

Samenvatting

Het aantal glaucoompatiënten wereldwijd wordt geschat op 66.8 miljoen. Hiervan zijn ongeveer 10% blind aan beide ogen. Dit zet glaucoom wereldwijd op de tweede plaats van meest voorkomende oorzaken van irreversibele blindheid. Onbehandeld leidt glaucoom tot gezichtsvelduitval en uiteindelijk blindheid. Als de diagnose glaucoom wordt overwogen, zal de oogarts met name letten op de oogdruk, het aspect van de oogzenuw en het gezichtsveldonderzoek van de patiënt. Dit lijkt gemakkelijk, maar onder experts is er nog steeds geen overeenstemming over de exacte definitie van glaucoom.

Glaucoom is een progressieve aandoening van de oogzenuw, veroorzaakt door verlies van ganglion cellen in het netvlies. Het is niet precies bekend waarom deze cellen afsterven. Normaal wordt de zenuwvezellaag in het netvlies gevormd door uitlopers van deze ganglion cellen, zogeheten axonen. Doordat de axonen ook afsterven, wordt de zenuwvezellaag dunner bij glaucoompatiënten. Scanning laser polarimetry (SLP) is een imaging techniek waarbij de dikte van de zenuwvezellaag in het netvlies gemeten kan worden.

SLP kwam op de markt in 1993. De eerste SLP machine heette de Nerve Fiber Analyzer. Toen de research waarover dit proefschrift gaat begon, had de NFA net een ingrijpende software and hardware revisie ondergaan, en ging verder onder de naam GDx (van glaucoma diagnostics). Het werkingsprincipe van de GDx is gebaseerd op de dubbelbrekende eigenschap van de zenuwvezellaag. Als er gepolariseerd licht doorheen valt, verandert de richting van polarisatie. Bij SLP wordt een gepolariseerde laser bundel op het netvlies gericht. Hoe dikker de zenuwvezellaag, hoe groter de verandering van polarisatie. Deze verandering heet retardatie, en wordt gemeten nadat de laserbundel is teruggekaatst uit het oog, en in het apparaat is opgevangen. Het doel van dit promotie onderzoek was om te onderzoeken hoe goed de GDx voldeed in het opsporen van glaucoom, en of er manieren waren om dit te verbeteren.

We ontdekten dat sommige GDx images slecht reproduceerbaar waren. Dit bleek te komen door artefacten (verstoringen in de meting) veroorzaakt doordat het oog van de patiënt bewogen had tijdens de meting. We noemden deze artefacten ‘motion artifacts’, en het bleek dat deze nauwelijks bekend waren bij andere GDx gebruikers. Het effect van deze motion artifacts was dat de retardatie waarden te hoog uitvielen. In *hoofdstuk 2* hebben we laten zien dat enkele parameters duidelijk toenamen in images met motion artifacts. Een scan van een oog met glaucoom zou er op die manier ‘normaler’ uit kunnen gaan zien. Op deze manier zou een gebruiker die niet bekend is met het bestaan van motion artifacts glaucoom over het hoofd kunnen zien. Omgekeerd zouden motion artifacts kunnen leiden tot ‘valse verslechtering’. Een baseline scan met motion artifacts gevolgd door een scan zonder motion artifacts zou onterecht de impressie kunnen geven van verslechtering. Iemand zou op die manier onterecht voor glaucoom behandeld kunnen worden. Ons advies is om scans met motion artifacts niet te accepteren.

In *hoofdstuk 3* hebben we de reproduceerbaarheid van GDx metingen onderzocht. Deze bleek goed en verschilde niet voor ‘single’ images en ‘mean’ images. Wel verschilde deze reproduceerbaarheid per parameter. Om later progressie te kunnen

beoordelen, hebben we grenzen uitgerekend waarbinnen parameters van opeenvolgende metingen mogen vallen, voordat dat statistisch significant is.

We hebben meer dan 300 gezonde vrijwilligers gemeten met de GDx. Het bleek dat zelfs in zo een grote groep de zenuwvezellaag er bij iedereen anders uitzag. Het ging hierbij om een verschil in dikte, maar ook in patroon. Eén bepaald patroon, dat aanvankelijk leek op een beschadiging van de zenuwvezellaag, bleek vaak voor te komen in onze groep gezonde ogen. Dit patroon noemden we een ‘split bundle’ en wordt in *hoofdstuk 4* besproken. Het bleek in 8% van de gezonde ogen voor te komen. Ook bleek dat in een oog met een split bundle de superior maximum parameter lager uitviel dan gemiddeld. Normaal gesproken is dit een aanwijzing voor glaucoom, maar dit gaat dus niet op voor ogen met een ‘split bundle’.

De GDx heeft een ingebouwde normatieve database. Alle parameters die berekend worden bij het scannen van een oog, worden met deze normaal waarden vergeleken. Voor verschillende rassen en leeftijden bestaan aparte databases, want deze factoren beïnvloeden de normale zenuwvezellaagdikte. In *hoofdstuk 5* onderzochten we amblyope (luie) ogen op basis van strabisme (scheelzien). Het bleek dat de zenuwvezellaagdikte in deze amblyope ogen niet verschilde vergeleken met het gezonde oog van de onderzochte patiënten. Dit bevestigde de huidige opvatting over amblyopie, namelijk dat de afwijking niet in het amblyope oog zelf gelegen is, maar elders (namelijk de hersenen). Verder betekende dit dat wanneer amblyope ogen met de GDx worden gemeten, deze met de standaard database vergeleken kunnen worden en we dus geen aparte database voor amblyope ogen nodig hebben.

Hoofdstuk 6 is een case report over een patiënt die enkele malen gemeten is met de GDx nadat er een anterieure ischemische opticus neuropathie optrad. Bij deze aandoening is er een plotseling tekort in bloeddorstrooming van de oogzenuw. De oogzenuw (en de zenuwvezellaag) lopen hierdoor ernstige schade op. In de GDx scans is te zien hoe de zenuwvezellaag in de loop van 4 weken fors afneemt in dikte.

Om het vermogen van de GDx om te onderscheiden tussen normale en glaucomateuze ogen te vergroten, hebben enkele onderzoekers nieuwe parameters bedacht. In *hoofdstuk 7* hebben we de sensitiviteit en specificiteit van deze 4 nieuwe parameters bepaald, en vergeleken met die van de 14 bestaande parameters. Het bleek dat the Number een sensitiviteit en specificiteit had van 77% en 89%. Geen van de bestaande, noch van de nieuwe parameters onderscheidde beter dan the Number. Een aantal van de bestaande parameters onderscheidde dermate slecht, zodat er reden is om deze van de standaard printout te schrappen.

Geruime tijd bestond er het vermoeden dat de GDx printout meer informatie bevatte dan tot uiting kwam in de geautomatiseerde analyse middels de parameters. Met andere woorden, een zogenaamde ‘expert clinical judgement’ van de printout zou wel eens een betere sensitiviteit en specificiteit kunnen hebben dan de best beschikbare parameter. *Hoofdstuk 8* beschrijft een experiment waaruit bleek dat de twee artsen een hogere sensitiviteit en specificiteit haalden dan the Number, met name in de groep van vroeg glaucoom. In dit hoofdstuk wordt ook beschreven hoe die interpretatie in zijn werk gaat. Deze manier van interpreteren vormde ook het onder-

werp van The Rotterdam GDx Course, die door de auteur van dit proefschrift ontworpen is. Deze cursus werd in de loop van de laatste jaren aan honderden oogartsen, assistenten en paramedisch personeel gegeven. Onlangs is deze cursus ook als CD-ROM uitgekomen. De CD is opgenomen in de appendix van dit proefschrift.

Samengevat levert de GDx snelle objectieve data over de dikte van de zenuwvezellaag in het netvlies. De toepasbaarheid en de reproduceerbaarheid van de metingen is groot. De metingen zijn gebruikers- en patiëntvriendelijk. Met de GDx worden bruikbare sensitiviteit en specificiteit waarden verkregen voor het detecteren van glaucoom. Over de rol van de GDx bij de follow-up van glaucoom is nog weinig bekend. Als enige test voor glaucoom is de GDx nog ongeschikt. Wel is gebleken dat de GDx een zeer waardevolle aanvulling is voor de glaucoomdiagnostiek.