

OCT Bevindingen bij personen met Relapsing Remitting Multiple Sclerose

Optometrie
Uitvoeren van Onderzoek

08-06-2015

A.F. Kat

1625469

amber.kat@student.hu.nl

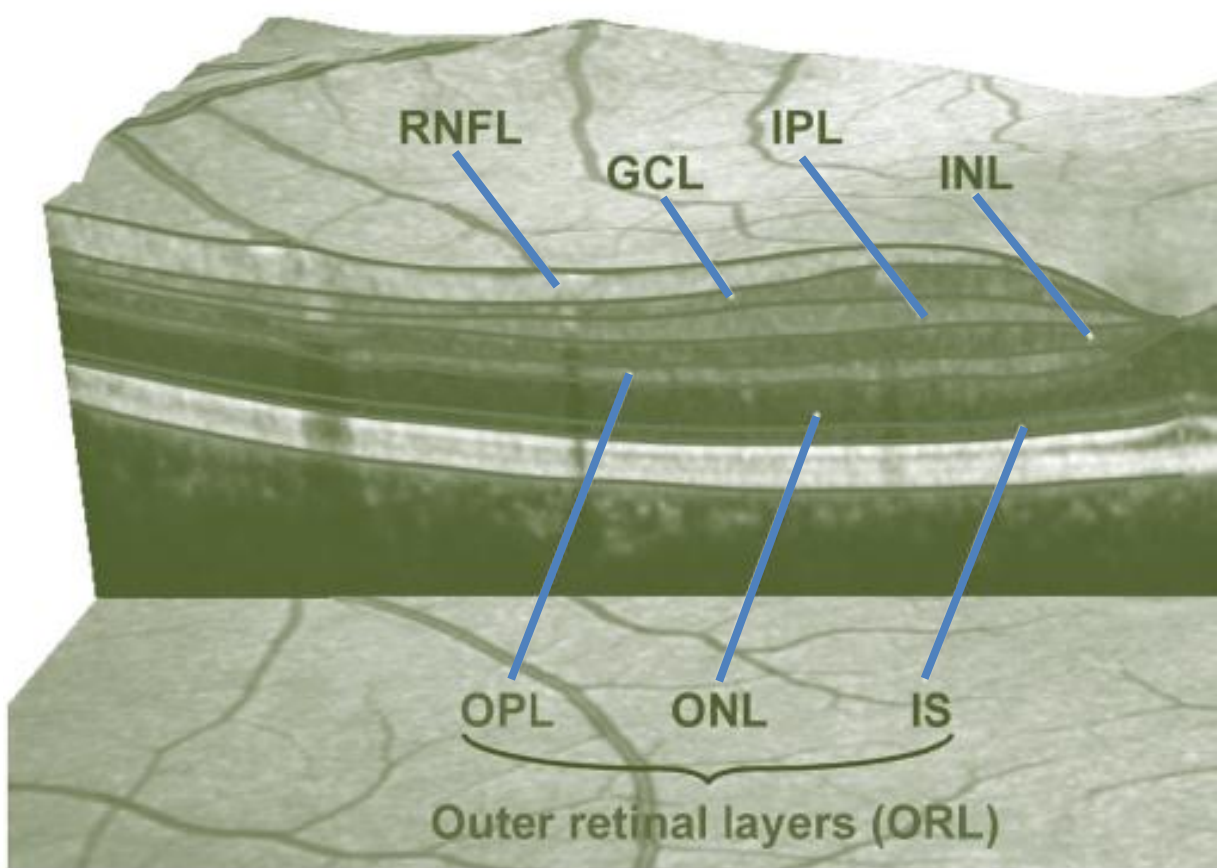
I.J.D. de Zwart

1619219

ilvy.dezwart@student.hu.nl



(Schneider et al., 2013)



Samenvatting

Achtergrond: Multiple Sclerose (MS) is een chronische demyelinisatie ziekte van het centrale zenuwstelsel. Er zijn verschillende neurologische symptomen bij MS patiënten, onder andere verminderde tot geen tastzin en visuele klachten. Circa vijftig procent van de MS patiënten heeft visuele klachten. MS beschadigt de myeline, wat mogelijk gezien kan worden in de dikte van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag.

Doelstelling: In dit literatuuronderzoek wordt de invloed van Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS) op de dikte van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag onderzocht.

Materiaal en Methode: Voor dit literatuuronderzoek zijn er alleen recente Engelse artikelen (≥ 2010) uit twee verschillende literatuur databanken (Pubmed en ScienceDirect) gebruikt. De minimumleeftijd van de personen is achttien jaar en zijn allen volgens de McDonald criteria gediagnosticeerd voor RRMS. De zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag zijn gemeten in μm met de 'optical coherence tomography'.

Resultaten: Uit de zes geselecteerde artikelen blijkt dat de groep met RRMS een dunner zenuwvezellaag, ganglioncellaag en binnenste plexiforme laag heeft dan de groep zonder RRMS. Bij vier onderzoeken was de afname significant, bij één onderzoek was er sprake van een afname maar was niet in alle gevallen significant. In één onderzoek kon de significantie niet worden vastgesteld vanwege het ontbreken van een referentiegroep zonder RRMS.

Conclusie: Bij personen met RRMS zijn de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag dunner in vergelijking met personen zonder MS.

Kernwoorden: Relapsing Remitting Multiple Sclerose, zenuwvezellaag, ganglioncellaag, binnenste plexiforme laag, optical coherence tomography.

Abstract

Background: Multiple Sclerose (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system. MS patients show a wide variety of neurological symptoms such as sensory loss and visual disturbances. Approximately fifty percent of the MS patients have visual disorders. MS damages the myelin, which may become visible through the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL) and the inner plexiform layer (IPL).

Objective: In this study the influence of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) on the thickness of the RNFL, GCL and IPL was assessed.

Methods: In this study only recently published articles (≥ 2010) in English language are used which were retrieved from two different literature databases (Pubmed and ScienceDirect). The minimum age of the subjects was eighteen years and the patients had to be diagnosed for RRMS using the McDonald criteria. The RNFL, GCL and the IPL were measured in μm using the optical coherence tomography.

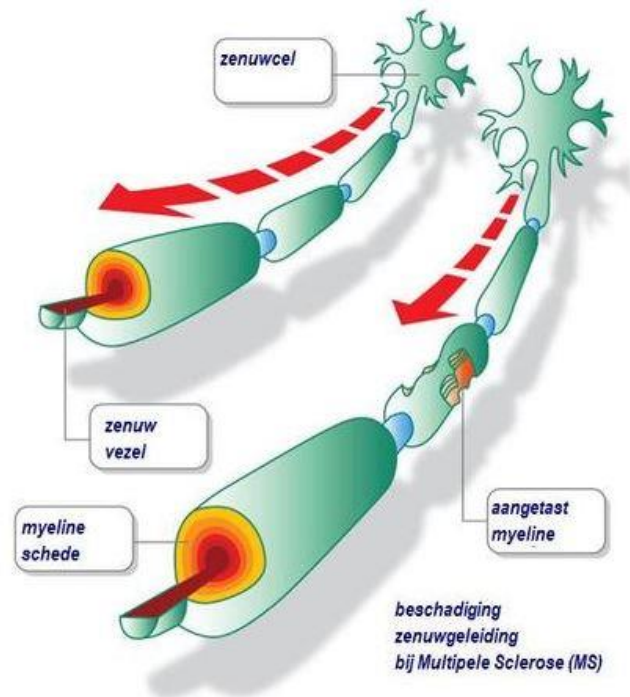
Results: In all articles could be concluded that the group with RRMS has a thinner RNFL, GCL and IPL compared to people without RRMS. In four articles the results were significant, in one article the result was not significant and in one article the significance could not be determined due to the absence of a reference group without RRMS.

Conclusion: Subjects with RRMS have a thinner RNFL, GCL and IPL compared to individuals without MS.

Keywords: Relapsing Remitting Multiple Sclerose, nerve fiber layer, ganglion cell layer, inner plexiform layer, optical coherence tomography.

Inleiding

Multiple Sclerose, afgekort als MS, is een chronische, progressieve aandoening van het centrale zenuwstelsel (Albrecht et al., 2012). De precieze oorzaak van MS is niet bekend, maar er wordt gedacht dat MS een auto-immuunziekte is (Du Pasquier, Pinschewer, & Merkler, 2014). Dit betekent dat het immuunsysteem van het eigen lichaam de eigen organen en weefsels aanvalt. Bij MS wordt op deze manier de myeline, het vette, beschermende omhulsel van de zenuwvezels beschadigd. Deze beschadiging wordt demyelinisatie genoemd. Dit proces wordt weergegeven in Figuur 1. Symptomen ontstaan door deze beschadiging van de myeline. Normaal gesproken worden de zenuwimpulsen via de myeline vervoerd, maar door de beschadiging kan dit niet meer of wordt dit belemmerd (Albrecht et al., 2012). Veelvoorkomende symptomen zijn: verminderde tot geen tastzin, lichamelijke zwakheid, visuele klachten, lichamelijk onbalans, duizeligheid en pijn (Milo & Miller, 2014).



Figuur 1. Demyelinisatie bij MS (www.gezondheid.be).

MS kan variëren van een milde vorm tot een ernstige vorm en bij iedereen komt de ziekte anders tot uiting. Desondanks diagnosticeren Milo & Miller (2014) vier verschillende vormen:

- Relapsing Remitting (RRMS): Deze vorm is de meest voorkomende, namelijk bij ongeveer 80-85% van de MS patiënten. Het wordt gekenmerkt door een duidelijk aanval- en herstelpatroon. Tijdens de aanval ervaart de patiënt klachten. Klachten, die mogelijk nieuw en soms oud zijn. De symptomen en klachten kunnen gedeeltelijk of geheel herstellen (Milo & Miller, 2014).
- Primair Progressieve (PPMS): Het kenmerk van deze vorm is achteruitgang vanaf het begin van de ziekte. Incidenteel zijn er momenten van herstel. Ongeveer 10-15% van de MS patiënten heeft deze vorm (Milo & Miller, 2014).
- Secundair Progressieve (SPMS): Voorafgaand aan deze vorm gaat RRMS, maar uiteindelijk resulteert deze door progressie in SPMS. Ongeveer 50% van de personen met RRMS gaat over in SPMS na 10 jaar en 90% na 25 jaar (Milo & Miller, 2014).

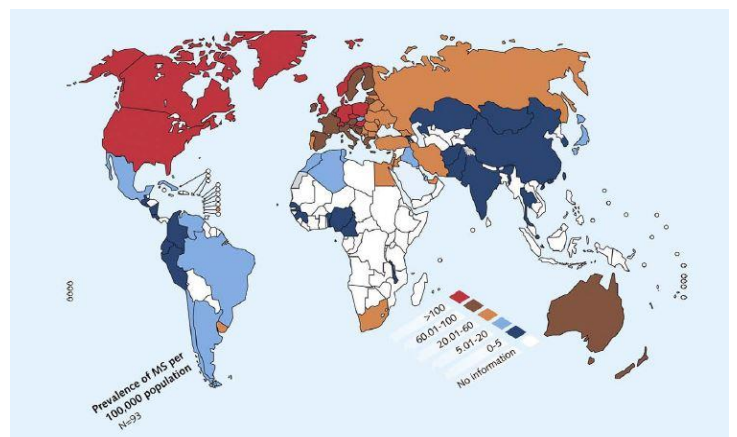
- Progressieve Relapsing (PRMS): Het is vanaf het begin van de ziekte progressief met duidelijke acute aanvallen die gedeeltelijk of volledig herstellen. Ondanks deze herstelmomenten vindt een geleidelijke achteruitgang plaats. Het is niet duidelijk hoeveel procent van de patiënten met MS tot deze groep behoren (Milo & Miller, 2014).

Diagnose

Om gediagnosticeerd te worden voor MS bestaat er geen specifieke test. De persoon moet aan verschillende diagnostische criteria voldoen. Het samenstellen van de diagnostische criteria begon in 1868 en kent vele herzieningen (Gafson, Giovannoni, & Hawkes, 2012). Door het ontstaan van “magnetic resonance imaging” (MRI) was het noodzakelijk om de criteria nogmaals te updaten. In 2001 vond deze noodzakelijke update plaats door een internationale groep en staat bekend onder de naam McDonald Criteria. De criteria zijn daarna in 2005 en voor de laatste keer in 2010 herzien (Gafson et al., 2012). Hoofdzakelijk wordt de diagnose van MS klinisch vastgesteld en is gerelateerd aan neurologische symptomen en signalen. De symptomen, beschreven in de inleiding, moeten herhaaldelijk op verschillende locaties en aparte tijdstippen in het lichaam aanwezig zijn geweest. De onderzoeken: MRI, “visual evoked potentials” (VEP) en analyse van het cerebrospinale vocht ondersteunen de klinisch vastgestelde diagnose (Milo & Miller, 2014). MRI wordt gebruikt om de diagnose MS te ondersteunen, door indicaties te geven van het aantal laesies, hersenatrofie en axonale afbraak. Hierdoor kan aangegeven worden wat de progressie is en wat de mogelijke prognose zou kunnen zijn. Er wordt gekeken naar VEP aangezien een vertraagde overdracht van VEP karakteristiek voor demyelinisatie is. Analyse van het cerebrospinale vocht laat een verhoging van de immunoglobuline concentratie zien en twee of meer oligoclonale bands bij meer dan 90% van de MS patiënten. Alternatieve diagnoses worden door middel van bloedonderzoek uitgesloten (Milo & Miller, 2014).

Prevalentie

MS komt meer voor in gebieden die verder van de equator liggen en op plaatsen waar een gematigd, koel klimaat heerst (www.multiplesclerosis.net). De meeste Afrikaanse landen en landen in Oost-Azië hebben een lagere prevalentie dan de landen in Noord- en Centraal-Europa, Noord Amerika en Zuidoost-Australië (Milo & Miller, 2014). In Figuur 2



Figuur 2. Wereldwijd de prevalentie van het aantal mensen met MS (Milo & Kahana, 2010).

wordt de wereldwijde prevalentie van het aantal mensen met MS weergegeven. Wereldwijd zijn er 2,5 miljoen mensen met MS (Milo & Miller, 2014). In Nederland zijn er meer dan 16.000 MS-patiënten (www.nationaalmsfonds.nl). De prevalentie in Nederland is in 1992 in de provincie Groningen onderzocht en daaruit blijkt dat het 76 per 100.000 is (Rosati, 2001). De incidentie is 5.9 per 100.000/jaar (Milo & Kahana, 2010).

Risicoprofiel

MS komt drie keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen en de eerste verschijnselen vertonen zich tussen het 20^{ste} en 50^{ste} levensjaar en presenteert zich gemiddeld rond het 30^{ste} levensjaar. De ziekte kan zich echter ook presenteren tijdens de jeugd of na het 60^{ste} levensjaar. De oorzaak is niet bekend, maar genetische factoren, factoren uit het milieu en immunologische factoren spelen hoogstwaarschijnlijk een rol. Bij de genetische factoren gaat het niet om één enkel abnormaal gen, maar om meerdere genetische defecten (Milo & Miller, 2014). Verschillende genetische studies tonen een familiair verband aan. Factoren uit het milieu zijn het Epstein-Barr virus, infecties mononucleosis (klierinfectie), verhoogde blootstelling aan zonlicht en ultravioletstraling, tekort aan vitamine D en roken (Milo & Miller, 2014). Voor de immunologische factoren geldt dat er in het hersenweefsel bij MS patiënten lymfocyttaire infiltraten van het T-celtype in de liquor gevonden worden. Daarnaast worden ook verhoogde aantallen lymfocyten in de liquor gevonden (Sanders, E., 2008, p. 14). Door een grote diversiteit aan factoren bij het ontstaan van MS, is het lastig om aan te geven in welke mate er daadwerkelijk bewijs is voor het aanwezig zijn van één bepaalde factor (Milo & Kahana, 2010).

De levensverwachting van personen met MS is gemiddeld zeven tot tien jaar lager dan die van patiënten zonder MS (Milo & Miller, 2014).

Behandeling

Voor de behandeling van MS zijn er verschillende behandelingsmogelijkheden, wat de behandeling complex maakt. Afhankelijk van de vorm zijn er wel of geen medicamenten beschikbaar (www.neurologie.nl). Indien er wordt gekeken naar de huidige medicijnen die gefabriceerd worden, zijn de meeste medicamenten voor patiënten met RRMS (www.farmacotherapeutischkompas.nl).

MS en het oog

Bij MS is er sprake van demyelinisatie van de zenuwvezels en hierbij worden de zenuwimpulsen belemmerd of niet vervoerd (Albrecht et al., 2012). Op deze manier ontstaan er verscheidene symptomen, waaronder visuele klachten (Milo & Miller, 2014). Uit het

onderzoek van Albrecht et al. (2012) blijkt dat bij 50% van de MS patiënten er visuele klachten voordoen. Hierbij komt een optische neuritis (ON) tot 38% van de patiënten voor. Fjeldstad, Bembien, & Pardo (2011) bevestigen dat visuele klachten vaak voorkomen bij mensen met MS, zij concluderen echter dat meer dan 50% van de patiënten een ON krijgt gedurende de ziekte. Bij González-López et al. (2014) zijn de bevindingen dat bij RRMS vaak het visuele systeem wordt aangetast, gewoonlijk in de vorm van een ON. Post mortem analyse maakt kenbaar dat een ON in 94-99% van de RRMS patiënten voorkomt, ook in de afwezigheid van een geschiedenis met ON (González-López et al., 2014). Axonale beschadiging van de anteriore visuele baan is vaak een consequentie van ON. Het kan vastgesteld worden als verdunning van de retinale zenuwvezellaag door optical coherence tomography (OCT) (Fjeldstad et al., 2011).

Door de demyelinisatie van de zenuwvezels, is de retinale zenuwvezellaag een geschikte locatie om te evalueren of er sprake is van neurale beschadiging (Fjeldstad et al., 2011). De zenuwvezellaag bestaat uit axonen van de retinale ganglioncellen. Deze vormt samen met de oogzenuw het enigste weefsel dat bestaat uit axonen zonder myeline. Deze bijzondere eigenschap is aanwezig tot op het moment dat ze het oog verlaten. De invloed op geïsoleerde axonen van verschillende ziekten kan hier bestudeerd worden, zo ook van MS (Noval et al., 2011). Axonen van de retinale ganglioncellen sturen visuele informatie van de retina naar het lateral geniculate nucleus (Noval et al., 2011).

Macula dikte

De macula is een gebied met een diameter van 5 tot 6 millimeter (mm) groot met in het midden de fovea, die 1.5 mm groot is (Kanski & Bowling, 2011, p. 594). Uit het onderzoek van Fjeldstad et al. (2011) wordt er bij gezonde personen een gemiddelde maculadikte van 287 μm gemeten. Dit is gemeten in het macula gebied ter grootte van 6 x 6 mm. De gemiddelde centrale fovea dikte, gemeten met de stratus OCT, is 176.4 μm (Duan et al., 2010). Ozkok et al. (2015) meten ook met de stratus OCT en vindt een gemiddelde centrale fovea dikte van 179.5 μm . Indien er wordt gekeken naar de gemiddelde dikte van de afzonderlijke retina lagen, dan constateren diverse onderzoeken verschillende gemiddelde waarden. In Tabel 1 worden van verschillende onderzoeken de gemiddelde diktes van de retina lagen weergegeven bij personen zonder RRMS.

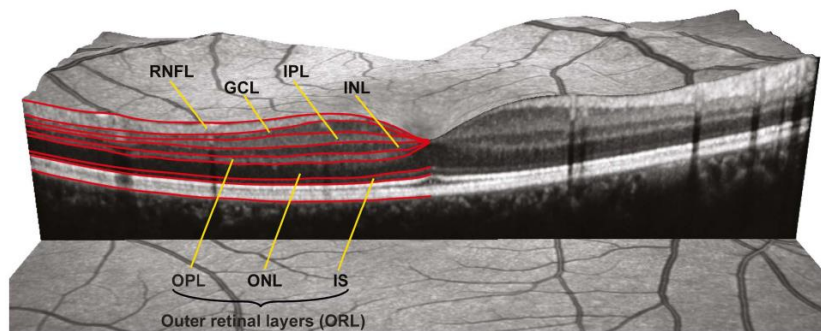
Tabel 1. Gemiddelde diktes van de retina lagen bij personen zonder RRMS

Auteur	RNFL	GCL	GCL & IPL	IPL	GCC
González-López et al., 2014			83.8 μm		
Schneider et al., 2013	34.4 μm	44.9 μm		35.8 μm	
Tugcu et al., 2013					104.9 μm

RNFL= retinale zenuwvezellaag; GCL= ganglioncellaag; IPL= binnenste plexiforme laag; GCC= ganglioncel complex (RNFL + GCL + IPL).

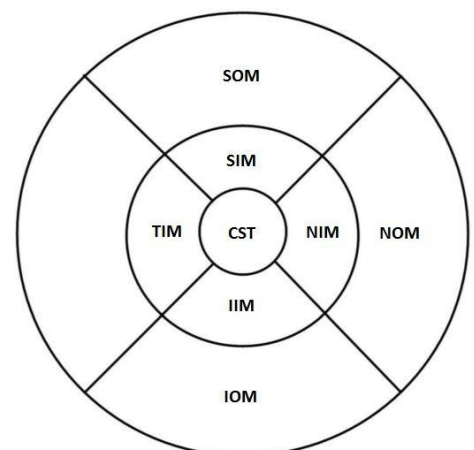
Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT is een niet-invasieve, snelle, objectieve en reproduceerbare methode om de retinale zenuwvezellaag te evalueren (Garcia-Martin et al., 2014). Een OCT gebruikt “low-coherence interferometry” om een gedetailleerd beeld te krijgen van de retina (González-López et al., 2014). “Low-coherence interferometry” houdt in dat er cross-sectionele afbeeldingen van de retina worden gemaakt door middel van de reflectie van lichtgolven (Fjeldstad et al., 2011). De OCT zorgt voor een beeld van de fovea, papil, peripapillaire zenuwvezellaagdikte en een algemeen gestructureerd beeld van de retina (Albrecht et al., 2012). In Figuur 3 worden de retinalagen in beeld gebracht met behulp van de OCT.



Figuur 3. Retinalagen in beeld gebracht met behulp van de OCT. RNFL: “retinal nerve fiber layer”; GCL: “ganglion cell layer”; IPL: “inner plexiform layer”; INL: “inner nuclear layer”; OPL: “outer plexiform layer”; ONL: “outer nuclear layer”; IS: “inner segment of the photoreceptor layer”. OPL, ONL en IS worden gecombineerd tot “outer retinal layers” (ORL) (Schneider et al., 2013).

Om een beeld van de macula en de fovea te maken, gebruikt een OCT de negen regio's van de macula map van de “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)”. De gemiddelde dikte van alle punten in een cirkel van 1 mm is gedefinieerd als de centrale retina dikte (Solé González, Abreu González, Alonso Plasencia, & Abreu Reyes, 2013). In Figuur 4 worden de negen regio's van de ETDRS macula map weergegeven.



Figuur 4. De negen regio's van de ETDRS macula map. De cirkels hebben een diameter van 1 mm, 3 mm en 6 mm. CST: “central subfield thickness”; IIM: “inferior inner macula”; IOM: “inferior outer macula”; NIM: “nasal inner macula”; NOM: “nasal outer macula”; SIM: “superior inner macula”; SOM: “superior outer macula”; TIM: “temporal inner macula” (Solé González et al., 2013).

De huidige spectral-domain OCT verkrijgt afbeeldingen met een hogere resolutie dan de vroeger gebruikte time-domain OCT (Fjeldstad et al., 2011). Er zijn verscheidene spectral-domain OCT's, waaronder de RTVue, Spectralis OCT en de Cirrus SD-OCT (Fjeldstad et al., 2011). De Stratus 3000 OCT behoort tot de time-domain OCT (Giani et al., 2010).

Het gebruik van een OCT om MS te diagnosticeren is nog niet bevestigd. Verscheidene artikelen verwachten dit in de toekomst echter wel. Zo kan een OCT een bruikbaar apparaat zijn om de axonale en neuronale schade bij MS patiënten te kwantificeren en te monitoren (Dörr et al., 2011).

Op dit moment is niet alles duidelijk over de ziekte en wordt er nog steeds onderzoek gedaan naar factoren en behandelmogelijkheden. Daarnaast is het voor experts en medici lastig om de diagnose te stellen. Als studenten van de opleiding Optometrie vragen wij ons af of een OCT onderzoek in de toekomst als extra onderbouwing voor de diagnose van MS gebruikt kan worden. Middels dit literatuuronderzoek wordt er gekeken of RRMS invloed heeft op de dikte van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag.

Hierbij geldt als onderzoeksvraag: 'Wat is de invloed van Relapsing Remitting Multiple Sclerose op de dikte van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag gemeten met de OCT?'

Materiaal en Methode

Voor dit literatuuronderzoek is er gezocht naar recente artikelen in de databanken Pubmed en ScienceDirect, om artikelen te vinden die zo volledig mogelijk zijn. De inclusie- en exclusiecriteria die opgesteld zijn om relevante artikelen te vinden voor de vraagstelling, zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. De inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Gepubliceerd $\geq$ 2010	Gepubliceerd voor $<$ 2010
Nederlands of Engels geschreven	Andere taal dan Nederlands of Engels
MS in de vorm van RRMS	Geen MS of een andere vorm dan RRMS
McDonald criteria	Geen McDonald criteria
Macula gebied in μm	"Total macular volume" of peripapillaire gebied in μm
Leeftijd van de populatie minimaal 18 jaar	Leeftijd van de populatie jonger dan 18 jaar

RRMS= relapsing remitting multiple sclerose; MS= multiple sclerose.

De inclusie- en exclusiecriteria zijn om verschillende redenen gekozen. Om een zo goed mogelijk overzicht te hebben van de meest recente onderzoeken op het gebied van de OCT bij patiënten met MS, is ervoor gekozen om artikelen te excluderen die ouder zijn dan vijf jaar. Publicaties die geschreven zijn in andere talen dan Nederlands en Engels, zijn vanwege de taalbarrière geëxcludeerd. Voor het inclusie criterium relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) is gekozen, omdat multiple sclerose uit diverse vormen bestaat en dit de meest voorkomende vorm is. Om er zeker van te zijn dat alle RRMS patiënten middels dezelfde eisen zijn gediagnosticeerd, is gekozen voor artikelen waarin de patiënten volgens

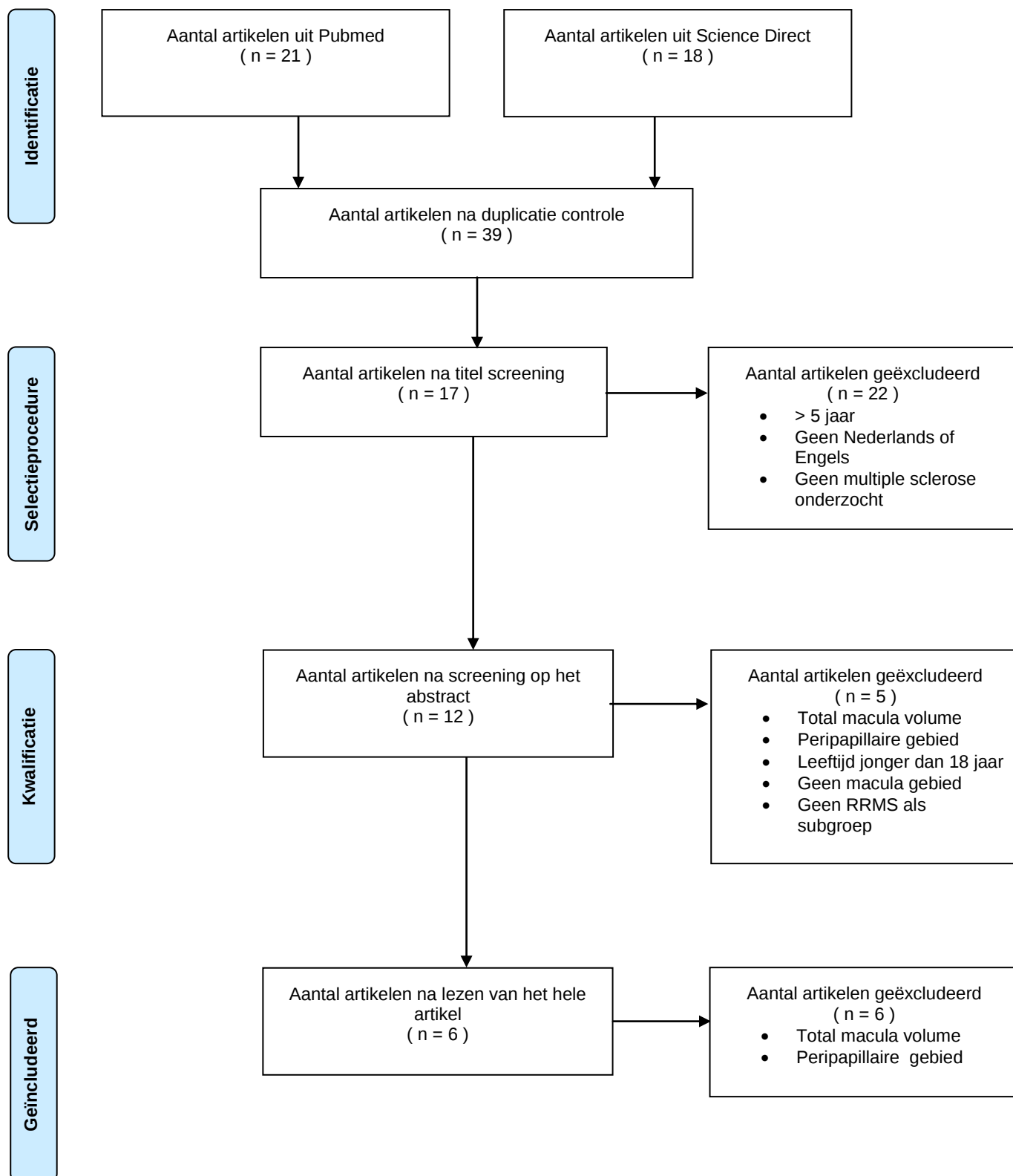
de McDonald criteria gediagnosticeerd zijn. Het gebied dat voor de gekozen vraagstelling van belang is, is het macula gebied in micrometer (μm). Wanneer er in een van de onderzoeken gebruik is gemaakt van “total macular volume” of het peripapillaire gebied, werd deze uitgesloten voor dit onderzoek. Aangezien de ziekte voornamelijk bij volwassenen voorkomt, is ervoor gekozen om patiëntengroepen met een minimale leeftijd van 18 jaar of ouder te includeren en dus patiëntengroepen tot 18 jaar te excluderen.

In beide databanken is er gebruik gemaakt van dezelfde zoektermen: multiple sclerosis, relapsing remitting AND OCT AND macula thickness OR multiple sclerosis, relapsing remitting AND optical coherence tomography AND macula thickness.

Op deze manier zijn er negenendertig artikelen gevonden. Na screening van de titels en lezen van het abstract zijn er 12 artikelen overgebleven. Deze artikelen zijn volledig gelezen en op basis van de inclusie- en exclusiecriteria geëxcludeerd (zie Figuur 5). In Tabel 3 wordt de zoekstrategie weergegeven en het aantal bruikbare hits per databank. Ook staat er per databank welke uiteindelijke artikelen gekozen zijn.

Tabel 3. Zoekstrategie

Databank	Zoektermen	Hits	Aantal bruikbare artikelen
Pubmed	(((((multiple sclerosis, relapsing remitting) AND optical coherence tomography) AND macula* thickness)) OR (((multiple sclerosis, relapsing remitting) AND OCT) AND macula* thickness))	21	Albrecht et al, 2012 Dörr et al, 2011 Fjeldstad et al, 2011 Gelfand et al, 2012 González-López et al, 2014
ScienceDirect	multiple sclerosis, relapsing remitting AND OCT AND macula thickness OR multiple sclerosis, relapsing remitting AND optical coherence tomography AND macula thickness.	18	Garcia-Martin et al, 2014



Figuur 5. Stroomdiagram zoekstrategie; n= aantal.

Resultaten

Voor dit onderzoek zijn de volgende zes artikelen geselecteerd: Albrecht et al. (2012); Dörr et al. (2011); Garcia-Martin et al. (2014); González-López et al. (2014); Schneider et al. (2013); Tugcu et al. (2013). Bovenstaande artikelen zijn schematisch weergegeven in Tabel 4, om duidelijke verschillen of overeenkomsten in kaart te brengen.

Tabel 4. Overzichtstabel

Auteur	Type	Groep	N	M/V	Gemiddelde leeftijd & bereik in jaren		Deel ON & ogen in %
Albrecht <i>et al.</i> , 2012	CSS	RRMS	42	*	37.1	*	Ja (*)
		C	91	*	47.4	*	-
Dörr <i>et al.</i> , 2011	CSS	RRMS	104	35/69	39.7	20 - 59	Ja (26.4)
		C	-	-	-	-	-
Garcia-Martin <i>et al.</i> , 2014	CSS	RRMS	204	68/136	41.8	20 - 63	Ja (28.9)
		C	138	46/92	41.7	20 - 64	-
González-López <i>et al.</i> , 2014	CSS	RRMS	70	26/44	40	*	Ja (25.7)
		C	70	30/40	37	*	-
Schneider <i>et al.</i> , 2013	CSS	RRMS	17	1/16	41.2	20 - 64	Nee
		C	17	1/16	41.4	21 - 66	-
Tugcu <i>et al.</i> , 2013	CSS	RRMS	19	7/12	36.6	*	Ja (44.7)
		C	21	7/14	35.1	*	-

CSS= "cross-sectional study"; RRMS= relapsing remitting multiple sclerosis; C= controle groep; N= aantal personen; M= mannen; V= vrouwen; ON= optische neuritis; - = niet aanwezig; * = onbekend.

In de bovenstaande tabel is te zien dat bij alle studies de subgroep relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) is onderzocht. Op Dörr et al. (2011) na hebben alle andere artikelen ook een controlegroep gebruikt. Alle zes de artikelen zijn een "cross-sectional study".

Het aantal personen, die in de zes artikelen zijn gebruikt, is zeer uiteenlopend. Schneider et al. (2013) en Tugcu et al. (2013) hebben het kleinst aantal onderzochte personen. Dit geldt voor beide subgroepen. Het aantal ligt ongeveer rond de 20 personen per subgroep. Garcia-Martin et al. (2014) hebben voor beide subgroepen de meeste personen onderzocht. Bij de RRMS subgroep zijn er 204 mensen onderzocht en bij de controlegroep 138 mensen.

De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen, die is weergegeven in Tabel 4, ligt dicht bij elkaar. Wat opvallend is, is dat bij het onderzoek van Albrecht et al. (2012) tussen de gemiddelde leeftijd van de RRMS groep en de controlegroep 10,3 jaar verschil zit. Bij de andere onderzoeken ligt dit leeftijdsverschil dichterbij elkaar, namelijk een leeftijdsverschil van 0,1 jaar tot 3 jaar.

Als er wordt gekeken naar het aantal mannen en vrouwen die mee hebben gedaan, is te zien dat er meer vrouwen onderzocht zijn dan mannen. In zowel de subgroep RRMS als in de controlegroepen zijn meer vrouwen dan mannen onderzocht. In het onderzoek van Albrecht et al. (2012) is het onduidelijk hoeveel mannen en vrouwen meededen. Bij de andere onderzoeken is de verhouding tussen mannen en vrouwen gelijk in de RRMS groep en de controlegroep.

Wanneer er wordt gekeken naar de RRMS subgroep is te zien dat in vijf van de zes onderzoeken een deel van de proefpersonen in het verleden een optische neuritis (ON) hebben gehad. Bij Schneider et al. (2013) zijn de resultaten van de proefpersonen wel of niet een ON gescheiden. Bij de vijf andere onderzoeken zijn deze twee groepen niet gescheiden. Daarnaast heeft het onderzoek van Albrecht et al. (2012) ook een resultaat met alleen de proefpersonen zonder ON. Het percentage ogen die van de subgroep RRMS een ON heeft gehad ligt tussen 25.7% in het onderzoek van González-López et al. (2014) en de 44.7% in het onderzoek van Tugcu et al. (2013).

In Tabel 5 zijn van de zes gebruikte artikelen de gemeten retinale lagen te zien, die in dit onderzoek met elkaar worden vergeleken. Drie van de zes onderzoeken meten drie lagen. Dit zijn de retinale zenuwvezellaag (RNFL), ganglioncellaag (GCL) en de binnenste plexiforme laag (IPL). Twee van de zes artikelen meten de GCL en de IPL. Alleen Dörr et al. (2011) meet de binnenste limitans membraan (ILM) tot de onderkant van de RNFL (zie Figuur 3).

Tabel 5. Gemeten lagen, gemeten gebied en gebruikte OCT

Auteur	Gemeten lagen	Gebied	Diameter	Gebruikte OCT
Albrecht <i>et al.</i> , 2012	RGC+IPL	OM	6x6 mm	Spectralis
Dörr <i>et al.</i> , 2011	ILM tot onderkant RNFL	OM	6x6 mm	Stratus 3000
Garcia-Martin <i>et al.</i> , 2014	RNFL + GCL + IPL	OM	6x6 mm	Spectralis
González-López <i>et al.</i> , 2014	GCL+IPL	OM	6x6 mm	Cirrus
Schneider <i>et al.</i> , 2013	RNFL + GCL + IPL	OM	30°x25°	Spectralis
Tugcu <i>et al.</i> , 2013	GCC = RNFL + GCL + IPL	OM	5x5 mm	RTVue-100

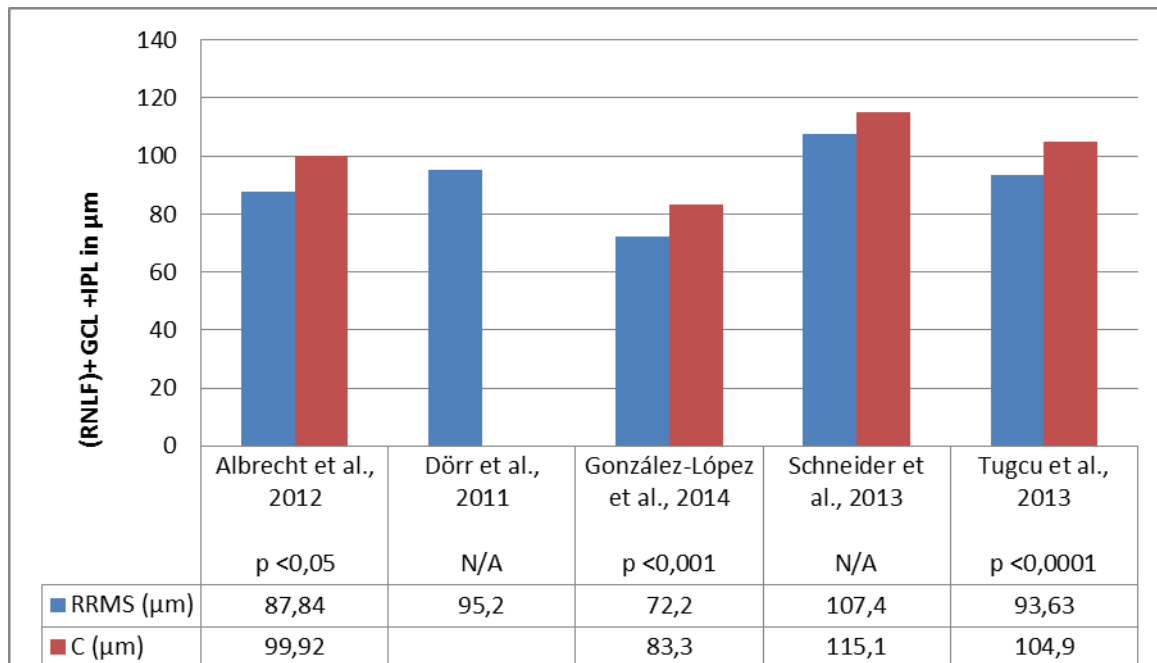
RGC = retinale ganglioncel; IPL = binnenste plexiforme laag; ILM = binnenste limitans membraan; RNFL = retinale zenuwvezellaag; GCC = ganglioncel complex; OM= "outer macula"; mm= millimeter.

In de derde kolom is te zien dat in alle zes onderzoeken in hetzelfde gebied rond de macula is gemeten. Het gebied dat bij ieder artikel is gekozen is het "outer macula" gebied. Dit houdt in dat ze allemaal een grotere diameter hebben gekozen dan 3 mm. Vier van de zes artikelen hebben een diameter gekozen van 6x6 mm. Tugcu et al. (2013) hebben een diameter van 5x5 mm gekozen. Schneider et al. (2013) hebben de diameter uitgedrukt in graden (30°x 25°). Door ontbrekende eenheden kan dit niet met nauwkeurigheid worden omgerekend naar millimeter. In het onderzoek van Albrecht et al. (2012) is aangegeven dat

de onderzoekers het dikste punt nasaal of temporaal van de macula hebben genomen, bij de andere artikelen is dit niet duidelijk naar voren gekomen.

Aangezien zes artikelen met elkaar vergeleken worden, is het van belang om te weten met welke optical coherene tomography (OCT) het onderzoek in ieder artikel verricht is. Er zijn in totaal vier verschillende OCT's gebruikt. Drie van de zes artikelen hebben de Spectralis gebruikt. De andere onderzoeken gebruikten de Stratus 3000, Cirrus of de RTVue-100. Opvallend is dat Dörr et al. (2011) de Stratus 3000 OCT gebruiken, aangezien dit als enige van de vier een time-domain OCT is.

Om de resultaten van de zes artikelen in kaart te brengen, is in Figuur 6 de gemiddelde dikte van de retinale lagen weergegeven in μm . Dit zijn vijf van de zes artikelen, omdat in het onderzoek van Garcia-Martin et al. (2014) gebruik is gemaakt van gemiddelde deviatie. In Tabel 5 is aangegeven welke lagen dit precies zijn.



Figuur 6. Onderzoeksgegevens; RRMS = relapsing remitting multiple sclerose; C = controlegroep; ON= optische neuritis; RNLF= retinale zenuwvezellaag; GCL= ganglioncellaag; IPL= binnenste plexiforme laag; p= p-waarde; N/A = niet aanwezig.

Wanneer er wordt gekeken naar dikte in μm van de retinale zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag bij de gebruikte artikelen, is in Figuur 6 te zien dat bij alle onderzoeken de lagen dunner zijn in de RRMS groep dan in de controlegroep. De gemiddelde van de resultaten van de RRMS groep ligt rond de 91 μm . Maar gekeken naar alle resultaten zijn de waarnemingen van 72.2 tot 107.4 μm waargenomen bij de RRMS groep. De controlegroep geeft waardes tussen de 83.3 en 115.1 μm weer en heeft een gemiddelde waarde van 100 μm . Opmerkelijk is dat bij Schneider et al. (2013) in beide subgroepen de waardes in μm het hoogst gemeten zijn en dat bij González-López et al.

(2014) voor beide subgroepen de laagste waarde in μm is aangegeven. Het grootste verschil is te zien bij het onderzoek van Albrecht et al. (2012), namelijk een gemeten verschil van 12.1 μm . Het kleinste verschil is bij het onderzoek van Schneider et al. (2013), hier is er een verschil van 7.7 μm gemeten. In drie van de vijf artikelen geven ze een significantie aan. Dörr et al. (2011) hebben geen p-waarde, omdat zij geen controlegroep hebben.

Bij Schneider et al. (2013) staat in bovenstaande Figuur 6 geen p-waarde vermeld, omdat in dit onderzoek de drie onderzochte lagen opgesplitst zijn en hiervoor zijn individuele p-waarde berekend. In Tabel 6 zijn deze lagen, met de subgroep RRMS zonder ON, los van elkaar weergegeven. Wat opvalt, is dat de IPL als enige van de drie lagen geen significant verschil heeft (Schneider et al., 2013). Daarnaast heeft het onderzoek van Schneider et al. (2013) ook resultaten per laag met een historie van ON, dit is tevens weergegeven in Tabel 6. Wat hier opvalt is dat alle lagen dunner zijn ten opzichte van de proefpersonen die geen ON in het verleden hebben gehad. Het grootste verschil is in de ganglioncellaag te zien, namelijk een verschil van 5.2 μm . Hier is geen p-waarde van bekend, omdat deze RRMS groep met ON niet vergeleken is met een gezonde controlegroep.

Albrecht et al. (2012) heeft naast een combinatie van met en zonder ON ook een resultaat met de RRMS subgroep zonder ON. In Tabel 6 is te zien dat de RRMS groep zonder ON een dikkere GCL en IPL heeft ten opzichte van de combinatie groep. Ook bij de RRMS groep zonder een historie van ON ten opzichte van een controlegroep is er een significant verschil gevonden.

Zoals hiervoor beschreven is, staat Garcia-Martin et al. (2014) niet in Figuur 6, omdat het hier gaat om een gemiddelde deviatie in plaats van gemiddelde waarden in μm . Deze resultaten mogen niet ontbreken en zijn daarom ook weergegeven in Tabel 6. De drie onderzochte retinale lagen geven allemaal een significante waarde aan.

Tabel 6. Uitgesplitste lagen

Schneider et al., 2013 (Gemiddelde waarden)				
Laag in μm	RRMS met ON	RRMS zonder ON	C	P
RNFL	29.4 μm	31.7 μm	34.4 μm	0.025
GCL	36.1 μm	41.3 μm	44.9 μm	0.039
IPL	33.1 μm	34.4 μm	35.8 μm	0.266
Albrecht et al., 2012 (Gemiddelde waarden)				
		RRMS	C	P
GCL+IPL	zonder ON	90.22 μm	99.45 μm	<0.05
GCL+IPL	combinatie	87.84 μm	99.92 μm	<0.05
Garcia-Martin et al., 2014 (Gemiddelde deviatie)				
		RRMS	C	P
RNFL		5.47 μm	6.24 μm	0.001
GCL		5.75 μm	6.47 μm	0.002
IPL		6.11 μm	6.74 μm	0.007

RNFL = retinale zenuwvezellaag; GCL = ganglioncellaag; IPL = inner plexiforme laag; RRMS= relapsing remitting multiple sclerose; C= controle groep; ON= optische neuritis; P = p-waarde.

Discussie

Tijdens het vergelijken van de verschillende onderzoeken zijn er een aantal punten naar voren gekomen, die vertekening kunnen opleveren bij het interpreteren van de resultaten.

Allereerst zijn er inclusie- en exclusie criteria opgesteld, voordat er is begonnen aan deze literatuurstudie. Deze criteriapunten kunnen ervoor gezorgd hebben dat er artikelen zijn geëxcludeerd, die bruikbaar zijn voor deze literatuurstudie. Vooraf is ervoor gekozen om anders dan Nederlandse of Engelse geschreven artikelen te excluderen. Dit heeft als gevolg dat mogelijk niet alle actuele artikelen over dit onderwerp zijn meegenomen in dit literatuuronderzoek. Vooraf is ervoor gekozen om als inclusie criteria alleen naar de subgroep RRMS te kijken, omdat dit de meest voorkomende type van MS is. Dit is namelijk 80-85% van de MS populatie (Milo & Miller, 2014).

Ten tweede is het opvallend dat uit alle onderzoeken er een verdunning optreedt bij de personen met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Dit verkregen resultaat is conform de verwachtingen. MS is namelijk een ziekte die demyelinisatie van de zenuwvezels als gevolg heeft, zie Figuur 1 (Fjeldstad et al., 2011). Doordat in de zenuwvezellaag de axonen van de retinale ganglioncellen de bijzondere eigenschap hebben dat ze niet geïsoleerd zijn, is hier goed de invloed van MS te zien (Noval et al., 2011). Hierdoor is het te verwachten dat het effect van RRMS de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste

plexiforme laag laat afnemen. Deze verwachting is door de gebruikte onderzoeken bevestigd.

Bovendien hebben de onderzoeken van Schneider et al. (2013) en Tugcu et al. (2013) een veel kleinere groepsgrootte gebruikt. De resultaten die in deze onderzoeken zijn gevonden zijn wel significant, maar deze significantie zou meer waarde hebben als het aantal proefpersonen groter zou zijn. Ook is het percentage ogen die een optische neuritis (ON) hebben gehad in het onderzoek van Tugcu et al. (2013) hoger, namelijk 44.7% van de ogen. Volgens Albrecht et al. (2012) komt een ON bij 38% van de RRMS patiënten voor. Fjeldstad et al. (2011) vindt dat 50% van de RRMS patiënten een ON hebben. Het hogere percentage van Tugcu et al. (2013) kan dus genegeerd worden, omdat dit tussen deze twee gevonden percentages ligt. Drie onderzoeken (Dörr et al., 2011; Garcia-Martin et al., 2014; González-López et al., 2014) hebben een lagere percentage dan 38%. Dit is te verklaren, omdat in deze artikelen de patiënten die binnen 6 maanden voor aanvang van het onderzoek een ON hebben gehad geëxcludeerd zijn. Het percentage is in het onderzoek van Albrecht et al. (2012) niet bekend. In dit onderzoek is een exclusie criteria gebruikt dat de patiënten geëxcludeerd worden als zij binnen 12 maanden voor het begin van het onderzoek een ON hebben gehad. Het lagere percentage zou er voor kunnen zorgen dat de resultaten van de RRMS groep hoger uit zijn gevallen.

Tevens heeft Albrecht et al. (2012) een gemiddeld leeftijdsverschil van 10,3 jaar tussen de onderzochte RRMS groep en de controlegroep. Bij de overige vijf onderzoeken ligt dit verschil veel dichterbij elkaar, namelijk van 0,1 jaar tot 3 jaar. Deze resultaten geven vertekening tijdens het vergelijken van alle onderzoeken, ook doordat de controlegroep ouder is dan de RRMS groep. Met het toenemen van de leeftijd, verminderd de dikte van de retina in de macula (Song, Lee, Lee, Kim, & Kim, 2010). Ook uit het onderzoek van Mitkova-Hristova & Konareva-Kostyanova (2011) komt naar voren dat de macula dikte significant afneemt met de jaren. Door de vertekening die dus optreedt is het mogelijk dat bij de controlegroep de retinale lagen dunner zijn gemeten, dan dat er gemeten zou zijn wanneer de gemiddelde leeftijd van de controlegroep 10 jaar lager ligt.

Daarnaast is er bij Dörr et al. (2011) geen gebruik gemaakt van een controlegroep, terwijl de andere onderzoeken dit wel hebben gedaan. Uit dit onderzoek blijkt dat er vergelijkbare resultaten gevonden zijn. In de resultaten is waar te nemen dat de gemiddelde waarde in μm van Dörr et al. (2011) in het midden ligt ten opzichte van de andere gebruikte artikelen. Er kan dus uit dit onderzoek geen conclusie worden getrokken of de zenuwvezellaag,

ganglioncellaag en binnenste plexiforme laag is afgenomen door RRMS, vanwege de afwezigheid van een controlegroep.

Ten zesde is het opvallend dat de gebruikte OCT bij Dörr et al. (2011) het type time-domain OCT is, namelijk de stratus 3000. De andere onderzoeken hebben gebruik gemaakt van het type spectral-domain OCT. De time-domain OCT heeft een lagere resolutie ten opzichte van het type spectral-domain OCT en zou hierdoor mogelijk invloed kunnen hebben op het resultaat (Fjeldstad et al., 2011). Volgens Hatef et al. (2012) heeft het verschil in resolutie geen invloed op de gemeten retinale dikte. De spectral-domain OCT heeft als voordeel dat er meer detail is te zien tussen de verschillende retinale lagen (Hatef et al., 2012). De gebruikte time-domain meet niet significant lager of hoger ten opzichte van spectral-domain OCT (Seibold, Mandava, & Kahook, 2010). Binnen het type spectral-domain OCT zijn ook drie verschillende OCT's gebruikt. Tussen alle gebruikte OCT's, in totaal vier, zit wel een significant verschil (Seibold et al., 2010). Ondanks dat er totaal vier verschillende OCT's gebruikt zijn, heeft dit geen verdere gevolgen voor de resultaten. Dit komt doordat in ieder onderzoek gebruik is gemaakt van eenzelfde type OCT.

Bovendien is het voor dit onderzoek van belang dat dezelfde lagen van de retina met elkaar vergeleken worden. Het is opgevallen dat de meegenomen onderzoeken gebruik maken van verschillende namen voor de lagen van de retina. Zo wordt bijvoorbeeld in het onderzoek van González-López et al. (2014) alleen over ganglioncellaag met daarbij de binnenste plexiforme laag gesproken en bij Tugcu et al. (2013) spreken ze over het ganglioncel complex, die bestond uit de retinale zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag. Doordat de benamingen niet overal hetzelfde zijn, kan dit een verklaring zijn voor het feit dat de resultaten van González-López et al. (2014) lager zijn dan bij de andere artikelen.

Tevens is het voor vier artikelen (Dörr et al., 2011; Garcia-Martin et al., 2014; González-López et al., 2014; Tugcu et al., 2013) niet mogelijk om de verschillen tussen de RRMS groep met een ON en RRMS groep zonder ON te onderzoeken, omdat in deze artikelen de groepen niet los van elkaar zijn onderzocht. De vertekening die optreedt in deze artikelen is dat er niet gekeken kan worden of de verdunning komt door de ON of door de invloed van RRMS. Bij Albrecht et al. (2012) en Schneider et al. (2013) is hier wel los op ingegaan. Door de resultaten zonder ON te noteren, kan er over de resultaten van de andere vier artikelen gezegd worden dat waarschijnlijk de dikte van de retina dikker zou zijn wanneer er alleen naar RRMS patiënten zonder ON gekeken wordt ten opzichte van de combinatie met en zonder ON. Als er alleen naar RRMS patiënten met ON wordt gekeken zal de dikte van de

retina dunner zijn dan bij de combinatie. Zonder historie van ON is er een significantie gevonden. Deze significante afname bij RRMS patiënten zonder ON wordt bevestigd door Oberwahrenbrock et al. (2012).

Verder is de plek waar er met de OCT gemeten wordt van essentieel belang. Deze plek kan onder andere beïnvloed worden door de fixatie van de patiënt, maar hangt ook af van welke afstand tot de fovea er is gekozen. Naarmate de afstand tot de fovea groter wordt, wordt de retinale dikte ook groter (Adhi, Aziz, Muhammad, & Adhi, 2012). In de artikelen binnen dit onderzoek komt de locatie waar gemeten wordt niet duidelijk naar voren. Wel is weergegeven met welke diameter in ieder onderzoek wordt gemeten. Deze verschillen kunnen een verklaring zijn voor het feit dat de retinale lagen bij het onderzoek van González-López et al. (2014) dunner zijn en waarom de retinale lagen bij het onderzoek van Schneider et al. (2013) dikker zijn.

In het onderzoek van Tugcu et al. (2013) zijn naast één RRMS groep zonder gebruik van medicatie ook twee extra subgroepen met medicatie gebruik toegevoegd. Hieruit komt naar voren dat bij medicatie type A¹ de retinale lagen dikker zijn dan zonder medicatiegebruik. Bij medicatie type B² komt naar voren dat de retinale lagen dunner zijn dan zonder medicatiegebruik. Helaas kan in deze literatuurstudie hier niet verder op worden ingegaan vanwege het feit dat de andere artikelen hier geen onderscheid tussen maken. Doordat hier geen rekening mee wordt gehouden kan hierdoor vertekening in de resultaten ontstaan. Uit het onderzoek van García-Martín et al. (2010) blijkt dat er geen significant verschil optreedt in de dikte van de retina lagen bij behandeling met interferon beta 1-a of Glatiramer acetate, maar dat er nog wel verder onderzoek naar gedaan moet worden. De vertekening die door medicatie optreedt kan genegeerd worden, omdat dit in alle artikelen voorkomt.

Als laatste is in dit onderzoek geen rekening gehouden met de gemiddelde periode van RRMS bij patiënten. Mogelijk zou dit vertekening kunnen opleveren bij verdunning van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme laag. Op het moment dat de gemiddelde tijdsduur in jaren van RRMS veel langer is bij het ene onderzoek ten opzicht van het andere onderzoek, zou dit vertekening in de resultaten kunnen opleveren. Bij het toenemen van het aantal jaren dat een patiënt RRMS heeft, is er bekend dat in de retinale lagen een verdunning optreedt naarmate de periode langer is (Talebi et al., 2013). Dit aspect wordt door alle artikelen buiten beschouwing gelaten, hierdoor kunnen de resultaten van de verschillende onderzoeken wel met elkaar worden vergeleken.

¹ Medicatie A= Interferon Beta1-a

² Medicatie B= Glatiramer acetate

Conclusie

Geconcludeerd kan worden, op basis van de onderzochte artikelen die in deze literatuurstudie met elkaar zijn vergeleken, dat er vermindering in retinale dikte in de macula optreedt. De invloed van RRMS op de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en de binnenste plexiforme is dusdanig dat er een afname in dikte van deze drie lagen waar te nemen is. Uit het onderzoek van Dörr et al. (2011) kan geen conclusie worden getrokken, omdat in dit onderzoek geen controlegroep is gebruikt. Deze vijf onderzoeken hebben, op de binnenste plexiforme laag uit het onderzoek van Schneider et al. (2013) na, een significant verschil gevonden. Ook bij de RRMS patiënten zonder historie van optische neuritis (ON) uit de onderzoeken van Albrecht et al. (2012) en Schneider et al. (2013) is er een significant verschil gevonden.

Aanbeveling

Voor toekomstig onderzoek naar de invloed van relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS), wordt aanbevolen om te kijken naar het type medicatie dat wordt gebruikt. Ook zou er meer gekeken kunnen worden naar het verschil in klachten en schade bij mensen die wel een optische neuritis hebben doorgemaakt en mensen die dat niet hebben doorgemaakt. Als laatste kan er beter in kaart worden gebracht wat de invloed van de tijdsduur van RRMS op verdunning van de zenuwvezellaag, ganglioncellaag en binnenste plexiforme laag is. Voor de optometrist is het aan te bevelen om bij patiënten met RRMS bij iedere controle een OCT-scan te maken van de retinale lagen. Hiermee kan de afname in kaart worden gebracht. Dit is verstandig om iedere keer met eenzelfde type OCT te doen en waarbij dezelfde instellingen gebruikt worden.

Literatuurlijst

Artikelen

- Adhi, M., Aziz, S., Muhammad, K., & Adhi, M. I. (2012). Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS ONE*, 7(5), 5–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037638>
- Albrecht, P., Ringelstein, M., Muller, A., Keser, N., Dietlein, T., Lappas, A., ... Methner, A. (2012, October). Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*. <http://doi.org/10.1177/1352458512439237>
- Dörr, J., Wernecke, K. D., Bock, M., Gaede, G., Wuerfel, J. T., Pfueller, C. F., ... Friedemann, P. (2011). Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PloS One*, 6(4), e18132. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018132>

- Du Pasquier, R. A., Pinschewer, D. D., & Merkler, D. (2014). Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 28(6), 535–58. <http://doi.org/10.1007/s40263-014-0160-8>
- Duan, X. R., Liang, Y. B., Friedman, D. S., Sun, L. P., Wong, T. Y., Tao, Q. S., ... Wang, J. J. (2010). Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*, 117(8), 1585–94. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.036>
- 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 : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 18(11), 1469–72. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.04.008>
- Gafson, A., Giovannoni, G., & Hawkes, C. H. (2012). The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(1), 9–14. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2011.08.002>
- Garcia-Martin, E., Polo, V., Larrosa, J. M., Marques, M. L., Herrero, R., Martin, J., ... Pablo, L. E. (2014). Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 121(2), 573–9. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642013008555>
- 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 fibre layer in multiple sclerosis patients. *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 85(6), 209–214.
- Giani, A., Cigada, M., Choudhry, N., Deiro, A. P., Oldani, M., Pellegrini, M., ... Staurenghi, G. (2010). Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *American Journal of Ophthalmology*, 150(6), 815–24. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.06.025>
- González-López, J. J., Rebolleda, G., Leal, M., Oblanca, N., Muñoz-Negrete, F. J., Costa-Frossard, L., & Alvarez-Cermeño, J. C. (2014). Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMed Research International*, 2014, 128517. <http://doi.org/10.1155/2014/128517>
- Hatef, E., Khwaja, A., Rentiya, Z., Ibrahim, M., Shulman, M., Turkcuoglu, P., ... Nguyen, Q. D. (2012). Comparison of time domain and spectral domain optical coherence tomography in measurement of macular thickness in macular edema secondary to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Journal of Ophthalmology*, 2012. <http://doi.org/10.1155/2012/354783>
- Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A387–A394. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>
- Milo, R., & Miller, A. (2014). Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 518–24. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.012>

- Mitkova-Hristova, V. T., & Konareva-Kostyaneva, M. I. (2011). Macular thickness measurements in healthy eyes using spectral optical coherence tomography. *Folia Medica*, 53(4), 28–33. <http://doi.org/10.2478/v10153-011-0064-z>
- Noval, S., Contreras, I., Muñoz, S., Oreja-Guevara, C., Manzano, B., & Rebolleda, G. (2011). Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. *Multiple Sclerosis International*, 2011, 1–11. <http://doi.org/10.1155/2011/472790>
- 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 International*, 2012, 1–10. <http://doi.org/10.1155/2012/530305>
- Ozkok, A., Akkan, J. C. U., Tamcelik, N., Erdogan, M., Comlekoglu, D. U., & Yildirim, R. (2015). Comparison of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements with Stratus OCT and OPKO/OTI OCT devices in healthy subjects. *International Journal of Ophthalmology*, 8(1), 98–103. <http://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.18>
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22(2), 117–139. <http://doi.org/10.1007/s100720170011>
- Schneider, E., Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Kaufhold, F., Kadas, E. M., Petzold, A., ... Paul, F. (2013). Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 8(6), e66151. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0066151>
- Seibold, L. K., Mandava, N., & Kahook, M. Y. (2010). Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 150(6), 807–814.e1. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.06.024>
- Solé González, L., Abreu González, R., Alonso Plasencia, M., & Abreu Reyes, P. (2013). Normal macular thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, 88(9), 352–358. <http://doi.org/10.1016/j.oftale.2013.01.003>
- Song, W. K., Lee, S. C., Lee, E. S., Kim, C. Y., & Kim, S. S. (2010). Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(8), 3913–8. <http://doi.org/10.1167/iovs.09-4189>
- Talebi, M., Nikanfar, M., Sorkhabi, R., Sharifipour, E., Bahrebar, M., Kiavar, A., ... Khanli, H. M. (2013). Optic coherence tomography findings in relapsing-remitting multiple sclerosis patients of the northwest of Iran. *Iranian Journal of Neurology*, 12(3), 81–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3829296&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Tugcu, B., Soysal, A., Kilic, M., Yuksel, B., Kale, N., Yigit, U., & Arpaci, B. (2013). Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography. *Journal of the Neurological Sciences*, 335, 182–185. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.027>

Websites

Farmacotherapeutisch kompas (2015). Middelen bij multiple sclerose. Geraadpleegd op 27 februari 2015 via <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/n/node18.asp>.

Gezondheid NV (2014). Multiple sclerose (*MS – of multiple sclerose*). Geraadpleegd op 25 februari 2015 via http://www.gezondheid.be/index.cfm?fuseaction=art&art_id=1971.

MS Statistics (2013). Feiten over MS. *Health Union*. Geraadpleegd op 25 februari 2015 via <http://multiplesclerosis.net/what-is-ms/statistics/>.

Nationaal MS fonds (2015). Multiple Sclerose. *Over MS*. Geraadpleegd op 25 februari 2015 via <http://www.nationaalmsfonds.nl/over-ms>.

NVN (2014). Patiëntenvoorlichting. *MS*. Geraadpleegd op 27 februari 2015 via <https://www.neurologie.nl/publiek/patientenvoorlichting/ms>

Boeken

Kanski, J. J., Bowling, B. (2011) *Clinical Ophthalmology: A systematic approach*. (7th edition). Edinburgh, Elsevier Saunders.

Sanders, E. (2008) *Het multiple sclerose formularium: een praktische leidraad*. (1^e editie). Houten, Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij BV.

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 onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.