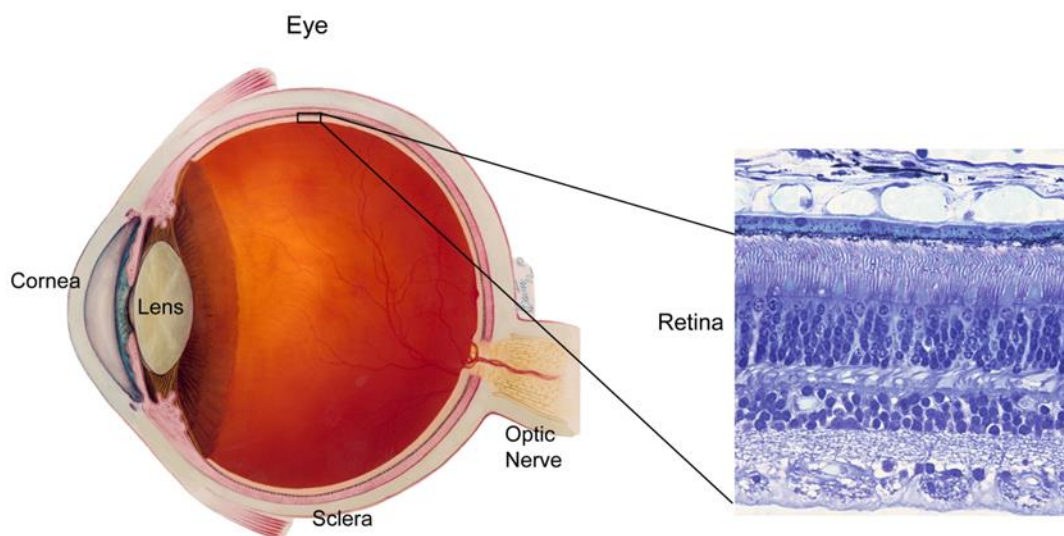

DE ZIEKTE VAN PARKINSON EN DE DIKTE VAN DE RETINALE ZENUWVEZELLAAG

Auteurs: Janneke Boogert en Lise Schampaert



Figuur 1

16 JUNI 2014
OPTOMETRIE: UITVOEREN VAN ONDERZOEK (UVO)

De ziekte van Parkinson en de dikte van de retinale zenuwvezellaag

Janneke Boogert	janneke.boogert@student.hu.nl	1583617
Lise Schampaert	lise.schampaert@student.hu.nl	1584151

Datum: 16 juni 2014

Optometrie: Uitvoeren Van Onderzoek (UVO)

Samenvatting

Doel: Onderzoeken wat het effect is van de ziekte van Parkinson op de dikte van de peripapillaire retinale zenuwvezellaag (RNFL). Uit voorgaande onderzoeken is gebleken dat andere neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en multiple sclerose, invloed kunnen hebben op de dikte van de RNFL. Daarom wordt er in deze studie bekeken in hoeverre de neurodegeneratieve ziekte van Parkinson invloed heeft op de dikte van de RNFL.

Methode: Literatuurstudie. Er is gebruik gemaakt van wetenschappelijke artikelen, gevonden via de online databank Pubmed. De gebruikte artikelen zijn gepubliceerd in de afgelopen vijf jaar.

Resultaten: Uit de acht artikelen, die onderzocht zijn, tonen zes artikelen (welke tien onderzoeken bevatten) een significante verdunning van de gemiddelde dikte van de RNFL, bij mensen met de ziekte van Parkinson. Twee onderzoeken hiervan toonden een significante verdunning in alle peripapillaire kwadranten.

Conclusie: De ziekte van Parkinson kan een verdunning van de retinale zenuwvezellaag veroorzaken. Aangezien de onderzoeksgroepen en gebruikte methodes vrij divers zijn, is er nog meer onderzoek nodig om de mate en het karakter van de verdunning van de RNFL vast te stellen.

Abstract

Purpose: To examine the effect of Parkinson's disease on the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL). Previous studies have shown that other neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, can influence the thickness of the RNFL. Therefore, in this study we examine the effect of the neurodegenerative Parkinson's disease on the thickness of the RNFL.

Method: Literature study. The academic articles were found in the online database Pubmed. These articles have been published in the last five years.

Results: Out of the eight articles, we examined, six articles (containing ten studies in total) show a significant reduction in thickness of the retinal nerve fiber layer among people with Parkinson's disease. Two studies show a significant thinning in all retinal quadrants.

Conclusion: Parkinson's disease can lead to a thinning of the retinal nerve fiber layer. Since the study groups and the used methods are diverse, more research is needed to examine the rate and character of this thinning of the RNFL.

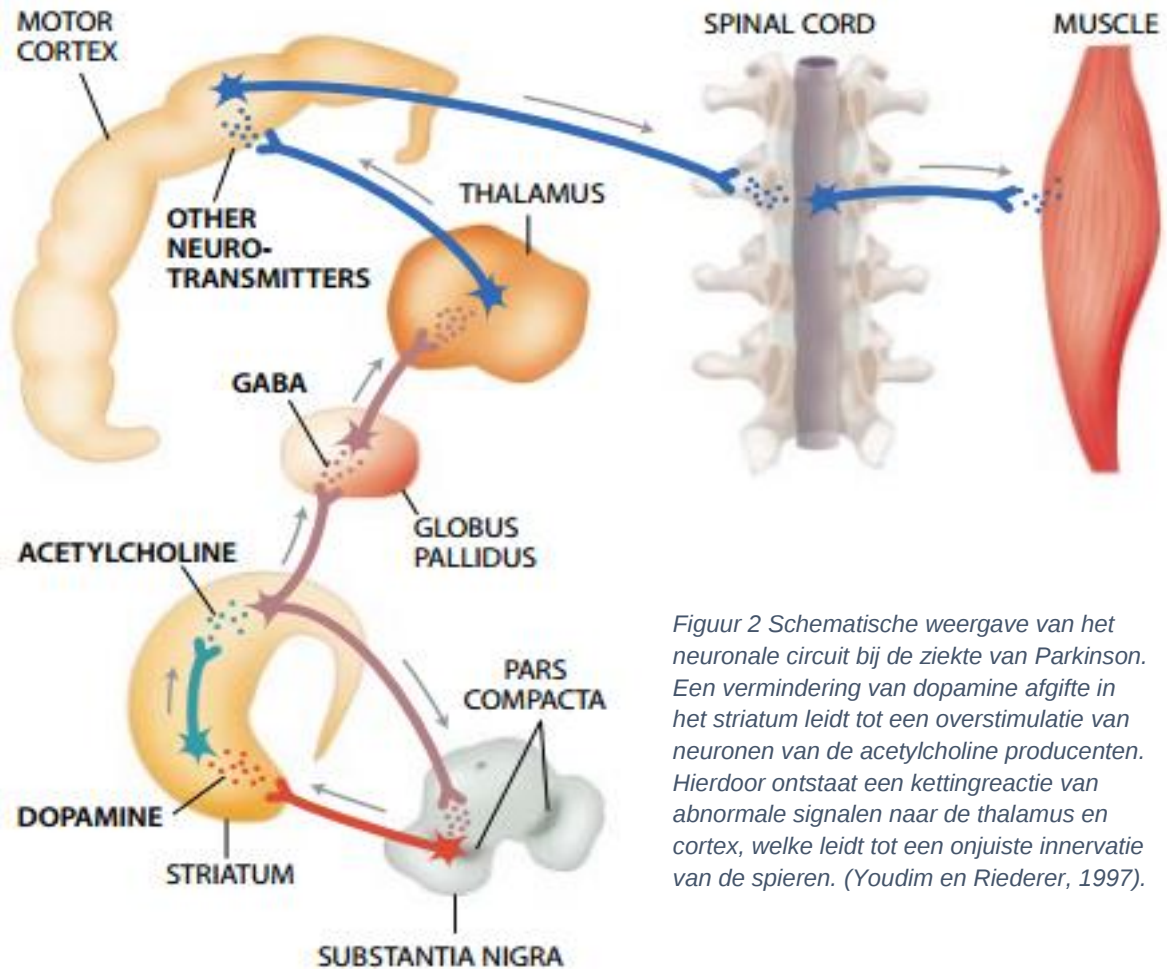
Achtergrond

De ziekte van Parkinson

Verschillende studies (Kirbas et al., 2013b; Kesler et al., 2011; Abalo-Lojo et al., 2014; Feng et al., 2013) tonen een verdunning van de retinale zenuwvezellaag aan bij de ziekte van Alzheimer of multiple sclerose, welke neurodegeneratieve aandoeningen zijn. De ziekte van Parkinson is, naast de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende chronische neurodegeneratieve aandoening. Indien er bij deze ziekte ook een aantoonbare verandering in het netvlies optreedt, kan de optometrist mogelijk een potentiële rol spelen bij de diagnostiek en progressie van de ziekte.

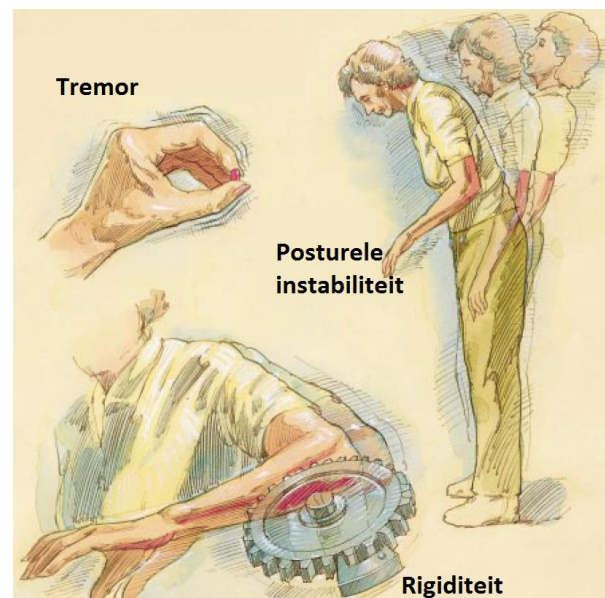
De incidentie van de ziekte van Parkinson is 0,2 tot 0,3 per 1000 inwoners in Nederland, per jaar. In de Nederlandse huisartsenpraktijk is de prevalentie 1,8 per 1000 mannen en 1,6 per 1000 vrouwen. Wereldwijd zijn er ongeveer 5 miljoen patiënten. Door de vergrijzing wordt verwacht dat dit aantal zal toenemen, aangezien de incidentie van de ziekte van Parkinson snel stijgt na het 60^{ste} levensjaar, met een gemiddelde leeftijd van 70,5 jaar wanneer de diagnose gesteld wordt (Draijer et al., 2011; Chou, 2014).

De precieze oorzaak voor deze neurodegeneratie is echter nog niet volledig bekend. Hierdoor wordt er in de literatuur gesproken van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson (KNGF, 2006). Waarschijnlijk betreft het meerdere factoren die samen verantwoordelijk zijn, waaronder genetische factoren, stoornissen in de eiwitstofwisseling, oxidatieve stress, ontstekingen en omgevingsfactoren zoals contact met giftige stoffen (Jankovic, 2013). Bekend is wel dat de oorsprong van de ziekte zich voornamelijk bevindt in de substantia nigra pars compacta, gelegen in de middenhersenen (Jankovic, 2013). In deze grijze stof ontstaat een progressief verlies van dopaminerge neuronen (Archibald et al., 2009). Hierdoor ontstaat een tekort aan de neurotransmitter dopamine. Figuur 2 geeft een schematische weergave van deze werking weer. Als gevolg van stoornissen in anatomische eigenschappen en functies, ontstaan in toenemende mate beperkingen in activiteiten en participatie (KNGF, 2006).



Figuur 2 Schematische weergave van het neuronale circuit bij de ziekte van Parkinson. Een vermindering van dopamine afgifte in het striatum leidt tot een overstimulatie van neuronenvan de acetylcholine producenten. Hierdoor ontstaat een kettingreactie van abnormale signalen naar de thalamus en cortex, welke leidt tot een onjuiste innervatie van de spieren. (Youdim en Riederer, 1997).

De ziekte van Parkinson uit zich met een combinatie van de volgende hoofdsymptomen, namelijk: tremor in rust, rigiditeit, bradykinesie, posturele instabiliteit en een wankelende gang van lopen. Deze symptomen worden in figuur 3 weergegeven. Daarnaast kunnen er ook niet-motorische kenmerken aanwezig zijn, zoals sensorische stoornissen, depressies, angst –en slaapstoornissen en cognitieve aandoeningen. Ook visuele symptomen, zoals een verlaagde contrastgevoeligheid, stoornissen in het kleurenzien en de bewegingswaarneming, en visuele hallucinaties kunnen voorkomen (Chou, 2013; Adam et al., 2013; Aaker et al., 2010).



Figuur 3 De hoofdsymptomen van de ziekte van Parkinson. De tremor of trilling in rust begint vaak aan één hand. Posturele instabiliteit is een verstoring van het evenwicht en de coördinatie. Rigiditeit of stijfheid van de spieren veroorzaakt schokkerige in plaats van vloeiende bewegingen. (Youdim en Riederer, 1997).

De ernst van ziekte van Parkinson wordt ingedeeld met verschillende graderingsschalen. De UPDRS schaal is een veel gebruikte graderingsschaal. Deze is ontwikkeld om de progressie van de aandoening en het niveau van disfunctie van de patiënten te benoemen. Het bestaat uit 4 onderdelen met 55 schaalvragen, die een score geven in de range van 0-199. Hierbij duidt een hogere score op ernstiger lijden. De UPDRS schaal wordt ook vaak gebruikt in combinatie met de Hoehn en Yahr schaal, en de Schwab and England Activities of Daily Living (ADL) schaal. Deze zijn echter geen onderdeel van de UPDRS zelf (EPDA, 2014). In tabel 1 is te zien hoe de ernst van de ziekte ingedeeld wordt volgens de 'Hoehn en Yahr' - classificatie. De Schwab and England ADL schaal is een middel, die het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren beoordeelt in termen van snelheid en onafhankelijkheid, door middel van een percentage, waarbij 100% onafhankelijk betekent en 0% volledige afhankelijkheid (EPDA, 2014). De MMSE is een vragenlijst met 30 punten. De score die een patiënt met deze vragenlijst haalt zegt iets over hoe ernstig de cognitieve verslechtering is, daarbij duidt een lagere score op een ernstiger lijden (Garcia-Martin et al. 2012).

Tabel 1 Classificatie van de ziekte van Parkinson volgens de Hoehn en Yahr schaal (KGNF, 2006).

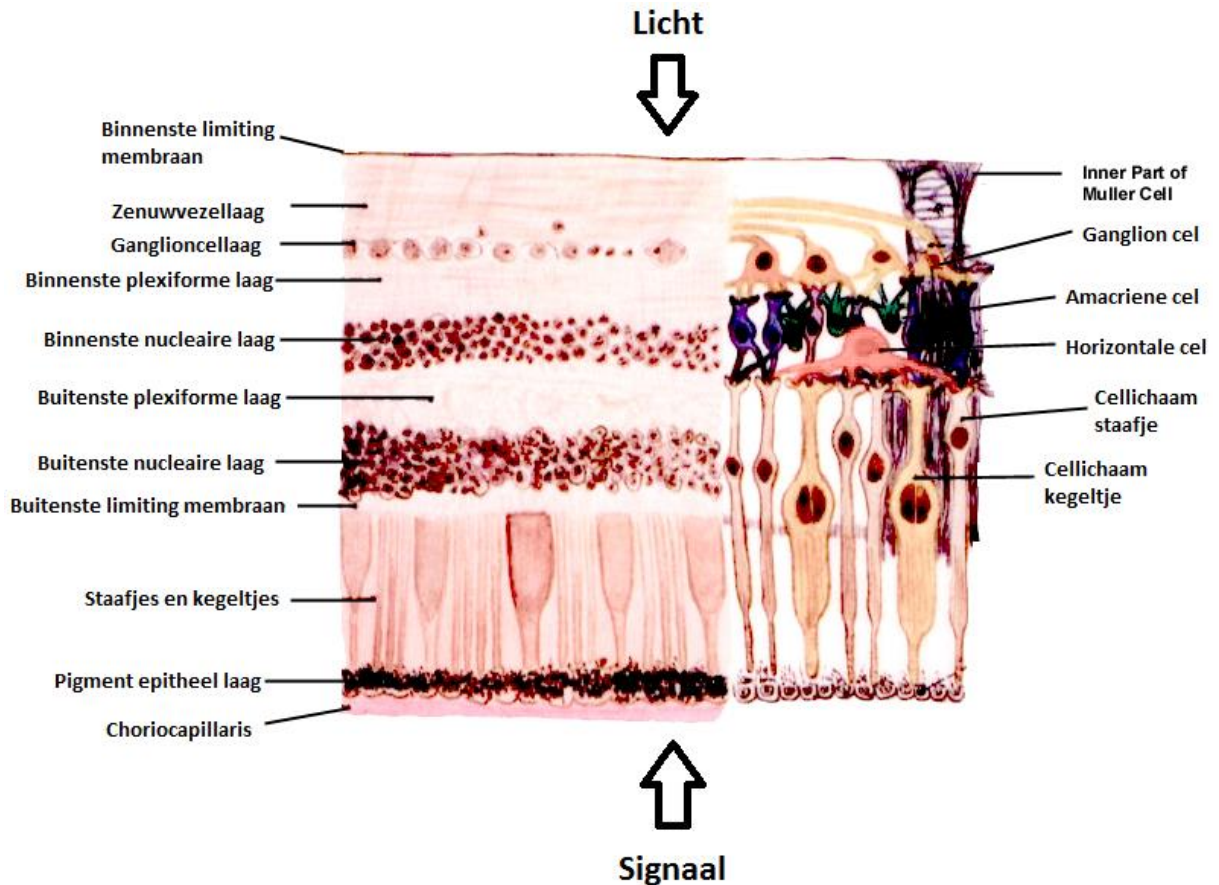
Stadium	Omschrijving
1	Beginstadium met lichte symptomen aan één lichaamszijde.
1.5	Eenzijdig met beginnende axiale problemen.
2	Tweezijdig, geen balansproblemen. Mogelijk reeds een licht gekromde houding, traagheid en spraakproblemen. Houdingsreflexen zijn nog intact.
2.5	Matige ziekteverschijnselen met herstel op retropulsietest.*
3	Matige tot ernstige ziekteverschijnselen, enkele houding –en balansproblemen, lopen is aangedaan, maar nog mogelijk zonder hulp, fysiek onafhankelijk.
4	Ernstige ziekteverschijnselen, gedeeltelijk hulpbehoevendheid, lopen en staan is aangedaan, maar nog mogelijk zonder hulp.
5	Eindstadium, volledige invaliditeit, lopen en staan zonder hulp onmogelijk, continue verpleegkundige zorg noodzakelijk.

* *Herstel wordt gedefinieerd als: 'de patiënt herstelt zelf en neemt niet meer dan twee passen'.*

De praktische diagnose is gebaseerd op klinische indrukken. Tot op heden bestaan er geen diagnostisch fysiologische testen -of bloedtesten. Over het algemeen wordt het geaccepteerd dat bradykinesie, plus een of meerdere van de andere manifestaties (tremor of stijfheid) aanwezig moet zijn om tot de diagnose van de idiopathische vorm, namelijk Morbus Parkinson, te komen. Daarnaast is een goede respons op dopaminerge behandeling een belangrijk diagnostisch criterium. In de meeste syndromen van parkinsonisme is deze respons namelijk minder of afwezig (Chou, 2013).

Retinale zenuwvezellaag

De retina is het neurosensorische deel van het oog. Het buitenste deel wordt gevoed door een vasculaire laag, de choroïdea, en beschermd door een fibreuze buitenste laag, de sclera (Hildebrand & Fielder, 2011). Figuur 4 geeft de verschillende retinale lagen weer.



Figuur 4 De opbouw van het netvlies. Links staan de retinale lagen vermeld en rechts de cellen. Binnenkomend licht activeert de staafjes en kegeltjes in de retina. Deze zetten het licht om tot elektrische signalen, welke de neuronen van de ganglion cel stimuleren. Bron: <http://www.vetmed.vt.edu/education/curriculum/vm8054/eye/RETINA.HTM>.

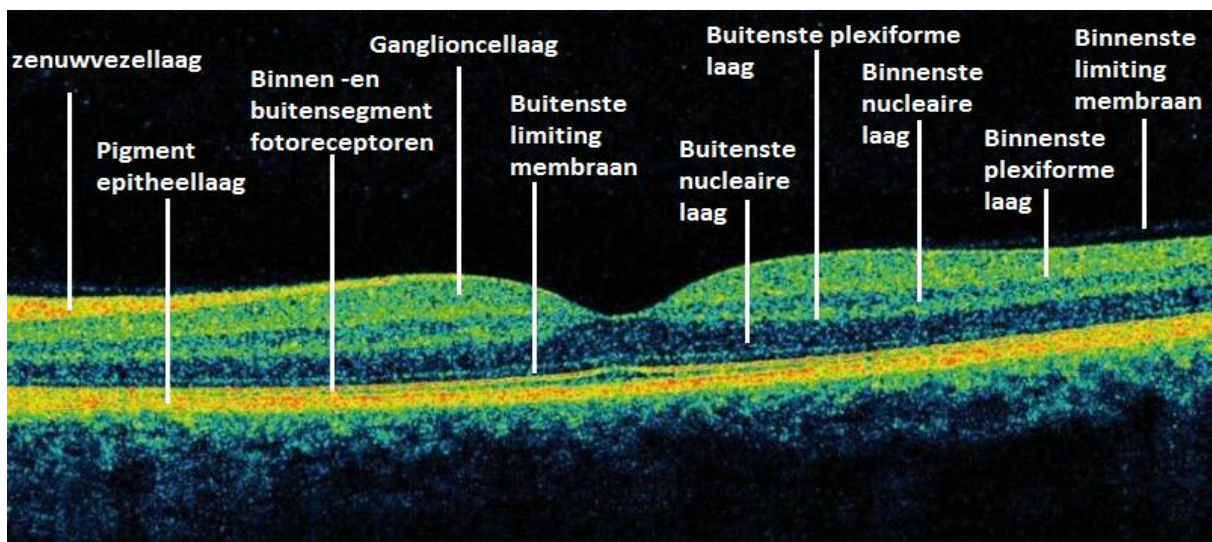
De zenuwvezellaag wordt gevormd door de axonen van de ganglioncellen. Wanneer deze geactiveerd worden door een binnenkomend signaal, produceren ze een actiepotentiaal, welke via verscheidene bundels samen komen in de papil, het kopje van de oogzenuw. Via de oogzenuw en andere weefsels/structuren worden de elektrische signalen doorgegeven aan de visuele cortex in de hersenen (Zhu et al., 2012).

Dopamine is tevens in de retina een belangrijke neurotransmitter. Deze wordt aangemaakt door de amacriene cellen, en bevinden zich in de binnenste nucleaire laag en sturen uitlopers naar de sublamina van de binnenste –en buitenste plexiforme laag (Witkovsky, 2004). De rol van de retinale dopaminerge neuronen in het visuele systeem blijkt het moduleren van de receptieve velden van de retinale ganglion cellen te zijn. Deze velden zijn verantwoordelijk voor de contrastgevoeligheid en het kleurenzien (Kirbas et al., 2012).

Een vermindering van de hoeveelheid retinale dopamine is geconstateerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson (Jiménez et al., 2013). Door deze reducering wordt er minder levodopa, een uitgangsstof van dopamine, geproduceerd. Dit kan leiden tot de eerder beschreven visuele symptomen (Garcia-Martin et al., 2014). Volgens de studie van Hajee et al. (2009) leiden de vermindering van deze dopaminerge neuronen tot een verdunning van de binnenste retinale lagen.

Optical Coherence Tomography (OCT)

De dikte van de retinale lagen kan gemeten worden met behulp van de optical coherence tomography (OCT), welke een non-invasieve, snelle en objectieve methode is (Aaker et al., 2010; Garcia-Martin et al., 2014). Figuur 5 toont hoe de retinale lagen afgebeeld worden met behulp van de OCT.

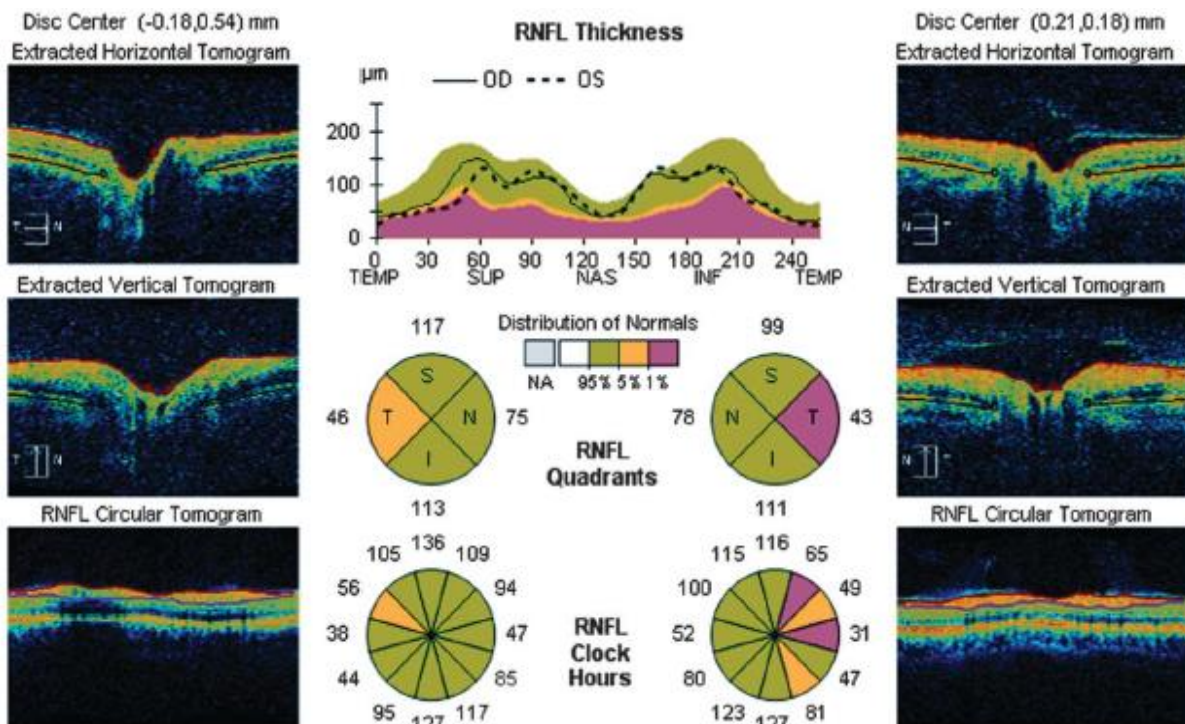


Figuur 5 OCT afbeelding van de retina. De binnenste lagen van de retina omvatten de zenuwvezellaag (RNFL), de ganglioncellaag (GCL), de binnenste plexiforme (IPL) –en nucleaire laag (INL). Bron: <http://www.amdbook.org/content/optical-coherence-tomography-age-related-macular-degeneration>.

De OCT technologie is gebaseerd op de interferentie patronen, geproduceerd door low-coherence licht gereflecteerd door retinaal weefsel. Dit maakt het mogelijk om hoge resolutie, twee dimensionale, cross-sectionele afbeeldingen te produceren. Dit apparaat wordt gebruikt om verscheidene retinale aandoeningen mede te kunnen diagnosticeren. Bij neurodegeneratieve aandoeningen wordt het gebruikt ter detectie van het verlies van ganglioncellen (Garcia-Martin et al., 2014).

De Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) maakt gebruik van time-domain detectie, waarbij de spiegel positie en vertraging mechanisch worden gescand, om axiale scans van licht echo's versus diepte te produceren. Meer recent is de spectral/Fourier domain detectie, waarbij een hoge snelheid spectrometer gebruikt wordt om licht echo's simultaan te meten bij alle tijdsvertragingen. Aan de hand van deze nieuwere techniek

kunnen hogere gevoeligheden gemeten worden (Sull et al., 2013). Figuur 6 toont hoe de meetresultaten van de dikte van de peripapillaire RNFL, aan de hand van spectral domain OCT, worden weergegeven.



Figuur 6 Spectral domain OCT-meting. De analyse geeft de RNFL diktes van elk kwadrant en in elke richting weer. (Kirbas et al., 2013).

Belang van biomarkers

Doordat er nog geen specifieke biomarkers zijn, die de ziekte van Parkinson kunnen differentiëren van andere bewegingsstoornissen, met overlappende symptomen, kan volgens Wang et al. (2014) de misdiagnose zelfs oplopen tot 50%. Een juiste diagnose is van fundamenteel belang voor het kiezen van een juiste behandeling (Chou, 2013). Wanneer de eerste symptomen van de ziekte van Parkinson optreden, zal ongeveer 60% van de neuronen in de substantia nigra reeds verloren zijn gegaan (Jankovic, 2013). Volgens Worth (2013), is de behandeling in een vroegtijdig stadium van de ziekte erg effectief.

Biomarkers zijn er niet alleen voor diagnostisch gebruik, maar ze zijn er ook om de progressie nauwkeurig te kunnen monitoren, wat de effectiviteit van interventies beter in kaart kan brengen.

De studie van Hajee et al. (2009) toonde een verdunning van de binnenste retinale lagen aan bij mensen met de ziekte van Parkinson. Met de komst van meer geavanceerde OCT technieken, zoals de Fourier-domain OCT, kunnen de diktes van retinale lagen, met behulp van softwareprogramma's, nauwkeuriger gemeten worden, zo ook de RNFL. Indien er bij de ziekte van Parkinson een verdunning is van de RNFL, kan men mogelijk eerder tot een juiste

diagnose komen. De optometrist zou, aan de hand van een gestandaardiseerde meetmethode, hierbij een vaste rol kunnen spelen.

Om te onderzoeken of de verdunning van dikte van de retinale zenuwvezellaag een mogelijke biologische parameter zou kunnen zijn voor Parkinson, komen we op de volgende onderzoeksvraag:

Wat is het effect van de ziekte van Parkinson op de dikte van de retinale zenuwvezellaag, bij patiënten vanaf 40 jaar, zonder oogaandoeningen?

Materiaal en methode

In deze studie wordt de dikte van de retinale zenuwvezellaag (RNFL) bij patiënten met de ziekte van Parkinson vergeleken met de dikte van de RNFL bij gezonde mensen. Om een antwoord te vinden op de onderzoeksvraag is deze literatuurstudie uitgevoerd. Voor het verkrijgen van artikelen voor deze studie is er gezocht in de databank Pubmed. In tabel 2 is te zien welke zoektermen gebruikt zijn en hoeveel hits deze gaven. Voorafgaand aan het zoeken in de databank is er gefilterd op de publicatiedata van de artikelen, namelijk '5 years', wat te zien is in de kolom 'Filter'. Naast deze filter is er gebruikt gemaakt van de volgende inclusiecriteria: de artikelen zijn geschreven in het Engels, het onderzoek is uitgevoerd op mensen vanaf 40 jaar, de patiëntengroep is gediagnosticeerd voor de ziekte van Parkinson en de artikelen zijn full-tekst te verkrijgen. Tevens was een inclusie criterium dat er in het artikel de dikte van de RNFL vergeleken wordt tussen patiënten met de ziekte van Parkinson en gezonde mensen. Na het lezen van de samenvattingen zijn de gevonden artikelen, die voldeden aan de inclusiecriteria, geselecteerd. De artikelen, die niet voldeden aan de inclusiecriteria, zijn soms gebruikt als achtergrondinformatie voor deze studie. Artikelen, waarbij de dikte van de RNFL niet specifiek gemeten is, zijn geëxcludeerd. Ook is er gezocht in de referenties van andere artikelen, hiervan is één artikel geïnccludeerd in de studie.

Tabel 2 Zoekstrategie met gebruikte zoekmachine, zoektermen, aantal hits en gevonden artikelen

Zoekmachine	Zoekterm	Filter	Aantal hits	Artikelen
Pubmed	Parkinson's disease	< 5 jaar	22587	
Pubmed	Retinal nerve fiber layer thickness	< 5 jaar	1292	
Pubmed	Parkinson's disease AND retinal nerve fiber layer thickness	< 5 jaar	27	Garcia-Martin et al., 2014 *Aaker et al., 2010 Satue et al., 2013a Kirbas et al., 2013 Garcia-Martin et al., 2012 Rohani et al., 2013 Jiménez et al., 2014 Lee et al., 2014 Satue et al., 2013b

*Vet gedrukte artikelen zijn geïnccludeerd in de studie. * Gevonden via bovenstaand artikel.*

De artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria zijn te zien in de laatste kolom van tabel 2. In acht van deze negen geselecteerde artikelen wordt de dikte van de RNFL gemeten in de peripapillaire zone. Het artikel van Lee et al. (2014) gaat echter in op de dikte van de RNFL in de maculaire zone, daarom komt dit artikel te vervallen. Zo worden er uiteindelijk acht artikelen gebruikt voor deze studie.

Resultaten

Om de resultaten uit de acht artikelen goed met elkaar te kunnen vergelijken, worden er in verschillende tabellen de gegevens uit de artikelen weergegeven. Eerst worden de onderzoeksgegevens en de meetmethodes besproken, vervolgens worden de meetresultaten uitvoerig in kaart gebracht. Alle gegevens uit de tabellen zijn letterlijk overgenomen uit de artikelen.

Een overzicht van de onderzoeksgroepen, per artikel, is te zien in tabel 3. In de kolom 'leeftijd' is de gemiddelde leeftijd met de range en/of standaarddeviatie genoteerd.

Tabel 3 Onderzoeksgegevens per artikel

Auteur	Groep	Np	No	Leeftijd (Jaar)	Man (%)
Aaker et al., 2010	PD	9	18	64 (52-75)	56
	C	16	19	67 (50-81)	62
Garcia-Martin et al., 2012	PD	75	75	64,4 (51-75)	66
	C	75	75	64,2 (52-76)	65,6
Garcia-Martin et al., 2014	PD	129	129	68,75 $\pm$ 9,1 (40-80)	55,81
	C	129	129	69,01 $\pm$ 9,6 (40-89)	55,81
Jiménez et al., 2013	PD	52	102	67,8 $\pm$ 8,2	50
	C	50	97	65,9 $\pm$ 8,7	48
Kirbas et al., 2013	PD	42	84	59,3 $\pm$ 4,9 (47-66)	57,14
	C	40	80	57,0 $\pm$ 4,9 (45-67)	60
Rohani et al., 2012	PD	27	54	54,55 $\pm$ 10,37	74,1
	C	25	50	55 $\pm$ 8	68
Satue et al., 2013a	PD	153	153	68 (59-77)	*
	C	242	242	66 (52-80)	*
Satue et al., 2013b	PD	100	100	64 (54-74)	*
	C	100	100	64 (56-72)	*

PD Parkinson Disease groep; C Controlegroep; Np Aantal personen; No Aantal ogen; Leeftijd genoteerd in gemiddelde leeftijd, met de range en/of standaarddeviatie. * Onbekend gegeven.

De grootte van de onderzoeken zijn zeer verschillend. Het kleinste onderzoek is gedaan met 9 personen in de patiëntengroep en 16 personen in de controlegroep, het grootste onderzoek is gedaan met 153 personen in de patiëntengroep en 242 personen in de controlegroep. Uit deze tabel is op te maken dat de onderzoeken van Garcia-Martin et al. (2012), Garcia-Martin et al. (2014), Satue et al. (2013a) en Satue et al. (2013b) van elk persoon uit de patiëntengroep en controlegroep slechts één oog hebben geselecteerd. Bij deze onderzoeken is de grootte van de patiënten- en controlegroep ook gelijk. Kirbas et al. (2013) en Rohani et al. (2012) nemen van elk persoon uit de controle- en patiëntengroep beide ogen mee in de statistische analyses. Jiménez et al. (2013) hebben zowel uit de patiëntengroep als uit de controlegroep een aantal ogen geëxcludeerd, in verband met bepaalde oogafwijkingen. In de studie van Aaker et al. (2010) zijn van de patiëntengroep

beide ogen geselecteerd, van de controle groep is onbekend hoe men tot het aantal geselecteerde ogen gekomen is. De gemiddelde leeftijden lopen uiteen tussen 55 - 69 jaar.

De ziekte van Parkinson is te graderen volgens verschillende criteria, schalen en scores, de gebruikte graderingsmethode per artikel staat weergegeven in de tweede kolom van tabel 4, de uitkomsten hiervan staan genoteerd in de laatste kolom.

Tabel 4 Graderingsmethode van de ziekte van Parkinson met de score per artikel

Auteur	Hoehn & Yahr schaal	MMSE	Schwab en Engeland ADL schaal	UPDRS	Score
Aaker et al., 2010	X				st 1-3 pt st 2-4 pt st 3-2 pt
Garcia-Martin et al., 2012		X			Gemiddeld 28,9 (SD 8,3)
Garcia-Martin et al., 2014	X			X	Gemiddeld 2,70 (0-5) $\pm$ 0,7 25,10 (7-39) $\pm$ 8,15
Jiménez et al., 2013				X	42, 6 $\pm$ 14,6 (12-73)
Kirbas et al., 2013	X				Tussen stadium 1 en 2 (0-5)
Rohani et al., 2012				X	*
Satue et al., 2013a	X				Mediaan 2,5: st 1 – 1 pt; st 1,5 – 4 pt; st 2 – 22 pt; st 2,5 – 24 pt; st 3 – 36 pt; st 4 – 11 pt; st 5 – 2 pt
				X	Gemiddeld 25,06 (16,82-33,30)
			X		Gemiddeld 67,40 (47,50-87,30)
Satue et al., 2013b	X				Gemiddeld 2,34 (range 1,50-3)

*MMSE Mini-Mental Sate Examination; ADL Activity Daily Living; UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale; st. Stadium; pt Patiënten. * onbekend gegeven*

Als gradering voor de ziekte van Parkinson is de Hoehn & Yahr schaal de meest voorkomende gradering in de artikelen. Zo wordt deze in vijf artikelen gebruikt. De UPDRS score komt vier keer voor in de verschillende studies. Een aantal studies maken gebruik van verschillende Parkinson schalen. De MMSE en de Schwab en Engeland schaal zijn beide maar één keer gebruikt. Aangezien de graderingsschalen en de scores erg verschillend zijn, zijn de patiëntengroepen moeilijk te vergelijken. Rohani et al. (2012) noemen geen resultaat van de UPDRS score, deze score is in deze studie alleen gebruikt om twee verschillende typen binnen de idiopathische vorm van Parkinson van elkaar te kunnen onderscheiden.

In de artikelen zijn als meetmethode voor de dikte van de RNFL verschillende OCT's en applicaties gebruikt. Tabel 5 geeft voor elk artikel weer met welke OCT (en applicatie) de dikte van de RNFL is gemeten.

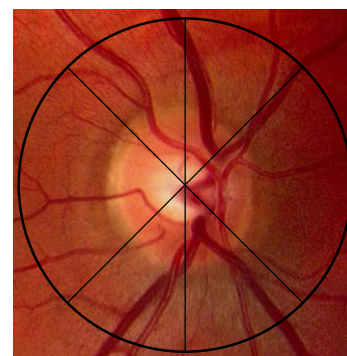
Tabel 5 Gebruikte OCT (en applicatie) per artikel

Auteur	Cirrus	3D-OCT 1000 mark II	Spectralis Axonal ^A /Glaucoma ^B	Stratus
Aaker et al., 2010			X	
Garcia-Martin et al., 2012	X		X ^{A,B}	
Garcia-Martin et al., 2014			X ^A	
Jiménez et al., 2013				X
Kirbas et al., 2013	X			
Rohani et al., 2012		X		
Satue et al., 2013a	X		X ^{A,B}	
Satue et al., 2013b	X		X	

Axonal RNFL-N Axonal applicatie; *Glaucoma* RNFL Glaucoma applicatie

Een aantal auteurs hebben met meerdere OCT's of applicaties hun onderzoek uitgevoerd. De artikelen van Garcia-Martin et al. (2012) en Satue et al. (2013a) beschrijven elk een onderzoek wat drie maal is uitgevoerd, waarbij er steeds gebruik wordt gemaakt van een andere OCT/applicatie. Satue et al. (2013a) beschrijven een onderzoek wat uitgevoerd is met de OCT Cirrus en een onderzoek wat uitgevoerd is met de OCT Spectralis. Daarmee worden er in deze literatuurstudie dertien onderzoeken uit acht artikelen vergeleken. In de artikelen waarin meerdere onderzoeken worden gedaan, is de onderzoekspopulatie gelijk gebleven. De Spectralis en Cirrus OCT zijn in de artikelen de meest gebruikte type OCT's. De Spectralis OCT is in vijf artikelen, bij zeven onderzoeken gebruikt, echter wel met twee verschillende applicaties, namelijk de RNFL Glaucoma applicatie en de RNFL-N Axonal applicatie (Tabel 5). Garcia-Martin et al. (2012) en Satue et al. (2013a) hebben het OCT-onderzoek met beide applicaties uitgevoerd. De OCT Cirrus is in 4 artikelen gebruikt.

Aaker et al. (2010) en Garcia-Martin et al. (2014) hebben de dikte van de peripapillaire RNFL gemeten in zes verschillende sextanten, weergegeven in tabel 6. Een voorbeeld van hoe de sextanten verdeeld zijn, is te zien in figuur 7. Per artikel is naast de dikte van de RNFL, in elk sextant, ook de gemiddelde RNFL dikte weergegeven. In beide artikelen is ook berekend hoe significant het verschil is tussen de dikte van de RNFL bij de patiëntengroep en de dikte van de RNFL bij de controlegroep. De p-waardes hiervan staan ook weergegeven in tabel 6.



Figuur 7 Peripapillaire zone verdeeld in zes sextanten. Bron: <http://www.medicine.uiowa.edu/eye/Ocular-Fundus-Photography/>

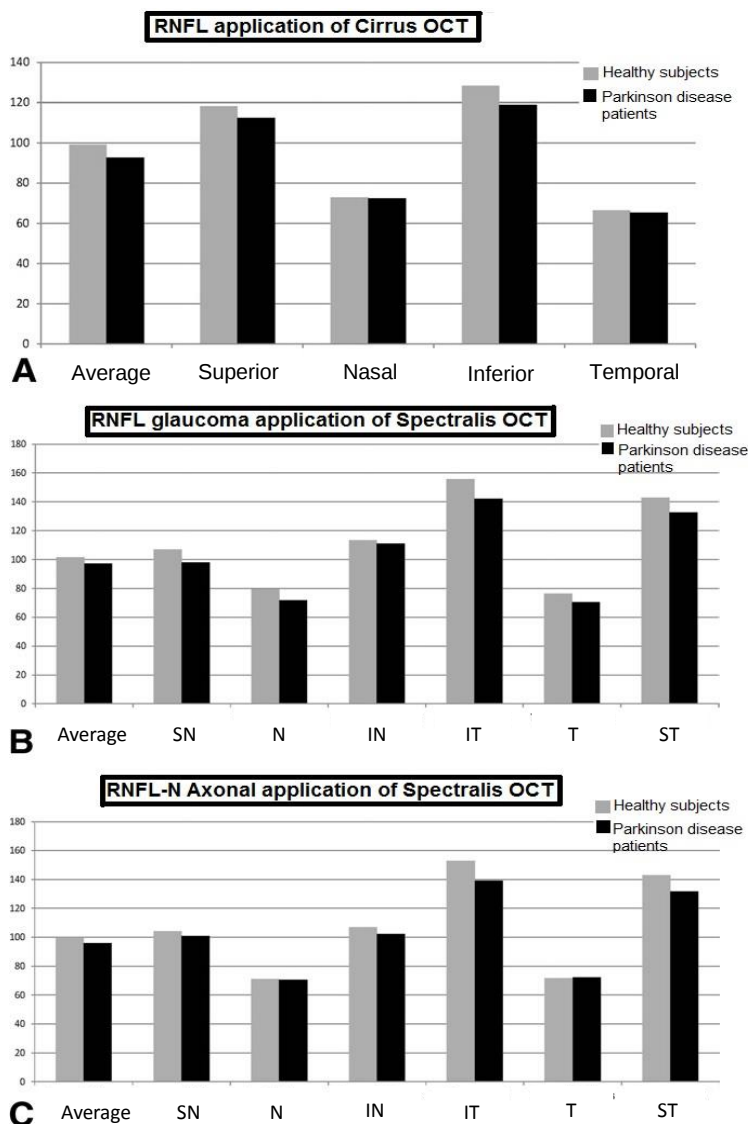
Tabel 6 Gemiddelde dikte van de peripapillaire RNFL per artikel en sextant

Auteur		No	Gemiddelde RNFL dikte (µm)	T RNFL (µm)	ST RNFL (µm)	SN RNFL (µm)	N RNFL (µm)	IN RNFL (µm)	IT RNFL (µm)
Aaker et al., 2010	PD	18	97	71	130	106	74	113	139
	C	19	97	74	134	102	72	105	141
	P=		0.911	0.315	0.306	0.550	0.613	0.363	0.593
Garcia-Martin et al., 2014	PD	129	98.41 ± 9.6	70.87 ± 11.2	133.30 ± 19.4	105.24 ± 18.9	77.34 ± 15.3	110.7 ± 24.4	140.09 ± 24.4
	C	129	100.78 ± 10.2	70.22 ± 12.6	136.01 ± 19.5	108.55 ± 21.2	77.93 ± 15.7	117.35 ± 21.7	148.41 ± 18.0
	P=		0.018	0.686	0.007	0.225	0.775	0.038	0.002

PD patiëntengroep met de ziekte van Parkinson; C Controlegroep; P= P-waarde van het verschil tussen de dikte van de RNFL van de PD en de C groep; No aantal ogen; T Temporaal; ST Superotemporaal; SN Superonasaal; N Nasaal; IN Inferonasaal; IT Inferotemporaal. De vet gedrukte P-waardes zijn significant.

Het onderzoek van Aaker et al. (2010) is in vergelijking met het onderzoek van Garcia-Martin et al. (2010) een klein onderzoek (Tabel 6). Opvallend is dat Aaker et al. (2010) de meetwaardes weergeeft in hele µm, terwijl Garcia-Martin et al. (2014) het aantal µm heeft gemeten op de honderdste nauwkeurig. Aaker et al. (2010) geven in tegen stelling tot Garcia-Martin et al. (2014) geen significant verschil in de dikte van de RNFL bij de PD groep en de C groep, zowel in de gemiddelde dikte niet als per sextant. Gemiddeld is de dikte van de RNFL bij de PD en C groep zelfs gelijk. Garcia-Martin et al. (2014) geven wel een aantal significante verschillen, namelijk in de inferonasale, inferotemporale en superotemporale sextanten was de RNFL significant dunner bij de patiëntengroep. Daarnaast is ook de gemiddelde RNFL dikte, bij de patiëntengroep, significant dunner.

In tegenstelling tot de andere artikelen geven Garcia-Martin et al. (2012) de meetresultaten, per meetmethode, weer in staafdiagrammen. Om zo correct mogelijk met deze gegevens om te gaan, kunnen we deze niet verwerken in een soortgelijke overzichtstabel als tabel 6. In figuur 8 zijn daarom de staafdiagrammen van Garcia-Martin et al. (2012) te zien. Het geeft de dikte van de peripapillaire RNFL weer, gemeten bij de patiënten- en controlegroep.



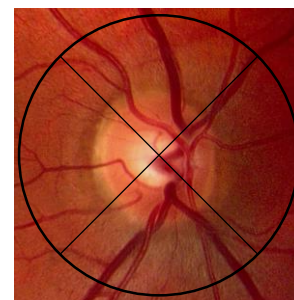
Figuur 8 Staafdiagram, waarin de dikte van de RNFL bij patiënten met de ziekte van Parkinson vergeleken wordt met de dikte van de RNFL bij de gezonde controlegroep, bij gebruik van de Cirrus OCT (**A**), RNFL Glaucoma analytic van de Spectralis OCT (**B**) en Nsite RNFL Axonal Analytics van de Spectralis OCT (**C**). *SN* Superonasaal; *N* Nasaal; *IN* Inferonasaal; *IT* Inferotemporaal; *T* Temporaal; *ST* Superotemporaal. Bron: Garcia-Martin et al. (2012).

de RNFL-N Axonal applicatie (Figuur 8C) waren de RNFL diktes gemiddeld en in alle sextanten, behalve inferonasaal en nasaal, significant verschillend. Gemiddeld was de dikte 4,01 μm lager in de patiëntengroep. Bij elke meetmethode was de gemiddelde dikte dus lager in de patiëntengroep. Hoeveel de dikte bij de patiëntengroep verminderd is, is niet te zeggen, aangezien elke methode een andere waarde aangeeft. De Nsite Axonal Analytics had wel de hoogste gevoeligheid (Garcia-Martin et al., 2012).

Elke diagram geeft de resultaten weer van een onderzoek met één OCT of applicatie. Figuur 8A toont het onderzoek met de Cirrus OCT, figuur 8B de RNFL Glaucoma analytic van de Spectralis OCT en figuur 8C de Nsite RNFL Axonal Analytics van de Spectralis OCT. In deze staafdiagrammen indiceren de Cirrus OCT en de Spectralis OCT beiden dat RNFL verdunning ontstaat bij PD patiënten.

Bij de Cirrus OCT (Figuur 8A) was de RNFL dikte in het inferieure kwadrant en de gemiddelde RNFL dikte, bij de patiëntengroep significant lager. Inferior was de dikte 9,51 μm lager en gemiddeld was de dikte 6,6 μm lager. Met de Glaucoma applicatie van de Spectralis OCT (Figuur 8B) waren de RNFL diktes gemiddeld, inferotemporaal en superotemporaal significant lager bij de PD groep. Bij gebruik van

De meetresultaten van de dikte van de RNFL van de overige artikelen zijn weergegeven in een overzicht in tabel 7. Bij deze artikelen is de dikte van de RNFL elk in 4 kwadranten gemeten. Een voorbeeld van hoe de kwadranten verdeeld zijn is te zien in figuur 9. Per kwadrant en artikel zijn de meetresultaten weergegeven in tabel 7. Ook de gemiddelde diktes en de significanties, die weergeven hoe significant de verdunning van de RNFL bij de patiëntengroep is ten opzicht van de controle groep, zijn te zien in tabel 7.



Figuur 9 Peripapillaire zone verdeeld in vier kwadranten:
Bron: <http://www.medicine.uiowa.edu/eye/Ocular-Fundus-Photography/>

Tabel 7 Gemiddelde dikte van de peripapillaire RNFL per artikel en kwadrant

Auteur (type OCT)	No=	Gemiddelde RNFL dikte (μm)	T RNFL (μm)	S RNFL (μm)	N RNFL (μm)	I RNFL (μm)
Jiménez et al., 2013	PD 102	93.1 ± 9.2	66.1 ± 12.7	115.1 ± 16.8	72.7 ± 17.7	118.6 ± 17.5
	C 97	100.8 ± 7.5	70.5 ± 13	124.3 ± 13.9	80.9 ± 14.7	127.1 ± 13.6
	P=	< 0.001	0.017	0.001	0.001	0.001
Kirbas et al., 2013	PD 84	77 ± 11.5	66 ± 6.7	116 ± 6.7	75 ± 3.8	108 ± 3.4
	C 80	89 ± 8.7	75 ± 4.8	118 ± 7.3	76 ± 2.7	110 ± 3.6
	P=	0.001	0.001	0.763	0.856	0.569
Rohani et al., 2012	PD 54	91,18 ± 10,50	73,27 ± 12,04	96,90 ± 18,53	15,79 ± 94,24	12,56 ± 100,29
	C 50	102,57 ± 13,46	80,32 ± 12,25	112,18 ± 21,94	102,54 ± 18,06	115,24 ± 24,99
	P=	< 0.001	0.01	0.001	0.02	<0.001
Satue et al., 2013a (Cirrus)	PD 153	92.89 ± 9.76	65.41 ± 11.37	113.86 ± 16.41	73.1 ± 12.69	119.46 ± 18.45
	C 242	96.45 ± 9.45	67.99 ± 13.09	120.17 ± 16.26	71.96 ± 14.44	126.49 ± 17.58
	P=	0.001	0.048	0.001	0.466	0.001
Satue et al., 2013a (Spectralis: Glaucom)	PD	97.58 ± 11.03	70.38 ± 11.97	102.75 ± 19.45	77.68 ± 15.60	125.08 ± 18.47
	C	103.23 ± 11.31	72.36 ± 13.57	111.01 ± 21.69	77.81 ± 18.63	135.41 ± 17.05
	P=	< 0.001	0.199	0.001	0.457	<0.001
Satue et al., 2013a (Spectralis Axonal)	PD	98.49 ± 10.11	71.58 ± 11.39	119.23 ± 15.14	77.94 ± 15.34	125.1 ± 18.02
	C	101.04 ± 9.57	70.75 ± 12.64	121.87 ± 15.82	77.81 ± 15.46	133.4 ± 15.06
	P=	0.048	0.596	0.191	0.952	<0.001
Satue et al., 2013b (Cirrus)	PD 100	91.2 ± 9.8	63.9 ± 11.9	112.4 ± 11.0	70.0 ± 13.8	120.0 ± 15.6
	C 100	97.9 ± 8.5	67.8 ± 9.0	120.5 ± 11.4	70.2 ± 9.9	128.7 ± 14.5
	P=	0.145	0.237	0.245	0.567	0.047
Satue et al., 2013b (Spectralis)	PD	98.7 ± 12.0	70.3 ± 11.9	119.5 ± 15.4	70.8 ± 17.5	126.1 ± 21.3
	C	101.9 ± 8.7	76.1 ± 15.3	125.2 ± 17.9	78.9 ± 16.5	134.5 ± 17.1
	P=	0.181	0.099	0.170	0.145	0.036

PD patiëntengroep met de ziekte van Parkinson; C Controlegroep; P= P-waarde van het verschil van de dikte van de RNFL tussen de PD en de C groep; No aantal ogen; T Temporaal; S Superior; N Nasaal; I Inferior. De vet gedrukte P-waardes zijn significant.

Van de 8 onderzoeken uit tabel 7 geven 6 onderzoeken gemiddeld een significante verdunning van de RNFL, bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Daarvan geven twee artikelen, namelijk Rohani et al. (2012) en Jiménez et al. (2013), voor elk kwadrant een significante verdunning van de RNFL bij de patiëntengroep. Vreemd is dat Rohani et al. (2012), in het inferieure en nasale kwadrant, bij de PD groep, een zeer hoge standaarddeviatie geven (Tabel 7). De veronderstelling is echter dat de gemiddelde meetwaarde en de standaarddeviatie zijn omgedraaid. De hoogtes van de standaarddeviaties komen redelijk overeen met de gemiddelde meetwaarden van de andere artikelen in de betreffende kwadranten. Wanneer de waardes worden omgedraaid, zijn de significanties behorend bij de kwadranten ook geloofwaardiger en past de gemiddelde RNFL dikte beter bij de RNFL diktes in de verschillende kwadranten. De meetwaarde van het nasale kwadrant bij de controle groep in het artikel van Rohani et al. (2012) is ook opvallend. In het nasale kwadrant is uitgezonderd Rohani et al. (2012) de laagste gemiddelde waarde 70,0 μm en de hoogste gemiddelde waarde 78,9 μm . Rohani et al. (2012) geven echter een waarde van 102,54 μm . Deze waarde ligt 23,64 μm boven de hoogste gemiddelde RNFL dikte, gemeten in de andere artikelen. Waarschijnlijk heeft dit ermee te maken dat Rohani et al. (2012) een andere OCT hebben gebruikt dan de andere auteurs.

Uit de dertien onderzoeken van de acht bekeken artikelen, blijken tien onderzoeken gemiddeld een significante verdunning van de RNFL te geven, bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In de studie van Garcia-Martin et al. (2014) is gevonden dat de dikte van de RNFL bij patiënten die minstens 10 jaar de ziekte van Parkinson hebben dunner is, dan bij patiënten die minder dan 10 jaar de ziekte van Parkinson hebben ($p=0,28$), dit verschil is echter niet significant, daarnaast betreft dit de dikte van de RNFL in de macula. Jiménez et al. (2014) vinden een correlatie tussen de dikte van de RNFL en de ernst van de aandoening ($r = -0,401$; $P < 0,001$). De dikte van de RNFL heeft hier wel betrekking op de peripapillaire zone.

Discussie

Patiëntengroepen

In deze literatuurstudie is het gebruik van medicatie, zoals levodopa niet opgenomen in de exclusiecriteria. Bij het onderzoek van Kirbas et al. (2013) werden alleen patiënten zonder medicatie geïnccludeerd. De patiënten bij de onderzoeken van Jiménez et al. (2013), Garcia-Martin et al. (2014), Satue et al. (2013b) en Rohani et al. (2012) werden patiënten, die levodopa gebruiken, geïnccludeerd in de studie. In de artikelen van Aaker et al. (2013), Garcia-Martin et al. (2012) en Satue et al. (2013) werd het medicatiegebruik niet duidelijk beschreven. Volgens het onderzoek van Yavas et al. (2007) kan het gebruik van levodopa een neurobeschermend effect hebben. Dit brengt ons tot de hypothese dat het gebruik van levodopa ook de retinale zenuwvezellaag beschermt. Uit de meetresultaten van de gebruikte artikelen kan geen verband gelegd worden tussen de dikte van de RNFL en het gebruik van levodopa.

Meetmethodes

Omdat er in dit literatuuronderzoek geen specifiek OCT apparaat geselecteerd is, en er gebruik gemaakt is van verschillende graderingen van de ziekte van Parkinson, kan er niets gezegd worden over enige samenhang tussen de mate van verdunning van de RNFL en de ernst/duur van de aandoening.

Resultaten

In tegenstelling tot de resultaten van de andere 7 artikelen, toonde Aaker et al. (2010) in geen enkel sextant een verdunning van de RNFL aan bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Een mogelijk verklaring hiervoor is het relatief kleine aantal personen van de groepen, met 18 en 19 onderzochte ogen bij respectievelijk de Parkinson patiënten en de gezonde controlegroep. Er was echter geen minimum aantal personen als inclusiecriteria gesteld.

Conclusie

Wat is het effect van de ziekte van Parkinson op de dikte van de retinale zenuwvezellaag, bij patiënten vanaf 40 jaar, zonder oogandoeningen?

Uit de acht artikelen, die onderzocht zijn, tonen zes artikelen (welke tien onderzoeken bevatten) een significante verdunning van de gemiddelde dikte van de RNFL, bij mensen met de ziekte van Parkinson. Tevens blijkt er volgens een onderzoek een correlatie te zijn tussen de mate van deze verdunning en de ernst van de ziekte. In deze literatuurstudie is alleen naar het effect van de ziekte van Parkinson op de peripapillaire zenuwvezellaag gekeken, de uitkomsten betreffen dus niet de maculaire zenuwvezellaag. Er wordt verondersteld dat de verdunning van de RNFL bij Parkinson veroorzaakt wordt door een vermindering van retinale dopamine (Garcia-Martin et al., 2012). Vernieuwde OCT technieken, met name de Spectralis OCT met de RNFL Axonal Analytics applicatie, kunnen de dikte van de retinale zenuwvezellaag met hoge gevoeligheid meten.

Aanbevelingen

Het aantonen van progressieve verdunning van de retinale zenuwvezellaag bij neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson, kan in de toekomst essentieel zijn om de OCT technologie tot een geldige biologische parameter te valideren (Kirbas et al., 2013). Meerdere aandoeningen, zoals glaucoom en andere neurodegeneratieve ziekten, kunnen verantwoordelijk zijn voor een verdunning van de retinale zenuwvezellaag. Meer onderzoek is nodig naar het karakter van de mate en plaats van retinale zenuwvezellaag verdunning bij de ziekte van Parkinson, om zodoende beter te kunnen differentiëren.

Daarnaast zijn er meer studies nodig welke een verband leggen tussen het gebruik van medicatie, progressie van de ziekte, en relatie met verdunning van de retinale zenuwvezellaag.

Er is nog geen gestandaardiseerd OCT protocol om de retinale dikte te meten bij mensen met de ziekte van Parkinson (Lee et al., 2014). Het onderzoek van Garcia-Martin et al. (2012), welke over de validiteit en herhaalbaarheid van de OCT metingen gaat, indiceert een significant verschil in de meetwaarden van de retinale zenuwvezellaag gemeten met verschillende OCT apparaten. De apparaten in deze studie toonden wel een goede reproduceerbaarheid.

De Spectralis OCT, met de Nsite Axonal Analytics applicatie, heeft volgens Garcia-Martin et al. (2012) de hoogste gevoeligheid om axonale atrofie van de zenuwvezellaag bij Parkinson patiënten vast te leggen. Om progressie van de zenuwvezellaag verdunningen bij neurodegeneratieve aandoeningen nauwkeurig op te kunnen volgen, zijn er verdere studies met dit apparaat nodig om tot een gestandaardiseerde meetmethode te komen.

Omdat de ziekte van Parkinson tot een verdunning van de retinale zenuwvezellaag kan leiden, zou dit gegeven een mogelijke biomarker kunnen worden om mede de diagnose Parkinson vast te kunnen stellen. De optometrist zou hierbij een vaste rol kunnen spelen, door baseline en periodieke OCT metingen uit te voeren bij deze patiënten. Daarnaast kunnen de functionele gevolgen van deze morfologische verandering, zoals een verlaagde contrastgevoeligheid en/of een verlaagde gezichtsscherpte, tevens door een optometrist worden opgevolgd.

Literatuurlijst

Aaker, G.D., Myung, J.S., Ehrlich, J.R., Mohammed, M., Henchcliffe, C., Kiss, S. (2010). Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology*. 4, 427-432.

Abalo-Lojo J., Limeres C., Gomez M., Baleato-Gonzalez S., Cadarso-Suarez C., Capeans-Tome C., Gonzalez F. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 34, 23-28.

Adam C., Shrier E., Ding Y., Glazman S., Bodis-Wollner I. (2013). Spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 33, 137-142.

Archibald N., Clarke M., Mosimann U., Burn D. (2009). The retina in Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*. 132; 1128-1145.

Chou K. (2013). Diagnosis of Parkinson disease. *UpToDate*. Geraadpleegd op 29 januari 2014 via http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-parkinson-disease?source=search_result&search=diagnosis+of+parkinson+disease&selectedTitle=1%7E150.

Chou K. (2014). Clinical manifestations of Parkinson disease. *UpToDate*. Geraadpleegd op 29 januari 2014 via http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?source=search_result&search=clinical+manifestations+of+Parkinsons+disease&selectedTitle=1%7E150.

Draijer L.W., Eiwenga WH., Sluiter A. (2011). NHG-Standaard Ziekte van Parkinson. *Huisarts Wet*. 54(7):380-92.

EPDA (2014). Ratingscales. Geraadpleegd op 10 juni 2014 via <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/in-depth/parkinsonsdisease/rating-scales/>.

Feng L., Shen J., Jin X., Li J., Li Y. (2013). The evaluation of the retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis with special-domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 203, 116-120.

Garcia-Martin, E., Satue, M., Fuertes, I., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., Bambo, M.P., Fernandez, J., Pablo, L.E. (2012). Ability and reproducibility of fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *American Academy of Ophthalmology*. 119(10), 2161-2167.

Garcia-Martin, E., Larrosa, J.M., Polo, V., Satue, M., Marques, M.L., Alarcia, R., Seral, M., Fuertes, I., Otin, S., Pablo, L.E. (2014). Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *American Journal of Ophthalmology*. 157(2), 470-478.

Goetz C., Tilley B., Shaftman S., Stebbins G., Fahn S., Martinez-Martin P., Poewe W., Sampaio C., Stern M., Dodel R., Dubois B., Holloway R., Jankovic J., Kulisevsky J., Lang A., Lees A., Leurgans S., LeWitt P., Nyenhuis D., Olanow W., Rascol O., Schrag A., Teresi J., van Hilten J., LaPelle N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. Vol. 23(15), 2129-2170.

Hajee M., March W., Lazzaro D., Wolintz A., Shrier E., Glazman S., Bodis-Wollner I. (2009). Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Archives of Ophthalmology*. 127(6), 237-241.

Hildebrand G., Fielder A. (2011). Anatomy and physiology of the retina. *Pediatric Retina*. 8, 39-65.

Jankovic J. (2013). Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *UpToDate*. Geraadpleegd op 29 januari 2014 via http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?source=search_result&search=etiology+and+pathogenesis+of+parkinson+disease&selectedTitle=1%7E150.

Jiménez, B., Ascaso, F.J., Cristóbal, J.A., López del Val, J. (2014). Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Movement Disorders*. 29(1), 68-74.

Kesler A., Vakhapova V., Korczyn A., Naftaliev E., Neudorfer M. (2011). Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 113(7), 523-526.

Kirbas, S., Turkyilmaz K., Anlar O., Tufekci A., Durmus M. (2013). Retinal nerve fiber layer thickness in patients with alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 33, 58-61.

Kirbas, S., Turkyilmaz, K., Tufekci, A., Durmus, M. (2013). Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 33, 62-65.

KNGF (2006). *Ziekte van Parkinson Praktijkrichtlijn*. Amersfoort: De Gans.

- Lee J., Kim J., Ahn J., Kim H., Jeon B., Kim T. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 29(1), 61-67.
- Rohani, M., Langroodi, A.S., Ghourchian, S., Falavarjani, K.G., Soudi, R., Shahidi, G. (2013). Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Journal of Neurological Science*. 34(5), 689-693.
- Satue, M., Seral, M., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., Bambo, M.P., Fuertes, M.I., Pablo, L.E., Garcia-Martin, E. (2013a). Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 0, 1-6.
- Satue, M., Garcia-Martin, E., Fuertes, I., Otin, S., Alarcia, A., Herrero, R., Bambo, M.P., Pablo, L.E., Fernandez, F.J. (2013b). Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye*. 27(4), 507-514.
- Sull A., Vuong L., Price L., Srinivasan V., Gorczynska I., Fujimoto J., Schuman J., Duker J. (2010). Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 30(2), 235-245.
- Wang J., Hoekstra J., Zuo C., Cook T., Zhang J. (2013). Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives. *Drug Discovery Today*. 18(3-4), 155-162.
- Witkovsky P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*. 108(1), 17-40.
- Worth P. (2013). How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clinical Medicine*. 13(1), 93-96.
- Yavas G., Yilmaz Ö., Küsbeci T., Öztürk F. (2007). The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *European Journal of Ophthalmology*. 17(5), 812-816.
- Zhu J., Zhang E., Rio-Tsonis K. (2012). *Eye Anatomy*. Els John Wiley & Sons.

Figuren

Figuur 1:

Liu, Q., Pierce, E.A. (2007). Protein Roadmap for Inherited Eye Diseases. *Newswise*. Geraadpleegd op 29 januari 2014 via <http://www.newswise.com/articles/protein-roadmap-for-inherited-eye-diseases>.

Figuur 2:

Youdim, M.B.H., Riederer, P. (1997). Understanding Parkinson's disease. *Scientific American, Inc.* 276(1), 54.

Figuur 3:

Youdim, M.B.H., Riederer, P. (1997). Understanding Parkinson's disease. *Scientific American, Inc.* 276(1), 55.

Figuur 4:

Caceci, T. (z.j.). The Retinal Tunic. *Veterinary Medicine*. Geraadpleegd op 11 maart 2014 via <http://www.vetmed.vt.edu/education/curriculum/vm8054/eye/RETINA.HTM>.

Figuur 5:

Garcia-Layana, A., Zarranz-Ventura, J., Sabater Gozalvo, A., Bonet-Farriol, E., De Nova Fernandez-Yanez, E., Salinas-Alaman, A., Alvarez-Vidal, A. (2010). Optical coherence Tomography in Age-related Macular Degeneration. *AMD*. Geraadpleegd op 11 maart 2014 via <http://www.amdbook.org/content/optical-coherence-tomography-age-related-macular-degeneration>.

Figuur 6:

Kirbas, S., Turkyilmaz, K., Tufekci, A., & Durmus, M. (2013). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 33 (1), 62-65.

Figuur 7 en 8:

University of IOWA Carver College of Medicine. (2014). Color fundus Photography. Geraadpleegd op 31 maart 2014 via <http://www.medicine.uiowa.edu/eye/Ocular-Fundus-Photography/>.

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