

## Kan symptomer efter hovedtraumer forklares ud fra ganglieceller i retina?

Har man haft mulighed for at deltage i flere American Academy of Optometry-konferencer, overraskes man ikke længere, når man regelmæssigt støder på personale fra U.S. Armed Forces. Talrige uniformerede Doctors of Optometry (af alle køn) vidner bl.a. om, at USA bruger en anelig del af sit BNP på militæret (i 2021 stod USA for 38% af verdens samlede militære udgifter med et samlet forbrug på 801 milliarder dollars).<sup>1</sup>

## AAO, TBI, PTH, DES/ DED & IPRGC: Kan forkortelser være forklaringen på hovedpine og andet skidteras?

Af Lars Bo Delkus

At USA i mange år har været involveret i militære træninger, ses desuden på et udvalg af de temaer, der behandles på American Academys mange foredrag. Traumatic Brain Injury (TBI; hovedskader forårsaget af voldsomme hændelser (stød, slag, eksplosioner og lignende)) er ofte temaet i velbesøgte forelæsninger.

Der er ca. 1,3 millioner personer i aktiv tjeneste i U.S. Armed Forces.<sup>2</sup>

Iflg. USA's Department of Defense (DOD) er ca. 465.000 personer fra det militære personel

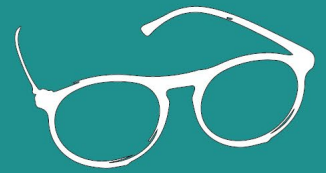
siden 2000 blevet diagnosticeret med TBI.<sup>3</sup> Ca. 82% af de rapporterede hjerneskader kategoriseres som mild TBI (mTBI).<sup>3</sup>

U.S. Department of Veteran Affairs (VA) sidestiller, ligesom danske interesseorganisationer, mTBI med hjernerystelse/commotio cerebri.<sup>4,5,6</sup>

DOD understreger at: "Tjenestemedlemmer kan få en hjerneskade i forbindelse med daglige aktiviteter, når de dyrker sport eller deltager i fritidsaktiviteter, militærtræning og militære udstationeringer." Om end der ligeledes må være tilsvarende, skelsættende erfaringer for danske udsendte soldater, må også de fredfyldte årsager til TBI give stof til eftertanke for sundhedspersonel, der omgås patienter med hjernerystelse.

I Danmark (befolkningstal 5,9 mio.<sup>7</sup>) diagnosticeres årligt ca. 25.000 personer med lidelsen.<sup>9</sup> Antallet af rapporterede hjernerystelser i DK beror udelukkende på hospitalsindlæggelser, hvorfor det registrerede antal sandsynligvis må ligge i den lave ende.<sup>5</sup>

Majoriteten af traumatiske, hjerneskadede patienter klassificeres som patienter med **mild** TBI<sup>2</sup> på trods af, at de stadig er plaget af komplekse symptomer med stor betydning for deres daglige adfærd og livskvalitet. TBI-patienter med visuel påvirkning er potentielt udfordret uddannelses- og arbejdsmæssigt.<sup>10</sup> Med særlig betydning for optometriste, der i deres arbejde møder post commotio patienter, bliver der refereret til symptomer som angst, depression, søvnproblemer, hovedpine, okulære smerter, lysfølsomhed, læsebevær og tørre øjne.



Funktionelle, visuelle mangler og fravær af målbare hjernepåvirkninger ved f.eks. MR-scanninger, forekommer med en særlig høj hyppighed hos patienter med mTBI. Anslået har 80% af patienter med mTBI normal bedst-korrigeret visus, men alligevel rapporterer 75% af disse personer om visuelle klager.<sup>11</sup> Derudover oplever 85% af patienterne lysfølsomhed efter TBI.<sup>12</sup> Næsten halvdelen af patienterne har nedsat akkommodation og konvergens, hvilket tyder på, at det okulomotoriske system er involveret.<sup>13</sup>

Med udgangspunkt i 3 hyppigt forekommende, mTBI-relaterede symptomer: post-traumatisk hovedpine (PTH) og tørt øje syndrom (Dry Eye Syndrome (DES)) og søvnforstyrrelser rejser spørgsmålet: kan årsagen hypotetisk være at finde i sammenhængen mellem retina og hjernen?

En hurtig reminder om retina, inden der kigges på den evt. sammenhæng:

Retina indeholder millioner af neuroner, der ligger strategisk placerede fra retinas lag 2 til lag 9.

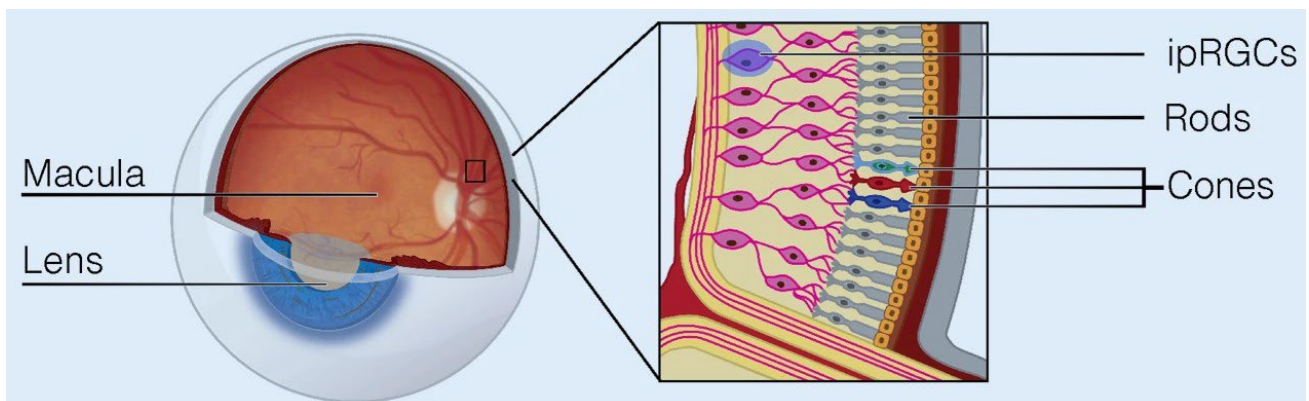
I øjne, der rammes af lys, aktiveres en række neuroner, som sender et nervesignal til hjernens synscenter. Neuronerne i retina er

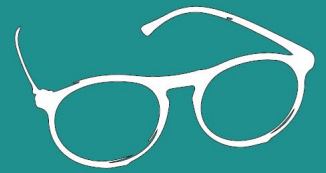
nummereret fra et til tre, og hver af dem spiller en vigtig rolle i denne proces. Fotoreceptoren - første neuron - reagerer på lysenergi og sender et nervesignal videre til anden neuron. En gruppe af celler i retina (de intermediære celler eller interneuroner) fungerer som mellemed mellem fotoreceptor- og ganglionceller.

Til den gruppe hører bl.a. horisontal-, amacrin- og interplexiforme celler, der alle kan påvirke nervesignalerne. Tredje og sidste neuron i retina: ganglicellen eller output-neuronen, sender nervesignaler ud af øjet til hjernen - resultatet af at lyset påvirker fotopigmentet i fotoreceptorerne og i sidste ende får ganglicellerne til at sende signalerne videre til synscentret i occipitallappen/nakkelappen.<sup>14</sup>

Siden 2002<sup>15</sup> har der været et decideret kendskab til gangliceller i retina, der helt af sig selv, reagerer på lys og sender nerveimpulser til det centrale nervesystem (CNS).

**Figur 1** Lysfølsomme gangliceller i retina, ipRGC (Blume et al. 2019)





Den særlige retinale gangliecelle, der er følsom for lys (på engelsk: **intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cell** (frit oversat: gangliecellen, beliggende i retinas gangliecellelag (8. lag), der er følsom for lys)) benævnes *ipRGC*.

Det er ganglieceller, der, ligesom fotoreceptorerne, indeholder et fotopigment, og kaldes derfor også "den tredje fotoreceptor". Pigmenttypen, kaldet *melanopsin*, sættes i direkte forbindelse med hjernens frigivelse af det naturlige sovemiddel melatonin. Når melanopsin rammes af lys, frigives et nervesignal, der undertrykker frigivelsen af melatonin - søvnen ophører naturligt.<sup>15</sup> Da lyspåvirkningen af melanopsin har indflydelse på døgnrytmen/ den cirkadiske rytme, kaldes *ipRGC* også for den *cirkadiske* fotoreceptor.

Udover evnen til at respondere på direkte lyspåvirkning adskiller *ipRGC* sig også fra de andre ganglieceller ved at have et anderledes forløb af dens akson/ nervefiber. Hvor 90 % af retinas ganglieceller synapser midt i hjernen, på vej til synscentret, forlader *ipRGC* synsbanen lige inden synapsen. Forløbet beskrives ofte i forbindelse med nervebanen for pupil-/ lysrefleksen.

Det er nervebaner, lig denne, til og fra målområdet i hjernen, som formentligt kan knyttes til årsagerne for ovennævnte 3 symptomer. Da det er lys, som får *ipRGC* til at sende beskeder fra retina til andre hjerneområder end synscentret, er det ikke uvæsentligt at få relateret lyspåvirkning til symptomerne.

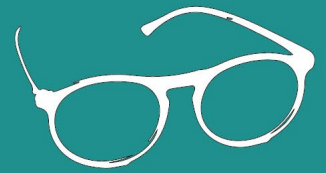
Post Traumatisk Hovedpine (PTH) er én af de hyppigst forekommende symptomer i forbindelse med mTBI<sup>17</sup>, det rapporteres hos 60% af patienter med TBI.<sup>18</sup> Udover en migrænelignende hovedpine besværes disse patienter også med øget følsomhed for lys.<sup>19</sup> Det er ikke ukendt, at generende lysfølsomhed ofte ses i forbindelse med hovedpine.<sup>10</sup>, for eksempel oplever 80% af migrænepatienter lysfølsomhed.

Selvom migræne og PTH ikke har samme årsag, så er der dog en lighed i mange af følgesymptomerne, bl.a. kvalme, svimmelhed og søvnbesvær. Forskning tyder på, at retina-relateret hovedpine benytter nervebaner, der svarer til dem, der knyttes til *ipRGC*.<sup>18</sup> Yderligere distribution til områder i hjernen, med relation til N. trigeminus/ hjernenerve 5 (sensorisk nerve), giver en god relation til smertere registrering. Hvis denne forbindelse er reel, kan det være med til at give en bedre forståelse af, hvorfor patienter klager over smertefornemmelse i/omkring øjet ved almindelig lyspåvirkning af øjet!

På tilsvarende vis kan der vise sig at være en forbindelse mellem øget lysfølsomhed og smertefornemmelse i forbindelse med tørt øje syndrom (**Dry Eye Syndrom/ DES; Dry Eye Disease/ DED**), da der også hér deles nervebaner fra øjet til smertere registrerende hjerneområder.<sup>21</sup>

Undersøgelser af amerikanske soldater viser, at 37,2% af soldater med TBI har klager relateret til DES, mens tallet hos soldater uden TBI er 29,1%.<sup>21</sup>

Selvom det stadig diskuteres og undersøges, er der efterhånden flere og flere studier<sup>26,27</sup>,



som antyder, at symptomerne på tørre øjne, hos nogle mennesker, kan skyldes en form for nerve-relateret smerte kaldet neuropatisk øjensmerte (**Neuropathic Ocular Pain/ NOP**). Denne type smerte kan skyldes en forstyrrelse i hjernen og nerverne, og kan have forskellige andre symptomer ud over øjensmerter.

Symptomer er undersøgt og følsomheden i øjet og hornhinden er analyseret bl.a. ved hjælp af et spørgeskema.<sup>22</sup> Resultaterne indikerer, at selvom patienterne havde fået øjenbedøvelse, fortsatte de stadig med at opleve smerter, hvilket tyder på, at smerten ikke skyldtes en fysisk irritation på øjet eller hornhinden, men derimod var centraliseret i hjernen.

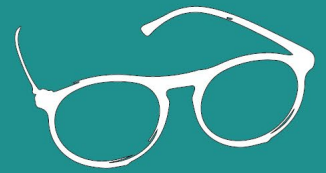
Hvis patienter med TBI klager over øjensmerter, men der ikke er tegn på skade på øjets overflade eller tårefilmen, bør muligheden for NOP derfor overvejes.

Der er adskillige ipRGC-aksoner, som er ansvarlige for pupilrefleksen og smerteoplevelser i øjnene ved DES/NOP. Aksonerne sender beskeder til hjerneområder, der får blodkarrene i øjet til at udvide sig og samtidig aktiverer smertere registrering i ansigtet som reaktion på lys- og smertepåvirkninger.<sup>20</sup>

Rettes fokus til sidst mod mTBI-patienters søvn registreres, ikke underligt, også her forskelle ift. den generelle befolkning.<sup>23,24</sup> Studier viser bl.a., at 50% af patienter med mTBI er plaget af søvnproblemer, og 29% kan diagnosticeres med søvnproblemer (søvnløshed, overdreven træthed og søvnnapø).<sup>25</sup> Vigtigheden af søvn og mangel på samme er med til at forklare mTBI-symptomer såsom

angst, hovedpine, træthed og irritation, ligesom det kan belyse udfordringer i helbredelsesprocessen og forsinkelse af social rehabilitering.

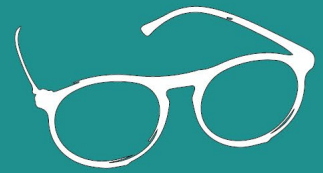
Sammenhængen mellem ipRGC og døgnrytmen har været kendt i lang tid. En yderligere kortlægning af distributionen af nerve-signalerne fra denne særlige retinacelle kan bidrage til en dybere forståelse af, hvor hjernerystelser efterlader traumer, samt forhåbentlig føre til mulige behandlinger. Før den viden bliver tilgængelig, er det vigtigt for optometriste at lægge øget vægt på symptomer, der er forbundet med hovedtraumer. Disse faktorer kan i højere grad overvejes, når patienter rapporterer om hovedpine, tørre øjne og søvnproblemer. I nedenstående figur ses hvilke områder af det centrale nervesystem ipRGC cellen er relateret til.



**Tabel 1: ipRGC cellens forbindelser til forskellige områder i det centrale nervesystem. Områdernes funktion og relaterede symptomer.**

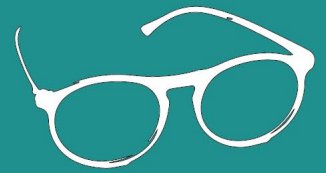
Forbindelse til	Funktion	Symptomer
Nervecenter i hypothalamusområdet (SCN)	Døgnrytme, kropstemperatur, adfærd og psykologiske processer	Søvnpåvirkning og temperatursvingninger
Nervecenter i hypothalamusområdet under ventriklene (hulrum) (SPZ)	Søvn- og vågnefunktion	Hypersomni (for meget søvn) og besvær med at falde i søvn
Nervecenter i hjernestammen (OPN)	Formidling af pupilreaktion	DES & NOP
Nervecenter i thalamusområdet (IGL)	Døgnrytme og forbindelse til regulering af døgnrytmen (døgnrytme-pacemaker)	Hypersomni og besvær med at falde i søvn
Nervecenter i forreste del af hypothalamus (VLPO)	Indeholder nerveceller der er aktive under søvn	Søvnbesvær (opretholder søvnen)
Nervecenter for nervus trigeminus (sensorisk nerve)	Formidling af sensorisk opfattelse (temperatur & smerte) fra øje og ansigt	Smerter (DES)
Nervecenter i hypothalamus over synsnervekrydsningen (SSN)	Udvider blodkar og aktiverer sensoriske nerver i blodkar	Smerter (PTH/ DES)
Synscenter Vc/ C1	Smertefornemmelse	PTH
Område i den forlængede rygmarv (NTS)	Nerveinformation til indre organer og autonome nerve-reflekser	PTH
Område i hjernebarken nær forbindelse mellem ventrikler (Dpa5)	Smertefornemmelse i indre organer	PTH
Område dybt i hjernen mellem isse- frontal- og tindingelapperne (Ins)	Følelser, smerteoplevelse, sociale og emotionelle processer, selvbevidsthed, smagsopfattelse, sensorisk integration og autonome reaktioner	PTH
Område i isselappen (S1)	Sensorisk information fra kroppen, herunder berøring, tryk, temperatur og smerte, er opdelt i forskellige områder, der repræsenterer forskellige dele af kroppen, og spiller en afgørende rolle i den somatosensoriske opfattelse og bearbejdning	PTH
Område i den bageste del af hjernestammen nær kernen for nervus trigeminus (Sp5C)	Smertereulering, berøring og temperatur i ansigtet og hovedet	PTH

Forkortelser: SCN=suprachiasma nukleus; SPZ=subparaventrikulære zone; OPN=olivare prætektale nukleus; DES=dry eye syndrome; NOP=neuropatisk okulær pain; IGL=intergenikulære leaflet; VLPO=ventrolateral preoptic; SSN=superior salivatory nukleus; PTH=posttraumatic headache; Vc/C1=synscortex/ primære synscenter; NTS=nukleus tractus solitarius; dPa5=dorsale paratrigeminale nukleus; Ins= insula; S1=primære somatosensoriske cortex; Sp5C=Nukleus spinalis trigemini



### Referencer:

- SIPRI (Stockholm International Peace Research Institute). "Trends in world military expenditure, 2021" (Set 2023 april). Tilgængelig på: <https://www.sipri.org/publications/2022/sipri-fact-sheets/trends-world-military-expenditure-2021>
- Statista. "Total active duty United States Department of Defense personnel numbers from 1995 to 2021" (Set 2023 april). Tilgængelig på: <https://www.statista.com/statistics/232350/us-department-of-defense-personnel-numbers/>
- Military Health System and Defence Health Agency. "DOD TBI Worldwide Numbers" (set 2023 april) Tilgængelig på: <https://www.health.mil/Military-Health-Topics/Centers-of-Excellence/Traumatic-Brain-Injury-Center-of-Excellence/DOD-TBI-Worldwide-Numbers>
- Sørensen, Ramus Skov, Dansk Selskab For Sportsfysioterapi. "Hjernerystelse" (set 2023 april). Tilgængelig på: [https://www.sportsfysioterapi.dk/media/1131/concussion\\_onlin.pdf](https://www.sportsfysioterapi.dk/media/1131/concussion_onlin.pdf)
- Hjernerystelsesforeningen. "Diagnosticering af hjernerystelse." (Set 2023 april). Tilgængelig på: <https://hjernerystelsesforeningen.dk/diagnosticering/>
- U.S. Department of Veterans Affairs. "Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) or Concussion." (set 2023 april). Tilgængelig på: <https://www.research.va.gov/topics/tbi.cfm>
- <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/selectvarval/saveselections.asp>
- Hjernerystelsesforeningen. "Mere om hjernerystelse" (Set 2023 april). Tilgængelig på: <https://hjernerystelsesforeningen.dk/mere-om-hjernerystelse/>
- Mugge Pinner, Svend Erik Børgesen, Rigmor Jensen, Morten Birket-Smith, Anders Gade, Jens Østergaard Riis. Konsensusrapport om commotio cerebri (hjernerystelse). Videnscenter for Hjerneskaide; 2003.
- Lemke S, Cockerham G, Glynn-Milley C, Cockerham K. Visual quality of life in veterans with blast-induced traumatic brain injury. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:1602–1609.
- Goodrich G, Kirby J, Cockerham G, Ingalla S, Lew H. Visual function in patients of a polytrauma rehabilitation center: a descriptive study. *J Rehabil Res Dev* 2007; 44:929–936.
- Truong J, Ciuffreda K, Han M, Suchoff I. Photosensitivity in mild traumatic brain injury (mTBI): a retrospective analysis. *Brain Inj* 2014; 28:1283–1287.
- Brahm K, Wilgenburg H, Kirby J, Ingalla S, Chang C, Goodrich G. Visual impairment and dysfunction in combat-injured service members with traumatic brain injury. *Optom Vis Sci* 2009; 86:817–825.
- Masland, R. H. (2001). The fundamental plan of the retina. *Nature neuroscience*, 4(9), 877–886.
- Dacey, D. M. (2004). Origins of perception: retinal ganglion cell diversity and the creation of parallel visual pathways. *Vision research*, 44(24), 27–274.
- Abhishek S Prayag, Raymond P Najjar, Claude Gronfier. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. (Set 2023 april) Tilgængelig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12562>
- <https://dcfh.dk/hjernerystelsesramte-lider-ofte-af-posttraumatisk-hovedpine/>
- Erickson J, Neely E, Theeler B. Posttraumatic headache. *Continuum* 2010; 16:55–78
- Katz B, Digre K. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol* 2016; 61:466–477.
- Nosedá R, Copenhagen D, Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia* 2019; 13:1623–1634.
- Lee C, Felix E, Levitt R, et al... Traumatic brain injury, dry eye and comorbid pain diagnoses in US veterans. *Br J Ophthalmol* 2018; 102:667–673.
- Crane A, Feuer W, Felix E, et al... Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical



- anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain
23. Shekleton J, Parcell D, Redman J, Phipps-Nelson J, Ponsford J, Rajaratnam S. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 74:1732–1738.
  24. Wickwire E, Williams S, Roth T, et al... Sleep, sleep disorders, and mild traumatic brain injury. What we know and what we need to know: findings from a national working group. *Neurotherapeutics* 2016; 13:403–417.
  25. Mathias J, Alvaro P. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med* 2012; 13:898–905.
  26. Crane A, Feuer W, Felix E, et al... Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain *British. J Ophthalmol* 2017; 101:1238–1243.
  27. Kalangara J, Galor A, Levitt R, et al... Characteristics of ocular pain complaints in patients with idiopathic dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2017; 43:192–198.



## Figur 1

By Christine Blume, Corrado Garbazza & Manuel Spitschan - Blume, C., Garbazza, C. & Spitschan, M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie* 23, 147–156 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>