

SAMENVATTING

Dit proefschrift behandelt de pupillichtreflex: het vernauwen (constrictie) en verwijden (dilatatie) van de pupil bij verandering van de hoeveelheid licht die op het oog valt. Constrictie en dilatatie zijn beide actieve processen die volledig door het autonome zenuwstelsel ("autonomic nervous system", ANS) worden gestuurd. Pupilconstrictie wordt geregeld door het parasympathische deel van het ANS, dilatatie door het sympathische deel ervan. Pupilgedrag onder veranderende lichtcondities wordt echter voornamelijk bepaald door de parasympathische functie, en daarom is de constrictie van groot belang in de pupil-dynamica. De temporele aspecten van pupilconstricties vormen de rode draad die door dit proefschrift loopt.

Onderzoek naar deze temporele aspecten werd vergemakkelijkt door een recent ontwikkelde pupillometer, het IRIS-systeem. Dit apparaat voldoet aan de huidige wensen, vooral wat betreft de nauwkeurigheid waarmee pupilveranderingen geregistreerd kunnen worden. Beide ogen kunnen gelijktijdig bemeten worden, wat het onderzoek naar eventuele verschillen tussen beide ogen vereenvoudigt.

Een zogenaamde "Maxwellian view"-stimulator is onderdeel van de pupillometer. Deze stimulator projecteert de top van een convergerende lichtbundel binnen de grenzen van de pupil en stimuleert zo een groot gedeelte van het netvlies. De invloed van de iris op de belichting van het netvlies wordt zodoende ongedaan gemaakt en de pupilreflex kan op de plaats van oorsprong onder "open-loop"-condities gestimuleerd worden met goed te definiëren stimuli. Een fixatie-object, dat vanuit dezelfde stimulator op het netvlies wordt geprojecteerd, onderdrukt zo goed mogelijk oogbewegingen en accommodatie, hetgeen een scheiding mogelijk maakt naar de aansturing ten gevolge van de nabijheidstrits. Eveneens wordt een calibratieprocedure geïntroduceerd die rekening houdt met de gemiddelde verlichting van het netvlies door deze stimulator.

De meest in het oog vallende pupilreflex wordt veroorzaakt door een verandering in de totale hoeveelheid aan het oog aangeboden licht. Daarnaast reageert de pupil ook op stimuli met een veranderende ruimtelijke structuur, zelfs wanneer de totale hoeveelheid licht gelijk blijft. Ook deze reflex wordt gekenmerkt door de optredende constricties, waarvan de literatuur alleen de contrast-oorsprong vermeldt. Dit proefschrift laat zien dat genoemde constricties niet veroorzaakt worden door veranderingen in het aangeboden contrast,

maar door de veranderingen in locale helderheden die deze contrastveranderingen vergezellen. Aan de hand van een model wordt aangegeven hoe dit mogelijk is.

Pupilonderzoek heeft dan ook geen nut voor het bepalen van de visus, zoals voorgesteld in de literatuur, omdat contrast een essentiële bijdrage levert aan de visuele perceptie. Verder geeft bovengenoemde bevinding aan dat het gebruik van stimuli met een spatiële structuur niet van aanvullende waarde is voor pupildynamisch onderzoek.

Kunstmatig opgewekte oscillaties vormen een intrigerend aspect van pupilgedrag. Versterking en vertraging zijn hierbij twee bijzonder belangrijke systeemparameters. Versterking betreft de verhouding tussen een verandering in retinale lichtflux als gevolg van een veranderde pupilgrootte en de verandering in flux als gevolg van de lichtintensiteitsverandering die de reflex veroorzaakt. De vertraging, inherent aan het pupilsysteem, wordt veroorzaakt door de omzetting van lichtinformatie in elektrische activiteit in het netvlies, het transport via het ANS, en de omzetting van elektrische activiteit in een veranderende pupilgrootte in de neuro-musculaire overgang in de iris. Onder normale omstandigheden is het pupilsysteem stabiel. Om dit systeem aan te zetten tot het produceren van oscillaties door een destabilisatie, moet tenminste één van beide parameters vergroot worden tot boven een zekere drempelwaarde. Voor de experimenten beschreven in dit proefschrift werden genoemde parameters gemanipuleerd met een uitwendige terugkoppeling. Hierbij wordt het gesloten pupilsysteem eerst geopend door de toepassing van de "Maxwellian view"-stimulator, en buiten het pupilsysteem om weer gesloten door de stimulusintensiteit te laten afhangen van de gemeten pupilgrootte. Oscillaties, aldus veroorzaakt door een vergrote versterking, zijn in de literatuur reeds besproken; die, veroorzaakt door een vergrote vertraging, echter niet. Desondanks wordt in de literatuur wel aangenomen dat een abnormaal verlengde oscillatieperiode het gevolg is van een abnormaal grote vertraging van het pupilsysteem.

Oscillatoir gedrag, zoals berekend aan de hand van een model, en waargenomen oscillatoir gedrag bij experimenteel onderzoek, blijken in dit proefschrift tot op zekere hoogte goed overeen te komen. Hierbij wordt extra aandacht geschonken aan de oscillatieperiode. Zowel theoretisch als experimenteel correleert deze zeer goed met de vertraging, onafhankelijk van de versterking. Op een zekere constante na, is de oscillatieperiode ongeveer twee maal zo groot als de vertraging. Met dit onderzoek wordt zo een basis gelegd voor verder onderzoek naar deze oscillaties, vooral naar de precieze relatie tussen vertraging en oscillatieperiode en de toepasbaarheid van deze relatie.

Waar de vertraging nog niet bepaald kan worden met behulp van oscillaties, opgewekt door een hoge versterking of een verlengde vertraging, kan deze wel bepaald worden door de stimulusintensiteit stapsgewijs te laten veranderen. De vertraging, zoals boven omschreven, wordt dan algemeen "latentie" genoemd, en kan bepaald worden aan de hand van het tijdsinterval tussen stimulusaanvang en het begin van de constrictie (constrictie-latentie, CL). Een andere parameter van belang bij deze constricties wordt gegeven door het moment waarop de constrictiesnelheid maximaal is ("peak constriction-velocity latency", PCVL).

Het belang en de manier van objectieve quantificering van deze parameters worden beschreven. Afhankelijk van de bemonsterfrequentie dient één van twee methoden gebruikt te worden. Bij hoge bemonsterfrequenties (≈ 200 Hz) volstaat het zoeken naar het eerste punt in een bemonsteringsreeks, waarvan de snelheden opvolgend alle kleiner dan nul zijn. Dit geeft een onnauwkeurigheid in de CL van ongeveer 5 ms. De aldus verkregen nauwkeurigheid is voldoende voor de bepaling van latenties die in het kader van dit onderzoek van belang zijn. Een andere manier dient echter gebruikt te worden wanneer de bemonsterfrequentie laag is, zoals bij toepassing van een TV-pupillometer (≈ 25 Hz). Wil in dit geval een vergelijkbare nauwkeurigheid gehaald worden, dan moet een model worden aangenomen dat het begin van een constrictie kan voorspellen, ergens tussen twee bemonsteringspunten in. Een tweede-orde-model, voorafgegaan door een lineaire trend, kan dit doel goed dienen. Beide methoden geven latenties onafhankelijk van de signaalamplitude, en verschillen in latenties tussen beide methoden zijn gemiddeld minder dan 5 ms. Het gebruik van de IRIS-pupillometer in combinatie met één van deze twee detectiemethoden maakt daarom een nauwkeurige registratie van latenties mogelijk. Vanwege de eenvoud van de eerste methode heeft het gebruik daarvan echter de voorkeur.

Een veel toegepaste methode om ruis te elimineren is het middelen van individuele responsies. Voor nauwkeurige CL-bepaling dient dit echter achterwege gelaten te worden. Het begin van een constrictie van een gemiddelde respons is vervroegd t.o.v. het gemiddelde begin van de individuele constricties, en middelen geeft dus te kleine latentiewaarden.

Normaalwaarden voor de CL zijn bepaald met de beschreven methoden. De gelijkheid van de latenties voor de directe en consensuele reacties, ongeacht welk oog wordt gestimuleerd, wordt bevestigd. In dit opzicht hoeven er dus geen beperkingen opgelegd te worden aan een model voor het localiseren van eventuele defecten in het pupilsysteem.

Het was reeds bekend dat de CL afneemt met toenemende stimulusintensiteit. Onder de in dit proefschrift beschreven condities blijkt de CL aldus

afhankelijk te zijn van ongeveer het verschil in stapintensiteit en de helft van de achtergrondsintensiteit. Dit is echter niet altijd zo, met name voor verschillen in achtergrondsintensiteiten. Dit maakt een vergelijking tussen patiëntengegevens en normaalwaarden onder identiek gemeten omstandigheden noodzakelijk. De CL blijkt voorts met de leeftijd iets toe te nemen (gemiddeld ≈ 0.5 ms/jaar), en vrouwen hebben een kortere latentie dan mannen.

Deze bevindingen blijken ook voor de PCVL te gelden. Dit moment van maximale constrictiesnelheid treedt op, onafhankelijk van welke onderzochte parameter dan ook, ongeveer 100 ms nadat de constrictie begonnen is.

Beargumenteerd wordt dat de CL, bepaald onder fotopische stimulatie met een groot stimulusveld, voornamelijk beïnvloed wordt door het parasympathische zenuwstelsel, terwijl het verschil tussen PCVL en CL uitsluitend door spierfunctie bepaald wordt.

Als laatste wordt in dit proefschrift de toepassing van constrictie-latenties beschreven bij het differentiëren naar mogelijke afferente en efferente aandoeningen en naar spieraandoeningen. Ziekten waarbij dit mogelijk is zijn bijvoorbeeld neuritis optica ("optical neuritis", ON), multipele sclerose (MS), suikerziekte (diabetes mellitus, DM) en dystrofia myotonica ("myotonic dystrophy", MyD).

Wanneer de aangetaste ogen van ON/MS-patiënten worden gestimuleerd, verschilt het gemiddelde van deze constrictie-latenties van dat van het gezonde oog. De directe en consensuele reacties vertonen in beide gevallen geen verschil in latenties. Hiermee is aangetoond dat met behulp van pupillometrie een relatief afferent defect in patiënten met een oogzenuwontsteking, zoals in ON en MS, onderkend kan worden. Omdat het eerste neurale traject gelijk is voor zowel de pupilaansturing als het opwekken van visuele elektrische corticale potentialen ("visual evoked potentials", VEP), zijn latenties van de pupil vergeleken met die van de VEP (VEPL), gemeten bij dezelfde patienten. Vlak na het begin van de ziekte (in de acute fase) vertonen beide latenties een hoge correlatie. Na een aantal maanden herstellen de VEPL's zich weer, terwijl CL's vertraagd blijven. Ondanks het feit dat, door het relatief kleine verschil tussen normale en abnormale CL's ten opzichte van de normale spreiding in deze latenties, de CL niet diagnostisch toegepast kan worden op individuele patienten, is het gevonden verschil wel van fundamenteel wetenschappelijk belang.

In patienten met suikerziekte blijkt een veel grotere vertraging in latenties te bestaan dan in de onderzochte ON/MS-groep. Deze vertraging treedt zowel op in de directe als in de consensuele reactie, ongeacht welk oog gestimuleerd wordt. VEPL's zijn veel vaker normaal in DM- dan in ON/MS-patiënten, en

er bestaat ook geen duidelijke correlatie tussen CL's en VEPL's. Op basis van deze bevindingen wordt daarom de conclusie getrokken dat in DM de latentievertraging bij de pupilconstrictie een gevolg is van een efferent defect, en dat pupillometrie een bijdrage kan leveren aan de diagnose van DM.

Zowel in de onderzochte ON/MS-groep als in DM-patienten werd geen verandering gevonden van het verschil tussen PCVL en CL ten opzichte van normaal. In MyD blijkt echter juist dit verschil abnormaal verlengd, terwijl de CL normaal is. Dit betekent dat abnormaal pupilgedrag in MyD niet het gevolg is van een vertraagde zenuwgeleiding, maar van een stijfheid van de irisspieren.

Aannemelijk wordt gemaakt dat de CL, bepaald onder fotopische stimulatie met een breed stimulusveld, voornamelijk beïnvloed wordt door de neurale functie, terwijl het verschil tussen PCVL en CL alleen bepaald wordt door musculaire functie. In geen van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken werd een invloed gevonden van retinale afwijkingen. De CL en PCVL zijn daarom van waarde bij het onderscheiden van unilaterale en bilaterale defecten, en van neurale defecten en spierdefecten.