

NEDERLANDSE SAMENVATTING

HET OOG ALS WEERSPIEGELING VAN HET BREIN Optische coherentie tomografie in MS

Meer dan een eeuw geleden schreef een van de eerste neurologen die gebruik maakte van de oogspiegel, John Hughlings Jackson (Londen, UK, 1835-1911), het volgende: 'Het is niet teveel gezegd dat zonder uitgebreide kennis van het oog, het onderzoeken van ziektes van het zenuwstelsel niet alleen zeer lastig is, maar zelfs onmogelijk'. Het oog, met meer dan een miljoen zenuwcellen, kan worden gezien als een 'weerspiegeling van het brein'. In dit proefschrift wordt beschreven op welke manier retinale optische coherentie tomografie (OCT) kan bijdragen aan het inzichtelijk maken van mechanismen die ten grondslag liggen aan de beschadiging van zenuwcellen bij de ziekte multiple sclerose.

ACHTERGROND

Multiple sclerose (MS) is een chronische ziekte van het centraal zenuwstelsel (de hersenen en het ruggenmerg), waarbij sprake is van schade aan de myeline schede (de isolerende laag om de zenuwceluitlopers) en de zenuwcellen zelf. Deze beschadigingen veroorzaken verstoringen in de signalen die deze zenuwcellen aan elkaar doorgeven, met zeer uiteenlopende verschijnselen als gevolg. Afhankelijk van de locatie van de schade kan de patiënt last krijgen van bijvoorbeeld krachtsverlies, gevoelsstoornissen, problemen met zien, blaasproblemen, maar ook problemen met het geheugen, concentratie en vermoeidheid. In Nederland heeft ongeveer 1 op de 1000 mensen MS. Het komt ongeveer 2 keer zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen en de eerste symptomen treden vaak op rond het 30^e levensjaar.

Het verloop van de ziekte varieert sterk per patiënt. In ongeveer 80% van de gevallen begint de ziekte met een episode van neurologische klachten (een relaps of schub), die meestal deels of volledig herstelt. Bij het merendeel van deze patiënten wordt deze eerste episode gevolgd door meerdere episodes. Deze vorm van MS heet 'relapsing remitting' MS (RRMS). Met de tijd zal ongeveer 50% van deze RRMS patiënten de secundaire progressieve fase (SPMS) ingaan, waarbij de episodes minder duidelijk aanwezig zijn en plaats maken voor een meer geleidelijke progressieve achteruitgang. Ongeveer 10-15% van de patiënten ervaart geen episodes in het begin van de ziekte, maar laten direct een progressieve achteruitgang zien (primair progressieve MS,



PPMS). In 10-20% van alle gevallen heeft de ziekte een relatief goedaardig beloop. Bij deze benigne vorm van MS, ervaren patiënten gedurende een lange tijd weinig fysieke klachten en blijven veelal mobiel.

Hoewel het gehele centrale zenuwstelsel is betrokken, is vooral het visuele systeem vaak aangetast bij MS. Ongeveer 20% van alle patiënten hebben oogproblemen als eerste klacht, terwijl uiteindelijk zelfs 50 tot 70% van de patiënten gedurende de ziekte een oogzenuwontsteking krijgt. Een oogzenuwontsteking veroorzaakt pijn aan een of beide ogen en het zicht is vaak slecht of zelfs helemaal weg. In de meeste gevallen begint het herstel binnen 3 tot 5 weken na de eerste klacht en is na enkele maanden het zicht volledig hersteld.

De ziekte MS kenmerkt zich door de aanwezigheid van ontstekingen in het centraal zenuwstelsel en de daarbij behorende schade aan de zenuwcellen (neurodegeneratie). Ondanks dat beide processen zelfs in het begin van het ziekteproces al duidelijk aanwezig zijn, is de precieze interactie tussen de ontstekingen en de schade nog niet duidelijk. Wel is duidelijk dat de schade aan de zenuwcellen (neuronen) en de uitlopers daarvan (axonen) onomkeerbare fysieke en cognitieve achteruitgang tot gevolg heeft. Het kunnen meten van deze schade is dus van groot belang om inzicht te krijgen in het onderliggende proces van de ziekte en daarnaast om het ziekteverloop van de patiënt in kaart te brengen en mogelijk zelfs te kunnen voorspellen.

Het meten van schade aan de zenuwcellen is lastig en wordt tot nu toe meestal gedaan met behulp van MRI. Het krijgen van een MRI is voor de meeste mensen niet prettig, en het meten van subtiele veranderingen in volume van het gehele brein met behulp van MRI scans is ook niet altijd even precies en betrouwbaar. Een relatief nieuwe techniek om schade aan de zenuwcellen te kunnen meten is optische coherentie tomografie (OCT). Met behulp van OCT kan men een scan maken van het netvlies van het oog, waarbij de dikte en de structuur van de verschillende lagen in kaart kunnen worden gebracht. Het grote voordeel van OCT is dat deze techniek op een niet-invasieve (dus niet pijnlijk) en snelle manier een uniek deel van het centraal zenuwstelsel (met zowel neuronen als axonen zonder myeline) kan weergeven.

DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het doel van dit proefschrift is om met behulp van OCT, meer inzicht te krijgen in mechanismen die ten grondslag liggen aan de beschadiging van zenuwcellen bij de ziekte MS. Neurodegeneratie is een complex proces, met onomkeerbare invaliditeit bij de patiënt als gevolg. Het monitoren van dit proces is daarom belangrijk. Omdat

OCT pas sinds een aantal jaar wordt toegepast in de neurologie, beschrijven we in het eerste deel van dit proefschrift (hoofdstukken 2 en 3) de betrouwbaarheid van deze OCT techniek en de kwaliteitseisen waaraan een OCT scan moet voldoen. Het tweede deel van dit proefschrift (hoofdstuk 4) is gericht op de klinische toepassing en de bruikbaarheid van OCT bij patiënten met MS.

RESULTATEN

Betrouwbaarheid van de techniek

In *hoofdstuk 2* hebben we onderzocht of fysiologische veranderingen van invloed zijn op de resultaten van de OCT scans bij gezonde controles. In *hoofdstuk 2.1* zijn bij twee groepen gezonde controles meerdere OCT scans gemaakt. De deelnemers van de interventiegroep deden mee aan een 10 km. hardloopwedstrijd, terwijl de deelnemers van de controle groep geen fysieke inspanning leverden. Uit de resultaten van deze studie bleek dat de personen die intensieve inspanning hadden geleverd, een significante toename van de dikte van het netvlies lieten zien, terwijl in de controle personen geen verschil te zien was. Omdat bij een OCT scan ook de bloedvaten van het netvlies meegenomen worden in de meting, hebben we in *hoofdstuk 2.2* onderzocht of dit verschil tussen deelnemers die wel en geen fysieke inspanning hadden geleverd, wellicht te verklaren was door veranderingen van bloedtoevoer in het netvlies. Met behulp van nieuwe software konden we de invloed van de bloedvaten op een OCT scan minimaliseren. Hieruit bleek echter dat de verschillen bleven bestaan en dat veranderingen in bloedtoevoer in het netvlies het verschil tussen de twee groepen dus niet konden verklaren. In *hoofdstuk 2.3* hebben we daarom vervolgens onderzocht of (de-)hydratie korte-termijn veranderingen op de OCT scan teweeg kon brengen. Uit de resultaten van deze kleinschalige trial bleek dat het innemen/drinken van veel water vlak voor de scan geen verschil maakte voor de uitkomst van de scan. Kortom, het hoofdstuk laat zien dat er wel degelijk sprake is van korte-termijn veranderingen in het netvlies die worden veroorzaakt door fysiologische variatie. Deze veranderingen waren groter dan de meetfout van de machine (en daarom dus relevant), maar konden niet worden verklaard door veranderingen in bloedtoevoer van het netvlies, of door (de-)hydratie status. Wat deze variatie wel kan verklaren is nog niet duidelijk en wordt nog onderzocht.

In *hoofdstuk 3* van dit proefschrift hebben we een set kwaliteitscriteria beschreven; de 'OSCAR-IB criteria'. De OSCAR-IB criteria (waarbij elke letter voor een criterium staat) bestaan uit 7 criteria waaraan een OCT scan moet voldoen om van voldoende kwaliteit, en daarmee betrouwbaarheid, te zijn. In *hoofdstuk 3.1* is een van de 7 kwaliteitscriteria,



de juiste plaatsing van de laser, uitgebreid beschreven. In deze studie hebben we laten zien dat als niet aan dit criterium wordt voldaan, de meetfouten in de meest extreme gevallen kan oplopen tot wel 42 μm (bij een gemiddelde dikte van 100 μm). Het besef dat een dergelijke meetfout kan worden veroorzaakt door een relatief simpel te voorkomen fout, heeft mede geleid tot de ontwikkeling van de OSCAR-IB criteria. In hoofdstuk 3.2 en 3.3 worden vervolgens het ontwikkelingsproces en de externe validatie van de OSCAR-IB criteria beschreven. Uit de resultaten van deze hoofdstukken bleek dat gebruik van deze criteria de gemiddelde kwaliteit van de scans, en daarmee de betrouwbaarheid, sterk verbetert. Met name bij herhaalde metingen en studies met meerdere deelnemende centra is dit erg belangrijk omdat het de precisie verhoogt en meetfouten kunnen worden voorkomen.

Toepassing van OCT bij patiënten met MS

Tot slot, in hoofdstuk 4 zijn verschillende relaties tussen OCT metingen, klinische maten en MRI maten beschreven. Hoewel het niet direct onderdeel uitmaakt van dit proefschrift, hebben wij (en meerdere onderzoekers over de hele wereld) laten zien dat er een duidelijke relatie bestaat tussen het fysiek functioneren van patiënten met MS en de dikte van de lagen van het netvlies. Hoe dunner deze lagen waren, hoe slechter de patiënt functioneerde. Dit suggereert dat het dunner worden van deze lagen van het netvlies een reflectie is van meer globale neurodegeneratie in het gehele centrale zenuwstelsel.

In hoofdstuk 4.1 hebben we vervolgens gekeken in hoeverre schade aan de zenuwcellen in het netvlies verschillen tussen de diverse ziekte types.

De dikte van met name de binnenste lagen van het netvlies hing sterk samen met het verloop van de ziekte. Patiënten met SPMS, die al langere tijd in de progressieve fase zitten, lieten de meeste schade zien, gevolgd door RRMS en PPMS. Patiënten met een goedaardig verloop (benigne MS) lieten de minste schade zien. Belangrijk in deze studie was het duidelijke effect van een oogzenuwontsteking. De ogen van patiënten die dit ooit hadden gehad lieten duidelijk meer schade zien dan de ogen van patiënten die dit niet hadden gehad. Voor een juiste interpretatie van OCT data moet men dus rekening houden met eventuele doorgemaakte oogzenuwontstekingen in het verleden.

In hoofdstuk 4.2 is het effect van een oogzenuwontsteking op de verschillende lagen van de retina in detail onderzocht. Een van de belangrijkste bevindingen van dit hoofdstuk was dat een oogzenuwontsteking niet alleen de desbetreffende axonen beschadigt, maar ook aangrenzende zenuwcellen in het netvlies (ganglion cellen). Een beschadigde zenuwcel kan dus zijn 'buurman' daardoor ook beschadigen. Daarnaast bleek dat ook in de ogen van patiënten die nooit een oogzenuwontsteking hadden gehad, duidelijke schade te zien was aan de uitlopers van de oogzenuw én aangrenzende zenuwcellen. Dit suggereert dat ook schade verderop in het brein zich 'verspreid' en op deze manier

‘buurcellen’ kan beschadigen. Deze manier van verspreiding van schade aan de zenuwcellen als gevolg van lokale ontsteking/schade, noemen we ‘trans-synaptische degeneratie’.

Hoofdstuk 4.2 liet verder zien dat met name de dikte van de *binnenste lagen* van het netvlies schade laten zien. Dit komt mogelijk doordat de ‘inner nucleaire laag’ (INL), gelegen in het midden van het netvlies, bepaalde eigenschappen bezit waardoor hij deze trans-synaptische degeneratie kan stoppen. Lagen die achter de INL liggen, laten namelijk amper schade of veranderingen zien.

In *hoofdstuk 4.3* hebben we de aandacht gericht op deze trans-synaptische degeneratie om te zien of deze alleen van de oogzenuw richting het netvlies gaat, of ook andersom (vanaf de oogzenuw richting de hersenen). Uit deze studie, waarbij OCT en MRI data werden gecombineerd, bleek dat trans-synaptische degeneratie *beide* kanten op gaat en waarschijnlijk een belangrijk onderliggend mechanisme is voor het ontstaan van schade aan zenuwcellen bij patiënten met MS.

CONCLUSIE

Sinds de toepassing van OCT in het MS onderzoek is er veel onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van deze techniek. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat het een zeer gebruiksvriendelijke en betrouwbare techniek betreft, die met hoge precisie schade aan de zenuwcellen in het netvlies kan meten. De beschreven studies in hoofdstuk 4 hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het inzicht in de mogelijke mechanismen (waaronder trans-synaptische degeneratie) die verantwoordelijk worden gehouden voor de schade aan de zenuwcellen bij patiënten met MS. Daarnaast is OCT een belangrijke techniek waarmee men de ziekteprogressie van individuele patiënten kan monitoren. In de nabije toekomst zal longitudinale data beschikbaar komen, waardoor we de voorspellende waarde van deze metingen nog beter kunnen onderzoeken. Tot slot zal OCT naar verwachting een belangrijke rol gaan spelen bij nieuwe medicijn studies, waarbij met behulp van OCT de neuro-protectieve effecten van nieuwe medicatie gemeten kan worden.

