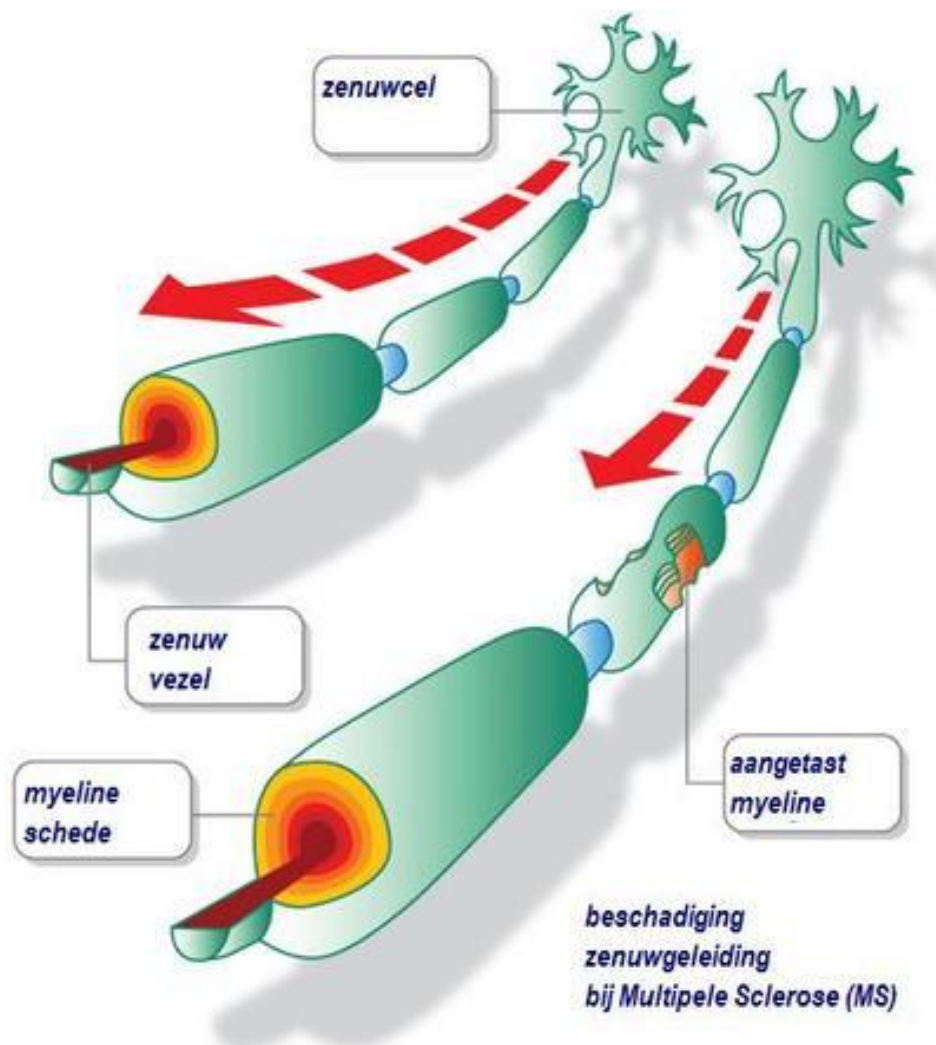


Multiple sclerose en de retinale zenuwvezellaag



Figuur 1. Beschadigde axon bij multiple sclerose (www.gezondheid.be)

20 januari 2014

Optometrie, Uitvoeren van onderzoek

Hogeschool Utrecht

H.J.M. Schoenmakers

1583081

hanneke.schoenmakers@student.hu.nl

J.J. Tanis

1580080

jacqueline.tanis@student.hu.nl

Samenvatting

Doelstelling

Multiple sclerose is een aandoening van het centraal zenuwstelsel met een onvoorspelbaar verloop. Het immuunsysteem valt het lichaamseigen myeline aan, waardoor axonen beschadigd raken. Dit is mogelijk ook in de retinale zenuwvezellaag zichtbaar.

Materiaal en methode

De gebruikte artikelen in deze literatuurstudie zijn gezocht in de vakspecifieke databank Pubmed. In de artikelen is naast de onderzoeksgroep, bestaande uit mensen met verschillende subtypes van multiple sclerose, ook een controlegroep aanwezig van personen zonder multiple sclerose. Bij beide groepen is de dikte van de retinale zenuwvezellaag gemeten met behulp van een optical coherence tomography.

Resultaten

De dikte van de retinale zenuwvezellaag bij personen met multiple sclerose bedraagt 90,45 μm en bij personen zonder multiple sclerose is dit 101,26 μm . Wanneer gekeken wordt naar de verschillende subtypes van multiple sclerose en de bijbehorende afname in dikte van de retinale zenuwvezellaag, dan is er een verschil te zien tussen de verschillende subtypes multiple sclerose en de afname in dikte. Als er naar de dikte gekeken wordt in alle kwadranten, is er te zien dat de dikte van de retinale zenuwvezellaag in het temporale kwadrant bij personen met multiple sclerose gemiddeld 58,60 μm bedraagt in vergelijking met 73,24 μm bij de controlegroep.

Conclusie

Bij mensen met multiple sclerose is er een significante afname in dikte van de retinale zenuwvezellaag gevonden in vergelijking met personen zonder multiple sclerose. Ook wordt de grootste afname in dikte gezien bij de vergevorderde stadia van multiple sclerose.

Kernwoorden

(subtypes van) multiple sclerose, optical coherence tomography, axonal loss, retinal damage en retinal nerve fiber layer thickness

Abstract

Purpose

Multiple sclerosis is a disease of the central nervous system with an unpredictable course. The immune system attacks the myelin, which causes axonal loss. This might be visible in the retinal nerve fiber layer.

Methods

The articles that are used in this study are found in the database PubMed. The articles we used in our study enrolled patients with (different subtypes of) multiple sclerosis and age- and sex-matched healthy controls. Optical coherence tomography was performed in both groups.

Results

The mean retinal nerve fiber layer thickness in patients with multiple sclerosis is 101,26 μm and 90,45 μm is measured in the control group. If we look at the different subtypes of multiple sclerosis and the corresponding decrease of retinal thickness, there is a difference between the subtypes of multiple sclerosis and the decrease in retinal thickness. Retinal nerve fiber layer thinning occurs at each quadrant. The highest decrease of retinal thickness is found in the temporal quadrant. The average retinal nerve fiber layer thickness was 58,60 μm in the research group compared to 73,24 μm in the control group.

Conclusion

There is found a significant decrease in thickness of the retinal nerve fiber layer by people with multiple sclerosis compared to healthy controls. The loss of retinal thickness is increasingly in more advanced stages of disease.

Keywords

(subtypes of) multiple sclerosis, optical coherence tomography, axonal loss, retinal damage and retinal nerve fiber layer thickness.

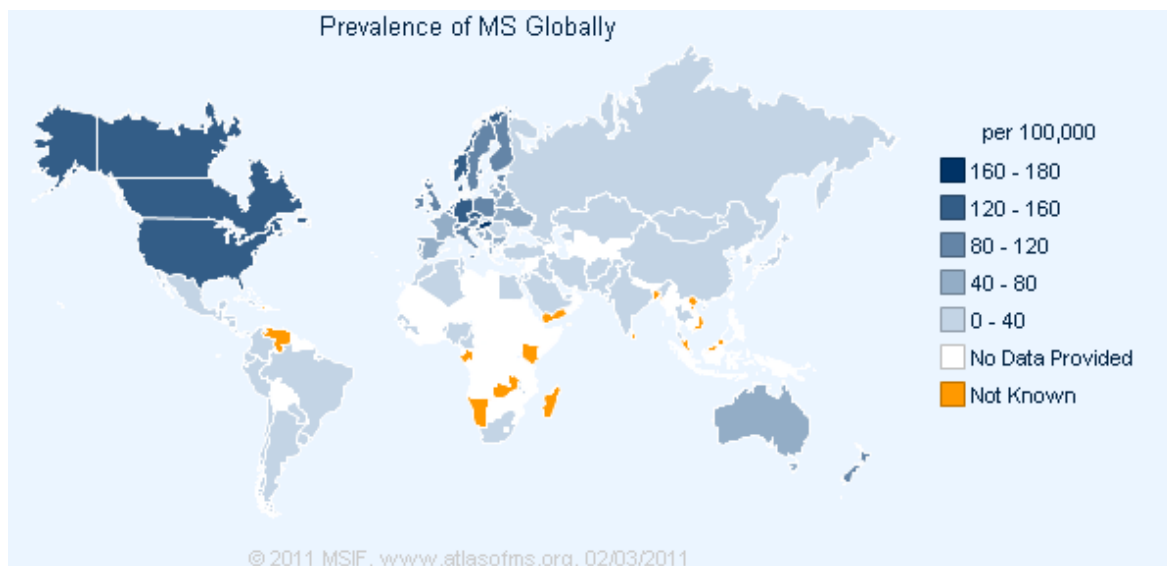
Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een aandoening van het centraal zenuwstelsel met een veelal onvoorspelbaar en wisselend verloop. Het verloop is niet te voorspellen en kan onder andere beïnvloed worden door medicatie, recidieven en remissies.

Risicoprofiel

De aandoening komt vaker voor bij vrouwen dan mannen (3:1) en openbaart zich meestal tussen het 20^{ste} en 40^{ste} levensjaar. MS komt in alle etnische groepen voor, maar het wordt vaker gezien in Noord-Europa en Noord-Amerika (www.nationalmssociety.org).

De oorzaak van MS is tot op heden nog niet bekend. Mogelijk zouden genetische factoren een rol spelen bij de ontwikkeling van MS (Dyment *et al.*, 2012). Ook kan de omgevingstemperatuur van belang zijn. Zo komt MS in veel mindere mate voor in landen met een subtropisch klimaat dan in landen met een zeeklimaat of landklimaat, zoals weergegeven in figuur 2. (www.nationalmssociety.org).



Figuur 2. Prevalentie van MS wereldwijd (www.atlasofms.org)

Incidentie en prevalentie

In Nederland hebben meer dan 16.000 mensen MS en elk jaar komen daar 350 mensen bij (www.nationaalmsfonds.nl).

Diagnose

De diagnose MS wordt gesteld volgens de gouden standaard, de McDonald criteria (Polman *et al.*, 2010). Ook is de ontdekking van de Magnetic Resonance Imaging (MRI) van groot belang geweest voor de vroegtijdige diagnose van MS. (www.msif.org)

Om neurologische invaliditeit bij MS-patiënten vast te leggen wordt er gebruik gemaakt van de Expanded Disability Status Scale (EDSS). De EDSS schaal werkt met scores tussen 0-10, hoe hoger de score, hoe ernstiger de functionele beperkingen zijn bij iemand met MS. Door middel van deze schaal wordt bij iemand met MS op acht verschillende gebieden (functionele systemen) gekeken van het centrale zenuwstelsel. Er wordt gekeken naar gezicht, slikken, geheugen, concentratie, evenwicht, zintuigen, darm- en blaasfunctie (Kurtzke *et al.*, 1983).

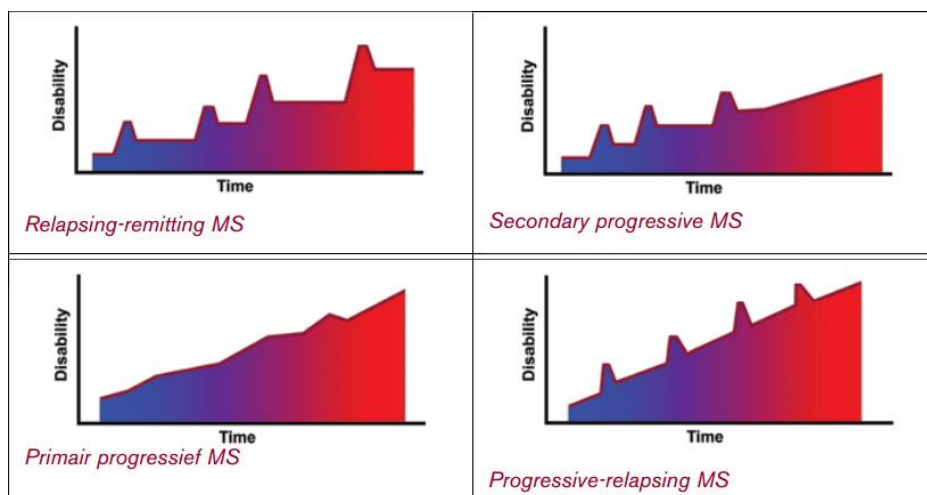
Pathofysiologie

Bij MS valt het immuunsysteem het lichaamseigen myeline aan, wat hierdoor beschadigd raakt. De beschadigde myeline wordt vervangen door hard- en littekenweefsel. De impulsgeleiding raakt hierdoor verstoord of wordt zelfs onderbroken. Dit veroorzaakt de verscheidenheid van symptomen die bij MS kunnen optreden. Zo kan men onder andere last hebben van extreme vermoeidheid, verminderd gezichtsvermogen, diplopie, problemen met het evenwicht, gevoelsstoornissen, problemen met het geheugen en een verminderd concentratievermogen (www.nationalmssociety.org).

Het patroon en het verloop van MS is wisselend en daarom gecategoriseerd in vier verschillende subtypes:

1. Relapsing remitting (RRMS): Deze vorm heeft 85 tot 90% van de mensen met MS. RRMS wordt gekenmerkt door het optreden van recidieven (terugkerende ziekte of ziekteverschijnsel), waarna gedeeltelijk of volledig herstel optreedt. Er vindt gedurende de periodes tussen de recidieven geen progressie plaats van de MS. Deze vorm gaat gemiddeld na twintig jaar over in een ander subtype, de SPMS.
2. Secondary progressive (SPMS): Bij de meeste mensen met RRMS wordt de ziekte uiteindelijk toch progressief. Dit subtype van MS wordt SPMS genoemd.
3. Primary progressive (PPMS): Deze vorm heeft ongeveer 10% van de mensen met MS. Deze vorm is van begin af aan progressief. Er vinden geen duidelijke aanvallen of remissies plaats.
4. Progressive relapsing (PRMS): Deze vorm is van begin af aan progressief en komt sporadisch voor. Ook treden er recidieven op, gevolgd door onvolledig of volledig herstel.

Figuur 3. schetst een beeld over het verloop van de verschillende subtypes van MS. Dit is echter een simulatie en wijkt af van de werkelijkheid.



Figuur 3. Simulatie van het verloop van de verschillende subtypes van MS (www.msif.org)

Behandeling van multiple sclerose

Over de behandeling van MS kan gezegd worden dat er nog geen behandeling bestaat die de ziekte volledig geneest. Dit heeft te maken met de onbekende oorzaak van MS. Wel zijn er behandelingen die de symptomen verlichten en het ziekteverloop mogelijk afremmen. Zoals eerder genoemd zijn de klachten per MS -patiënt verschillend, daarom bestaan er diverse behandelingsmogelijkheden.

- Behandeling van onderhoud bij MS:

Deze omvat medicatie (interferon béta, copaxone en tysabri) die het ziekteverloop vertragen. Deze medicatie richt zich op het immuunsysteem, voornamelijk op het herstel. Ook bestaan er medicaties die zwaarder zijn en in de vorm van chemokuren, dit zijn de volgende middelen: methorexaat en novantone.

- Acute behandeling van MS:

Door middel van ontstekingsremmende middelen wordt een aanval bij iemand met MS vermindert. Dit gebeurt door middel van corticosteroïden. (www.multiplesclerose.nl)

De retinale zenuwvezellaag en multiple sclerose

De retinale zenuwvezellaag (RNFL) heeft een dikte van gemiddeld 100.6 μm (Oberwahrenbrock *et al.*, 2012). De retina is uniek in het centraal zenuwstelsel omdat het wel axonen bevat, maar geen myeline. Het is hierdoor een ideale structuur om de veranderingen van axonen mee vast te leggen (Frohman *et al.*, 2008). Met behulp van een optical coherence tomography (OCT) kan de structuur en de dikte van retinale zenuwvezellaag in beeld gebracht worden.

Een OCT is een non invasieve techniek waarbij de weerkaatsing van infrarood licht wordt gebruikt om een dwarsdoorsnede van het netvlies te maken (Petzold *et al.*, 2010). Er zijn

twee verschillende typen OCT's, namelijk de Time-domain OCT (TD-OCT) en de Spectral-domain OCT (SD-OCT). Bij de TD-OCT wordt er een tweedimensionaal beeld van de retina gemaakt. De SD-OCT is een nieuwere techniek waarbij er met een hogere resolutie een ruimtelijk beeld wordt gevormd van de retina.

MS tast de myelineschede aan wat zorgt voor degeneratie van zenuwcellen en dit is mogelijk ook in de retinale zenuwvezellaag zichtbaar. Verschillende studies toonden al een verdunning van de retinale zenuwvezellaag (RNFL) aan bij MS-patiënten. Petzold (2010) bevestigde een RNFL verdunning van 7.08 μm bij MS patiënten zonder neuritis optica in het verleden.

In deze literatuurstudie wordt er gekeken of er een verschil is tussen de dikte van de zenuwvezellaag bij personen met MS ten opzichte van personen zonder MS.

De onderzoeksvraag luidt als volgt:

'Heeft multiple sclerose invloed op de dikte van de retinale zenuwvezellaag?'

In diverse studies wordt er gekeken of er een correlatie aanwezig is tussen de verschillende subtypes van MS en de dikte van de retinale zenuwvezellaag. Om hier antwoord op te kunnen geven is de volgende deelvraag geformuleerd:

'Is er verschil in retinale zenuwvezellaagdikte aanwezig, wanneer de verschillende subtypes van multiple sclerose met elkaar vergeleken worden?'

Materiaal en methode

Via de vakspecifieke databank Pubmed en de wetenschappelijke zoekmachine Google Scholar zijn de literatuuronderzoeken gezocht. De verschillende zoektermen die gebruikt zijn tijdens het zoeken omvatten: (subtypes van) multiple sclerose, optical coherence tomography, axonal loss, retinal damage en retinal nerve fiber layer thickness. In bijlage 1 is de volledige zoekstrategie te vinden met het bijbehorende zoekwoorden en aantal hits. Om het onderzoeksgebied af te bakenen, zijn er inclusie- en exclusiecriteria opgesteld, waaraan de artikelen moesten voldoen. Deze staan vermeld in tabel 1.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Artikelen niet ouder dan 5 jaar.	Artikelen ouder dan 5 jaar.
Nederlands of Engels	Optische neuritis
Omschrijving (subtype) multiple sclerose	Oculaire ziekten: glaucoom, retinopathieën.
Controle groep aanwezig van mensen zonder multiple sclerose	
Zenuwvezellaagdikte gemeten met een OCT	
Multiple sclerose vast gesteld volgens het McDonald criteria.	

Tabel 1. In- exclusiecriteria

Resultaten

Naar aanleiding van de in- en exclusiecriteria zijn de volgende zeven onderzoeksartikelen gevonden, die bruikbaar zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag: Albert P. et al, 2012; Bock M. et al, 2010; Fjeldstad C. et al. 2011; Gelfand J.M. et al, 2012; Henderson A.P.D. et al, 2008; Oberwahrenbrock T. et al, 2012 en Pueyo V. et al, 2008.

In alle onderzoeksartikelen wordt de dikte van de zenuwvezellaag van personen met verschillende subtypes MS vergeleken met die van personen zonder MS: de controlegroep. De subgroep PRMS is geëxcludeerd in deze studie wegens gebrek aan voldoende studiemateriaal. In alle artikelen wordt de dikte van de zenuwvezellaag gemeten met behulp van een OCT.

In tabel 2. staat per artikel de gemiddelde leeftijd beschreven en het aantal personen per subtype. Daarnaast is ook het type OCT benoemd, die gebruikt is gedurende het onderzoek.

Hier worden de resultaten van de OCT-scans benoemd. In alle onderzoeken zijn de OCT-scans gemaakt door één onderzoeker op één vast meetmoment. Niet alleen de gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag werd gemeten, maar ook werd in een aantal onderzoeken de dikte per kwadrant gemeten. Ook worden de resultaten van de verschillende subgroepen van MS met elkaar vergeleken. In tabel 2 zijn beknopt een aantal gegevens van de artikelen genoteerd, waaronder het type OCT wat per onderzoek gebruikt is.

Auteurs	Onderzoeks- groep (aantal personen)	Controle- groep (aantal personen)	Gemiddelde leeftijd (SD)	Type OCT
Albrecht P. et al. 2012	95 MS 42: RRMS 41: SPMS 12: PPMS	91 personen zonder MS	CG: 47,4 RRMS: 37,1 SPMS: 48,9 PPMS: 50,3	Spectralis OCT (Heidelberg) Spectral- domain OCT
Bock M. et al. 2010	95 MS 95: RRMS	203 personen zonder MS	CG: 37 (11,9) MS: 40 (9,1)	Stratus OCT model 3000 (Zeiss) Time- domain OCT
Fjeldstad C. et al. 2011	30 MS 30: RRMS	16 personen zonder MS	CG: 33 (3) MS: 42(2)	Cirrus OCT model 4000 (Zeiss) Spectral- domain OCT
Gelfand, J.M. et al. 2012	496 MS 403: RRMS 60: SPMS 33: PPMS	53 personen zonder MS	CG: 34,6 (11,1) RRMS: 42,3 (11,1) SPMS: 51,4 (10,7) PPMS: 52 (11,8)	Spectralis OCT (Heidelberg) Spectral- domain OCT

Henderson A.P.D et al. 2008	50 MS 23: PPMS 27: SPMS	20 personen zonder MS	CG: 46 (14) PPMS: 52 (12) SPMS: 50 (9)	Stratus OCT model 3000 (Zeiss) Time-domain OCT
Oberwahrenbrock, T. et al. 2012	571 MS 405: RRMS 89: SPMS 77: PPMS	183 personen zonder MS	CG: 34,47 (10,25) RRMS: 39,1 (9,5) SPMS: 48,23 (6,11) PPMS: 46,9 (7,1)	Spectralis OCT (Heidelberg) Spectral- domain OCT
Pueyo, V. et al. 2008	50 MS 50: RRMS	25 personen zonder MS	CG: 40,25 (13,49) RRMS: 41,36 (10,53)	Stratus OCT model 3000 (Zeiss) Time-domain OCT

Tabel 2. Overzicht gebruikte artikelen; aantal personen en type OCT

CG=controlegroep, SD=standaard deviatie

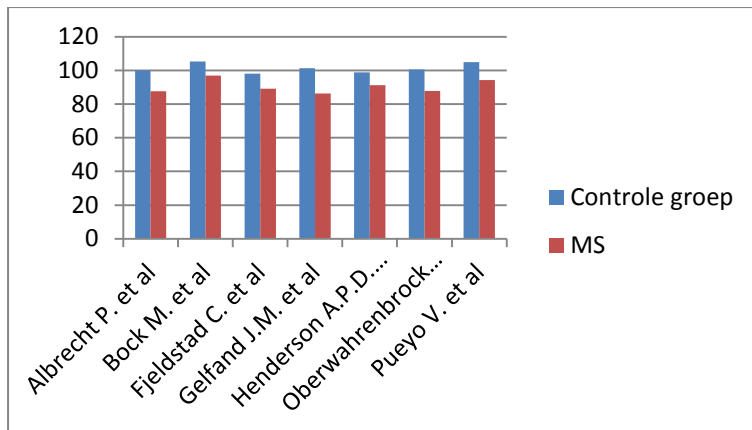
Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag bij personen met multiple sclerose

In grafiek 1. en tabel 3. zijn de resultaten weergegeven van de gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag bij personen met MS en de bijbehorende controlegroep gemeten door middel van een OCT. In een aantal studies bestaat de controlegroep uit een leeftijd en geslacht gematchte groep mensen zonder MS (Albrecht *et al.*, 2012; Henderson *et al.*, 2008; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012; Pueyo *et al.*, 2008). Uit de resultaten blijkt dat de zenuwvezellaag bij personen met MS gemiddeld 90,45 µm bedraagt en bij personen zonder MS 101,26 µm bedraagt (Albrecht *et al.*, 2012; Bock *et al.*, 2010; Fjeldstad *et al.*, 2011; Gelfand *et al.*, 2012; Henderson *et al.*, 2008; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012; Pueyo *et al.*, 2008).

Auteurs, artikelen	RNFL controle groep (µm)	RNFL MS (µm)	Significantie
Albrecht P. et al	99,96	87,59	p<0,05
Bock M. et al	105,2	97,0	p<0,0001
Fjeldstad C. et al	98,0	89,1	p<0,05
Gelfand J.M. et al	101,3	86,3	p<0,001
Henderson A.P.D. et al	98,8	91,15	p<0,05
Oberwahrenbrock T. et al	100,6	87,84	p<0,001
Pueyo V. et al	104,97	94,2	p<0,002

Tabel 3. Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag (µm) van personen met MS in vergelijking met de controle groep en bijbehorende significantie.

RNFL: retinal nerve fiber layer



Grafiek 1. Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag van personen met MS in vergelijking met de controle groep (µm)

Dikte van de retinale zenuwvezellaag bekeken per kwadrant

In vijf onderzoeksartikelen zijn ook de kwadranten met elkaar vergeleken. In tabel 4. is de gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag per kwadrant genoteerd. De dikte van de retinale zenuwvezellaag in het temporale kwadrant is bij personen met MS met 19,58% afgenomen ten opzichte van de controlegroep. Dit is bij alle studies het geval (Bock *et al.*, 2010; Fjeldstad *et al.*, 2011; Gelfand *et al.*, 2012; Henderson *et al.*, 2008; Pueyo *et al.*, 2008). Verder is ook een afname te vinden in de andere kwadranten, maar deze afname is niet in elk onderzoek significant.

In de studie van Fjeldstad (2011) is de dikte van de retinale zenuwvezellaag in alle kwadranten gemeten. De gegevens zijn in een grafiek weergegeven. Echter zijn alleen van het temporale en inferie kwadrant de exacte meetgegevens bekend, omdat deze significant verschilden van de controlegroep. De gegevens die bij het superieure en nasale kwadrant horen, zijn alleen af te leiden uit de grafiek en daarom niet exact bekend.

Auteurs artikelen	RNFL controle groep	RNFL RRMS		RNFL PPMS		RNFL SPMS	
Bock M. et al	T:75,6	T:67,7	$p<0,0001$				
	N:84,7	N:77,3	$p<0,0001$				
	S:128	S:117,9	$p<0,0001$				
	I:130,7	I:123,4	$p<0,0007$				
Fjeldstad C. et al	T:67,8	T:56,6	$p<0,05$				
	I:132,1	I:117,9	$p<0,05$				
Gelfand J.M. et al	T:74,5	T:63	$p<0,001$	T:53,5	$p<0,001$	T: 57,1	$p<0,001$
	N:76,7	N:73	$p<0,001$	N: 63,7	$p<0,05$	N: 70,1	$p>0,05$
Henderson A.P.D. et al	T:76,5			T:63,7	$p 0,008$	T:53,6	$p<0,001$
	N:77,5			N: 77,7	$p 0,927$	N: 76,8	$p 0,948$
	S:121			S: 115	$p 0,297$	S: 110,5	$p 0,045$
	I:119,5			I: 121,2	$p 0,672$	I: 111,5	$p 0,146$
Pueyo V. et al	T:71,79	T:60,29	$p 0,003$				
	N:80,79	N:74,18	$p 0,231$				
	S:129,63	S:120,18	$p 0,166$				
	I:137,63	I:122,52	$p 0,003$				

Tabel 5. Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag (μm) met bijbehorende significantie bekeken per kwadrant (T: temporaal, N: nasaal, S: superior, I: inferior)
RNFL: retinal nerve fiber layer

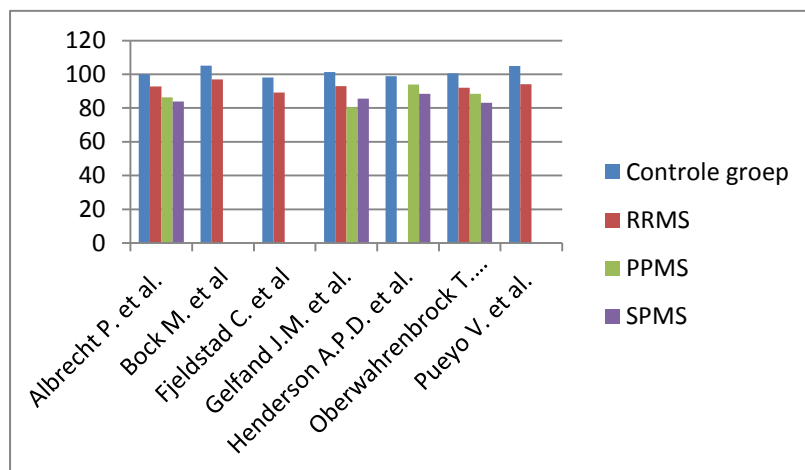
Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag per subtype multiple sclerose (RRMS, PPMS en SPMS)

In een aantal studies zijn er verschillende subtypes van MS aanwezig. De resultaten zijn los van elkaar besproken. Als er gekeken wordt naar de verschillende subtypes (RRMS, PPMS en SPMS) van MS en de bijbehorende afname van axonen, dan is er een verschil te zien tussen de verschillende subtypes MS en de afname van axonen. Zo blijkt uit de onderzoeken van Albrecht (2012) en Oberwahrenbrock (2012) dat de grootste afnamen van axonen gezien wordt bij SPMS gevolgd door PPMS en RRMS. Ook kwam uit het onderzoek van Henderson (2008) dat de afname meer verminderd is bij de SPMS dan de PPMS. Echter komt dit niet uit de resultaten van het onderzoek van Gelfand (2012). Hierbij is de afname van de retinale zenuwvezellaag juist groter bij de PPMS-groep. In grafiek 2. en tabel 4. zijn de resultaten hiervan weergegeven.

Auteurs, artikelen	RNFL controle groep	RNFL RRMS		RNFL PPMS		RNFL SPMS	
Albrecht P. et al	99,96 n=91	92,79 n=42	$p<0,05$	86,32 n=12	$p<0,05$	83,66 n=41	$p<0,05$
Bock M et al	105,2 n=203	97,0 n=95	$p<0,0001$				
Fjeldstad C. et al	98 n=16	89,1 n=30	$p<0,05$				
Gelfand J.M. et al	101,3 n=53	92,9 n=403	$p<0,001$	80,5 n=33	$p<0,001$	85,5 n=60	$p<0,001$
Henderson A.P.D. et al	98,8 n=20			93,9 n=23	$p<0,032$	88,4 n=27	$p<0,007$
Oberwahrenbrock T. et al	100,6 n=183	92,03 n=405	$p<0,001$	88,35 n=77	$p<0,001$	83,14 n=89	$p<0,001$
Pueyo V. et al	104,97 n=25	94,2 n=50	$p 0.002$				

Tabel 4. Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag (μm) met bijbehorende significantie en aantal personen (n).

RNFL: retinal nerve fiber layer



Grafiek 2. Gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag (μm)

Discussie

Informatie patiëntgegevens

Bij de meeste onderzoeken is er geen sprake van een significant verschil in leeftijd. Dit komt doordat in een aantal onderzoeken gebruik gemaakt is van een leeftijd- en geslacht-gematchte groep (Albrecht *et al.*, 2012; Henderson *et al.*, 2008; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012; Pueyo *et al.*, 2008). In de onderzoeken van Bock (2010), Fjeldstad (2010) en Gelfand (2012) is er wel een significant leeftijdsverschil gevonden tussen de verschillende MS subgroepen en de controlegroep. In alle hierboven genoemde onderzoeken zijn de controlegroepen significant jonger dan de onderzoeksgroepen. De resultaten zijn ondanks dit significante verschil in leeftijd gewoon met elkaar vergeleken. Volgens Alamouti (2003), wordt de retinale zenuwvezellaag dunner naarmate men ouder wordt. Dit is een normale leeftijds-gerelateerde verandering. De gemiddelde afname van dikte die gevonden is in dit onderzoek bedraagt 0,44µm per jaar. Met dit gegeven moet in de toekomst rekening gehouden worden. Het zou het nauwkeurigste zijn als er in alle vervolgstudies gebruik gemaakt wordt van een leeftijd- en geslacht- gematchte groep.

Wanneer er gekeken wordt naar de gemiddelde leeftijd in de verschillende MS subgroepen, dan blijkt hieruit dat de jongste personen tot de minst progressieve groep behoren, de subgroep RRMS. Dit is te verklaren doordat de meest voorkomende vorm van multiple sclerose, de RRMS, pas in een later stadium van de ziekte progressief wordt. De RRMS gaat dan over in een andere subgroep, namelijk de SPMS. In het tijdschrift MS in focus staat het als volgt omschreven: *‘Gemiddeld duurt het ongeveer twintig jaar voordat RRMS overgaat in SPMS. Bij sommige patiënten treedt de progressieve fase veel sneller in, terwijl deze bij anderen geheel kan uitblijven.’* (p. 14)

Ook is er in de onderzoeken gekeken naar het geslacht. Bij de meeste onderzoeken is er geen sprake van een significant verschil (Albrecht *et al.*, 2012; Bock *et al.*, 2010; Henderson *et al.*, 2008; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012; Pueyo *et al.*, 2008). In het onderzoek van Gelfand (2012), is er alleen een significant verschil gevonden bij de RRMS-groep. Deze groep bestaat uit significant meer vrouwen dan de controle groep. Dit is te verklaren doordat MS vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen (3:1) (www.nationalmssociety.org).

Wanneer in de studies gekeken wordt naar de medicamenteuze behandeling van MS zijn daar in twee onderzoeken gegevens over bekend. In de studie van Bock (2010) wordt bij de inclusiecriteria gekeken of MS-patiënten voorafgaand aan de studie voor ten minste zes maanden een stabiele immunomodulerende therapie hebben ondergaan. Deze therapie omvat een medicamenteuze behandeling met één van de volgende middelen: interferon-A,

beta- of glatirameer-acetaat. Onbekend is of de therapie gedurende het onderzoek voortgezet is.

In de studie van Oberwahrenbrock (2012) worden patiënten geëxcludeerd, wanneer ze korter dan zes maanden voorafgaand aan het onderzoek steroïden gebruikt hebben. In de andere studies wordt niet gekeken of MS-patiënten voorafgaand of gedurende het onderzoek een medicamenteuze behandeling ondergaan. Het is dan ook onduidelijk of dit mogelijk invloed heeft op de dikte van de retinale zenuwvezellaag.

In de studie van García-Martín (2010) is bij mensen met multiple sclerose het effect van een medicamenteuze behandeling op de dikte van de retinale zenuwvezellaag onderzocht.

Hieruit blijkt dat er geen significant verschil aanwezig is tussen de behandelende en onbehandelde patiëntengroep. Wel wordt er een verschil in dikte van de retinale zenuwvezellaag gevonden. Zo is de zenuwvezellaag van behandelde MS-patiënten gemiddeld dikker dan de zenuwvezellaag van onbehandelde MS-patiënten. Hierbij wordt er wel een kanttekening geplaatst. De MS-patiënten die behandeld worden, hebben over het algemeen meer aanvallen in een korter tijdsbestek dan de MS-patiënten die niet behandeld zijn, de resultaten zijn hierdoor niet goed vergelijkbaar met elkaar. (Garcia-Martin *et al.*, 2010) Meer onderzoek is noodzakelijk om hieruit een conclusie te kunnen trekken.

In sommige studies zijn personen met neurologische aandoeningen geëxcludeerd van het onderzoek (Albrecht *et al.*, 2012; Fjellstad *et al.*, 2011; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012). In het onderzoek van Bock (2010), Henderson (2008) en Pueyo (2008) is dit alleen gedaan bij de mensen in de controlegroep. Bij de mensen met MS is verder niet onderzocht of er nog andere neurologische aandoeningen aanwezig waren. In de studie van Gelfand (2012) is dit bij zowel de controle groep als de onderzoeksgroep niet onderzocht.

Er bestaan veel verschillende soorten neurologische aandoeningen, dit zijn onder andere de ziekte van Alzheimer's en glaucoom. Uit het onderzoek van Berisha (2007) blijkt dat de dikte van de retinale zenuwvezellaag significant verminderd is bij mensen met de ziekte van Alzheimer. Als er gekeken wordt naar de kwadranten, dan is er alleen in het superieure kwadrant van de zenuwvezellaag een significant verschil in dikte gevonden ($p < 0,05$).

Net als bij dementie heeft glaucoom ook invloed op de dikte van de retinale zenuwvezellaag. Uit het onderzoek van Bock (2010) blijkt dat de gemiddelde retinale zenuwvezellaagdikte in alle kwadranten significant vermindert is ($p < 0,0001$). Opvallend hierbij is dat de grootste afname gezien wordt in het superieure kwadrant ($p < 0,0001$). In het vervolg moet ook met andere neurologische aandoeningen rekening gehouden worden, omdat dit mogelijk de dikte van de zenuwvezellaag al beïnvloed.

Volgens Oberwahrenbrock (2012) is er een associatie tussen de gemiddelde dikte van de retinale zenuwvezellaag en de ziekteduur. Bij de mensen met RRMS en SPMS is er een gemiddelde significante afname van de zenuwvezellaag van 0,4795 μm per jaar. In het onderzoek van Pueyo (2008) is er een significante afname gevonden van de temporale zenuwvezellaag in correlatie met de duur van de ziekte. Deze bevindingen worden echter niet door Gelfand (2012) en Henderson (2008) ondersteund, zij hebben geen correlatie gevonden tussen de ziekteduur en de dikte van de zenuwvezellaag. Het is nog onduidelijk of de ziekteduur mogelijk van invloed is op de dikte van de retinale zenuwvezellaag. Hier moet nog verder onderzoek naar gedaan worden.

Dikte van de retinale zenuwvezellaag.

De gemiddelde dikte van retinale zenuwvezellaag is significant dunner bij patiënten met MS (Albrecht *et al.*, 2012; Bock *et al.*, 2010; Fjeldstad *et al.*, 2011; Gelfand *et al.*, 2012; Henderson *et al.*, 2008; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012; Pueyo *et al.*, 2008).

Een aantal onderzoeken (Gelfand *et al.*, 2012; Oberwahrenbrock *et al.*, 2012) hebben ook een correlatie gevonden tussen de subgroepen van MS. Volgens Gelfand (2012) en Oberwahrenbrock (2012) is de afname van de zenuwvezellaag significant groter bij de progressieve vormen van MS, deze omvat SPMS en PPMS. Er wordt geen significant verschil gevonden tussen de gemiddelde afname van retinale zenuwvezellaag bij de progressieve vormen van MS. Echter, blijkt uit het onderzoek van Henderson (2008), dat er wel een significant verschil gevonden is, wanneer er alleen gekeken wordt naar de afname van de retinale zenuwvezellaag in het temporale kwadrant. Die afname is bij de personen met SPMS significant groter dan bij personen met PPMS. Er wordt hier wel een kanttekening bij geplaatst. In de verschillende studies staat niet duidelijk omschreven wat de richtlijnen zijn geweest waarna de verschillende subgroepen van MS zijn ingedeeld. Hier moet bij een volgende studie goed op gelet worden.

Bij de resultaten van een aantal onderzoeken zijn naast de gemiddelde waarden van de retinale zenuwvezellaagdikte, ook de waarden beschreven van de verschillende kwadranten. Zie tabel 4. voor de resultaten. Uit elk onderzoek blijkt dat de dikte van de retinale zenuwvezellaag in het temporale kwadrant significant vermindert is ten opzichte van de controlegroep. De precieze oorzaak hiervan is onbekend. De temporale zenuwvezellaag bevat voornamelijk parvocellulaire axonen. De kleine parvocellulaire cellen zijn voornamelijk bij de macula aanwezig en zorgen voor het zien van details. De grote magnocellulaire cellen zitten voornamelijk in de periferie en detecteren bewegingen. Bij een autopsie van de nucleus geniculatus lateralis van een persoon met een vergevorderd stadium van MS is een verlies van parvocellulaire axonen te zien. De magnocellulaire cellen blijven beter behouden (Evangelou *et al.*, 2001). Volgens Gelfand (2012), wordt het verlies van temporale

zenuwvezels mogelijk veroorzaakt doordat de kleinere, parvocellulaire axonen minder efficiënt remyeliniseren en/of kwetsbaarder zijn dan de grotere, magnocellulaire axonen. Dit zijn enkel suggesties. Meer onderzoek is noodzakelijk om hierover een conclusie te kunnen trekken.

Om de dikte van de zenuwvezellaag in kaart te brengen is er gebruik gemaakt van een optical coherence tomography (OCT). Echter, zijn er in de verschillende onderzoeken twee verschillende soorten OCT's gebruikt, namelijk de time-domain OCT (Stratus 3000, Zeiss) en de spectral-domain OCT (Spectralis, Heidelberg; Cirrus 4000, Zeiss). Deze twee verschillende soorten OCT's maken gebruik van verschillende beeldvormende technieken en kunnen daarom niet goed met elkaar vergeleken worden. Bij de TD-OCT wordt er een tweedimensionaal beeld van de retina gemaakt. De SD-OCT is een nieuwere techniek waarbij er met een hogere resolutie een ruimtelijk beeld wordt gevormd van de retina. Uit een onderzoek van Lange (2012) blijkt dat er een statisch significant verschil aanwezig is tussen de TD-OCT en de SD-OCT van gemiddeld 2 μm . Dit betekent dat de TD-OCT de retinale zenuwvezellaag gemiddeld 2 μm dikker meet dan de SD-OCT.

In de onderzoeken van Albrecht (2012), Gelfand (2012) en Oberwahrenbrock (2012) is gebruik gemaakt van de Spectralis OCT. In het onderzoek van Fjeldstad, (2011) is de Cirrus 4000 OCT gebruikt en in de onderzoeken van Bock (2010); Henderson (2008) en Pueyo (2008) is een Stratus 3000 OCT gebruikt. Ondanks dat er meetverschil aanwezig is tussen de verschillende type OCT's, heeft dit geen gevolgen gehad voor de resultaten. Dit heeft te maken met het feit dat er in ieder onderzoek gebruik is gemaakt van één en dezelfde OCT.

De geselecteerde artikelen voor deze literatuurstudie voldoen aan de vooraf opgestelde in- en exclusie criteria. Hierdoor zijn er mogelijk artikelen geëxcludeerd, die wel bruikbaar waren voor deze literatuurstudie. Als er gekeken wordt naar de neurologische aandoeningen en de invloed op de retina, is er bij het opstellen van de in- en exclusiecriteria alleen rekening gehouden met de neurologische aandoeningen in het oog. Na deze literatuurstudie blijkt dat ook andere neurologische aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer's, een vorm van dementie, ook invloed hebben op de retinale zenuwvezellaag.

Conclusie

In deze literatuurstudie is er bij mensen met MS een significante afname in dikte van de retinale zenuwvezellaag gevonden. De mate van afname is deels afhankelijk van het subtype van MS. Zo komt uit deze literatuurstudie naar voren dat de progressieve vormen, SPMS en PPMS, een grotere afname van de dikte van de retinale zenuwvezellaag veroorzaken dan de niet progressieve vorm RRMS. Ook is opmerkelijk dat de afname van de retinale zenuwvezellaag het grootst is in het temporale kwadrant.

Aanbevelingen

Om een betrouwbaarder inzicht te krijgen over MS en de gevolgen voor de retinale zenuwvezellaag zijn verdere onderzoeken noodzakelijk. Bij een vervolgstudie is het belangrijk dat de juiste in- en exclusiecriteria worden opgesteld, zo is het onder andere raadzaam om andere neurologische aandoeningen te excluseren van het onderzoek. Mogelijk hebben bovengenoemde aandoeningen en medicijngebruik invloed op de dikte van de retinale zenuwvezellaag en kunnen hierdoor de uitkomsten van het onderzoek beïnvloeden.

Literatuurlijst

Alamouti, B., & Funk, J. (2003). Retinal thickness decreases with age: an OCT study.

British Journal of Ophthalmology, 87, 899-901.

Albrecht, P., Ringelstein, M., Müller, A. K., Keser, N., Dietlien, T., Lappas, A., . . . Methner, A. (2012). Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Multiple sclerosis journal*, 18(10), 1422-1429.

Berisha, F., Feke, G.T., Trempe, C.L., McMeel, J.W. & Schepens, C.L. (2007) Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(5), 2285-2289.

Bock, M., Brandt, A. U., Dörr, J., Kraft, H., Weinges-Evers, N., Gaede, G., . . . Paul, F. (2010). Patterns of retinal nerve fiber layers loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clinical neurology and neurosurgery* 112, 647-652.

Dyment, D. A., Cader, M. Z., Chao, M. J., Lincoln, M. R., Morrison, K.M., Disanto, G., . . . Ramagopalan, S.V. (2012). Exome sequencing identifies a novel multiple sclerosis susceptibility variant in the TYK2 gene. *Neurology*, 79, 406-411.

Fjeldstad, C., Bembien, M., & Pardo, G. (2011). Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18, 1469-1472.

Frohman, E. M., Fujimoto, J. G., Frohman, T. C., Calabresi, P. A., Cutter, G., & Balcer, L. J. (2008). Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nature clinical practice neurology*, 4(12), 664-675.

García-Martín, E., Pueyo, V., Fernández, J., Martín, J., Ara, J. R., Almarcegui, C., & Dolz, I. (2010). Effect of treatment in loss of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis patients. *Española de Oftalmología*, 85(6), 209-214.

Gelfand, J. M., Goodin, D. S., Boscardin, W. J., Nolan, R., Cuneo, A., & Green, A. J. (2012). Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *Plos one*, 7(5), 1-7.

Henderson, A. P. D., Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Altmann, D. R., Garway-Heath, D. F., Plant, G. T., & Miller, D. H. (2008). An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*, 131, 277-287.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (11), 1444-1452.

Lange, A. P., Sadjadi, R., Saeedi, J., Lindley, J., Costello, F., & Traboulsee, A. L. (2012). Time-domain and spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer in ms patients and healthy controls. *Journal of ophthalmology*, 2012, 1-7.

Oberwahrenbrock, T., Schippling, S., Ringelstein, M., Kaufhold, F., Zimmermann, H., Keser, N., . . . Brandt, A. U. (2012). Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Multiple sclerosis internation*, 12, 1-10.

Petzold, A., Boer, J. F., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A., . . . Polman, C. (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*, 9, 921-932.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., . . . Wilinsky, J. S. (2010). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *American neurological association*, 69, 292-302.

Pueyo, V., Martin, J., Fernandez, J., Almarcegui, C., Ara, J., Egea, C., . . . Honrubia, F. (2008). Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 14, 609-614.

Internetbronnen

National multiple sclerosis society (2013) *Achtergrondinformatie: risicoprofiel*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/who-gets-ms/index.aspx> [Geopend op 10 september 2013]

Nationaal ms fonds (2011) *Achtergrondinformatie: prevalentie*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.nationaalsfonds.nl/over-ms> [Geopend op 10 september 2013]

Multiple sclerose (2012-2013) *Achtergrondinformatie: behandeling ms*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.multiplesclerose.nl/multiplesclerose/behandeling.asp> [Geopend op 7 oktober 2013]

Afbeeldingen

Figuur 1. Gezondheid (2013) *Alles over multiple sclerose*. [online]. Beschikbaar op: http://www.gezondheid.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=1971 [Geopend op 10 september 2013]

Figuur 2. Multiple sclerosis international federation (2013) *Prevalentie multiple sclerose wereldwijd*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.atlasofms.org/> [Geopend op 7 oktober 2013]

Figuur 3. Multiple sclerose in focus (2013) *Ziektebeloop bij ms*. [online]. Beschikbaar op: <http://msresearch.nl/sites/msresearch.nl/files/MS%20in%20Focus%2014%20Ziektebeloop%20bij%20MS.pdf> [Geopend op 7 oktober 2013]

Auteursrechten

“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”.

Bijlage 1

Zoekstrategie

Databank	Zoekterm	Aantal hits	Aantal gebruikte artikelen
Pubmed	subtypes multiple sclerosis <i>and</i> retinal nerve fiber layer <i>and</i> oct	5	Oberwahrenbrock et al, 2012 Albrecht et al, 2012
	Via referenties Oberwahrenbrock		Henderson et al, 2008
	Via referenties Oberwahrenbrock		Kurtzke, 1983
Pubmed	Axonal loss <i>and</i> multiple sclerosis <i>and</i> retinal nerve fiber layer	43	Gelfand et al, 2012 Bock et al, 2010 Pueyo et al, 2008
	Via referenties Bock		Polman et al, 2010
Pubmed	axonal degeneration <i>and</i> multiple sclerosis <i>and</i> oct	25	Frohman et al, 2008
Pubmed	Time domain optical coherence tomography <i>and</i> spectral domain optical coherence tomography <i>and</i> retinal nerve fiber layer thickness in ms patients	10	Petzold et al, 2010 Fjeldstad et al, 2011
Pubmed	optical coherence tomography <i>and</i> Alzheimer disease	14	Berisha et al, 2007
Pubmed	decrease nerve fiber layer <i>and</i> influence age	2	Alamouti et al, 2003
Pubmed	Multiple sclerosis genetics <i>and</i> familial risk	69	Dyment et al, 2012
Pubmed	td-oct <i>and</i> sd-oct <i>and</i> retinal nerve fiber layer <i>and</i> ms patients	2	Lange et al, 2012
Pubmed	nerve fiber layer thickness <i>and</i> multiple sclerosis <i>and</i> avonex	1	García-Martín et al, 2010