



# Niet-invasieve evaluatie van huidparameters, met focus op rosacea

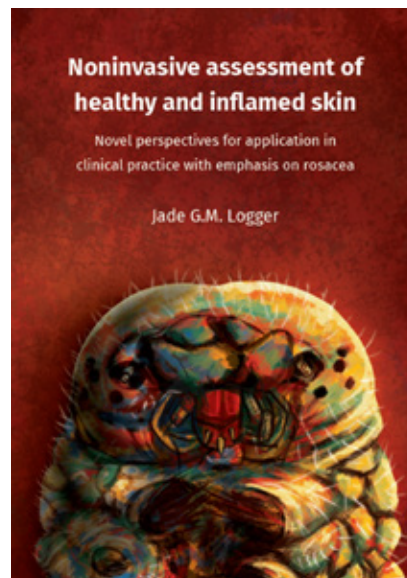
J.G.M. Logger

Op 28 juni 2021 verdedigde Jade Logger haar proefschrift getiteld *Noninvasive assessment of healthy and inflamed skin. Novel perspectives for application in clinical practice with emphasis on rosacea* aan de Radboud Universiteit te Nijmegen. Haar promotor was prof. dr. Elke de Jong en haar copromotoren dr. Rieke Driessen en dr. Piet van Erp (allen Dermatologie, Radboudumc).

Onze huid vormt een belangrijke eerste barrière tegen potentieel schadelijke invloeden van buitenaf zoals bacteriën, chemicaliën, UV-licht, en mechanische schade. Ook voorkomt de huidbarrière overmatig waterverlies via de huid. De huidbarrière wordt voornamelijk gevormd door het stratum corneum (SC). De staat van de huidbarrière is objectief te meten met niet-invasieve apparatuur die de cutane morfologie in kaart brengt (*imaging*), en die de functie van de barrière meet middels biofysische huidkenmerken (bijvoorbeeld transepidermaal waterverlies [TEWL], waterinhoud, erytheem). Als de huidbarrière verstoord is, kan de huid uitdrogen en kan er tevens inflammatie optreden. Een verstoorde barrière komt onder andere voor bij inflammatoire dermatosen zoals eczeem, psoriasis, en mogelijk ook rosacea. Het doel van dit proefschrift was het evalueren van nieuwe en bestaande niet-invasieve beeldvormende en biofysische methoden in gezonde en ontstoken huid in de dagelijkse klinische praktijk, met focus op rosacea.

## BEELDVORMENDE EN BIOFYSISCHE TECHNIEKEN

In hoofdstuk 2.1 onderzochten we de waarde van de Epsilon<sup>®</sup>, een meetinstrument dat middels een array van sensoren de waterinhoud van de huid meet, gecombineerd met een morfologisch beeld van het SC op basis van de variatie in het gemeten watergehalte. We vonden significante verschillen tussen waterinhoud van het SC van verschillende anatomische regio's; de wang had de hoogste waterinhoud, gevolgd door de onderarm, abdomen, rug, en kuit. Ook vonden we dat de Epsilon<sup>®</sup> consistent lagere waarden meet vergeleken met conventionele, vergelijkbare tools die maar één sensor hebben. Dit kan verklaard worden doordat de Epsilon<sup>®</sup> waterinhoud nauwkeuriger meet dan conventionele tools; de meting blijft beperkt tot het SC, het apparaat corrigeert voor tijdsafhankelijke occlusie-effecten, en er vinden meerdere metingen tegelijkertijd plaats die gebruikt kunnen worden voor een 'hydratie-map'. Hierdoor is het mogelijk om de mate van verstoring van de huidbarrière in inflammatoire dermatosen nog nauwkeuriger te bepalen. Dit vergemakkelijkt het monitoren



van behandelresultaten. Enkele nadelen van de Epsilon<sup>®</sup> zijn de opstarttijd (ca. 10 minuten), en de noodzaak tot kabelverbinding met een laptop, waardoor de draagbaarheid beperkt is. Hierdoor lijkt het meetinstrument in de dagelijkse praktijk minder goed bruikbaar.

In hoofdstuk 2.2 focusten we ons op het combineren van vier biofysische/beeldvormende apparaten om de huidbarrièrefunctie te meten zowel vooraf als 30 minuten na applicatie van twee soorten emollientia (lanette crème en vaseline-lanette crème). Erytheem werd gemeten via spectrofotometrie, waterinhoud met de Epsilon<sup>®</sup>, TEWL met de Aquaflux<sup>®</sup> (een probe die de waterdampstroom door diffusie vanuit de huid naar de omgeving meet) en dikte van het SC met de reflectie confocale microscoop (RCM; een niet-invasieve imaging techniek voor het in vivo visualiseren van de bovenste huidlagen met een vergelijkbare resolutie als conventionele histologie). Wij vonden een significant grotere dikte van het SC ná het

smeren van beide crèmes vergeleken met daarvoor. Erytheem, TEWL, en waterinhoud veranderden niet na applicatie van crème. Met onze multi-parameter aanpak is het mogelijk om veelzijdige informatie over de staat van de huidbarrière in ontstekingsziekten van de huid te verzamelen. Idealiter leidt dit tot een beter begrip van etiologische processen die betrokken zijn bij huidschade -en herstel, en gepersonaliseerde behandelopties. Om de praktische toepasbaarheid te vergroten zouden deze metingen bij voorkeur niet door vier losse tools, maar door één en hetzelfde apparaat uitgevoerd worden dat bovendien klein en draadloos is. Enkele nadelen van onze multiparameter-aanpak zijn de noodzaak van een ruime onderzoekskamer en de separate protocollen behorende bij elke device.

Vervolgens bepaalden we in hoofdstuk 2.3 de waarde van de GPSkin<sup>®</sup>, een apparaat dat waterinhoud en TEWL tegelijk meet, om een defecte huidbarrière te meten. De huidbarrière werd middels tapestripping verstoord, een onderzoeksmodel waarbij het SC mechanisch verwijderd wordt middels herhaaldelijk aanbrengen van plakband. Ook onderzochten we de bruikbaarheid van de GPSkin<sup>®</sup> voor het monitoren van de barrièrefunctie bij rosacea patiënten vóór en tijdens behandeling in de dagelijkse praktijk. We vonden een sterke lineaire correlatie tussen waterinhoud/TEWL-waardes van de GPSkin<sup>®</sup> en conventionele apparatuur (de Epsilon<sup>®</sup> en Aquaflex<sup>®</sup>), zowel vóór als na tapestrippen. De waterinhoud van de huid van rosaceapatiënten was significant lager dan die van proefpersonen met gezonde huid, waarbij er een trend was naar herstel gedurende succesvolle anti-inflammatoire behandeling middels topicaal ivermectine. TEWL was vergelijkbaar bij rosaceapatiënten en controles, en veranderde ook niet tijdens behandeling. Vergeleken met andere beschikbare instrumenten die de huidbarrière meten is de GPSkin<sup>®</sup> veel gebruiksvriendelijker in de dagelijkse praktijk door zijn handzame formaat, draadloze karakter, en snelheid. Bovendien worden waterinhoud en TEWL op exact dezelfde plek en tijd gemeten. Dit is extra belangrijk in het gelaat, waar grote verschillen in deze parameters bestaan binnen zeer kleine afstanden (centimeters).

## ROSACEA

Rosacea is een chronische faciale inflammatoire dermatose met diverse symptomen, waaronder papels, pustels, erytheem, en teleangiëctasieën. De etiologie is tot op heden onopgehelderd, maar lijkt multifactorieel (immunologisch, neurovasculair, externe/genetische factoren, Demodex mijten, huidbarrière). De ernst van rosacea wordt momenteel vastgesteld door klinische symptomen te scoren. Dit is subjectief en gevoelig voor interobserver-variabiliteit. Hierdoor is het lastig om behandelresultaten te bepalen en om studie-uitkomsten onderling te vergelijken. Het afnemen van een huidbiopt is invasief en kan littekens achterlaten, wat zeker in het geval van faciale lokalisatie niet wenselijk is. Derhalve is het ziektebeeld rosacea zeer bruikbaar voor onderzoek naar niet-invasieve meetmethoden van de huid.

Om rosacea te evalueren zijn er diverse biofysische en beeldvormende tools toegepast, maar een duidelijk overzicht van

deze tools ontbrak tot op heden. In hoofdstuk 3.1 werden op systematische wijze de reeds onderzochte niet-invasieve meetmethoden voor de diagnostiek en follow-up van rosacea in kaart gebracht. Er werden 78 studies geïncludeerd. Gebruikte beeldvormende technieken waren RCM, dermatoscopie, capillaroscopie, optische coherentie tomografie, computergestuurde beeldanalyse, infrarood fotografie, en echografie. Biofysische parameters die werden bepaald waren waterinhoud, TEWL, sebumexcretie, pH, erytheem, cutane doorbloeding, en huidtemperatuur. Helaas was de kwaliteit van de studies laag door kleine patiëntaantallen, een grote variabiliteit in studie-uitkomsten, en een gebrek aan standaardisatie van de gebruikte meetmethoden. Desondanks lijken RCM, spectrofotometrie en bepaling van waterinhoud en TEWL veelbelovende technieken om de effecten van de behandeling van rosacea te monitoren.

Vervolgens werd in hoofdstuk 3.2 de waarde van RCM voor het monitoren van rosacea onderzocht tijdens 16 weken behandeling met topicaal ivermectine. Behandeling resulteerde in afname van aantal klinische inflammatoire huidafwijkingen. Middels RCM werd vastgesteld dat het aantal *Demodex* mijten in de haarfollikels op de wangen van de patiënten met rosacea significant afnam. Echter, het bleek lastig om *Demodex* mijten op basis van RCM beeld te onderscheiden van bijv. sebum of haren. Geen evidente veranderingen werden middels RCM geobserveerd in aantal inflammatoire cellen, epidermale dikte, en vaatdiameter -en dichtheid. De correlatie tussen het aantal inflammatoire huidafwijkingen en het aantal *Demodex* mijten was laag, en geen enkele RCM-parameter bleek een significante voorspeller voor klinische verbetering. Derhalve werd geconcludeerd dat de RCM in zijn huidige vorm van beperkte waarde lijkt voor het monitoren van rosacea in de dagelijkse praktijk. Dit hangt met name samen met diverse beperkingen van het RCM apparaat, zoals de beperkte penetratiediepte in de huid, het zwart-wit en tweedimensionale karakter van de afbeeldingen, en de noodzaak tot uitgebreide training van de onderzoeker voor interpretatie van de afbeeldingen.

In hoofdstuk 3.3 werd een objectieve methode om klinisch erytheem te kwantificeren ontwikkeld en geëvalueerd. Wij monitorerden het erytheem in het gelaat van rosaceapatiënten voor, tijdens, en na behandeling met topicaal ivermectine. Met behulp van ImageJ<sup>®</sup> software werden klinische, gestandaardiseerde foto's van patiënten geanalyseerd en werd het erytheem beoordeeld binnen het CIELAB kleurspectrum model. Hierbij weerspiegelt de waarde  $a^*$  de mate van erytheem, corresponderend met de observatie van het menselijk oog. Wij toonden aan dat de  $a^*$ -waarde significant daalde tijdens succesvolle anti-inflammatoire behandeling van rosacea. Een zwakke relatie werd gevonden tussen klinische scores en  $a^*$ . De interobserver-correlatie voor het berekenen van  $a^*$  was hoog. ImageJ is een zeer eenvoudig, snel, en vrij verkrijgbaar imaging softwareprogramma dat gemakkelijk door klinici gebruikt kan worden. Het gebruik van foto's maakt het mogelijk om retrospectieve analyses en follow-up van exact dezelfde locatie te verrichten, zeer kleine tot zeer grote ana-

tomische locaties te onderzoeken, en subtiele veranderingen in erytheem waar te nemen. Door het gebruik van de foto's is huidcontact niet nodig, waardoor de mate van erytheem niet wordt beïnvloed door veneuze compressie zoals bij een device. Wij concludeerden dat het gebruik van klinische foto's in combinatie met ImageJ® de objectieve meting van erytheem in inflammatoire dermatosen verbetert ten opzichte van observatie door het blote (klinische) oog.

In hoofdstuk 3.4 wordt een case series beschreven van vijf patiënten die een toename vertoonden van symptomen van rosacea na gebruik van een slaapapneu (CPAP) masker. Onze hypothese is dat het masker de huid occludeert, waardoor luchtvochtigheid, temperatuur, sebumgehalte, en Demodex activiteit toeneemt. Dit kan aanleiding geven tot het ontstaan van, of exacerberen van een reeds bestaande, rosacea. Het zou interessant zijn om onze hypothese verder te onderzoeken door huidbarrière parameters objectief te bepalen bij slaapapneu-patiënten. Dit kan mogelijk leiden tot aanvullende inzichten in de mechanismes die ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van rosacea in deze populatie.

Ten slotte werd in hoofdstuk 3.5 systematisch de literatuur over de effectiviteit van orale bètablokkers voor rosacea-gereleerde flushing en erytheem geëvalueerd. Er werden negen studies geïncludeerd. Door een grote variatie in individuele studie-uitkomsten was het uitdagend om deze separate resultaten met elkaar te vergelijken. Erytheem en flushing werden vastgesteld door diverse zowel subjectieve als objectieve parameters, namelijk klinische scores, laser Doppler, huidtemperatuur, en dermatoscopie. Het vergelijken van studieresultaten kan worden verbeterd door het gebruik van gestandaardiseerde en objectieve meetmethoden voor erytheem en flushing. Dit zal leiden tot meer robuuste conclusies over het effect van een specifieke behandeling.

## TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Niet-invasieve evaluatie van huidparameters biedt ons de mogelijkheid om objectieve en kwantitatieve informatie over de anatomie, functie, en eigenschappen van onze huid te verkrijgen, die niet of minder adequaat door middel van menselijke observatie verzameld had kunnen worden. Hierdoor wordt het mogelijk aan te tonen dat een ogenschijnlijk 'normale' huid toch ontstoken is, en kan een dermatose in een eerder stadium gedetecteerd worden, nog voordat de klinische symptomen zich voordoen. Dit maakt vroege behandeling mogelijk, waarbij ernstige symptomen en irreversibele huidschade idealiter voorkomen worden. Niet-invasieve technieken hebben daarnaast het belangrijke voordeel dat de huid intact blijft en niet verstoord wordt door een invasieve meting; dit is patiëntvriendelijker (geen pijn) en voorkomt huidherstelreacties (inflammatie, verlittekening) die longitudinale metingen verstoren. In de onderzoeks-setting is vergelijking van individuele studieuitkomsten eenvoudiger indien uniforme, kwantitatieve, objectieve uitkomstmaten gebruikt worden.

Vóórdat niet-invasieve technieken op grote schaal ingezet kunnen worden in de dagelijkse klinische praktijk, zijn er nog diverse technische en praktische hindernissen die overbrugd



Jade Logger ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Elke de Jong

dienen te worden. Deze hindernissen worden besproken in hoofdstuk 4. Op basis van de resultaten en ervaringen opgedaan in dit promotieonderzoek ontwikkelden wij een lijst met karakteristieken waaraan de 'ideale tool' voor het evalueren en monitoren van inflammatoire dermatosen in de dagelijkse praktijk zou moeten voldoen. Zo zou een dergelijke tool draagbaar, lichtgewicht, zonder huidcontact en draadloos moeten zijn, in de jaszak moeten passen, of juist heel groot moeten zijn (om erin plaats te kunnen nemen, zoals een MRI). Daarnaast dient deze tool betaalbaar en commercieel beschikbaar te zijn, en de beoogde parameter snel te meten (< 5 minuten) waarbij geen herhaaldelijke kalibratie nodig is. Andere gewenste kenmerken zijn: simpel in gebruik, directe aflezing van resultaten voor directe feedback aan de patiënt, opties voor automatische retrospectieve analyse, en generatie van een overzichtsplaatje van de hele regio van interesse. Als laatste dient de tool ongevoelig te zijn voor externe factoren zoals luchtvochtigheid en temperatuur, meet het driedimensionaal tot in de subcutis, en wordt met één apparaat een kernset aan beeldvormende en biofysische parameters gecombineerd die tegelijkertijd worden gemeten.

Wanneer de belangrijkste hindernissen overwonnen zijn, kan hopelijk een wijdverspreide toepassing van deze technieken in de dermatologische praktijk verwacht worden. Wij hypothetiseren dat in de toekomst alle inflammatoire huidziekten objectief gemonitord zullen worden met de 'ideale tool', en dat dit de subjectieve scoring van de ernst van ontsteking vervangt. Idealiter leidt dit ook tot objectieve bepaling van de staat van de huid in de thuissituatie, waardoor de betrokkenheid van de patiënt bij zijn of haar ziekte, gepersonaliseerde behandeling, en therapietrouw hopelijk nog verder vergroot zullen worden.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Jade Logger

E-mail: jade.logger@mumc.nl