Res.* 25, 161–176.
27. Cook C, Davidson M, Brinkmann M, et al. Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma in dogs: results of six and twelve months follow-up. *Vet Comp Ophthalmol* 1997;7:148-54.
28. Corredor, R.G., Goldberg, J.L., 2009. Electrical activity enhances neuronal survival and regeneration. *J. Neural Eng.* 6.
- Danford ID, Verkuil LD, Choi DJ, et al. Characterizing the "POAGome": A bioinformatics-driven approach to primary open-angle glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2017;58:89-114.
29. Dees, D.D., Fritz, K.J., Maclaren, N.E., Esson, D.W., Sheehan Gaerig, A.M., Atkins, R.M., Knollinger, A.M., 2014. Efficacy of prophylactic antiglaucoma and anti-inflammatory medications in canin. *Vet. Ophthalmol.* 17, 195–200.
30. Q Ding QJ, Zhu W, Cook AC, et al. Induction of trabecular meshwork cells from induced pluripotent stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7065-72.
31. Dong X-X, Wang Y, Qin Z-H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 379–87.
32. Ekesten B, K. N. Age-related changes in intraocular pressure and iridocorneal angle in Samoyeds. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* 1992;2:37-40

33. Ekestén B, Torrang I. Age-related changes in ocular distances in normal eyes of Samoyeds. *Am J Vet Res* 1995;56(1):127–33.
34. Espinheira Gomes, F., Ledbetter, E., 2019. Canine and feline fundus photography and videography using a nonpatented 3D printed lens adapter for a smartphone. *Vet. Ophthalmol.* 22, 88–92.
35. Esson DW, Gum GG, Brinkis J, et al. Evaluation of the effect of laser cyclophotocoagulation on the success of glaucoma drainage implant surgery in a rabbit model. Paper presented at: American College of Veterinary Ophthalmologists. Nashville, TN, 2005.
36. Fan BJ, Wiggs JL. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest* 2010;120(9):3064–72.
38. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2014; 147(2):303–13.
39. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007;52(Suppl 2):S162–173.
40. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(4):359–93.
41. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(3): 319–49.
42. Fedorchak MV, Conner IP, Medina CA, et al. 28-day intraocular pressure reduction with a single dose of brimonidine tartrate-loaded microspheres. *Exp Eye Res* 2014;125:210–6.
43. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med* 2010;221(1):1–10.
44. Gelatt, K.N., 2014a. Canine glaucomas in: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, pp 250, 251, 256-258, 272-275
45. Gelatt, K.N., 2014b. Canine lens: cataract, luxation and surgery in: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, p 314
46. Gelatt, K.N., 2014c. Ocular Pharmacology and Therapeutics in: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, pp 91, 92, 98
47. Gelatt, K.N., 2014d. Ophthalmic structures in: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, pp 20, 21, 38
48. Gelatt, K.N., Douglas W.E., Plummer C.E., 2011. Surgical procedures for the glaucomas in: *Veterinary Ophthalmic Surgery*, pp 266, 267, 273, 284, 294-299.
49. Gelatt KN, Gum GG. Inheritance of primary glaucoma in the beagle. *Am J Vet Res* 1981;42:1691-1693.
50. Gelatt KN, MacKay EO. Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamide and oral methazolamide in glaucomatous dogs. *Vet Ophthalmol* 2001;4(1):61–7.
51. Gelatt, K.N., MacKay, E.O., 1998. Distribution of intraocular pressure in dogs. *Vet. Ophthalmol.* 1, 109–114.
52. Gelatt KN, MacKay EO. Effect of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle. *Vet Ophthalmol* 2001;4(4):283–8.
53. Gelatt KN, MacKay EO. Effect of single and multiple doses of 0.2% brimonidine tartrate in the glaucomatous Beagle. *Vet Ophthalmol* 2002;5(4):253–62.
54. Gelatt KN, Peiffer RL Jr, Gwin RM, et al. Glaucoma in the beagle. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81(4 Pt 1):OP636–44.
55. Giannetto, C., Piccione, G., Giudice, E., 2009. Daytime profile of the intraocular pressure and tear production in normal dog. *Vet. Ophthalmol.* 12, 302–305.
56. Goel, M., 2010. Aqueous Humor Dynamics: A Review. *Open Ophthalmol. J.* 4, 52–59.
57. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714–20 [discussion: 829–30].
58. Graham, K.L., McCowan, C., White, A., 2017. Genetic and Biochemical Biomarkers in Canine Glaucoma. *Vet. Pathol.* 54, 194–203.
59. Graham, K.L., McCowan, C., White, A., 2017b. Genetic and Biochemical Biomarkers in Canine Glaucoma. *Vet. Pathol.* 54, 194–203.
60. Graham SL, Fortune B. Electrophysiology in glaucoma assessment. In: Shaaraway TM, Sherwood MB, Hitchings RA, et al, editors. *Glaucoma medical diagnosis and therapy*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 149–68.
61. Grozdanic, S.D., Kecova, H., Harper, M.M., Nilaweera, W., Kuehn, M.H., Kardon, R.H., 2010. Functional and structural changes in a canine model of hereditary primary angle-closure glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 255–263.
62. Gum, G.G., MacKay, E.O., 2013. Physiology of the Eye in: *Veterinary Ophthalmology Two Volume set 5th ed.*, pp 184, 186, 187.
63. Guymer, C., Wood, J.P.M., Chidlow, G., Casson, R.J., 2019. Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 47, 88–105.
64. He, S., Stankowska, D.L., Ellis, D.Z., Krishnamoorthy, R.R., Yorio, T., 2017. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 34, 85–106.
65. Heinrich, C., 2014. The ocular examination in: *Canine and Feline BSAVA Manual of Canine and Feline Third edition.*, p 6.
66. Hernandez, M.R., 2000. The Optic Nerve Head in Glaucoma : Role of Astrocytes in Tissue Remodeling. *Prog. Retin. Eye Res.* 19, 297–321.
67. Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I, et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:183–95.
68. Hu, C., Sun, J., Zhang, Y., Chen, J., Lei, Y., Sun, X., Deng, Y., 2018. Local Delivery and Sustained-Release of Nitric Oxide Donor Loaded in Mesoporous Silica Particles for Efficient Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Adv. Healthc. Mater.* 7, 1–10.

69. Imhof, S.M., Bleys, R.L.A.W., 2013. Anatomie en fysiologie in: Leerboek oogheelkunde, pp 2,4,5.
70. Impagnatiello, F., Bastia, E., Almirante, N., Brambilla, S., Duquesroix, B., Kothe, A.C., Bergamini, M.V.W., 2019. Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Br. J. Pharmacol.* 176, 1079–1089.
71. Johnson, E.C., Guo, Y., Cepurna, W.O., Morrison, J.C., 2009. Neurotrophin roles in retinal ganglion cell survival: Lessons from rat glaucoma models. *Exp. Eye Res.* 88, 808–815.
72. Johnson, T. V., Bull, N.D., Martin, K.R., 2011. Neurotrophic factor delivery as a protective treatment for glaucoma. *Exp. Eye Res.* 93, 196–203.
73. Jonas, J.B., Budde, W.M., Panda-Jonas, S., 1999. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv. Ophthalmol.* 43, 293–320.
74. Kass, M.A., 1994. The ocular hypertension treatment study. *J. Glaucoma* 3, 97–100.
75. Kearns VR, Williams RL. Drug delivery systems for the eye. *Expert Rev Med Devices* 2009;6(3):277–90.
76. Khatib T, Martin K. Protecting retinal ganglion cells. *Eye* 2017; 31: 218–24.
77. Kompella UB, Kadam RS, Lee VH. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010;1(3):435–56.
78. Kotikoski H, Alajuuma P, Moilanen E, et al. Comparison of nitric oxide donors in lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18(1):11–23.
79. Kuchtey J, Olson LM, Rinkoski T, et al. Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle glaucoma. *PLoS Genet* 2011;7(2):e1001306
80. Kulak SC, Kozłowski K, Semina EV, et al. Mutation in the RIEG1 gene in patients with iridogoniodysgenesis syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7(7):1113–7.
81. Lam DM. 1997. Neurotransmitters in the vertebrate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38(3): 553–556.
82. Lee AJ, Goldberg I. Emerging drugs for ocular hypertension. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(1):137–61.
83. Lichter, P. R. Impact of intraocular pressure reduction on glaucoma progression. *JAMA* 288, 2607–2608 (2002).
84. Lin S, Chen M, Lin M, et al. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus trans-scleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2005;90:496–500.
84. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438:803–819.
85. Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93:331–339.
86. Lopez Sanchez, M.I.G., Crowston, J.G., Mackey, D.A., Troncone, I.A., 2016. Emerging Mitochondrial Therapeutic Targets in Optic Neuropathies. *Pharmacol. Ther.* 165, 132–152.
87. Maggio, F., Bras, D., 2015. Surgical Treatment of Canine Glaucoma: Filtering and End-Stage Glaucoma Procedures. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1261–1282.
88. Maggs, D.J., 2008e. Basic Diagnostic techniques in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., p 91
89. Maggs, D.J., 2008b. Cornea and Sclera in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., p 178
90. Martin, K.R.G., Quigley, H.A., Zack, D.J., Levkovitch-Verbin, H., Kielczewski, J., Valenta, D., Baumrind, L., Pease, M.E., Klein, R.L., Hauswirth, W.W., 2003. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: Retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 4357–4365.
91. Maślanka, T., 2015. A review of the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma in dogs and cats. *Vet. J.* 203, 278–284.
92. McLaren, J.W., 2009. Measurement of aqueous humor flow. *Exp. Eye Res.* 88, 641–647.
93. McEllan, G., Narfström K., 2014. The fundus in: Canine and Feline BSAVA Manual of Canine and Feline Third edition., pp 322, 323.
94. Michelessi, M., Lucenteforte, E., Oddone, F., Brazzelli, M., Parravano, M., Franchi, S., Ng, S.M., Virgili, G., 2015. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
95. Miller, P.E., Bentley, E., 2015. Clinical Signs and Diagnosis of the Canine Primary Glaucomas. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1183–1212.
96. Miller PE, Bentley E, Diehl KA, et al. High resolution ultrasound imaging of the anterior segment of dogs with primary glaucoma prior to and following the topical application of 0.005% latanoprost. Paper presented at: 34th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. Coeur D'Alene, October 22–25, 2003.
97. Miller, P.E., 2008a. The Glaucomas in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., pp 230, 233, 235, 242, 248, 250–254
98. Miller, P.E., 2008d. Uvea in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., pp 203, 206, 207.
99. Mohanty K, Tanwar M, Dada R, et al. Screening of the LTBP2 gene in a north Indian population with primary congenital glaucoma. *Mol Vis* 2013;19:78–84.
100. Nadelstein B, Wilcock B, Cook C, et al. Clinical and histopathologic effects of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the normal canine eye. *Vet Comp Ophthalmol* 1997;7:155–62.
101. Nathanson JA. Nitrovasodilators as a new class of ocular hypotensive agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260(3):956–65.
102. Nautscher, N., Bauer, A., Steffl, M., Amselgruber, W.M., 2016. Comparative morphological evaluation of domestic animal cornea. *Vet. Ophthalmol.* 19, 297–304.
103. Nouri-Mahdavi, K., Nassiri, N., Giangiacomo, A., Caprioli, J., 2011. Detection of visual field progression in glaucoma with standard achromatic perimetry: A review and practical implications. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 249, 1593–1616.

104. Ofri, R., 2008c. Lens in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., p 258
105. Ofri, R., 2008f. Retina in: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, Fourth. ed, Elsevier Inc., p 285
106. Oliver J.A.C., 2018. Pectinate ligament dysplasia and primary glaucoma in dogs: investigating prevalence and identifying genetic risk factors, pp 1-289.
107. Oliver, J.A.C., Cottrell, B.C., Newton, J.R., Mellersh, C.S., 2017. Gonioscopy in the dog: inter-examiner variability and the search for a grading scheme. *J. Small Anim. Pract.* 58, 652–658.
108. Oliver, J., Smitch, K., 2014. Ophthalmic drugs in: Canine and Feline BSAVA Manual of Canine and Feline Third edition.,p 104.
109. Osborne, N.N., 2010. Mitochondria: Their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 90, 750–757.
110. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327(6122):524–6
111. Paul G, Anisimov SV. The secretome of mesenchymal stem cells: potential implications for neuroregeneration. *Biochimie* 2013; 95: 2246–56.
112. Pearl R, Gould D, Spiess B. Progression of pectinate ligament dysplasia over time in two populations of Flat-Coated Retrievers. *Vet Ophthalmol* 2015;18(1): 6–12.
113. Pek, Y.S., Wu, H., Mohamed, S.T., Ying, J.Y., 2016. Long-Term Subconjunctival Delivery of Brimonidine Tartrate for Glaucoma Treatment Using a Microspheres/Carrier System. *Adv. Healthc. Mater.* 5, 2823–2831.
114. Perkins TW, Gangnon R, Ladd W, et al. Molteno implant with mitomycin C: intermediate-term results. *J Glaucoma* 1998;7(2):86–92.
115. Petersen-Jones, S.M., Crispin, S. (Eds.), 2002. BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology, second. ed. British Small Animal Veterinary Association.
116. Pizzirani, S., 2015. Definition, Classification, and Pathophysiology of Canine Glaucoma. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1127–1157.
117. Pizzirani S, Carroll V, Pirie CG, et al. Pathologic factors involved with the late onset of canine glaucoma associated with goniodysgenesis. Preliminary study. Paper presented at: ACVO 39th Annual Conference. Boston, October 15–18, 2008.
118. Pizzirani, S., Gong, H., 2015. Functional Anatomy of the Outflow Facilities. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 45, 1101–1126.
119. Plummer, C.E., Regnier, A., Gelatt, N.K., 2013. The Canine Glaucomas in: *Vet. Ophthalmol.*, p 1050.
120. Pow DV. 2001. Amino acids and their transporters in the retina. *Neurochem Int* 38(6): 463–484.
121. Prasanna, G., Li, B., Mogi, M., Rice, D.S., 2016. Pharmacology of novel intraocular pressure-lowering targets that enhance conventional outflow facility: Pitfalls, promises and what lies ahead? *Eur. J. Pharmacol.* 787, 47–56.
122. Pugh, C.A., Farrell, L.L., Carlisle, A.J., Bush, S.J., Ewing, A., Trejo-Reveles, V., Matika, O., de Kloet, A., Walsh, C., Bishop, S.C., Prendergast, J.G.D., Rainger, J., Schoenebeck, J.J., Summers, K.M., 2019. Arginine to Glutamine Variant in Olfactomedin Like 3 (OLFML3) Is a Candidate for Severe Goniodysgenesis and Glaucoma in the Border Collie Dog Breed. *Genes|Genomes|Genetics* 3, 943–954.
123. Pumphrey S. Canine Secondary Glaucomas. *Vet Clin Small Anim* 2015, in press
124. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
125. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95(5):673–91.
126. Quinn R, Tingey D, Parkinson K, et al. Histopathologic and thermographic comparisons of ND: YAG and diode laser contact transscleral cyclophotocoagulation in enucleated canine eyes. *Vet Ophthalmol* 1994;24:72.
127. Rasmussen CA, Kaufman PL. Exciting directions in glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology.* *Can J Ophthalmol* 2014;49(6):534–43.
128. Read RA, Wood JL, Lakhani KH. Pectinate ligament dysplasia (PLD) and glaucoma in Flat Coated Retrievers. I. Objectives, technique and results of a PLD survey. *Vet Ophthalmol* 1998;1(2–3):85–90.
129. Reinstein, S., Rankin, A., Allbaugh, R., 2009. Canine glaucoma: pathophysiology and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 31, 450–452.
130. Renwick, P., 2014. Glaucoma in: Canine and Feline BSAVA Manual of Canine and Feline Third edition.,pp 273-282, 287, 288
131. Rusciano, D., Pezzino, S., Mutolo, M.G., Giannotti, R., Librando, A., Pescosolido, N., 2017. Neuroprotection in glaucoma: Old and new promising treatments. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2017.

132. Salmon JF. Predisposing factors for chronic angle-closure glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18(1):121–32.
133. Sanchez, R.F., Vieira da Silva, M.J., Dawson, C., 2017. Design of an intraocular pressure curve protocol for use in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 58, 42–48.
134. Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, editors. *Veterinary ophthalmology*, vol. 1, 5th edition. Ames (IA): Wiley-Blackwell; 2013. p. 39–170.
135. Sapienza, J.S., 2008. Surgical Procedures for Glaucoma: What the General Practitioner Needs to Know. *Top. Companion Anim. Med.* 23, 38–45.
136. Sarchahi, A.A., Abbasi, N., Gholipour, M.A., 2012. Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on the intraocular pressure and pupil size of normal dogs. *Vet. Ophthalmol.* 15, 64–70.
137. Sebbag, L., Allbaugh, R.A., Strauss, R.A., Strong, T.D., Wehrman, R.F., Foote, B.C., Ben-Shlomo, G., 2018. MicroPulse™ transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of canine glaucoma: Preliminary results (12 dogs). *Vet. Ophthalmol.* 2–9.
138. Shaffer RN. Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960;64:112–27.
139. Simoens P., De Geest J.P., Lauwers H. (1996). Comparative morphology of the pectinate ligament of domestic mammals, as observed under the dissecting microscope and the scanning electron microscope. *Journal of Veterinary Medical Science* 58, 977–982.
140. Slack, J.M., Stiles, J., Moore, G.E., 2012. Comparison of a rebound tonometer with an applanation tonometer in dogs with glaucoma. *Vet. Rec.* 171, 373.
141. Slater MR, Erb HN. Effects of risk factors and prophylactic treatment on primary glaucoma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188(9):1028–30.
142. Smith P, Penner L, MacKay E, et al. Identification of sclerotomy sites for posterior segment surgery in the dog. *Vet Comp Ophthalmol* 1997;7:180–91.
143. Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB. Comparative toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol* 1994;118(3):332–7.
144. Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., Sadda, S.R., Staurengi, G., 2018. Optical coherence tomography angiography. *Prog. Retin. Eye Res.* 64, 1–55.
145. Stavinochova, R., Newton, J.R., Busse, C., 2015. The effect of prophylactic topical carbonic anhydrase inhibitors in canine primary closed-angle glaucoma. *J. Small Anim. Pract.* 56, 662–666.
146. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:141–8.
147. Studer ME, Martin CL, Stiles J. Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. *Am J Vet Res* 2000;61(10):1220–4.
148. Sugiyama T, Shibata M, Kajiura S, et al. Effects of fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor, on optic nerve head blood flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):64–9.
149. Sun, H., Zhu, Q., Guo, P., Zhang, Y., Tighe, S., Zhu, Y., 2019. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. *J. Cell. Mol. Med.* 23, 1678–1686.
150. Tan A, Chockalingam M, Aquino M, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(3):266–72.
151. Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(2): 211–25.
152. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(5):490–513.
153. Tumer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1527–39.
154. Uram M. Endoscopy surgery in ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
155. Van Buskirk EM, Brett J. The canine eye: in vitro studies of the intraocular pressure and facility of aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(4):373–7.
156. Van Buskirk EM, Grant WM. Influence of temperature and the question of involvement of cellular metabolism in aqueous outflow. *Am J Ophthalmol* 1974;77(4):565–72.
157. Van Den Maegdenbergh, M., Webers, C.A.B., 2016. Glaucom in: *Oogheekunde*, p 30.

158. Velpandian T. Intraocular penetration of antimicrobial agents in ophthalmic infections and drug delivery strategies. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(3):255–70.
159. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, et al. Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108(5):297–303.
160. Westermeyer HD, Hendrix DV, Ward DA. Long-term evaluation of the use of Ahmed gonioimplants in dogs with primary glaucoma: nine cases (2000-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(5):610–7.
161. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2(9):777–80.
162. Willis AM. Ocular hypotensive drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(3):755–76.
163. Wilson, A.M., Di Polo, A., 2012. Gene therapy for retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma. *Gene Ther.* 19, 127.
164. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 2005;57(4):585–630.
165. Yan DB, Coloma FM, Metheetairut A, et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994;78(8):643–8.
166. Yu, D.Y., Cringle, S.J., Balaratnasingam, C., Morgan, W.H., Yu, P.K., Su, E.N., 2013. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog. Retin. Eye Res.* 36, 217–246.
167. Yu D-Y, Cringle SJ, Balaratnasingam C, Morgan WH, Yu PK, Su E-N. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res* 2013; 36: 217–46.
168. Yu S, Tanabe T, Dezawa M, Ishikawa H, Yoshimura N. Effects of bone marrow stromal cell injection in an experimental glaucoma model. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 344: 1071–9.
169. Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 541–59.
170. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol Ther* 1993;9(4):373–84.
171. Zimmerman TJ, Boger WP 3rd. The beta-adrenergic blocking agents and the treatment of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1979;23(6):347–62.