

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

**Jakub Wiśniewski**

**Możliwość wykorzystania ultrasonograficznego  
pomiaru średnicy nerwu wzrokowego u dzieci  
ze schorzeniami hematoonkologicznymi  
jako badania przesiewowego i jego  
znaczenie kliniczne**

**GDAŃSK 2016**

Wydano za zgodą  
Dziekana Wydziału Lekarskiego

**Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii**

Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor  
**prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska**

Medical University of Gdańsk 2016

ISBN 978-83-65098-30-6

## SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów .....	5
<b>1. Wstęp</b> .....	7
1.1. Wprowadzenie .....	7
1.2. Rys historyczny .....	9
1.2.1. Historyczne koncepcje budowy nerwu wzrokowego .....	9
1.2.2. Oftalmoskopia .....	11
1.2.3. Ultrasonografia gałki ocznej .....	13
1.2.4. Pomiar ciśnienia śródczaszkowego .....	16
1.3. Podstawy anatomiczne i fizjologiczne .....	18
1.4. Prawidłowe wartości ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego .....	20
1.5. Stany kliniczne mogące skutkować wzrostem ciśnienia śródczaszkowego .....	20
1.6. Symptomatologia kliniczne wzrostu ciśnienia śródczaszkowego .....	23
<b>2. Cel pracy</b> .....	27
<b>3. Pacjenci i metoda</b> .....	29
3.1. Charakterystyka grupy badanej .....	29
3.2. Metodyka badań .....	34
3.3. Analiza statystyczna .....	36
<b>4. Wyniki</b> .....	39
4.1. Analiza korelacji .....	47
4.2. Pacjenci z podejrzeniem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego .....	58
<b>5. Dyskusja</b> .....	71
<b>6. Wnioski</b> .....	87
<b>7. Streszczenie</b> .....	93
7.1. Abstract .....	91
<b>8. Piśmiennictwo</b> .....	93



## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AIUM	<i>The American Institute of Ultrasound in Medicine</i>
ALL	<i>acute lymphoblastic leukemia</i> / ostra białaczka limfoblastyczna
AML	<i>acute myeloid leukemia</i> / ostra białaczka szpikowa
AMS	<i>acute mountain sickness</i> / ostra choroba górską
Ao	aorta brzuszna (średnica) / <i>abdominal aorta (diameter)</i>
BAL	<i>biphenotypic acute leukaemia</i> / ostra białaczka bifenotypowa
BMT	<i>bone marrow transplantation</i> / przeszczepienie szpiku kostnego
CML	<i>chronic myeloid leukemia</i> / przewlekła białaczka szpikowa
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
IICP	<i>increased intracranial pressure</i> / wzmożone ciśnienie śródczaszkowe
IIH	<i>idiopathic intracranial hypertension</i> / idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe
ITP	<i>immune thrombocytopenic purpura</i> / pierwotna małopłytkowość immunologiczna
IVC	<i>inferior vena cava (diameter)</i> / żyła główna dolna (średnica)
K	kobieta / <i>female</i>
LCH	<i>Langerhans cell histiocytosis</i> / histiocytoza z komórek Langerhansa
M	mężczyzna / <i>man</i>
MEN	<i>multiple endocrine neoplasia</i> / mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> / tomografia rezonansu magnetycznego
NHL	<i>non-Hodgkin lymphoma</i> / chłoniak nieziarniczny
OIT	oddział intensywnej terapii / <i>intensive care unit</i>
OUN/CNS	ośrodkowy układ nerwowy / <i>central nervous system</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> / charakterystyka skuteczności percepcji
SAA	<i>severe aplastic anemia</i> / ostra anemia aplastyczna
SD	<i>standard deviation</i> / odchylenie standardowe
ŚONW/ONSD	średnica nerwu wzrokowego wraz z osłonkami, średnica osłonek nerwu wzrokowego / <i>optic nerve sheath diameter</i>
TK	tomografia komputerowa / <i>computed tomography</i>
USG	badanie ultrasonograficzne / <i>ultrasound examination</i>



## 1. WSTĘP

### 1.1. WPROWADZENIE

Znajomość poziomu ciśnienia śródczaszkowego – odróżnienie stanu prawidłowego od podwyższonego – jest istotnym elementem oceny stanu pacjenta. Podstawowe badanie przedmiotowe i podmiotowe chorego pozwala na stwierdzenie symptomów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (*IICP – increased intracranial pressure*) oraz kierunkuje dalsze decyzje diagnostyczne i terapeutyczne. W przypadku podejrzenia IICP najczęściej wykorzystywanym badaniem wspomagającym badanie przedmiotowe jest oftalmoskopia, pozwalająca uwidocznic obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, mogący stanowić pośredni wykładnik wzrostu ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Podejrzenie stanu wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego bądź potwierdzenie jego przyczyny postawione może zostać na podstawie badań obrazowych OUN – tomografii komputerowej (*CT – computed tomography*) lub badania rezonansu magnetycznego (*MRI – magnetic resonance imaging*). U niemowląt, do momentu zachowania przezierności ciemienia przedniego dla fal ultradźwiękowych, rozpoznanie takie można postawić także na podstawie badania ultrasonograficznego (USG). Dokładne określenie poziomu ciśnienia śródczaszkowego lub ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego wymaga wykonania badań inwazyjnych.

Badanie ultrasonograficzne oczodołu oraz gałki ocznej jest rutynowo stosowane w okulistyce, w diagnostyce urazów, obecności ciał obcych, uszkodzenia soczewki, ciała szklanego i odwarstwienia siatkówki. Diagnostyka ultrasonograficzna ciśnienia wewnątrzczaszkowego w ostatniej dekadzie znalazła uznanie wśród specjalistów zajmujących się medycyną ratunkową, anestezjologią i intensywną terapią. Ultrasonograficzne badanie nerwu wzrokowego stosowane jest w ocenie pacjentów po urazie wielonarządowym, urazie głowy czy w zatruciach. W badaniu, przez zamkniętą powiekę, oceniana jest średnica osłonek nerwów wzrokowych, która w warunkach prawidłowych nie przekracza granicznych, prawidłowych norm szerokości odpowiednich dla grupy wiekowej. Poszerzenie średnicy pochewek nerwu wzrokowego wykazuje korelację z nadciśnieniem śródczaszkowym – wzrost ciśnienia płynu w przestrzeni podpajęczynówkowej powoduje pogrubienie osłonek widoczne w badaniu ultrasonograficznym. Wiele aktualnych publikacji potwierdza przydatność tego badania w diagnostyce wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Badań tego typu nie opisano dotąd w populacji dzieci z rozpoznaniem chorób hematologicznych, poddawanych diagnostycznym lub terapeutycznym zabiegom punkcji lędźwiowej, przed którymi rutynowo wykonywana jest ocena oftalmoskopowa. Ocena porównawcza obu metod może udokumentować przydatność równoległego badania ultrasonograficznego.



## 1.2. RYS HISTORYCZNY

### 1.2.1. HISTORYCZNE KONCEPCJE BUDOWY NERWU WZROKOWEGO

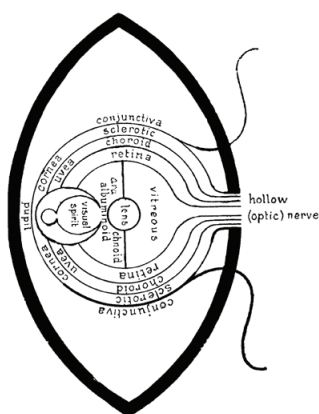
*Weil du die Augen offen hast, glaubst du, du siehst.*

*Johann Wolfgang von Goethe*

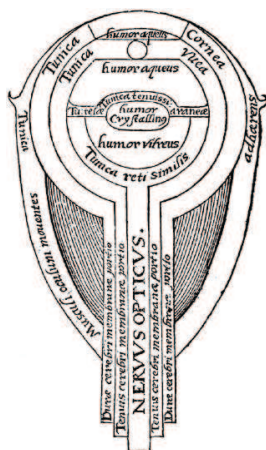
Próby zrozumienia funkcjonowania i poznania budowy nerwu wzrokowego podejmowano od czasów starożytnych – pierwsze opisy anatomii pojawiły się w naukach Herofilosa z Chalcedonu (ok. 335 – 280 p.n.e.). Początek naszej ery i prace Galena z Pergamonu (ok. 130 – 200) rozwinęły koncepcję poruszającej się przez kanały w nerwie wzrokowym eterycznej substancji (gr. *pneuma*, *πνεῦμα*), dzięki której oko oraz mózg łączyły się z otaczającym światem. Według opisów Galena *pneuma* przenikała z mózgu do wszystkich części ciała, w tym także do oka, przez które przepływała i jednoczyła się ze światłem. Lekarz z Pergamonu opisał poszczególne części gałki ocznej, takie jak rogówka, twardówka, siatkówka czy soczewka. Nauki Galena, poza kręgiem kultury hellenistycznej oddziaływały także na rozwijającą się naukę i medycynę arabsko-islamską. Stworzone w IX wieku przez Hunajn'a ibn Ishaq'a, znanego w Europie jako Johannitius (809 – 873) „Księga dziesięciu rozpraw o oku” (syr. *Kitâb al-'ashr maqalat fi l-'ayn*), oraz „Pytania o oko” (syr. *Masâ'il fi al-'ayn*) zawierały aktualną wiedzę o budowie oka i nerwu wzrokowego, oraz zachowane do dzisiaj schematy anatomiczne. W opisach pojawiał się nerw wzrokowy, otoczony przez opony – miękką i twardą. Koncepcję Galena znaleźć można także w nauczaniu Rhazesza (per. *Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya ar-Razi*, 865 – 925) oraz Awicenny (per. *Abu Ali Husain ibn Abdallah Ebn Sina*, 980 – 1037), wybitnych lekarzy z Persji, którzy sugerowali możliwość krzyżowania nerwów wzrokowych. Zawarte w dziele „Optyka” (per. *Al-Manzîr*) diagramy autorstwa Alhazena (per. *Abu Ali Hasan Ibn al-Hajsam*, 965 – 1038) poza opisami fizyki fal świetlnych zawierały także

opis teorii widzenia oraz budowy oka, w którym nerw wzrokowy otoczony jest podwójną warstwą osłonek.

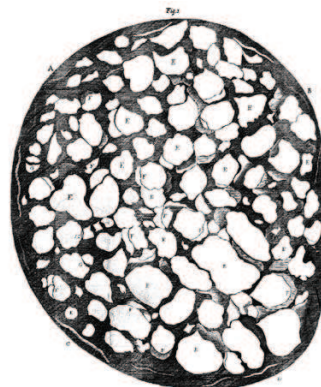
Koniec średniowiecza i renesans nauki europejskiej przyniosły nowe koncepcje budowy i funkcjonowania nerwu wzrokowego. Andreas Vesalius (1514 – 1564), uznawany za twórcę nowożytnej anatomii, poddał w wątpliwość wiele spośród nauk Galena, także w zakresie budowy nerwów, w tym nerwu wzrokowego, wprowadzając koncepcję włókien nerwowych.



Ryc. 1. Fig. 1.



Ryc. 2. Fig. 2.



Ryc. 3. Fig 3.

Ryc. 1. Anatomia oka według Galena, „Księga dziesięciu rozpraw o oku”  
 Fig. 1. Eye anatomy according to Galen, ‘Book of the Ten Treatises on the Eye’  
 Wellcome Library, Londyn; wellcomelibrary.org

Ryc. 2. Budowa oka według Alhazen’a, „Księga optyki”  
 Fig. 2. Eye anatomy according to Alhazen, ‘Book of Optics’  
 Wellcome Library, Londyn; wellcomelibrary.org

Ryc. 3. Przekrój poprzeczny przez nerw wzrokowy, „Zebrane listy Antoniego van Leeuwenhoek’a”  
 Fig. 3. The cross-section through the optic nerve, ‘The Collected Letters of Antonie van Leeuwenhoek’  
 Wellcome Library, Londyn; wellcomelibrary.org

Pochodzący z Bolonii lekarz papieża Grzegorza XII Costanzo Varolio (1543 – 1575), w dziele *De Nervis Opticis nonnullisque aliis praeter communem opinionem in Humano capite observatis* dokonał wnikliwej analizy nerwów wzrokowych, szczegółowo opisując ich strukturę i stosunki anatomiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Stworzenie przez Antoniego van Leeuwenhoeka (1632 – 1723) mikroskopu pozwoliło na dokładniejszą ocenę tkanek ludzkiego organizmu i potwierdzenie budowy nerwów, poprzez uwidocznienie wiązek aksonów w mielinowej osłonce. Rozwój fizyki oraz chemii pozwolił także na zrozumienie mechanizmu przenoszenia bodźców wzrokowych i stopniowe wycofanie się z koncepcji mechanicznej w kierunku teorii impulsów elektrycznych. Propagowana przez Luigi'ego Galvani'ego (1737 – 1798) teoria, znajdująca potwierdzenie w pracach Emila du Bois-Reymond (1818 – 1896) pozwoliły na odkrycie mechanizmów rządzących układem nerwowym [1, 2]

### 1.2.2. OFTALMOSKOPIA

*In the whole history of medicine there is no more beautiful episode than the invention of the ophthalmoscope, and physiology has few greater triumphs.*

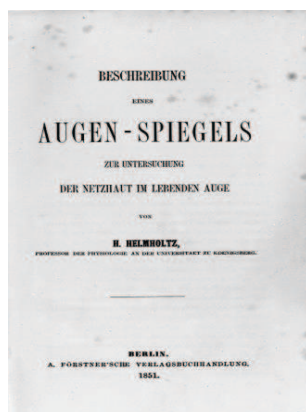
*Edward Loring*

Za konstruktora pierwszego oftalmoskopu powszechnie uznaje się Hermanna von Helmholtza, który w roku 1851 stworzył „zwierciadło oczne” (*niem. Augenspiegel*)[3]. Wynalazek ten zrewolucjonizował ówczesną okulistykę, czyniąc znaczną część struktur gałki ocznej, w tym dno oka, dostępnymi badaniami. Technika ta znalazła wielu entuzjastów, początkowo wśród europejskich okulistów, a w krótkim czasie stała się powszechnie stosowaną metodą diagnostyczną na świecie. Nazwa „oftalmoskop” pojawiła się w roku 1854 i stosowana jest do czasów obecnych. Zacytowane na początku rozdziału słowa, podkreślające wagę wynalazku Helmholtza, umieścił w wstępie do wydanego w 1892 roku podręcznika okulistyki amerykański okulista Edward Loring [4].

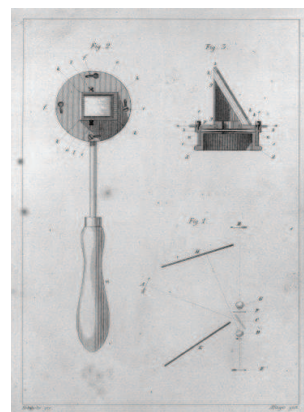
Kolejne półtora wieku rozwoju okulistyki przyniosło liczne modyfikacje pierwszego oftalmoskopu. Mimo, że podstawowe elementy urządzenia pełniły pierwotne funkcje, to wraz z rozwojem techniki każdy z nich ulegał udoskonaleniu. Źródło światła, którym dla Helmholtza był płomień świecy stopniowo zastępowano różnorodnymi rodzajami lamp parafinowych, olejowych i gazowych. Wynaleziona przez Tomasza Edisona w 1879 roku żarówka na przełomie XIX i XX wieku stała się nie tylko wykorzystywanym źródłem światła, ale często wbudowanym elementem oftalmoskopu.



Ryc. 4. Fig. 4.



Ryc. 5. Fig. 5.



Ryc. 6. Fig 6.

Ryc. 4. Herman Ludwig Ferdinand von Helmholtz, 1821 – 1894

Fig. 4. Herman Ludwig Ferdinand von Helmholtz, 1821 – 1894

Wellcome Library, Londyn; [wellcomelibrary.org](http://wellcomelibrary.org)

Ryc. 5. „Beschreibung eines Augen-Spiegels: zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge”, Herman von Helmholtz, 1851; okładka

Fig. 5. ‘Beschreibung eines Augen-Spiegels: zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge’, Herman von Helmholtz, 1851; cover

Wellcome Library, Londyn; [wellcomelibrary.org](http://wellcomelibrary.org)

Ryc. 6. „Beschreibung eines Augen-Spiegels: zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge”, Herman von Helmholtz, 1851; zwierciadło oczne

Fig. 6. ‘Beschreibung eines Augen-Spiegels: zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge’, Herman von Helmholtz, 1851; ophthalmoscope

Wellcome Library, Londyn; [wellcomelibrary.org](http://wellcomelibrary.org)

Dzięki staraniu naukowców i praktykujących okulistów modyfikacji ulegały także układy optyczne aparatu i metody korekcji obrazu – soczewki skupiające światło oraz układy lusterek o różnych krzywiznach, pozwalające na otrzymanie odbić z poszczególnych struktur gałki ocznej. Obecnie, ponad 160 lat od pierwszego zastosowania oftalmoskopu, przyrząd ten jest często wzbogacony w światłowodowe źródła światła i cyfrowe układy akwizycji obrazu, a najnowsza technologia pozwoliła na stworzenie urządzeń opartych o telefony komórkowe [5, 6]. Niezmienny pozostaje sposób badania, polegający na ocenie części gałki ocznej dostępnych przez zewnętrzne układy optyczne, przez otwarte oko i najlepiej rozszerzoną źrenicę, a celem badania pozostaje między innymi ocena tarczy nerwu wzrokowego. Oftalmoskop, obok stetoskopu czy sfigmomanometru, stał się podstawowym elementem wyposażenia lekarza i przez lata miał swoje miejsce nie tylko w torbie, ale i w praktyce lekarzy rodzinnych i specjalistów rozlicznych dziedzin medycyny [7, 8].

### 1.2.3. ULTRASONOGRAFIA GAŁKI OCZNEJ

*If ultrasound is going to continue at the current rate of expansion, we need to set up training programs on a solid academic base of excellence.*

**Joseph H. Holmes**

Od momentu pierwszego zastosowania ultradźwięków w medycynie przez Karla Dussika, neurologa z Uniwersytetu Wiedeńskiego minęło 70 lat i obecnie ultrasonografia jest jedną z najprężniej rozwijających się technik diagnostycznych. Podwaliny metody stworzyli naukowcy badający proces rozchodzenia się fal dźwiękowych w różnych materiałach, wykorzystując poczynione obserwacje początkowo do określania map dna morskiego, nawigacji czy wykrywania wad w metalach. Odkryty w 1880 roku przez Pierre'a i Jacquesa Curie efekt piezoelektryczny pozwolił na generowanie i odbieranie fal o częstotliwościach ultradźwięków przez odpowiednio pobudzone kryształy. Sześćdziesiąt dwa lata po odkryciu braci Curie ultradźwięki wykorzystano do próby diagnozowania guzów mózgu.

W 1956 roku w *American Journal of Ophthalmology* ukazały się wyniki badań dwóch naukowców: G.H. Mundta i W.F. Hughesa, opisujące pierwsze zastosowanie ultrasonografii w badaniu gałki ocznej [9]. Pierwsze obrazy uzyskiwano w projekcji A (*A – ang. amplitude*), polegającej na prezentowaniu wartości sygnału ultradźwiękowego w funkcji czasu. W 1958 roku G. Baum oraz I. Greenwood przedstawili wyniki pierwszych prób obrazowania gałki ocznej w projekcji B (*B – ang. brightness*), pozwalającej na uzyskiwanie dwuwymiarowych obrazów przekrojów przez narząd wzdłuż wiązki ultradźwiękowej [10].

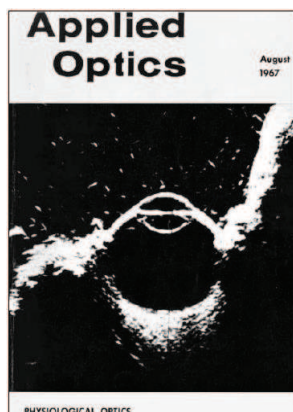
W kolejnych latach, dzięki ciągłemu rozwojowi aparatury ultrasonograficznej i możliwości uzyskiwania dokładniejszych obrazów ultradźwięki znajdowały zastosowanie w kolejnych gałęziach medycyny. Poza obrazami w projekcji A, z czasem wykorzystywanymi głównie w biometrii, poprawą rozdzielczości obrazów w projekcji B, swoje miejsce w diagnostyce znalazła także projekcja M (*M – ang. motion*), pozwalająca na obrazowanie obiektów znajdujących się w ruchu oraz informacje wynikające ze zjawiska Dopplera, polegającego na zmianie częstotliwości fali, w tym fali ultradźwiękowej w przypadku wzajemnego ruchu źródła i detektora ultradźwięków.

Poprzez wysiłek fizyków i klinicystów aparaty ulegały stopniowej miniaturyzacji – od czasu E. Purnella, który wraz z zespołem współtworzył pierwsze ręczne aparaty stosowane w okulistyce, ich wielkość i stopień zaawansowania technicznego uległ znacznym zmianom. Jednocześnie możliwości komputerowego opracowania obrazu wprowadziły możliwość uzyskiwania obrazów trójwymiarowych, które znalazły zastosowanie także w badaniach gałki ocznej – w 1992 roku zespół D. Colemana wykazał przydatność metody w ocenie zmian nowotworowych [11]. Rozwój techniczny oraz różne oczekiwania klinicystów, dotyczące odmiennych obszarów badania, spowodował także rozdzielenie ultrasonografii okulistycznej od standardowej. Niewielkie wymiary gałki ocznej i jej powierzchowne położenie oraz konieczność uzyskiwania obrazów o bardzo wysokiej rozdzielczości spowodowały, że w okulistyce zastosowanie znalazły głowice ultrasonograficzne stosujące wysokie częstotliwości (do 50 MHz), nieprzydatne ze względu na niską penetrację do głębiej położonych tkanek w większości





Ryc. 7. Fig. 7.



Ryc. 8. Fig. 8.



Ryc. 9. Fig 9.

**Ryc. 7. Karl Theodore Dussik, 1908 – 1868**

**Fig. 7. Karl Theodore Dussik, 1908 – 1868**  
*ultraschallmuseum.de*

**Ryc. 8. Pierwsze obrazy galki ocznej w projekcji B-mode autorstwa G. Bauma; Okładka czasopisma „Applied Optics”, sierpień 1967 [12]**

**Fig. 8. The first images of the eyeball in B-mode imaging by G. Baum;**  
*Cover of the 'Applied Optics', August 1967 [12]*

**Ryc. 9. Maska - element aparatu USG stworzonego przez Purnella i wsp.**

**Fig. 8. Mask – part of the ultrasound machine created by Purnell et al.**  
*History of Ophthalmic Ultrasound [13]*

pozostałych obszarów ciała. Nie spowodowało to jednak odstępiania przez lekarzy specjalizujących się w innych, niż okulistyka dziedzinach od badania oczodołu przy pomocy standardowych aparatów, szczególnie u pacjentów w stanie zagrożenia życia [14, 15, 16, 17, 18].

Zacytowane na wstępie rozdziału słowa wygłosił u progu sześćdziesiątych lat ubiegłego stulecia Joseph Holmes, jeden z pionierów ultrasonografii i twórców Amerykańskiego Instytutu Ultradźwięków w Medycynie (*AIUM – The American Institute of Ultrasound in Medicine*) i mimo upływu wielu lat nie straciły swego znaczenia. Rozwój ultrasonografii tworzy nowe możliwości diagnostyczne i wymaga promowania znajomości metody wśród klinicystów i studentów kierunków medycznych.

#### 1.2.4. POMIAR CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

*Biology gives you a brain. Life turns it into a mind.*

*Jeffrey Eugenides*

Prowadzone w pierwszej połowie XIX wieku przez François Magendiego badania mózgowia doprowadziły go do odkrycia znajdującego się w dnie komory czwartej otworu, łączącego układ komorowy z przestrzenią podpajęczynówkową. Odkrycie to było milowym krokiem w zrozumieniu procesu krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego i w znacznym stopniu przyczyniło się do poznania mechanizmu powstawania wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Koniec XIX wieku przyniósł wprowadzenie do praktyki klinicznej zabiegu punkcji lędźwiowej, opisanego po raz pierwszy przez Heinricha Quinckego [19]. Stworzył on pierwsze wytyczne dotyczące techniki procedury, w których zalecał każdorazowy pomiar ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego. Była to pierwsza, pośrednia metoda określania stanu ciśnienia śródczaszkowego i stała się na początku XX wieku powszechną metodą diagnostyczną.

Pionierem bezpośrednich metod pomiaru ciśnienia śródczaszkowego był szwedzki neurochirurg Nils Lundberg, który jako pierwszy zastosował metodę polegającą na wprowadzeniu detektora bezpośrednio do układu komorowego [20], a także, wraz z Bynke, prowadziła badania nad zależnością pomiędzy zmianami ciśnienia śródczaszkowego, a stopniem obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Kolejne badania przyniosły wiele informacji dotyczących zmian ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w czasie, zależności wartości ciśnienia od innych parametrów życiowych i sposobach regulacji i obniżenia IICP. Badanie bezpośrednio znalazło zastosowanie u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych i interwencjach neurochirurgicznych [21, 22, 23].

Metodologia pomiaru w kolejnych latach ulegała wielu modyfikacjom: wprowadzano inne punkty pomiaru ciśnienia, poza układem komorowym także przestrzeń podpajęczynówkową, nad- i podtwardówkową czy tkankę mózgową [24, 25]. Alternatywnymi metodami oceniającymi stan nadciśnienia śródczaszkowego stały się także badania obrazowe ośrodkowego



układu nerwowego (TK, MRI) [26, 27]. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej umożliwiło wykrycie zmian patologicznych, prowadzących do wzrostu ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz określenie skutków takiego stanu dla tkanki mózgowej.



Ryc. 10. *Fig. 10*



Ryc. 11. *Fig. 11.*



Ryc. 12. *Fig 12.*

Ryc. 10. **François Magendie, 1783 – 1855**

*Fig. 10. François Magendie, 1783 – 1855*  
*medarus.org*

Ryc. 11. **Heinrich Irenaeus Quincke, 1842 – 1922**

*Fig. 11. Heinrich Irenaeus Quincke, 1842 – 1922*  
*uic.edu*

Ryc. 12. **Nils Lundberg, 1908 – 2002**

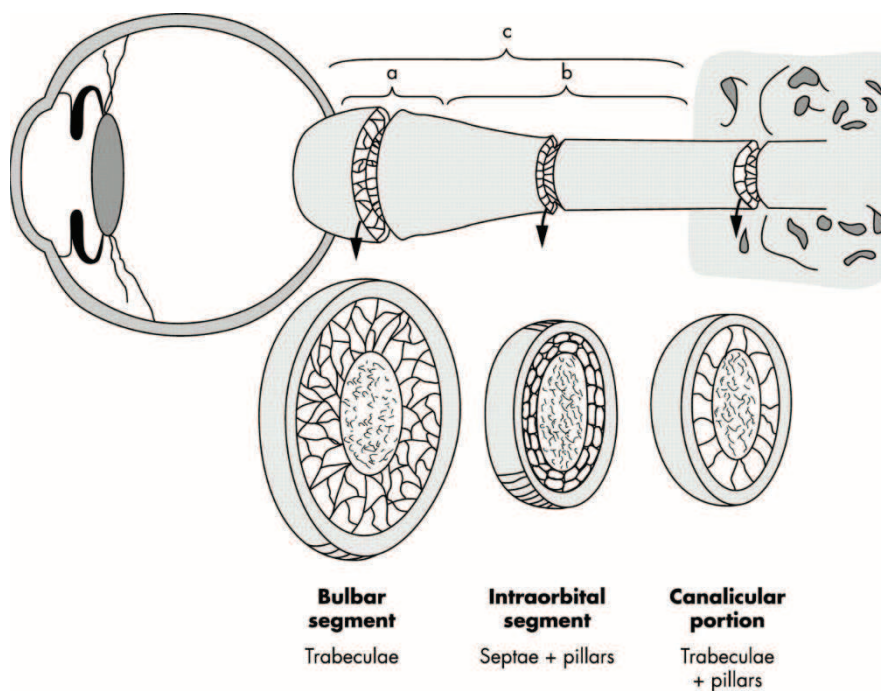
*Fig. 12. Nils Lundberg, 1908 – 2002*  
*medicaljournals.se*

Mimo pojawienia się licznych prac, opisujących próby nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia śródczaszkowego [27, 28, 29], wykorzystującego takie metody jak pomiar przepływu w tętnicy ocznej (*TDTD – ang. Two-Depth Transcranial Doppler*) [30, 31] czy przezczaszkowe badanie przepływu w naczyniach mózgowia (*TDU – ang. Transcranial Doppler Ultrasonography*) [32], podatność błony bębenkowej (*TMD – ang. tympanic membrane displacement*) lub otoemisji akustycznej [34], metoda bezpośrednia nadal pozostaje „złotym standardem” w monitorowaniu IICP [24, 25, 35, 36].

### 1.3. PODSTAWY ANATOMICZNE I FIZJOLOGICZNE

Nerw wzrokowy (*lac. nervus opticus*), drugi nerw czaszkowy, jest elementem drogi wzrokowej, rozpoczynającym się od siatkówki oka, a kończącym na skrzyżowaniu wzrokowym (*lac. chiasma opticum*). Na jego przebiegu wyróżnić można odcinki:

- wewnątrzgałkowy – odpowiadający tarczy nerwu wzrokowego,
- wewnątrzoczdolowy – długości do 30 mm i kończący się na wysokości wlotu do kanału wzrokowego
- wewnątrzkanałowy – długości ok. 5 mm,
- wewnątrzczaszkowy – długości ok. 10 mm i kończący się skrzyżowaniem nerwów wzrokowych



Ryc. 13. Schemat budowy osłonek ludzkiego nerwu wzrokowego

Fig. 13. Schematic diagram of the human optic nerve sheath

*British Journal of Ophthalmology* [37]

Nerw wzrokowy odchodzi od tylnej powierzchni gałki ocznej nieco poniżej i przyśrodkowo (odpowiednio ok. 1 i 3 mm) od jej tylnego bieguna. Po przejściu przez blaszkę sitową włókna nerwu wzrokowego otoczone są mielinową osłonką. Drugi nerw czaszkowy nie posiada klasycznych cech nerwu obwodowego – uznawany jest za wypustkę istoty białej mózgowia, otoczoną trzema oponami mózgowo-rdzeniowymi: twardą, pajęczą i miękką. W mianownictwie anatomicznym wyróżnia się:

- pochewkę zewnętrzną (*łac. vagina externa*) – odpowiadającą oponie twardej mózgowia,
- pochewkę wewnętrzną (*łac. vagina interna*) – odpowiadającą oponie pajęczej i miękkiej mózgowia

Przestrzeń w pochewce wewnętrznej, pomiędzy oponą pajęczą i miękką bezpośrednio komunikuje się z przestrzenią podpajęczynówkową mózgowia, co umożliwia przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego oraz utrzymywanie odpowiedniego ciśnienia hydrostatycznego.

Powyższe cechy nerwu wzrokowego powodują, że zmiany ciśnienia w mózgowiu dotyczą także jego elementu, jakim jest nerw wzrokowy. Położenie mózgu wewnątrz czaszki powoduje, że stosunkowo niewielki wzrost jego objętości bądź pojawienie się dodatkowej masy wewnątrz czaszki skutkuje wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. Zależność pomiędzy objętością poszczególnych składowych przestrzeni wewnątrzczaszkowej została opisana już w XVIII wieku przez Aleksandra Monro i George'a Kelliego [38]. Według stworzonej przez nich doktryny zwiększenie objętości jednego ze składników: tkanki mózgowej (stanowiącej w warunkach fizjologicznych około 80% zawartości czaszki), krwi (stanowiącej około 12%) lub płynu mózgowo-rdzeniowego (zajmującego pozostałe 8% objętości) powoduje zmniejszenie objętości pozostałych. Zależność ta jest ograniczona przez zdolności kompensacyjne organizmu, wynikające z wieku pacjenta oraz tempa narastania wartości ciśnienia śródczaszkowego.

Wzmoczone ciśnienie śródczaszkowe może być następstwem zwiększenia objętości tkanki mózgowej, utrudnienia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, zarówno wskutek zwiększonej produkcji, jak zmniejszonego wchłaniania lub odpływu bądź pojawienia się dodatkowej masy wewnątrzczaszkowej. Przyczynę wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego stanowi

mogą także sytuacje, w których dochodzi do utrudnionego odpływu krwi z mózgowia w stanach niedrożności naczyń odprowadzających krew oraz w przypadkach wzrostu ciśnienia żylnego. Przyczyny takiego stanu mogą lokalizować się także poza obrębem czaszki i wynikać ze schorzeń dotyczących układu krążenia lub oddechowego. Wśród przyczyn IICP opisuje się także zaburzenia metaboliczne i hormonalne oraz wpływ niektórych leków [39, 40].

#### **1.4. PRAWDŁOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA PŁYNU MÓZGOWO – RDZENIOWEGO**

W stanie homeostazy występuje równowaga pomiędzy objętościami poszczególnych składników jamy czaszki: tkanką mózgową, krwią oraz płynem mózgowo-rdzeniowym. Płyn mózgowo-rdzeniowy, którego średnia objętość wynosi 135 – 150 ml, ulega ciągłej wymianie – jest produkowany przez spłoty naczyniówkowe w objętości 500 – 550 ml na dobę (około 22 ml na godzinę), jednocześnie ulegając wchłanianiu przez ziarnistości opony pajęczej. Prawidłowe ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi 1,5 – 6 mm Hg (20 – 80 mm H<sub>2</sub>O; 0,2 – 0,8 kPa) u niemowląt, 3 – 7 mm Hg (40 – 90 mm H<sub>2</sub>O; 0,4 – 0,9 kPa) u dzieci i 5 – 15 mm Hg (70 – 200 mm H<sub>2</sub>O; 0,7 – 2,0 kPa) u osób dorosłych [36, 41, 42, 43].

#### **1.5. STANY KLINICZNE MOGĄCE SKUTKOWAĆ WZROSTEM CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO**

U podłoża wzrostu ciśnienia wewnątrz czaszki może leżeć szereg procesów chorobowych, zarówno wrodzonych, jak nabytych. Do genetycznych przyczyn nieprawidłowego ciśnienia śródczaszkowego należą zespoły związane z malformacjami dotyczącymi rozwoju mózgowia i kości czaszki (Zespół Dandy-Walkera, Malformacja Arnoldda-Chiariego) [44, 45] lub rzadko występujące choroby związane z przedwczesnym zrastaniem kości czaszki oraz szwów czaszkowych (Zespół Crouzona, Zespół Braddock-Jones-Superneau, Zespół Sakati) [45, 26, 27]. Podłoże genetyczne

wpływa także na wtórny rozwój stanów klinicznych mogących powodować IICP, poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (nerwiakowłókniakowatość typu 1 i 2, MEN) [48, 49, 50, 52].

Ze względu na pierwotny patomechanizm, wzrost ciśnienia śródczaszkowego może mieć podłoże hydrostatyczne, cytotoksyczne lub związane z efektem masy (tabela 1.). Bardzo często przyczyna IICP jest wieloczynnikowa, a poszczególne zmiany patologiczne niosą za sobą więcej niż jeden skutek, bądź wtórnie uruchamiają kaskadę zmian powodującą nasilenie objawów, poprzez oddziaływanie miejscowe i ogólnoustrojowe [52, 53].

**Tab. 1. Przyczyny wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego**  
*Tab. 1. Causes of increased intracranial pressure*

	Pierwotne podłoże zmian	Przykłady
Hydrostatyczne	Naczyniopochodne	zakrzepica lub zatorowość naczyń mózgowych, zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego, DIC
	Zwiększona objętością płynu mózgowo-rdzeniowego	zwiększona produkcja (brodawczak splotu naczyniówkowego), blok lub utrudnienie odpływu (stan zapalny, ucisk), krwawienie dokomorowe
	Zaburzeniami osmolalności osocza	hiponatremia, gwałtowne wahania glikemii, hiperamonemia
	Cytotoksyczne	posocznica, kwasica metaboliczna, efekt cytotoksyczny leków/środków chemicznych
	Efekt masy	nowotwór, ropień, powietrze, krwiak, ciało obce

Podłożem wzrostu ciśnienia mózgowego, poza zmianami chorobowymi może być także efekt bezpośredniego działania egzogennych substancji chemicznych, w tym również działania jatrogenne, zarówno przez bezpośredni, cytotoksyczny wpływ środków chemicznych lub leków, jak przez ogólnoustrojowe efekty uboczne, reakcję anafilaktyczną lub

skutki zatrucia. Wśród przyczyn wzrostu ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego wlicza się także stany związane z naczyniami krwionośnymi i układem krzepnięcia. W przypadku wystąpienia zatoru, zaburzającego prawidłowy przepływ krwi przez mózgowie, dochodzi do niedotlenienia i obrzęku komórek. Na skutek zakrzepicy naczyń żylnych, w wypadku wystąpienia innej przeszkody w odpływie krwi z mózgowia dochodzi do wzrostu ciśnienia hydrostatycznego i w konsekwencji do zaburzeń perfuzji krwi i obrzęku mózgowia. Wynacznienie krwi w obrębie tkanki mózgowej, poza uszkodzeniem obszaru objętego krwawieniem wywołuje efekt podobny do pojawienia się dodatkowej zmiany tkankowej, a rozwijający się krwiak przesuwając prawidłowe struktury mózgowia i powoduje wzrost ciśnienia krążącego płynu [32, 40, 54, 55, 56, 57].

Szczególną populację stanowią pacjenci ze schorzeniami onkohematologicznymi. W grupie tej istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, ze względu na objęcie procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego, zarówno przez guzy łagodne jak nacieki spowodowane przez białaczki i chłoniaki. Jednocześnie dzieci z rozpoznaniem choroby nowotworowej obciążone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych, spowodowanych długotrwałą neutropenią i zaburzeniami immunologicznymi, związanymi z samą chorobą bądź będącymi ubocznym skutkiem stosowanego leczenia. Choroba nowotworowa stanowi także istotny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń w układzie hemostazy, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia zmian zatorowo-zakrzepowych, w tym rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (*DIC* – ang. *disseminated intravascular coagulopathy*). Ponadto, programy terapeutyczne w znacznej części tego typu schorzeń przewidują zabiegi punkcji lędźwiowych – diagnostyczne oraz celem dokanałowej podaży leków, w tym profilaktycznego leczenia przeciwnowotworowego u pacjentów z rozpoznaniem chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Zabieg punkcji lędźwiowej może wiązać się z gwałtownymi zmianami ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, a podawane leki wywoływać bezpośredni efekt toksyczny na tkankę nerwową ośrodkowego układu nerwowego. Uboczne działania stosowanych leków uzależnione są od indywidualnej wrażliwości chorego [22, 58, 59, 60, 61, 62, 63].



## 1.6. SYMPTOMATOLOGIA KLINICZNA WZROSTU CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

Symptomatologia wzmożonego ciśnienia wewnątrz czaszki w znacznym stopniu zależy od tempa jego narastania. Na obecność lub skalę nasilenia, a także możliwość uwidocznienia cech IICP w sposób obiektywny ma wpływ także pierwotna przyczyna wzrostu ciśnienia, ze względu na różny patomechanizm zmian o podłożu urazowym, genetycznym, metabolicznym bądź nowotworowym. Jednocześnie nawet u pacjentów z tym samym rozpoznaniem klinicznym przebieg schorzenia może wykazywać znaczne różnice [64].

Najczęściej występującym objawem IICP jest ból głowy, w przypadku procesów przewlekłych pojawiający się początkowo w nocy i godzinach rannych, z czasem ulegający nasileniu i występujący niezależnie od pory dnia. Charakterystyczną cechą jest nasilenie dolegliwości w czasie czynności powodujących przejściowy, fizjologiczny wzrost ciśnienia w czaszce, takich jak kaszel czy zmiana położenia głowy. Dolegliwościom bólowym towarzyszyć mogą wymioty, często związane czasowo z okresami nasilenia bólu. W przeciwieństwie do torsji towarzyszących zatruciom lub części chorób infekcyjnych wymioty w przebiegu IICP częściej mają charakter chlustający i przynoszący czasowe złagodzenie dolegliwości, co jest szczególnie widoczne u pacjentów pediatrycznych [65].

U chorych pojawić się mogą zaburzenia widzenia, począwszy od zmiany ostrości wzroku, poprzez ubytki w polu widzenia do napadów ślepoty i całkowitej utraty wzroku. Objawy te wynikają z wpływu wzmożonego ciśnienia na nerw wzrokowy, co może zostać uwidoczniono w badaniu okulistycznym, początkowo jako przekrwienie i wzmożenie rysunku naczyniowego na dnie oka, zatarcie granic tarczy nerwu wzrokowego z widocznym obrzękiem lub towarzyszącymi wybroczynami. Skutkiem trwającego dłuższy czas nieprawidłowego wysokiego ciśnienia wewnątrz czaszki może być nieodwracalny zanik nerwu wzrokowego [66].

Wzrostowi ciśnienia wewnątrzczaszkowego może towarzyszyć także szereg objawów neurologicznych, takich jak niedowład bądź porażenie nerwów czaszkowych, napady padaczkowe oraz ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości. Rodzaj zaburzeń neurologicznych oraz stopień ich

nasilenia mogą wskazywać na lokalizację i charakter patologii w ośrodkowym układzie nerwowym. IICP towarzyszyć może odruchowy wzrost ciśnienia tętniczego oraz zwolnienie tętna (bradykardia). Charakterystyczną triadę objawów, towarzyszącą wzmożonemu ciśnieniu śródczaszkowemu: nadciśnienie, bradykardia i zaburzenia oddychania, opisał jako pierwszy Harvey Cushing. Przewlekły stan podwyższonego ciśnienia może objawiać się także w sposób niecharakterystyczny – apatią lub zaburzeniami zachowania. W skrajnych przypadkach wzrost ciśnienia śródczaszkowego prowadzi do śmierci [67].

Sytuacjom klinicznym, w których następuje gwałtowna zmiana ciśnienia wewnątrzczaszkowego z reguły towarzyszy przebieg bogatoobjawowy, spotykany po urazach czaszkowo-mózgowych lub w przypadku szybko narastających zmian rozrostowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Z drugiej strony, u noworodków i niemowląt ze schorzeniami uwarunkowanymi genetycznie bądź zespołami wad wrodzonych cechy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego mogą być maskowane przez patologiczne objawy o innym patomechanizmie. U noworodków i niemowląt, u których nie doszło do zarośnięcia szwów czaszkowych oraz ciemienia jedynym objawem narastającego ciśnienia może być wzrost napięcia ciemienia lub zwiększenie obwodu głowy. Jednocześnie, także u dzieci starszych, w początkowej fazie lub w sytuacji, gdy rozwój IICP zachodzi powoli, wzrost ciśnienia śródczaszkowego przebiegać może skąpo- lub bezobjawowo.

Pacjenci z rozpoznąną chorobą nowotworową, a w szczególności dzieci, stanowią wyjątkowe wyzwanie dla lekarza dążącego do postawienia wczesnej diagnozy wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Podjęcie właściwego leczenia IICP ma istotny wpływ na przyszły rozwój psychoruchowy pacjenta, a niekiedy na możliwość ocalenia mu życia. Wysłunięcie podejrzenia narastania ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym może także skłaniać do dalszych badań diagnostycznych, mających na celu wykluczenie tego rozpoznania. Ograniczona możliwość współpracy i uzyskania rzetelnego wywiadu oraz współwystępowanie towarzyszących chorobie i leczeniu przeciwnowotworowemu stanów klinicznych o zbliżonej symptomatologii, skutkują możliwością popełnienia błędu diagnostycznego. Trudności powyższe wynikają z niskiej specyficzności objawów



nadciśnienia śródczaszkowego. Wymioty, często towarzyszące chemioterapii przeciwnowotworowej, mogą zostać zinterpretowane, jako skutek uboczny, związany z emetycznym działaniem leków cytostatycznych. Podobnie nadciśnienie tętnicze może zostać uznane za powikłanie po zastosowanych lekach sterydowych (w leczeniu białaczek i chłoniaków), bądź też wynikające z nefrotoksycznego działania wybranych chemioterapeutyków. Zaburzenia toru oddechowego mogą wiązać się z występowaniem uogólnionych reakcji zapalnych, działaniem ubocznym terapii choroby podstawowej, ale także wspomagającej, jak stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych. Większa częstość występowania powyższych stanów chorobowych powoduje, że rozpoznanie stanu zagrożenia życia, jakim jest gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może sprawiać trudności nawet doświadczonemu klinicyście [59, 60, 62, 68].

Wobec takiej sytuacji niezwykle cenna jest każda metoda i badanie dodatkowe, które pozwoliłoby w prosty sposób wykluczyć, potwierdzić lub określić zwiększone prawdopodobieństwo narastania ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym pacjenta. Dlatego też podjęto badania nad przydatnością diagnostyki ultrasonograficznej, opierającej się o pomiar średnicy pochewek nerwów wzrokowych, w sposób pośredni mogących wnioskować o ciśnieniu śródczaszkowym. Aby dokonać sprawdzenia wiarygodności uzyskanych wyników, przeprowadzano pomiary równoległe z oceną oftalmoskopową, a w niektórych przypadkach dokonywano porównania z badaniami obrazowymi ośrodkowego układu nerwowego – tomografii komputerowej oraz badaniem rezonansu magnetycznego.



## 2. CEL PRACY

1. Ocena porównawcza metod diagnostycznych pośrednio określających poziom ciśnienia śródczaszkowego – **ultrasonograficznego pomiaru średnicy nerwu wzrokowego** oraz **badania oftalmoskopowego**, wykonywanych w tym samym przedziale czasu. Oceniano, czy obie metody wskazują ten sam stan (**prawidłowe** lub **podwyższone** ciśnienie śródczaszkowe).
2. Porównanie wyniku **ultrasonograficznego pomiaru średnicy nerwu wzrokowego** do wyników **badania obrazowych ośrodkowego układu nerwowego** u pacjentów, u których badanie takie było wykonywane (niezależnie od przyczyny). Oceniano, czy obie metody wskazują ten sam stan (**prawidłowe** lub **podwyższone** ciśnienie śródczaszkowe).
3. Ostatecznym celem pracy jest **określenie przydatności** ultrasonograficznego pomiaru średnicy osłonek nerwu wzrokowego **w monitorowaniu pośrednim ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci z rozpoznaną chorobą nowotworową**.



### **3. PACJENCI I METODA**

Grupę badaną stanowili pacjenci leczeni w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska). Badania wykonywano w działającej przy Klinice Pracowni Diagnostyki Ultrasonograficznej i Biopsyjnej. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Opiekunowie prawni dzieci kwalifikowanych do badania oraz pacjenci powyżej 16 roku życia byli informowani o dobrowolnym udziale w badaniu. Kryterium wyłączenia z analizowanej grupy było postawione uprzednio rozpoznanie nowotworu o pierwotnej lokalizacji wewnątrzczaszkowej (w tym nowotworu nerwu wzrokowego/skrzyżowania wzrokowego) lub pierwotnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez chorobę rozrostową układu krwiotwórczego. Powyższe dane uzyskano na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów pierwotnie włączonych do badania.

#### **3.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ**

Prospektywnym badaniem objęto 111 pacjentów, u których poddano analizie 202 stany kliniczne. Oceny dokonywano w następujących przypadkach:

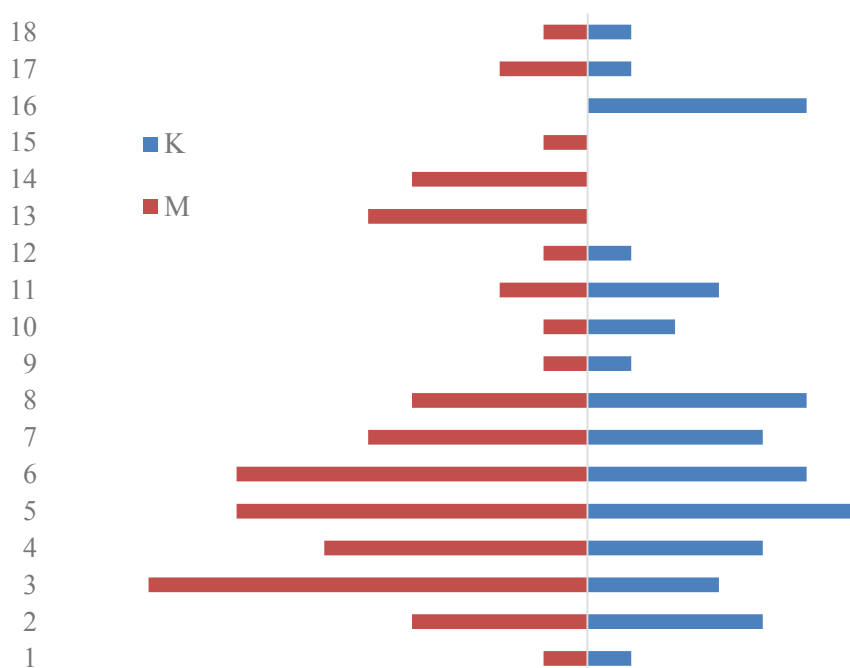
1. W czasie badań wstępnych u pacjentów przyjmowanych do Kliniki z podejrzeniem choroby nowotworowej
2. Przed planowanym zabiegiem punkcji lędźwiowej (przed ewentualną oceną oftalmoskopową)
3. Przed wykonaniem badań obrazowych głowy (TK, MRI), niezależnie od przyczyny zlecenia badania
4. W przypadku stwierdzenia u pacjenta klinicznych cech mogących sugerować wzrost ciśnienia śródczaszkowego

Grupę badaną stanowiło 111 pacjentów Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego diagnozowanych i leczonych w okresie od marca 2013 do września 2015 – łącznie 30 miesięcy. Średnia wieku pacjentów wynosiła 7,45 (SD 4,55). Charakterystykę grupy pod względem płci przedstawia tabela 2.

**Tab. 2. Rozkład wieku i płci badanej grupy**

*Tab. 2. Age and sex distribution of the study group*

	Liczba pacjentów	Średnia wieku	Wiek najmłodszego pacjenta	Wiek najstarszego pacjenta
Płeć żeńska	47	7,83	$1 \frac{9}{12}$	$17 \frac{8}{12}$
Płeć męska	64	7,17	$1 \frac{8}{12}$	$17 \frac{8}{12}$
Razem	111	7,36	$1 \frac{8}{12}$	$17 \frac{8}{12}$



**Ryc. 14. Piramida wieku badanej grupy (K – płeć żeńska, M – płeć męska).**

*Fig. 14. Population pyramid of the study group (K – female, M – male).*

Podział pacjentów ze względu na sytuację kliniczną, w jakiej przeprowadzono badanie przedstawiono w tabeli 3. Tabela 4 przedstawia liczbę wykonanych badań pośrednio oceniających stan ciśnienia śródczaszkowego, do których odnoszono wyniki pomiarów.

**Tab. 3. Liczebność grup pod względem przyczyny badania**  
*Tab. 3. Size of the groups based on the cause of examination*

	Liczba pacjentów
Diagnostyka wstępna / podejrzenie choroby nowotworowej	66
Przed zabiegiem punkcji lędźwiowej	59
Przed wykonaniem badań obrazowych głowy	49
Kliniczne cechy sugerujące wzmożone ciśnienie śródczaszkowe	28
Razem	202

**Tab. 4. Liczba badań dodatkowych, do których porównywano wyniki pomiarów średnicy osłonek nerwów wzrokowych**

*Tab. 4. Number of additional examinations, which the results of the measurements of the optic nerve sheath diameter were compared to*

Badanie oftalmoskopowe	Tomografia komputerowa	Badanie rezonansu magnetycznego
77	20	94

Tabele 5 i 6 przedstawiają odpowiednio charakterystykę grupy pod względem rozpoznania choroby podstawowej oraz liczbę sytuacji klinicznych, w których wykonano pomiary ultrasonograficzne u poszczególnych pacjentów.

**Tab. 5. Charakterystyka grupy badanej pod względem rozpoznania choroby podstawowej**

*Tab. 5. Characteristics of the study group based on the underlying disease*

Rozpoznanie choroby podstawowej	Liczba pacjentów
ostra białaczka limfoblastyczna <i>acute lymphoblastic leucemia, ALL</i>	46 (Ż: 19, M: 27)
ostra białaczka szpikowa <i>acute myeloblastic leucemia, AML</i>	5 (Ż: 5, M: 0)
ostra białaczka limfoblastyczna - wznowa <i>acute lymphoblastic leucemia - relaps</i>	3 (Ż: 1, M: 2)
ostra białaczka szpikowa - wznowa <i>acute myeloblastic leucemia - relaps</i>	1 (Ż: 1, M: 0)
ostra białaczka bifenotypowa <i>biphenotypic acute leucemia, BAL</i>	3 (Ż: 0, M: 3)
przewlekła białaczka szpikowa <i>chronic myeloblastic leucemia, CML</i>	1 (Ż: 18, M: 27)
chłoniak nieziarniczny <i>non-Hodgkin lymphoma, NHL</i>	9 (Ż: 1, M: 8)
nerwiak zarodkowy współczulny <i>neuroblastoma</i>	7 (Ż: 3, M: 4)
inne nowotwory złośliwe (mięśaki tkanek miękkich, guzy germinalne)	19 (Ż: 9, M: 10)
histiocytoza z komórek Langerhansa <i>Langerhans cell histiocytosis, LCH</i>	9 (Ż: 1, M: 8)
rozpoznanie choroby nienowotworowej (w tym <i>ITP, SAA</i> , zakażenia)	10 (Ż: 5, M: 5)
<b>Razem</b>	<b>111 (Ż: 47, M: 64)</b>

W czasie realizacji badania u żadnego z analizowanych pacjentów nie stwierdzono pierwotnego ani wtórnego zajęcia centralnego układu nerwowego przez proces nowotworowy. U jednego z pacjentów (3-letniego chłopca z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej) stwierdzono izolowane zajęcie siatkówki. Według stosowanego w Klinice protokołu leczenia (ALL IC-BFM 2009, *A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the*



*Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia*) izolowane zajęcie siatkówki kwalifikuje pacjenta do najwyższej grupy ryzyka (*CNS status 3*) i ma znaczenie dla postępowania terapeutycznego, jednak ze względu na brak wewnątrzczaszkowej masy guza oraz prawidłowy wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego w czasie diagnostyki wstępnej zdecydowano o pozostawieniu pacjenta w grupie badanej.

**Tab. 6. Liczba sytuacji klinicznych, w których wykonano pomiary ultrasonograficzne**

*Tab. 6. The number of clinical situations in which the ultrasound measurements were performed*

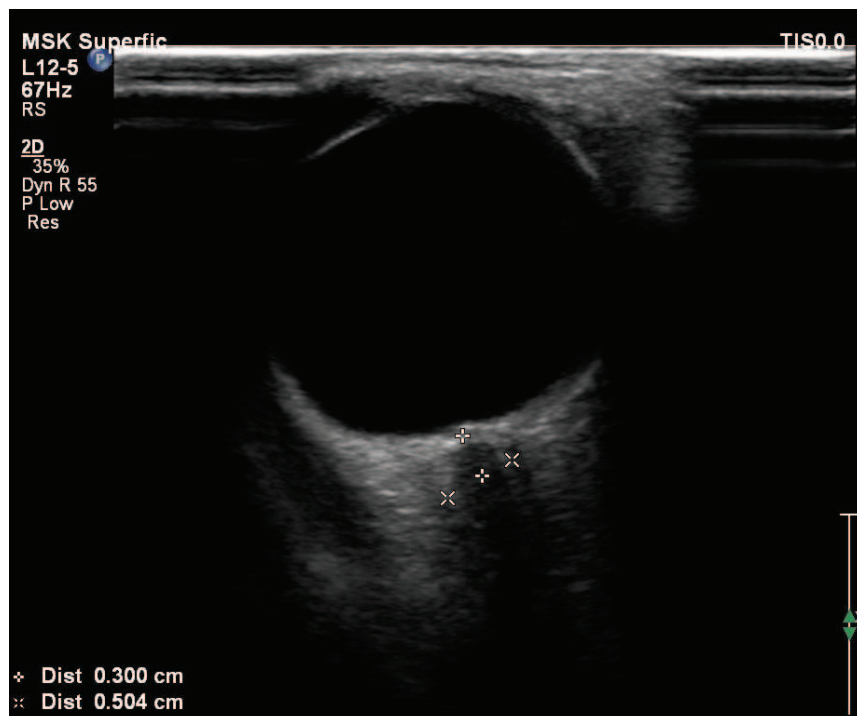
Liczba badań/pacjenta	Liczba pacjentów
1	71
2	22
3 – 4	9
5 – 8	9
Razem	111
Średnia:	1,82

### 3.2. METODYKA BADAŃ

Ultrasonograficzny pomiar średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wykonano u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu. Pomiarów dokonywano obustronnie, przez zamkniętą powiekę – po trzy pomiary w projekcji poprzecznej i projekcji podłużnej. Badania przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)* [69], stosując możliwie najniższy indeks mechaniczny i indeks termiczny stosowanych ultradźwięków oraz ograniczając do niezbędnego minimum czas badania. Wszystkie badania wykonane zostały przez jedną osobę przy użyciu jednego z dwóch aparatów: Philips iU22 lub Philips EPIQ 7G (Philips Healthcare, Eindhoven, Netherlands), z zastosowaniem głowic liniowych 5-12 MHz. Dodatkowo, za pomocą głowicy typu convex C 2-5 MHz oceniano stosunek średnicy żyły głównej dolnej do średnicy aorty brzusznej, jako wskaźnik nawodnienia pacjenta. Uzyskane obrazy ultrasonograficzne były rejestrowane w postaci zdjęć lub krótkich sekwencji filmowych w pamięci aparatów ultrasonograficznych i na bieżąco oceniane. Pacjenci nie wymagali wcześniejszego przygotowania do badania.

Średnicę osłonek nerwów wzrokowych mierzono w odległości 3 mm ( $\pm 0,01$  mm) od brzegu siatkówki, pod kątem prostym do przebiegu nerwu. Dla każdego oka wykonywano trzy pomiary w projekcji podłużnej i trzy pomiary w projekcji poprzecznej – sumarycznie dokonano 2424 pomiary (tabela 7.).

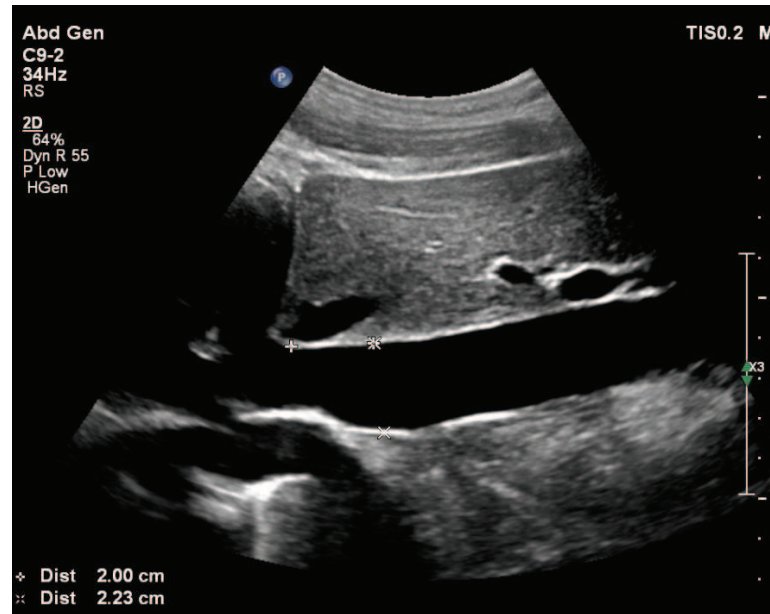
Średnicę aorty brzusznej mierzono w odległości 10 mm ( $\pm 0,01$  mm) powyżej odejścia pnia trzewnego, pod kątem prostym do przebiegu naczynia, uwzględniając grubość jednej ze ścian. Średnicę żyły głównej dolnej mierzono w odległości 20 mm ( $\pm 0,01$  mm) powyżej spływu żył wątrobowych, pod kątem prostym do przebiegu naczynia, uwzględniając grubość jednej ze ścian – sumarycznie dokonano po 202 pomiary.



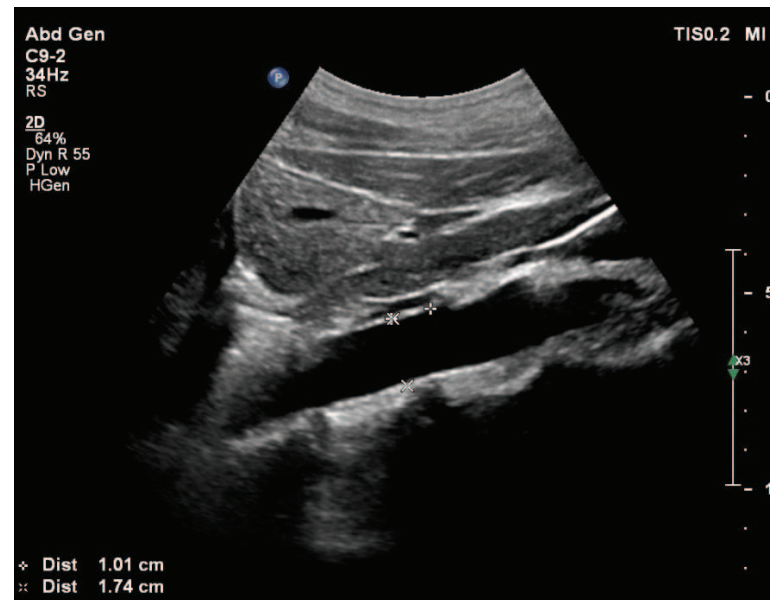
**Ryc. 15. Pomiar średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**  
**Fig. 15. The measurement of the optic nerve sheath diameter**

**Tab. 7. Liczba wykonanych pomiarów**  
**Tab. 7. Number of measurements**

	Liczba badań	Liczba udanych pomiarów
Pomiar poprzeczny średnicy osłonek nerwu wzrokowego prawego	202	606
Pomiar poprzeczny średnicy osłonek nerwu wzrokowego lewego	202	606
Pomiar podłużny średnicy osłonek nerwu wzrokowego prawego	202	606
Pomiar podłużny średnicy osłonek nerwu wzrokowego lewego	202	606
<b>Razem</b>	<b>808</b>	<b>2424</b>



**Ryc. 16. Pomiar średnicy żyły głównej dolnej**  
*Fig. 16. The measurement of the inferior vena cava diameter*



**Ryc. 17. Pomiar średnicy aorty brzusznej**  
*Fig. 17. The measurement of the aortic diameter*

### 3.3. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną przeprowadzono przy zastosowaniu programu STATISTICA (StatSoft Polska, licencja GUMed). Wyniki pomiarów w trzech powtórzeniach porównywano ze sobą metodą analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów. Związki między wynikami pomiarów pomiarami a wiekiem pacjentów analizowano szacując współczynniki korelacji liniowej Pearsona. Wyniki pomiarów w zależności od grupy wiekowej porównywano testem t-studenta dla zmiennych niezależnych. Wyniki pomiarów w grupie pacjentów bez objawów klinicznych wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i w grupie prezentującej objawy mogące sugerować jego wzrost porównywano testem t-studenta dla zmiennych niezależnych. Porównanie wyników pomiarów w płaszczyźnie poprzecznej i w płaszczyźnie podłużnej przeprowadzono testem t-Studenta dla zmiennych zależnych. Związki między uzyskanymi wynikami oraz średnicą żyły głównej dolnej i aorty brzusznej oraz indeksu IVC/Ao analizowano szacując współczynniki korelacji liniowej Pearsona. Predykcję wyniku pomiaru wymagającego dalszej obserwacji (mogącego sugerować narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego) oraz „dodatniego” wyniku badania oftalmoskopowego analizowano za pomocą krzywych ROC. Za **istotne** prawdopodobieństwo testowe przyjęto współczynnik istotności na poziomie **p<0,05**, a za **wysoce istotne** prawdopodobieństwo testowe przyjęto współczynnik istotności na poziomie **p<0,01**.



## 4. WYNIKI

Analizie poddano 2424 wyniki pomiarów średnicy nerwów wzrokowych wraz z osłonkami: po 606 pomiarów w projekcji podłużnej i poprzecznej, osobno dla obu oczu oraz średnie z trzech pomiarów w każdej płaszczyźnie dla obu oczu i wspólne średnie w odpowiednich płaszczyznach. Osobno analizowano po 202 wyniki pomiarów średnicy żyły głównej dolnej i średnicy aorty brzusznej oraz współczynników IVC/Ao (jako pochodną dwóch wcześniejszych pomiarów). Wyniki przedstawiono w tabelach oraz na wykresach. Charakterystykę statystyczną uzyskanych wyników przedstawiono w formie odpowiednich wartości statystycznych (zawartych w tabelach) oraz graficznie.

**Tab. 8. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**

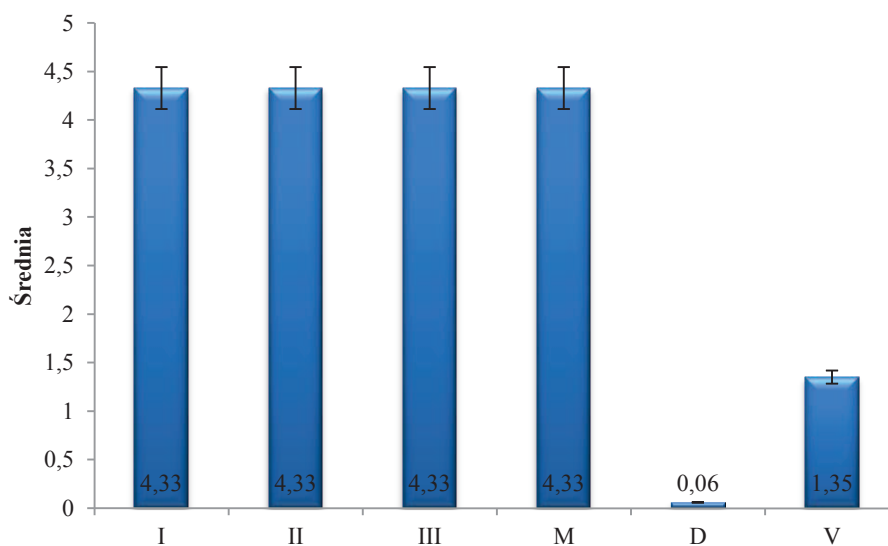
*Tab. 8. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
<b>Średnia arytmetyczna</b>	4,33	4,33	4,33	<b>4,33</b>	0,06	1,35
<b>Mediana</b>	4,3	4,25	4,2	4,27	0,06	1,36
<b>Odchylenie standardowe</b>	0,47	0,47	0,47	<b>0,47</b>	0,03	0,60
<b>Minimum</b>	3,7	3,7	3,6	3,67	0	0
<b>Maksimum</b>	6,3	6,4	6,3	6,33	0,15	3,79
<b>Dolny kwartyl</b>	4	4	4	4,03	0,06	1,27
<b>Górny kwartyl</b>	4,5	4,5	4,5	4,5	0,06	1,45

**Tab. 9.** Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami

*Tab. 9. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection*

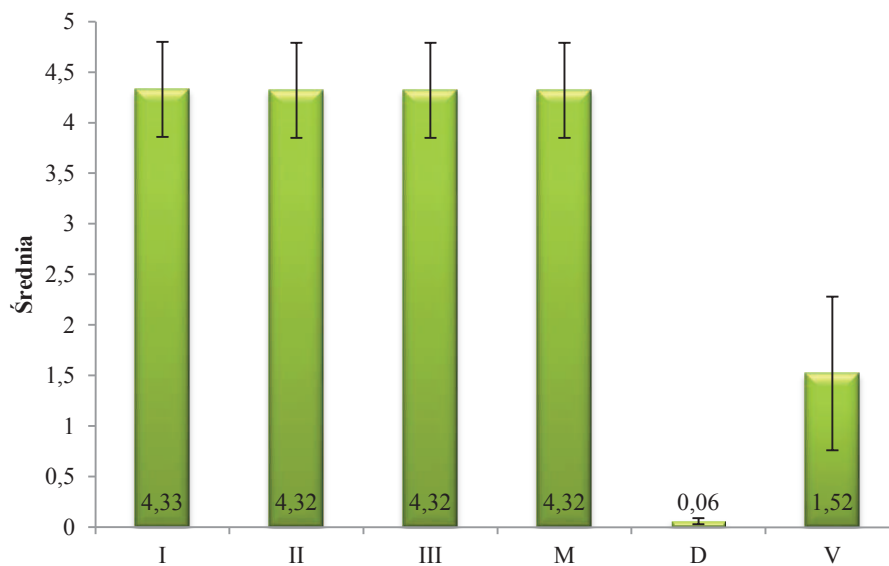
	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
Średnia arytmetyczna	4,33	4,32	4,32	<b>4,32</b>	0,06	1,52
Mediana	4,25	4,2	4,2	4,23	0,06	1,39
Odchylenie standardowe	0,47	0,47	0,47	<b>0,47</b>	0,03	0,76
Minimum	3,7	3,6	3,7	3,67	0	0
Maksimum	6,3	6,2	6,3	6,27	0,17	4,22
Dolny kwartyl	4	4	4	4,03	0,06	1,29
Górny kwartyl	4,5	4,5	4,5	4,47	0,06	1,55



**Ryc. 18.** Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami (M – średnia, D – odchylenie, V – zmienność)

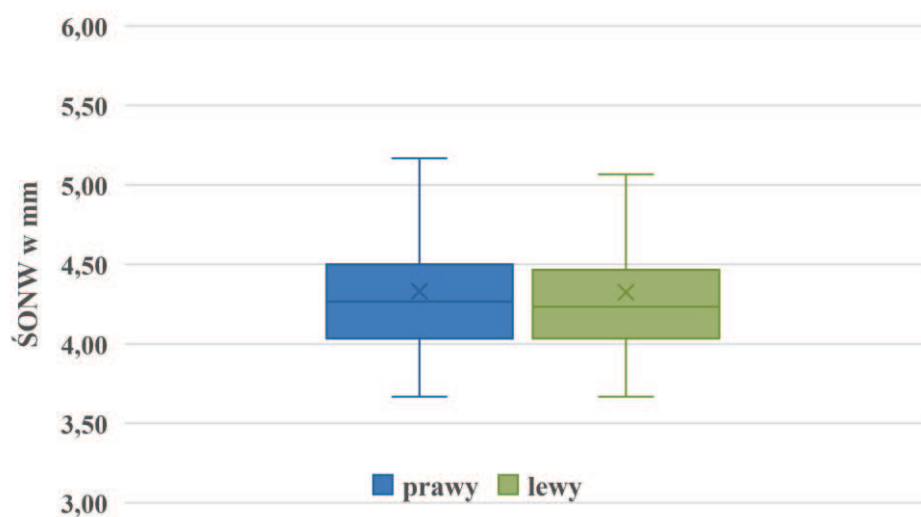
*Fig. 18. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection (M – mean, D – deviation, V – variation)*





Ryc. 19. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami (M – średnia, D – odchylenie, V – zmienność)

Fig. 19. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection (M – mean, D – deviation, V – variation)



Ryc. 20. Wyniki pomiarów prawego i lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej, wykres ramka-wąsy

Fig. 20. The results of the right and left optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection, box plot

**Tab. 10. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**

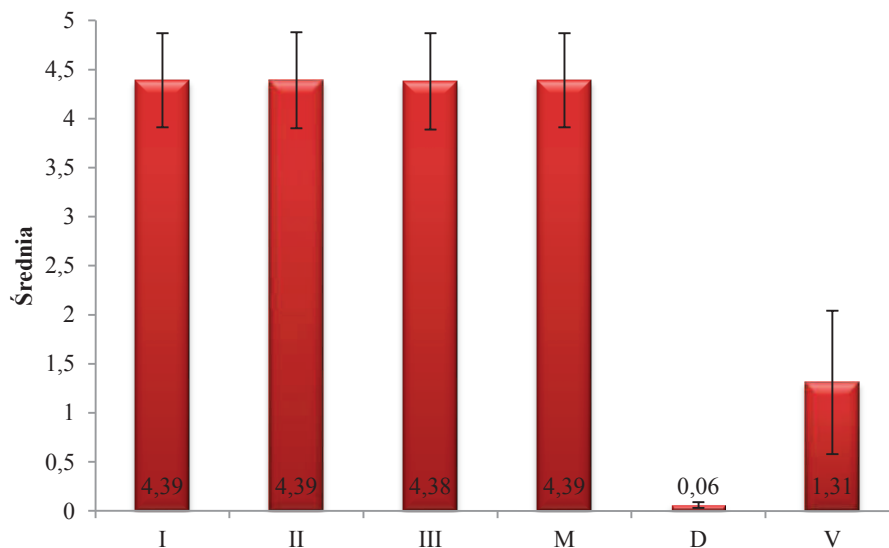
*Tab. 10. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
Średnia arytmetyczna	4,39	4,39	4,38	<b>4,39</b>	0,06	1,31
Mediana	4,3	4,3	4,3	4,33	0,06	1,33
Odchylenie standardowe	0,48	0,49	0,49	<b>0,48</b>	0,03	0,73
Minimum	3,7	3,7	3,8	3,73	0	0
Maksimum	6,4	6,4	6,4	6,33	0,11	3,07
Dolny kwartył	4,1	4,1	4,1	4,07	0,06	1,25
Górny kwartył	4,5	4,6	4,5	4,53	0,06	1,45

**Tab. 11. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej prawego lewego wzrokowego wraz z osłonkami**

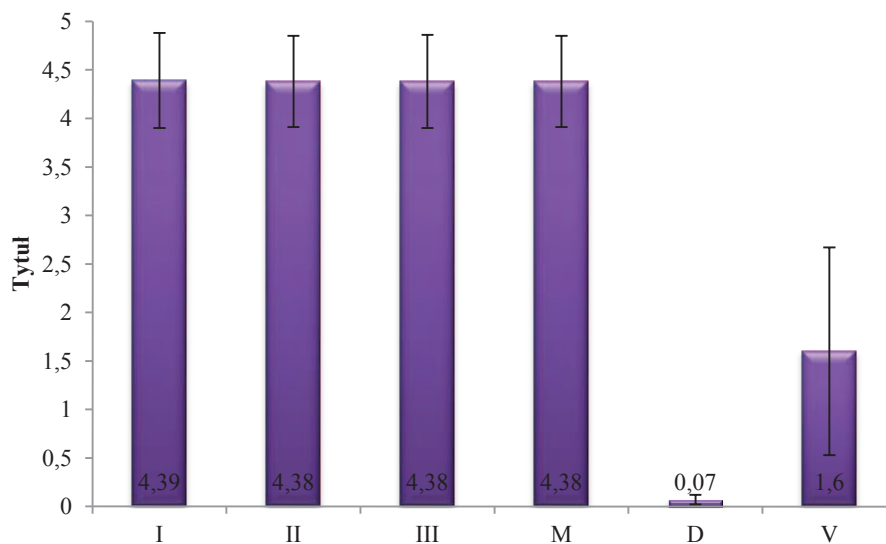
*Tab. 11. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
Średnia arytmetyczna	4,39	4,38	4,38	<b>4,38</b>	0,07	1,60
Mediana	4,3	4,3	4,3	4,33	0,06	1,37
Odchylenie standardowe	0,49	0,47	0,48	<b>0,47</b>	0,05	1,07
Minimum	3,6	3,7	3,7	3,67	0	0
Maksimum	6,3	6,3	6,3	6,3	0,63	12,53
Dolny kwartył	4,1	4,1	4,1	4,07	0,06	1,27
Górny kwartył	4,5	4,5	4,5	4,53	0,06	1,51



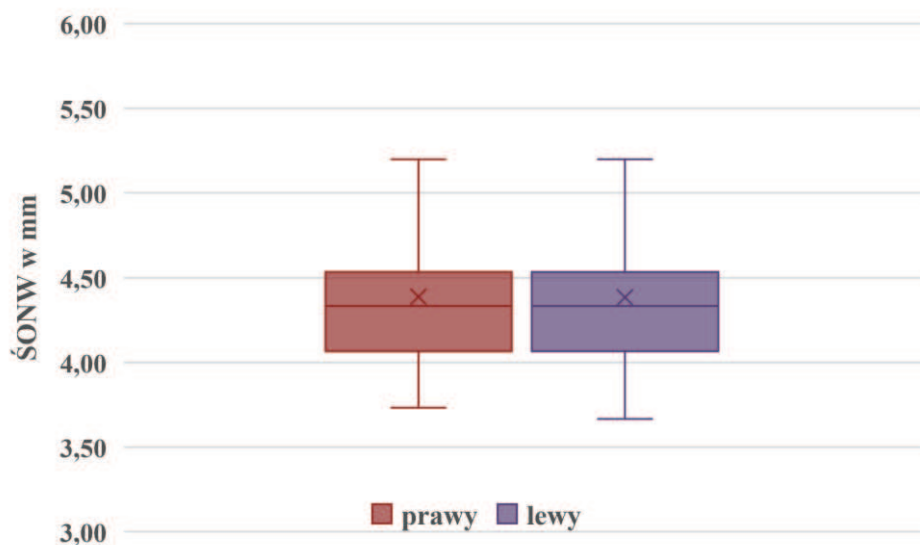
Ryc. 21. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami (M – średnia, D – odchylenie, V – zmienność)

Fig. 21. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection (M – mean, D – deviation, V – variation)



Ryc. 22. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami (M – średnia, D – odchylenie, V – zmienność)

Fig. 22. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection (M – mean, D – deviation, V – variation)



Ryc. 23. Wyniki pomiarów prawego i lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w projekcji podłużnej, wykres ramka-wąsy

Fig. 23. The results of the right and left optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection, box plot

Tab. 12. Wyniki pomiarów nerwów wzrokowych wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej

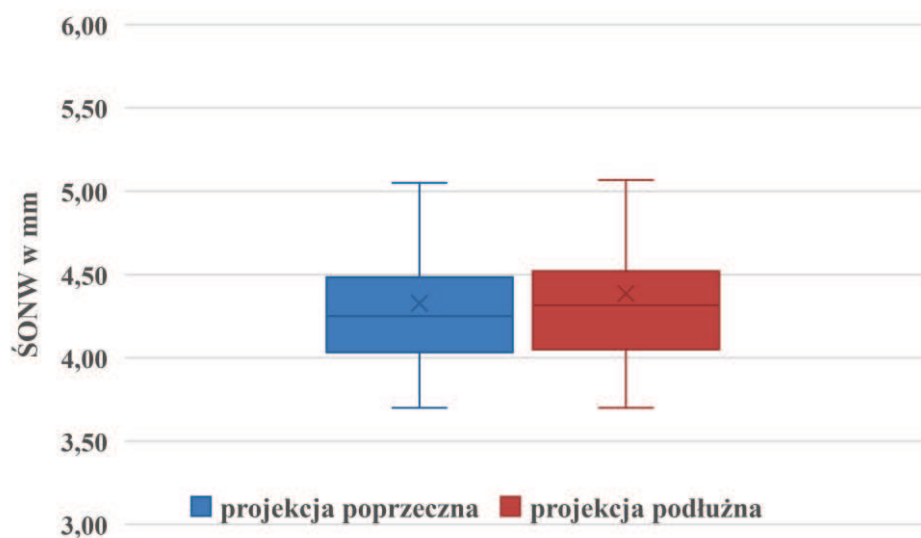
Tab. 12. The results of the optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection

	Średnia	Odchylenie	Zmienność
Średnia arytmetyczna	4,33	0,07	1,17
Mediana	4,25	0,06	1,58
Odchylenie standardowe	0,47	0,04	0,76
Minimum	3,7	0	0
Maksimum	6,3	0,39	8,03
Dolny kwartył	4,04	0,06	1,26
Górny kwartył	4,48	0,08	1,97

Tab. 13. Wyniki pomiarów nerwów wzrokowych wraz z osłonkami w projekcji podłużnej

*Tab. 13. The results of the optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection*

	Średnia	Odchylenie	Zmienność
Średnia arytmetyczna	4,39	0,08	1,73
Mediana	4,32	0,08	1,62
Odchylenie standardowe	0,48	0,04	0,83
Minimum	3,7	0	0
Maksimum	6,32	0,44	9,04
Dolny kwartyl	4,05	0,05	1,24
Górny kwartyl	4,52	0,09	2,02



Ryc. 24. Wyniki pomiarów nerwów wzrokowych wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej i podłużnej, wykres ramka-wąsy

*Fig. 24. The results of the optic nerve sheath diameter measurements in the transverse and longitudinal projection, box plot*

**Tab. 14. Porównanie średnich wyników pomiarów w projekcji poprzecznej (A) i podłużnej (B) prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**  
**Tab. 14. A comparison of average measurement results of the right optic nerve sheath in the transverse (A) and longitudinal (B) projection**

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	A	B	A	B	A	B
Średnia arytmetyczna	4,33	4,39	0,06	0,06	1,35	1,31
Odchylenie standardowe	0,47	0,48	0,03	0,03	0,60	0,73
-95% CI	4,27	4,27	0,05	0,05	1,27	1,27
+95% CI	4,40	4,40	0,06	0,06	1,44	1,44
t	-6,02		0,60		0,68	
df	201		201		201	
p	<0,0001		0,5466		0,4949	

**Tab. 15. Porównanie średnich wyników pomiarów w projekcji poprzecznej (A) i podłużnej (B) lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**  
**Tab. 15. A comparison of average measurement results of the left optic nerve sheath in the transverse (A) and longitudinal (B) projection**

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	A	B	A	B	A	B
Średnia arytmetyczna	4,32	4,38	0,07	0,07	1,52	1,60
Odchylenie standardowe	0,47	0,47	0,03	0,05	0,76	1,07
-95% CI	4,26	4,26	0,06	0,06	1,41	1,41
+95% CI	4,39	4,39	0,07	0,07	1,62	1,62
t	-6,13		-1,07		-0,94	
df	201		201		201	
p	<0,0001		0,2841		0,3496	

**Podsumowanie:**

Porównując uzyskane wyniki dla oka prawego i lewego nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy pomiarami zarówno w projekcji poprzecznej, jak podłużnej. **Niska zmienność** uzyskanych wyników w każdej grupie poszczególnych pomiarów, odpowiada **powtarzalności stosowanej metody**. Zwraca uwagę **zbliżony wynik** średniej pomiarów w projekcji **poprzecznej i podłużnej** (dla obu oczu uzyskano istotną statystycznie różnicę uzyskanych wyników, uzyskując wyższe wartości pomiarów w projekcji podłużnej, jednak **różnica wynosiła <0,1 mm**).

**4.1. ANALIZA KORELACJI**

Otrzymane wyniki poddano analizie w odniesieniu do wieku pacjentów. Wyniki oraz charakterystykę statystyczną przedstawiono w tabelach oraz w formie graficznej.

**Tab. 16. Korelacje wyników pomiarów w projekcji poprzecznej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów**

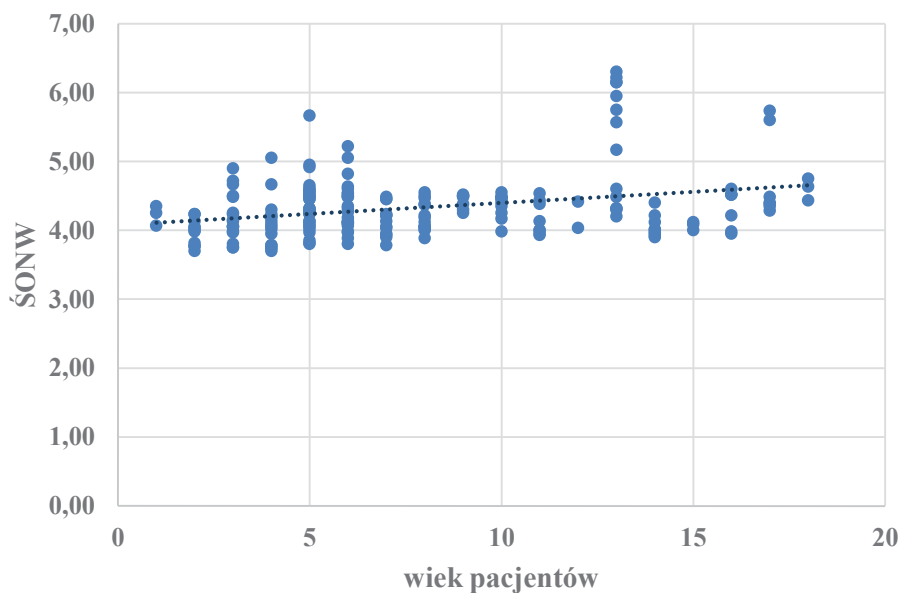
*Tab. 16. Correlations of measurement results of the right optic nerve sheath diameter in the transverse projection and the age of patients*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
<b>r</b>	0,2949	0,3242	0,3078	<b>0,3108</b>	0,1775	0,1080
<b>r<sup>2</sup></b>	0,0870	0,1051	0,0948	0,0966	0,0315	0,0117
<b>błąd dla r</b>	0,0676	0,0669	0,0673	0,0672	0,0696	0,0703
<b>-95% CI</b>	0,1635	0,1949	0,1773	0,1805	0,0405	-0,0305
<b>+95% CI</b>	0,4160	0,4425	0,4277	0,4304	0,3080	0,2425
<b>t dla r</b>	4,3648	4,8467	4,5757	4,6252	2,5513	1,5369
<b>df</b>	200	200	200	200	200	200
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<b>&lt;0,0001</b>	0,0115	0,1259

**Tab. 17. Korelacje wyników pomiarów w projekcji poprzecznej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów**

**Tab. 17. Correlations of measurement results of the left optic nerve sheath diameter in the transverse projection and the age of patients**

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
<b>r</b>	0,3104	0,2838	0,2750	<b>0,2921</b>	0,0727	0,0163
<b>r<sup>2</sup></b>	0,0963	0,0806	0,0756	0,0853	0,0053	0,0003
<b>błąd dla r</b>	0,0672	0,0678	0,0680	0,0676	0,0705	0,0707
<b>-95% CI</b>	0,1800	0,1517	0,1424	0,1605	-0,0660	-0,1221
<b>+95% CI</b>	0,4300	0,4060	0,3980	0,4134	0,2086	0,1540
<b>t dla r</b>	4,6171	4,1862	4,0456	4,3185	1,0304	0,2300
<b>df</b>	200	200	200	200	200	200
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	0,0001	<b>&lt;0,0001</b>	0,3041	0,8183



**Ryc. 25. Korelacja średnich wyników pomiarów w projekcji poprzecznej nerwów wzrokowych wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów**

**Fig. 25. Correlations of average measurement results the optic nerve sheath diameter in the transverse projection and the age of patients**



**Tab. 18. Korelacje wyników pomiarów w projekcji podłużnej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów**

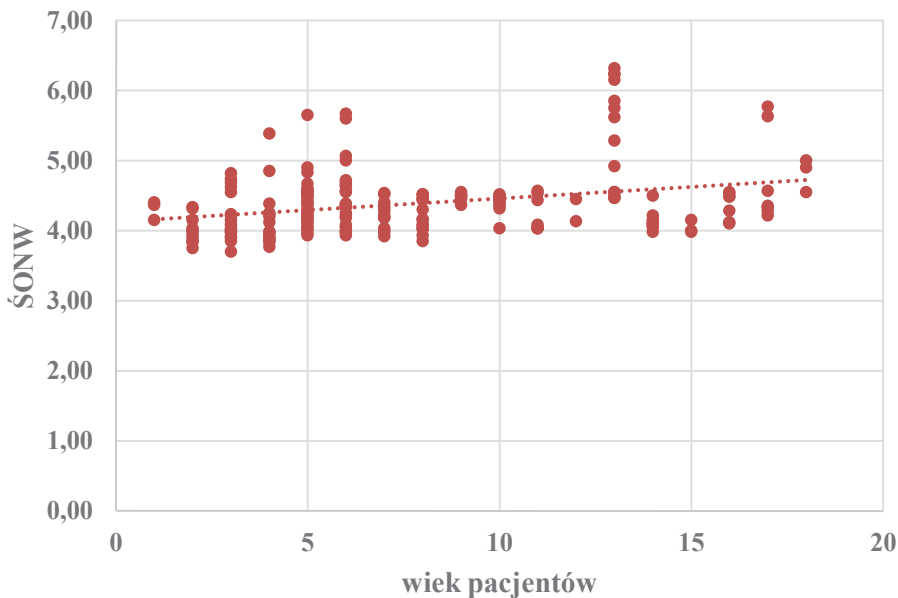
*Tab. 18. Correlations of measurement results of the right optic nerve sheath diameter in the longitudinal projection and the age of patients*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
<b>r</b>	0,3028	0,2959	0,2892	<b>0,2977</b>	0,0949	0,0347
<b>r<sup>2</sup></b>	0,0917	0,0876	0,0836	0,0886	0,0090	0,0012
<b>błąd dla r</b>	0,0674	0,0675	0,0677	0,0675	0,0704	0,0707
<b>-95% CI</b>	0,1719	0,1646	0,1574	0,1665	-0,0437	-0,1038
<b>+95% CI</b>	0,4232	0,4170	0,4109	0,4186	0,2299	0,1720
<b>t dla r</b>	4,4933	4,3816	4,2726	4,4104	1,3481	0,4916
<b>df</b>	200	200	200	200	200	200
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<b>&lt;0,0001</b>	0,1791	0,6235

**Tab. 19. Korelacje wyników pomiarów w projekcji podłużnej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów**

*Tab. 19. Correlations of measurement results of the left optic nerve sheath diameter in the longitudinal projection and the age of patients*

	I	II	III	Średnia	Odchylenie	Zmienność
<b>r</b>	0,3028	0,3098	0,3267	<b>0,3164</b>	-0,0125	-0,0545
<b>r<sup>2</sup></b>	0,0917	0,0960	0,1067	0,1001	0,0002	0,0030
<b>błąd dla r</b>	0,0674	0,0672	0,0668	0,0671	0,0707	0,0706
<b>-95% CI</b>	0,1719	0,1795	0,1976	0,1865	-0,1503	-0,1911
<b>+95% CI</b>	0,4231	0,4295	0,4447	0,4354	0,1257	0,0842
<b>t dla r</b>	4,4924	4,6085	4,8886	4,7170	-0,1772	-0,7721
<b>df</b>	200	200	200	200	200	200
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<b>&lt;0,0001</b>	0,8596	0,4410



Ryc. 26. Korelacja średnich wyników pomiarów w projekcji podłużnej nerwów wzrokowych wraz z osłonkami z wiekiem pacjentów

Fig. 26. Correlations of average measurement results the optic nerve sheath diameter in the longitudinal projection and the age of patients

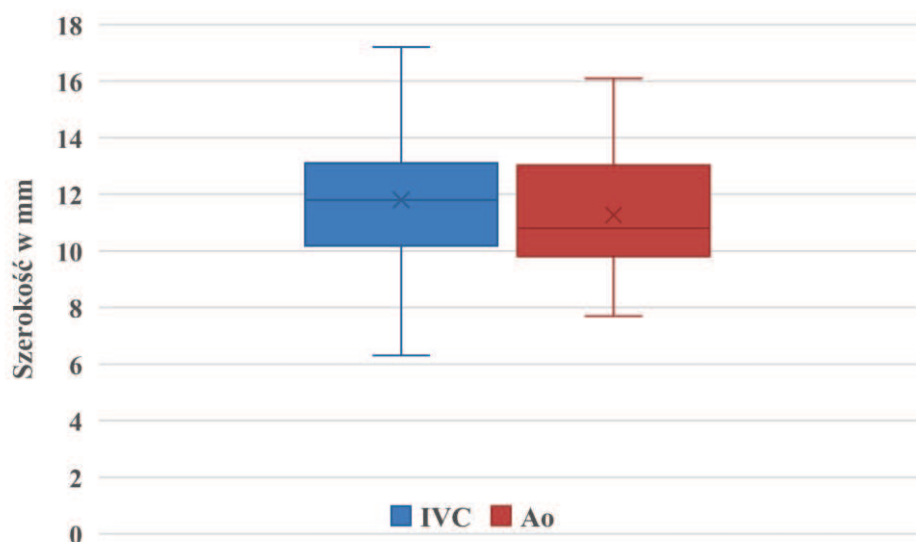
### Podsumowanie:

We wszystkich powyższych analizach stwierdzono istotne ( $p < 0,01$ ) ale **niskie korelacje** pomiędzy wynikami pomiarów średnicy nerwów wzrokowych wraz z osłonkami, a wiekiem pacjentów. Z wiekiem nie była istotnie skorelowana zmienność uzyskanych wyników. **Wiek pacjentów w badanej grupie w niewielkim stopniu wpływał na wartość uzyskiwanych wyników pomiaru i pozostawał bez wpływu na ich powtarzalność.**

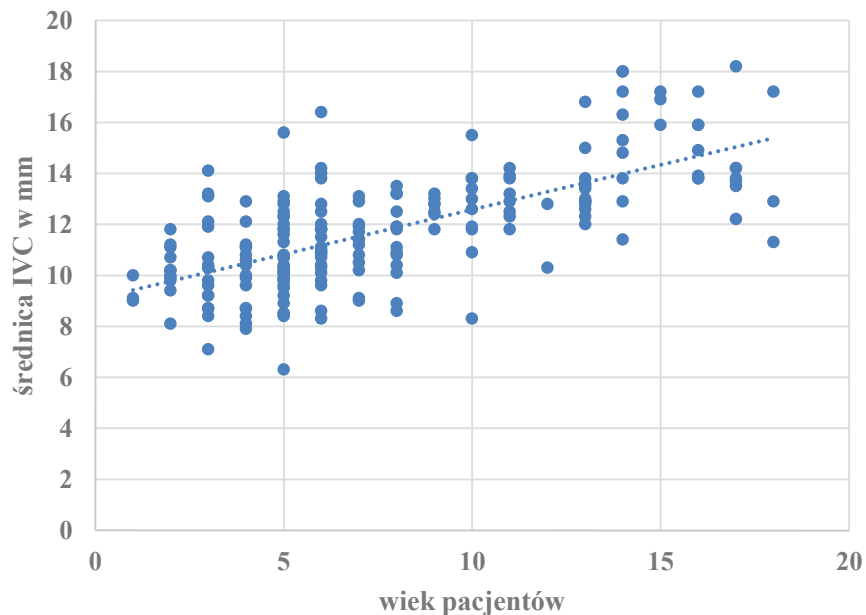
Kolejnej analizie poddano wyniki zastosowanego w pracy współczynnika nawodnienia pacjenta. Przeanalizowano osobno korelację z wiekiem pacjentów średnicy żyły głównej dolnej (IVC) i średnicy aorty brzusznej (Ao) oraz współczynnika IVC/Ao. Wyniki przedstawiono w formie tabel oraz wykresów korelacji.

**Tab. 20. Wyniki pomiarów indeksu IVC/Ao oraz jego składowych**  
*Tab. 20. The results of measurements of the IVC/Ao index and its components*

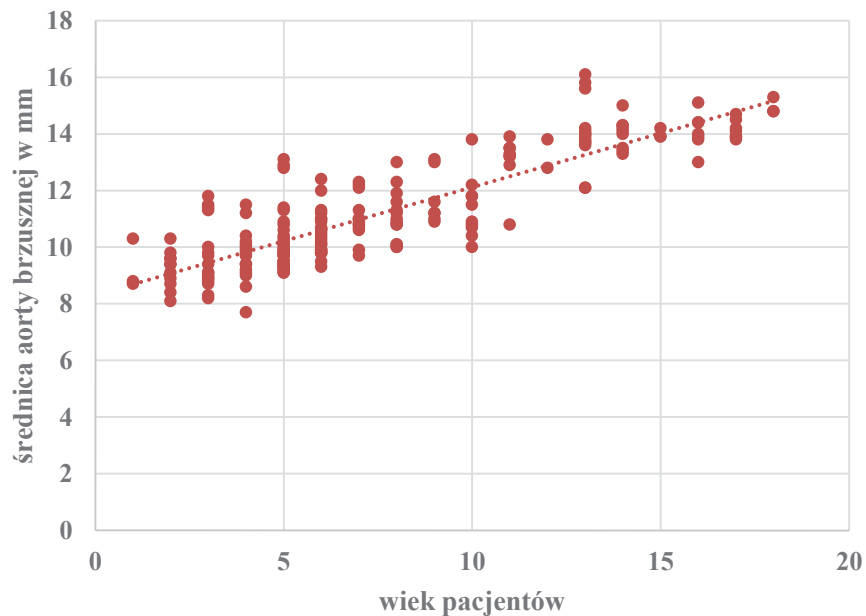
	IVC	Ao	IVC/Ao
Średnia arytmetyczna	11,80	11,26	<b>1,05</b>
Mediana	11,8	10,8	<b>1,04</b>
Odchylenie standardowe	2,27	1,93	<b>0,15</b>
Minimum	6,3	7,7	0,59
Maksimum	18,2	16,1	1,67
Dolny kwartyl	10,2	9,8	0,96
Górny kwartyl	13,1	13	1,14



**Ryc. 27. Wyniki pomiarów IVC i Ao, wykres ramka-wąsy**  
*Fig. 27. The results of measurements of IVC and Ao, box plot*



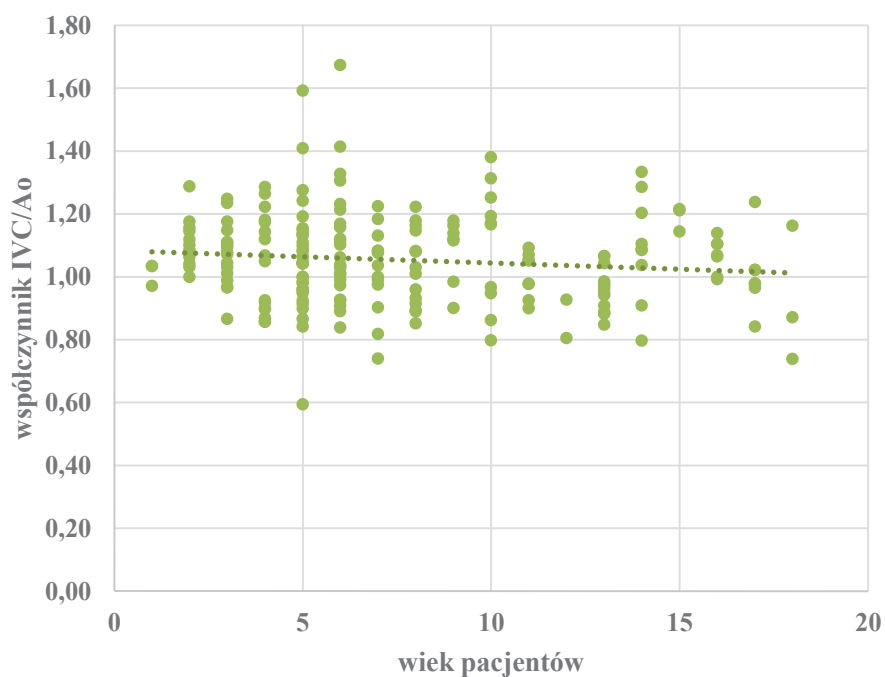
Ryc. 28. Korelacja pomiędzy średnicą IVC a wiekiem pacjentów  
*Fig. 28. The correlation between IVC diameter and the age of patients*



Ryc. 29. Korelacja pomiędzy średnicą aorty a wiekiem pacjentów  
*Fig. 29. The correlation between aortic diameter and the age of patients*

**Tab. 21. Korelacje pomiędzy indeksem IVC/Ao a wiekiem pacjentów**  
**Tab. 21. Correlations between IVC/Ao index and the age of patients**

	IVC	Ao	IVC/Ao
<b>r</b>	<b>0,6827</b>	<b>0,8701</b>	<b>-0,1199</b>
<b>r<sup>2</sup></b>	0,4661	0,7572	0,0144
<b>błąd dla r</b>	0,0517	0,0348	0,0702
<b>-95% CI</b>	0,6013	0,8320	-0,2537
<b>+95% CI</b>	0,7501	0,9001	0,0185
<b>t dla r</b>	13,2137	24,9714	-1,7079
<b>df</b>	200	200	200
<b>p</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0892</b>



**Ryc. 30. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem IVC/Ao a wiekiem pacjentów**  
**Fig. 30. The correlation between IVC/Ao index and the age of patients**

**Podsumowanie:**

Przeprowadzona analiza wykazała **wysoce istotną** ( $p < 0,01$ ) **korelację** z wiekiem wyników pomiarów średnicy żyły głównej dolnej i aorty brzusznej; **średnica IVC** w badanej grupie wykazuje **wysoką**, a **średnica Ao** **bardzo wysoką korelację z wiekiem**. Jednocześnie **współczynnik IVC/Ao nie jest skorelowany z wiekiem pacjentów** (wiek nie miał istotnego wpływu na współczynnik IVC/Ao).

Z opisywanej grupy wyłączono podgrupę badań wykonanych u dzieci do ukończenia 5 roku życia ( $n = 47$ ) i przeprowadzono analizę porównawczą w stosunku do badań w pozostałej części badanej populacji ( $n = 155$ ). Uzyskane wyniki oraz ich charakterystykę statystyczną przedstawiono poniżej.

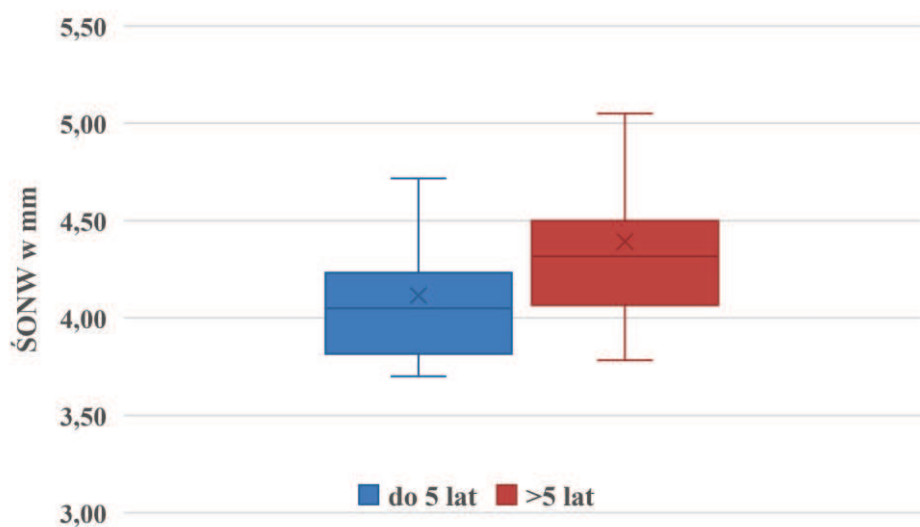
**Tab. 22. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach wiekowych: do i powyżej 5 lat**  
*Tab. 22. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection in the age groups: below and over 5 years*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat
<b>Średnia arytmetyczna</b>	<b>4,12</b>	<b>4,40</b>	0,05	0,06	1,27	1,38
<b>Mediana</b>	4,07	4,33	0,06	0,06	1,40	1,35
<b>SD</b>	0,31	0,49	0,02	0,03	0,54	0,61
<b>Minimum</b>	3,67	3,80	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Maksimum</b>	4,87	6,33	0,12	0,15	2,86	3,79
<b>Dolny kwartył</b>	3,85	4,07	0,06	0,06	1,33	1,27
<b>Górny kwartył</b>	4,23	4,53	0,06	0,06	1,50	1,46
<b>t</b>	3,72		2,05		1,11	
<b>df</b>	200		200		200	
<b>p</b>	<b>0,0003</b>		0,0415		0,2692	

**Tab. 23.** Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach wiekowych: do i powyżej 5 lat

*Tab. 23. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection in the age groups: below and over 5 years*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat
Średnia arytmetyczna	4,12	4,39	0,06	0,07	1,57	1,50
Mediana	4,07	4,30	0,06	0,06	1,43	1,36
SD	0,33	0,49	0,03	0,03	0,80	0,75
Minimum	3,67	3,73	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,23	6,27	0,17	0,15	4,22	3,61
Dolny kwartyl	3,87	4,08	0,06	0,06	1,35	1,27
Górny kwartyl	4,23	4,50	0,06	0,06	1,55	1,54
t	3,59		0,23		-0,57	
df	200		200		200	
p	<b>0,0004</b>		0,8209		0,5705	



**Ryc. 31.** Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej ŚONW w grupie pacjentów do i powyżej 5 roku życia, wykres ramka-wąsy

*Fig. 31. The results of measurements of ONSD in the transverse projection in the age groups: below and over 5 years, box plot*

**Tab. 24. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach wiekowych: do i powyżej 5 lat**

*Tab. 24. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection in the age groups: below and over 5 years*

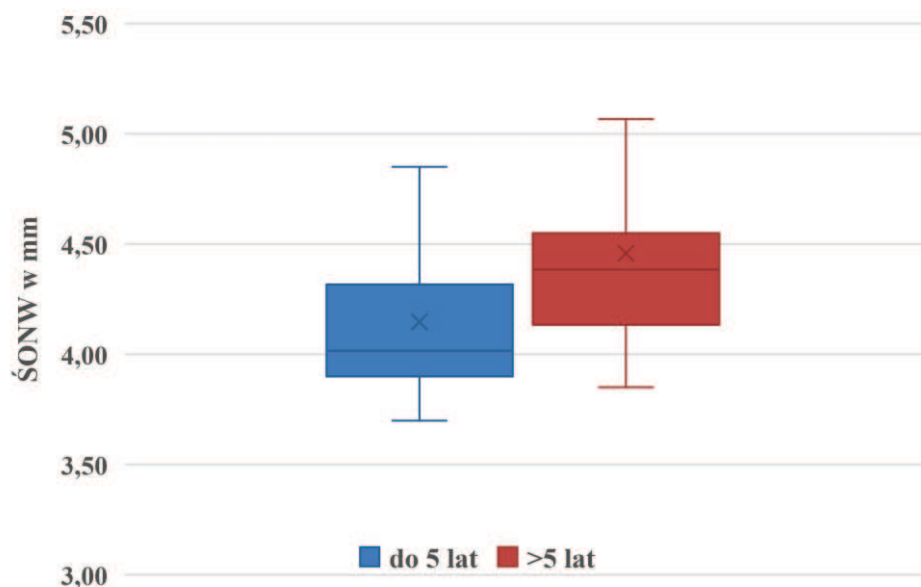
	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat
Średnia arytmetyczna	<b>4,15</b>	<b>4,46</b>	0,06	0,06	1,46	1,26
Mediana	4,07	4,40	0,06	0,06	1,43	1,30
SD	0,35	0,50	0,02	0,03	0,60	0,76
Minimum	3,73	3,83	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,47	6,33	0,12	0,12	3,07	2,99
Dolny kwartył	3,92	4,13	0,06	0,06	1,32	1,16
Górny kwartył	4,35	4,57	0,06	0,06	1,49	1,43
t	3,91		-0,81		-1,64	
df	200		200		200	
p	<b>0,0001</b>		0,4185		0,1027	

**Tab. 25. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach wiekowych: do i powyżej 5 lat**

*Tab. 25. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection in the age groups: below and over 5 years*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat	do 5 lat	>5 lat
Średnia arytmetyczna	<b>4,14</b>	<b>4,46</b>	0,07	0,07	1,63	1,59
Mediana	4,03	4,37	0,06	0,06	1,43	1,35
SD	0,34	0,49	0,03	0,06	0,77	1,15
Minimum	3,67	3,87	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,30	6,30	0,15	0,64	3,85	12,5
Dolny kwartył	3,92	4,13	0,06	0,06	1,35	1,27
Górny kwartył	4,27	4,53	0,06	0,06	1,54	1,47
t	4,17		0,52		-0,22	
df	200		200		200	
p	<b>&lt;0,0001</b>		0,6060		0,8229	





Ryc. 32. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej ŚONW w grupie pacjentów do i powyżej 5 roku życia, wykres ramka-wąsy

Fig. 32. The results of measurements of ONSD in the longitudinal projection in the age groups: below and over 5 years, box plot

### Podsumowanie:

Analiza wykazała **wysoce istotną** ( $p < 0,01$ ) **różnicę wyników pomiarów w grupie dzieci do 5 lat i powyżej 5 roku życia**; zarówno w projekcji poprzecznej, jak podłużnej **wyższe wyniki uzyskiwano w grupie dzieci starszych** (średnie wartości w pomiarach poprzecznych były w grupie powyżej 5 lat o 0,27 mm, a w pomiarach podłużnych o 0,31 mm większe). Nie stwierdzono istotnych różnic w zmienności wyników badań w obu grupach. W obu przypadkach **zastosowana metoda okazała się powtarzalna**.

## 4.2. PACJENCI Z PODEJRZENIEM WZMOŻONEGO CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

W 22 spośród 202 przeprowadzonych badań (11%) przyczyną było kliniczne podejrzenie wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Poniżej przedstawiono analizę porównawczą wyodrębnionej grupy pacjentów z podejrzeniem IICP i pozostałej części badanej populacji.

W tabelach 26 – 29 oraz na rycinach 33 – 36 za wynik „dodatni” przyjęto wystąpienie dolegliwości, mogących sugerować wzrost ciśnienia śródczaszkowego, natomiast za wynik „ujemny” przyjęto brak takich dolegliwości.

**Tab. 26.** Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”

*Tab. 26. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection in the groups with ‘positive’ and ‘negative’ result*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
Średnia arytmetyczna	4,23	4,99	0,06	0,07	1,35	1,35
Mediana	4,22	4,63	0,06	0,06	1,37	1,27
SD	0,29	0,76	0,03	0,02	0,62	0,45
Minimum	3,67	3,93	0,00	0,06	0,00	0,91
Maksimum	5,67	6,33	0,15	0,15	3,79	3,03
Dolny kwartyl	4,03	4,48	0,06	0,06	1,29	1,08
Górny kwartyl	4,43	5,67	0,06	0,06	1,46	1,42
t	-9,633782		-1,73399		0,067452	
df	200		200		200	
p	<0,0001		0,0845		0,9463	

**Tab. 27. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”**

*Tab. 27. The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the transverse projection in the groups with ‘positive’ and ‘negative’ result*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
Średnia arytmetyczna	4,22	4,97	0,06	0,07	1,54	1,39
Mediana	4,20	4,62	0,06	0,06	1,39	1,29
SD	0,30	0,75	0,03	0,03	0,79	0,50
Minimum	3,67	3,97	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,67	6,27	0,17	0,12	4,22	2,66
Dolny kwartył	4,03	4,42	0,06	0,06	1,29	1,16
Górny kwartył	4,43	5,65	0,06	0,07	1,55	1,49
t	-9,34		-0,61		0,94	
df	200		200		200	
p	<0,0001		0,5451		0,3500	

**Tab. 28. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej prawego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”**

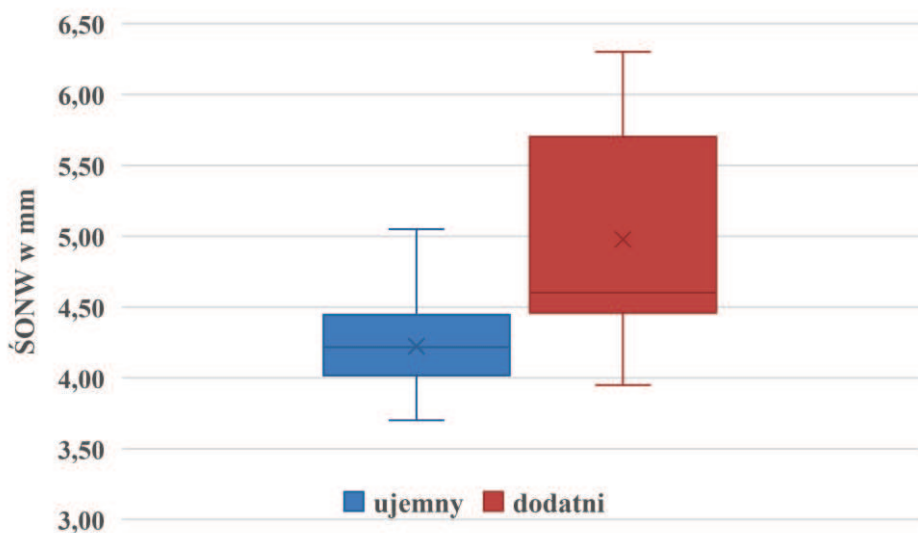
*Tab. 28. The results of the right optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection in the groups with ‘positive’ and ‘negative’ result*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
Średnia arytmetyczna	4,28	5,07	0,06	0,04	1,39	0,79
Mediana	4,25	4,72	0,06	0,06	1,37	1,00
SD	0,30	0,77	0,03	0,03	0,71	0,64
Minimum	3,73	3,97	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,67	6,33	0,12	0,12	3,07	1,84
Dolny kwartył	4,07	4,55	0,06	0,00	1,27	0,00
Górny kwartył	4,47	5,72	0,06	0,06	1,47	1,27
t	-9,76		3,01		4,20	
df	200		200		200	
p	<0,0001		0,0029		<0,0001	

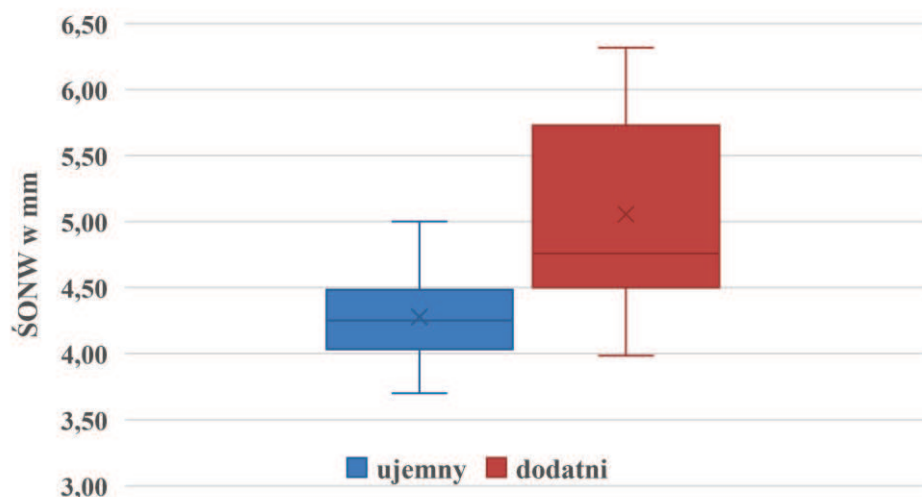
Tab. 29. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej lewego nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”

Tab. 29. *The results of the left optic nerve sheath diameter measurements in the longitudinal projection in the groups with ‘positive’ and ‘negative’ result*

	Średnia		Odchylenie		Zmienność	
	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni	ujemny	dodatni
Średnia arytmetyczna	4,28	5,04	0,07	0,07	1,63	1,40
Mediana	4,25	4,80	0,06	0,06	1,39	1,28
SD	0,31	0,74	0,05	0,03	1,13	0,64
Minimum	3,67	3,97	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	5,63	6,30	0,64	0,12	12,5	2,91
Dolny kwartył	4,03	4,48	0,06	0,06	1,29	1,04
Górny kwartył	4,47	5,68	0,06	0,10	1,50	1,76
t	-9,47		0,07		1,08	
df	200		200		200	
p	<0,0001		0,9434		0,2829	

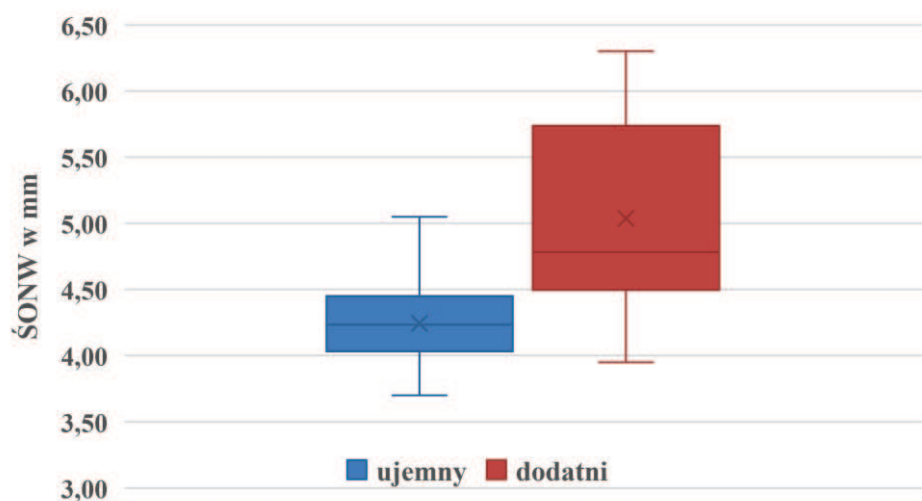


Ryc. 33. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej ŚONW w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”, wykres ramka-wąsy  
 Fig. 33. *The results of measurements of ONSD in the transverse projection in the groups with ‘positive’ and ‘negative’ result, box plot*



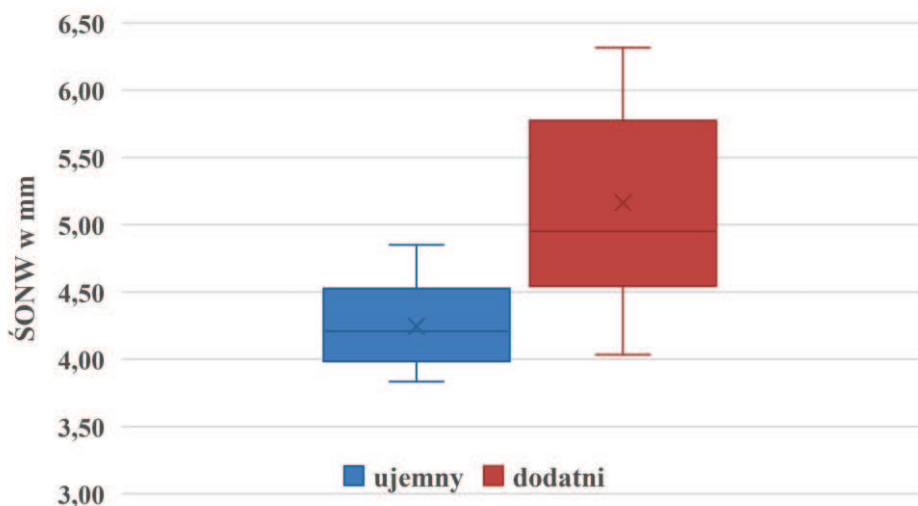
Ryc. 34. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej ŚONW w grupach pacjentów z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”, wykres ramka-wąsy

Fig. 34. The results of measurements of ONSD in the longitudinal projection in the groups with 'positive' and 'negative' result, box plot



Ryc. 35. Wyniki pomiarów w projekcji poprzecznej ŚONW u pacjentów powyżej 5 roku życia w grupach z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”, wykres ramka-wąsy

Fig. 35. The results of measurements of ONSD in the transverse projection in patients over 5 years old in the groups with 'positive' and 'negative' result, box plot



Ryc. 36. Wyniki pomiarów w projekcji podłużnej ŚONW u pacjentów powyżej 5 roku życia w grupach z wynikiem „dodatnim” i „ujemnym”, wykres ramka-wąsy

Fig. 36. The results of measurements of ONSD in the longitudinal projection in patients over 5 years old in the groups with 'positive' and 'negative' result, box plot

### Podsumowanie:

Analiza wykazała **wysoce istotną** ( $p < 0,01$ ) **różnicę** wyników pomiarów w **grupie dzieci z podejrzeniem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego** – w tej podgrupie uzyskiwane wyniki pomiarów były **istotnie wyższe**, niż w pozostałej populacji badanej. Jednocześnie w badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (TK lub MRI) **nie stwierdzono cech stanu nadciśnienia śródczaszkowego**.

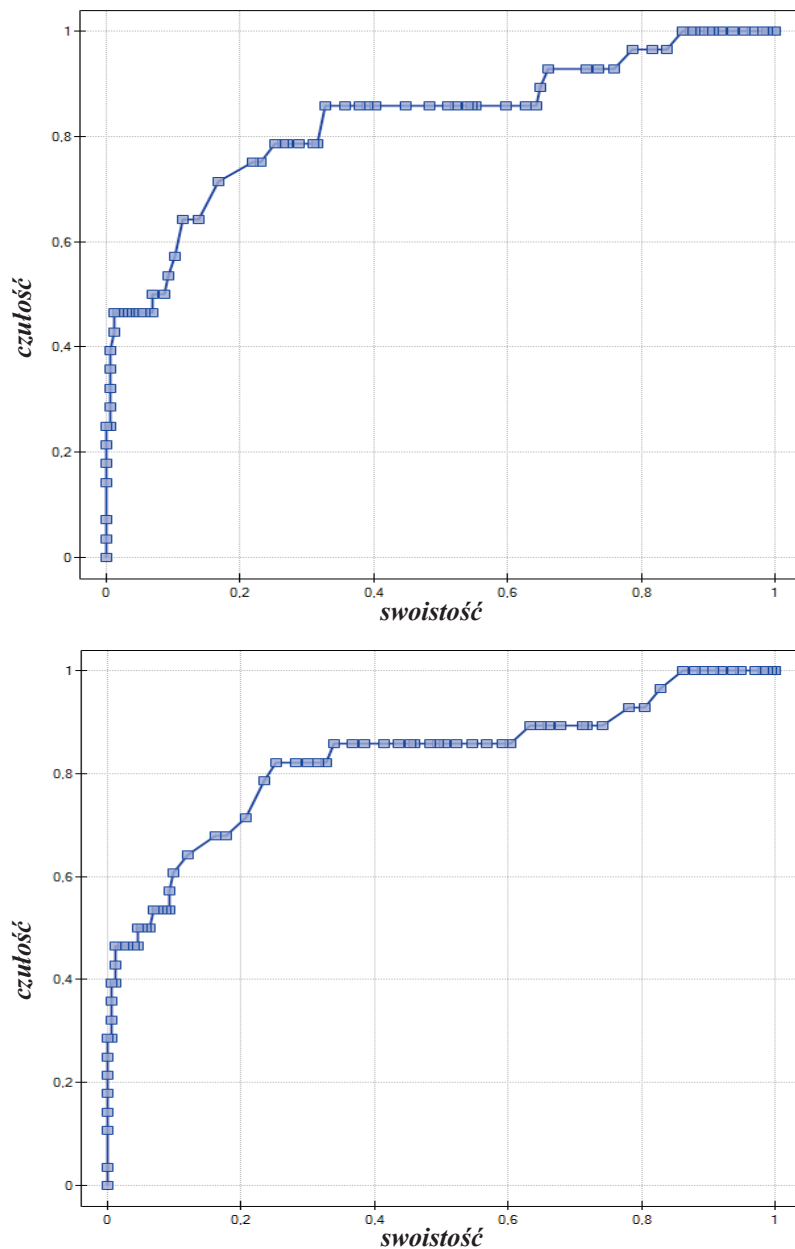
Wobec faktu, że narastanie ciśnienia śródczaszkowego jest procesem dynamicznym, podjęto próbę analizy, mającej na celu **wyznaczenie wartości średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami**, od której u pacjentów w badanej grupie **pojawiły się symptomy** mogące być następstwem narastania ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym. Poziom ten autor pracy określił, jako „**wymagający dalszej obserwacji**”.

W badanej grupie, wśród objawów klinicznych przeważał ból głowy (73%) oraz wymioty i nudności (55%), rzadziej stwierdzano napad padaczkowy (9%), zaburzenia widzenia i zaburzenia świadomości (po 5%) oraz niespecyficzne objawy neurologiczne (w sumie 9%). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono bradykardii ani zaburzeń oddychania.

**Tab. 30. Objawy kliniczne będące podstawą podejrzenia narastania ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym**

*Tab. 30. Clinical symptoms which were the basis of suspicion increasing intracranial pressure*

<b>Objaw kliniczny mogący sugerować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego</b>	<b>Liczba pacjentów (n = 22)</b>
<b>Ból głowy</b>	<b>16</b>
<b>Nudności i/lub wymioty</b>	<b>12</b>
<b>Napad padaczkowy</b>	<b>2</b>
<b>Zaburzenia świadomości</b>	<b>1</b>
<b>Zaburzenia widzenia</b>	<b>1</b>
<b>Niespecyficzne objawy neurologiczne</b>	<b>2</b>
<b>Zaburzenia oddychania</b>	<b>0</b>
<b>Bradykardia</b>	<b>0</b>



Ryc. 37. Krzywe ROC; predykcja „wymagającego dalszej obserwacji” wyniku pomiaru ŚONW:

a) w projekcji poprzecznej                      b) w projekcji podłużnej

Fig. 37. ROC curves; prediction of the result that ‘requires further observation’ by the ONSD measurement:

a) in the transverse projection                      b) in the longitudinal projection



**Tab. 31. Predykcja „wymagającego dalszej obserwacji” wyniku ultrasono-  
graficznego badania nerwu wzrokowego wraz z osłonkami**

**Tab. 31. Prediction of the result that "requires further observation" by the optic  
nerve sheath diameter measurement**

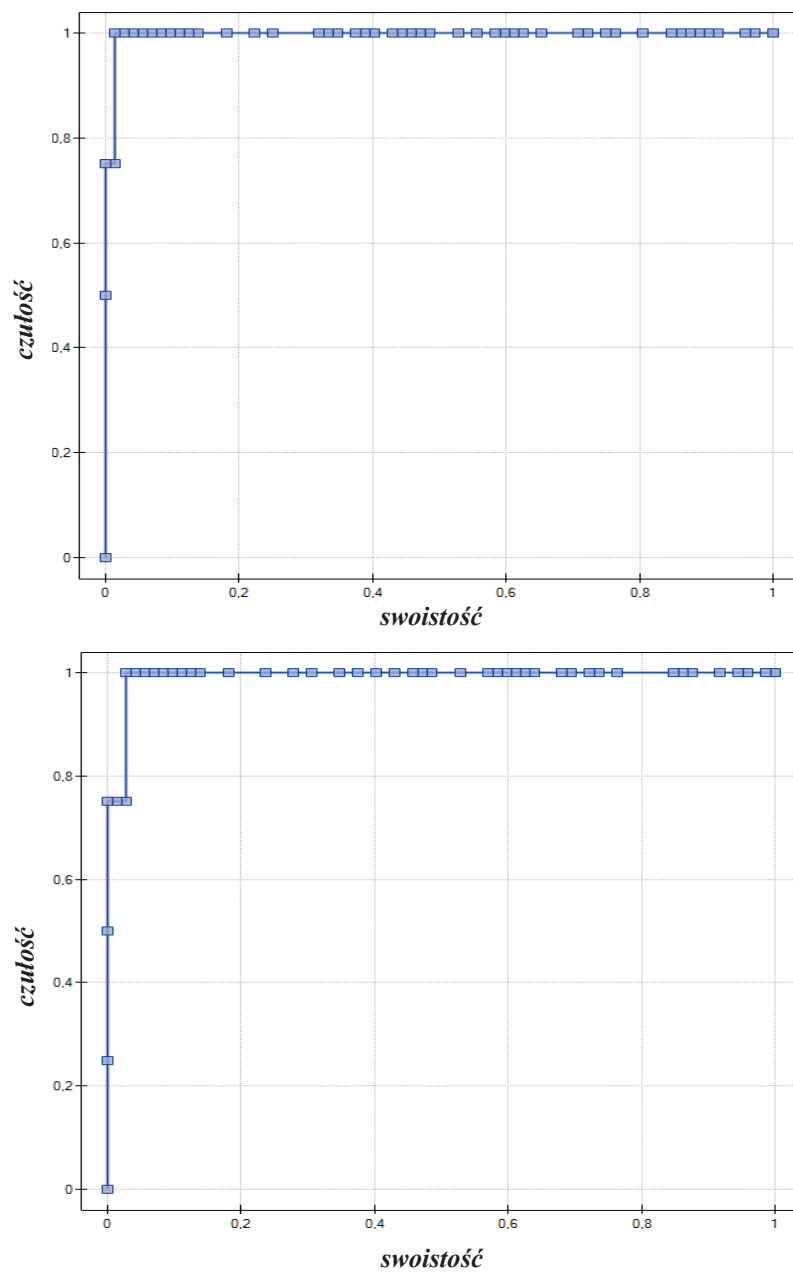
	ŚONW prawego poprzecznie	ŚONW prawego podłużnie	ŚONW lewego poprzecznie	ŚONW lewego podłużnie	ŚONW poprzecznie średnia	ŚONW podłużnie średnia
<b>AUC</b>	0,8277	0,8322	0,8234	0,8208	0,8277	0,8271
<b>SE</b>	0,0504	0,0514	0,0483	0,0512	0,0493	0,0509
<b>-95% CI</b>	0,7289	0,7315	0,7288	0,7205	0,7311	0,7273
<b>+95% CI</b>	0,9265	0,9329	0,918	0,9211	0,9243	0,9269
<b>Z</b>	5,56	5,64	5,49	5,44	5,56	5,55
<b>p</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Punkt odcinka</b>	<b>5,03</b>	<b>5,6</b>	<b>5,07</b>	<b>5,37</b>	<b>4,95</b>	<b>5,07</b>
<b>FD</b>	1	1	3	1	2	2
<b>PD</b>	12	11	12	12	13	13
<b>PU</b>	173	173	171	173	172	172
<b>FU</b>	16	17	16	16	15	15
<b>Czułość</b>	<b>0,4286</b>	<b>0,3929</b>	<b>0,4286</b>	<b>0,4286</b>	<b>0,4643</b>	<b>0,4643</b>
<b>Swoistość</b>	<b>0,9942</b>	<b>0,9942</b>	<b>0,9828</b>	<b>0,9942</b>	<b>0,9885</b>	<b>0,9885</b>

### **Podsumowanie:**

Na podstawie powyższych wyliczeń można wnioskować, że **średnica nerwu wzrokowego wraz z osłonkami  $\geq 5,0$  mm w projekcji poprzecznej oraz  $\geq 5,1$  mm w projekcji podłużnej wymaga dalszej obserwacji pacjenta** i wiąże się z pojawieniem się objawów klinicznych, mogących być następstwem narastającego ciśnienia śródczaszkowego. Tak wyznaczony poziom w badanej grupie cechowała czułość 46% czułość i swoistość 99%.

W badanej grupie pacjentów w 58 przypadkach wszystkie porównywane w pracy badania: ultrasonograficzną ocenę średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami, oftalmoskopię i badanie obrazowe (TK lub MRI) przeprowadzono jednocześnie (przeprowadzenia każdego z trzech badań nie różnił odstęp czasowy większy, niż 12 godzin). Wszystkie oceniane w pracy badania okulistyczne zostały przeprowadzone przez specjalistów okulistyki, a badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego oceniali specjaliści radiologii i diagnostyki obrazowej. W omawianej podgrupie we wszystkich przypadkach (58/58) wynik badania obrazowego był prawidłowy, to znaczy nie stwierdzono w nim cech nadciśnienia śródczaszkowego. W badaniach okulistycznych, w 4 przypadkach opisano zmiany, mogące wynikać z nadciśnienia śródczaszkowego, a ocenę zakończono wnioskiem, sugerującym wzmożone ciśnienie śródczaszkowe; w jednym przypadku wynik badania oftalmoskopowego był niediagnostyczny (ze względu na krwawienie do siatkówki nie udało się ocenić tarczy nerwu wzrokowego). W omawianych przypadkach stwierdzono zatem rozbieżność wyników badań radiologicznych z wynikiem oftalmoskopii.

Wobec braku zgodności otrzymanych wyników, przeprowadzono bezpośrednią analizę porównawczą wartości pomiarów średnicy nerwów wzrokowych z osłonkami w projekcji podłużnej i poprzecznej z wynikami badań oftalmoskopowych. Analizowano wszystkie przeprowadzone jednocześnie badania ultrasonograficzne i okulistyczne, z wyłączeniem jednego, nie diagnostycznego badania oftalmoskopowego. Podjęto próbę predykcji wartości średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami, od której u pacjentów w badanej grupie pojawił się nieprawidłowy („dodatni”) wynik badania oftalmoskopowego. Wyniki przedstawiono w formie krzywych ROC oraz tabeli.



Ryc. 38. Krzywe ROC; predykcja „dodatniego” wyniku badania oftalmoskopowego dla pomiarów wykonanych:

a) w projekcji poprzecznej                      b) w projekcji podłużnej

Fig. 38. ROC curves; prediction of the 'positive' result of the ophthalmoscopic examination for measurements:

a) in the transverse projection                      b) in the longitudinal projection

**Tab. 32. Predykcja „dodatniego” wyniku ultrasonograficznego wyniku badania oftalmoskopowego**

*Tab. 32. Prediction of the 'positive' result of the ophthalmoscopic examination*

	ŚONW prawego poprzecznie	ŚONW prawego podłużnie	ŚONW lewego poprzecznie	ŚONW lewego podłużnie	ŚONW poprzecznie średnia	ŚONW podłużnie średnia
AUC	0,9965	1	0,9931	0,9913	0,9965	0,9931
SE	0,0049	0	0,0085	0,0101	0,0049	0,0085
-95% CI	0,9869	1	0,9764	0,9715	0,9869	0,9764
+95% CI	1	1	1	1	1	1
Z	3,33	3,35	3,3	3,29	3,33	3,3
p	<b>0,0009</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,001</b>
Punkt odcięcia	<b>5,63</b>	<b>5,7</b>	<b>5,7</b>	<b>5,7</b>	<b>5,6</b>	<b>5,77</b>
FD	4	0	0	0	1	0
PD	71	4	3	3	4	3
PU	0	72	72	72	71	72
FU	1	0	1	1	0	1
Czułość	<b>0,9861</b>	<b>1</b>	<b>0,75</b>	<b>0,75</b>	<b>1</b>	<b>0,75</b>
Swoistość	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,9861</b>	<b>1</b>

**Podsumowanie:**

We wszystkich pomiarach stwierdzono **wysoce istotną** ( $p < 0,01$ ) możliwość predykcji „dodatniego” wyniku badania okulistycznego; współczynnik dyskryminacji w przypadku wszystkich pomiarów był powyżej 98%. Wynika z tego, że w badanej grupie, w przypadku stwierdzenia średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami  $\geq 5,6$  mm **w projekcji poprzecznej** wynik badania okulistycznego był nieprawidłowy. Tak wyznaczony poziom cechowała **czułość 100%** i **swoistość 99%**. Odpowiednio, nieprawidłowy wynik badania okulistycznego stwierdzano od granicy  $\approx 5,8$  mm **w projekcji podłużnej** (**czułość 75%** i **swoistość 100%**).



## 5. Dyskusja

Jednym z badań, których celem jest nieinwazyjne określenie ciśnienia śródczaszkowego stał się ultrasonograficzny pomiar średnicy osłonek nerwu wzrokowego, którego pierwsze próby podejmowano pod koniec lat 80. ubiegłego stulecia [70, 71]. Przeprowadzone wcześniej doświadczenia na zwierzętach, początkowo na królikach, a następnie na małpach z gatunku *Rhesus*, których nerwy wzrokowe wykazują znaczne podobieństwo budowy do nerwów wzrokowych człowieka, wykazały, że pod wpływem wzrostu ciśnienia śródczaszkowego nerwy wzrokowe ulegają poszerzeniu – zjawisko obserwowano bezpośrednio, poprzez okienko w kości zwierzęcia. Podobne badania przeprowadzono na zwłokach ludzkich, uzyskując taki sam rezultat. Obserwacja taka stała się podstawą założenia, że jeśli możliwe jest uwidocznienie nerwu wzrokowego w badaniu ultrasonograficznym, możliwe jest także dokonanie pomiarów jego średnicy, zarówno samego, jak z otaczającymi go oponami (osłonkami). Badania histologiczne i eksperymentalne pozwoliły na wyznaczenie optymalnego miejsca dokonywania pomiarów. Miejsce pomiaru wyznaczono na podstawie badania zmienności średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w różnych odległościach od gałki ocznej w sytuacji wzrostu ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego. W odległości 3 mm za gałką oczną zmienność ta okazała się być największa (do 60%) [72]. Na tej podstawie w prezentowanej pracy badawczej przyjęto odległość 3 mm za gałką oczną za punkt dokonywania pomiarów średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami.

W objętej prezentowanym badaniem grupie 111 dzieci (w wieku 1,7 – 17,7 lat, średnia 7,45) **średni wynik** pomiaru w projekcji **poprzecznej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,33 ( $\pm$  0,47) mm**, natomiast **średni wynik** pomiaru w projekcji **podłużnej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,39 ( $\pm$  0,48) mm**. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pomiarami dla oka prawego i lewego. Analizując badaną populację w całości stwierdzono niskie korelacje wyników z wiekiem pacjentów. Po wydzieleniu podgrup dzieci do 5 roku życia i powyżej 5 lat wykazano jednak istotną różnicę wyników, zarówno w projekcji poprzecznej, jak podłużnej. W grupie **dzieci młodszych** (w wieku 1,7 –

4,92 lat, średnia 2,98) **średni wynik** pomiaru w projekcji **poprzecznej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,12 ( $\pm$  0,32) mm**, natomiast **średni wynik** pomiaru w projekcji **podłużnej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,15 ( $\pm$  0,34) mm**. W obu przypadkach nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pomiarami dla oka prawego i lewego. W grupie **dzieci starszych** (w wieku 5,0 – 17,7 lat, średnia 9,23) **średni wynik** pomiaru w projekcji **poprzecznej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,39 ( $\pm$  0,49) mm**, natomiast **średni wynik** pomiaru w projekcji **podłużnej** średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wynosił **4,46 ( $\pm$  0,49) mm**. W obu przypadkach nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pomiarami dla oka prawego i lewego. Wszystkie analizowane pomiary cechowały się niską zmiennością, świadcząca o **powtarzalności stosowanej metody**.

Istotne znaczenie dla praktyki klinicznej ma znajomość symptomatologii mogącej wskazywać na narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. U pacjentów z chorobami onkologicznymi, będących w trakcie leczenia, wystąpienie powyższych objawów stanowi podstawę do pogłębienia diagnostyki i często skutkuje decyzją o wykonaniu badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego oraz oftalmoskopowej oceny dna oka. W analizowanej w rozprawie populacji, w 22 spośród 111 sytuacji klinicznych przyczyną badania było wystąpienie objawów, których przyczyną mógł być wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Przeprowadzone badania dodatkowe (badania obrazowe, oftalmoskopia) nie wykazały nieprawidłowości, jednak uzyskane wyniki pomiarów średnicy nerwów wzrokowych wraz z osłonkami były istotnie wyższe, niż w pozostałej części populacji.

Poddając osobnej analizie grupę dzieci z **dolegliwościami, mogącymi sugerować narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego** (ból głowy, wymioty lub nudności, zaburzenia neurologiczne) przy jednoczesnym prawidłowym wyniku badania oftalmoskopowego i/lub radiologicznego badania ośrodkowego układu nerwowego (TK lub MRI), **wykazano istotną różnicę** w uzyskanych wynikach, zarówno dla całej badanej populacji, jak po wyłączeniu z analizy grupy najmłodszych dzieci (do ukończenia 5 roku życia). Na podstawie analizy statystycznej określono wartość średnicy



nerwu wzrokowego wraz osłonkami, powyżej którego istotnie rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych mogących sugerować narastanie ciśnienia śródczaszkowego (**czułość 46%, swoistość 99%**). Według autora rozprawy dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego wraz z osłonkami osiągnie wartość **5 mm** (i wyższą) w **projekcji poprzecznej lub 5,1 mm** (i wyższą) w **projekcji podłużnej wymagają dalszej obserwacji** w kierunku narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Kolejnej analizie poddano grupę dzieci z **wynikiem badania oftalmoskopowego, sugerującym narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego** i jednocześnie prawidłowym wyniku radiologicznego badania ośrodkowego układu nerwowego (TK lub MRI). Nieprawidłowy wynik uzyskano u dwojga pacjentów (u obojga dwukrotnie): u 13-letniego chłopca z rozpoznaniem ostrej anemii aplastycznej oraz 17-letniej dziewczynki z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, w fazie remisji choroby podstawowej. U obojga w badaniach okulistycznych stwierdzano obustronne uniesienie tarczy nerwu wzrokowego, a badanie zakończono wnioskiem sugerującym narastanie ciśnienia śródczaszkowego. U pierwszego z pacjentów obraz tarcz nerwów wzrokowych uległ normalizacji w czasie dwóch tygodni od momentu pierwszego stwierdzenia nieprawidłowości. W tym czasie dziecko otrzymywało leczenie immunosupresyjne związane z chorobą podstawową, w tym steroidy. Zmiana obrazu tarczy nerwu wzrokowego wiązała się z istotną różnicą w uzyskiwanych wynikach pomiarów średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami w badaniu USG. U dziewczynki obraz pozostał nieprawidłowy (do czasu zakończenia omawianego w rozprawie badania) i wyniki kolejnych badań oftalmoskopowych sugerowały przewlekłe, obustronne uniesienie tarczy nerwu wzrokowego. Wśród wniosków z kolejnych badań pojawiły się sugestie o toksycznym podłożu obrzęku, związanym z zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym. W badaniach USG wyniki pomiarów w omawianym czasie nie wykazywały istotnej zmienności. Dokonano zatem porównania wyników obu pacjentów z wynikami pomiarów w pozostałej części badanej populacji i **wykazano istotną różnicę**. Na podstawie analizy statystycznej określono wartość średnicy nerwu wzrokowego wraz osłonkami, powyżej którego u

pacjentów istotnie rośnie prawdopodobieństwo uzyskania nieprawidłowego (sugerującego wzrost ciśnienia śródczaszkowego) wyniku badania oftalmoskopowego. Predykcja taka cechuje się dla pomiarów średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej **czułością 100% i swoistością 99%**, a dla pomiarów w projekcji podłużnej **czułością 75% i swoistością 100%**. Według autora rozprawy dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego wraz z osłonkami osiągnie wartość **5,6 mm** (i wyższą) w projekcji poprzecznej lub **5,8 mm** (i wyższą) w projekcji podłużnej wymagają oceny oftalmoskopowej oraz dalszej obserwacji w kierunku narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

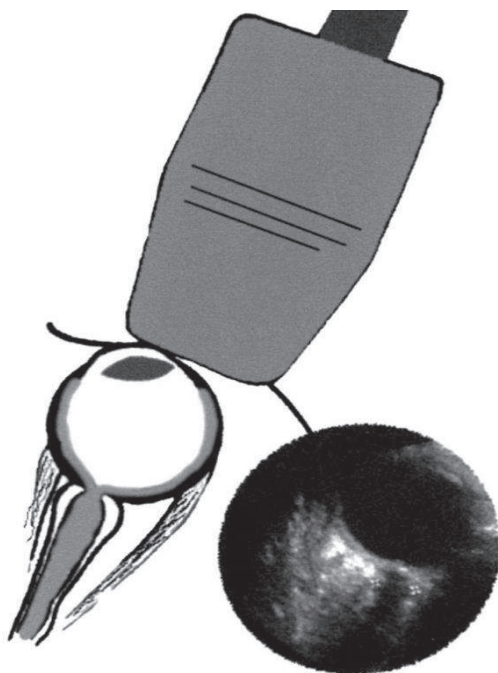
W opisanych wcześniej badaniach podejmowano próby wyznaczenia wartości prawidłowych dla pomiarów w projekcji poprzecznej u dzieci, uwzględniając poszczególne grupy wiekowe. Pierwsze publikacje wskazywały, że za graniczną wartość, powyżej której u pacjentów stwierdza się nadciśnienie śródczaszkowe należy uznać **5 mm** – w badaniu *Helmke i wsp.* [73] porównali wyniki badań 39 dzieci w wieku powyżej 4 roku życia, przyjętych na oddział intensywnej terapii z podejrzeniem nadciśnienia śródczaszkowego; w opisywanej grupie leczeniem wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego objęto 24 dzieci z rozpoznaniem urazu głowy lub choroby metabolicznej. W badaniu *Ballantyne i wsp.* [74] objęto 102 dzieci w wieku poniżej 15 lat przyjmowanych do szpitala z przyczyn innych, niż podejrzenie nadciśnienia śródczaszkowego. Uzyskano średni wynik ŚONW **3,08 (± 0,36) mm** i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi u obu płci oraz pomiarami dla obu oczu, zaobserwowano natomiast korelację z wiekiem badanych ( $r^2 = 0,48$ ), najsilniejszą w pierwszych dwóch miesiącach życia. Na tej podstawie autorzy sugerowali, że za nieprawidłowe należy przyjąć wartości powyżej **4 mm** u niemowląt oraz powyżej **4,5 mm** u starszych dzieci (pomimo, że badaniem nie objęto pacjentów z nieprawidłowym ciśnieniem śródczaszkowym). Badanie *Newmana i wsp.* [75] przeprowadzono z udziałem 23 dzieci z wodogłowiem, po przeprowadzonym zabiegu założenia zastawki komorowo-otrzewnowej, z których u 17 obserwowano objawy sugerujące nadciśnienie śródcz-

szkowe oraz grupy kontrolnej złożonej z 102 dzieci, których powodem wizyty w zakładzie radiologii była konieczność wykonania USG układu moczowego. W badaniu wykazano różnicę w średnicy nerwów wzrokowych u dzieci z prawidłowo i nieprawidłowo działającymi zastawkami komorowo-otrzewnowymi oraz sugerowano przyjęcie granicy wartości prawidłowych jako **4,0 mm** w pierwszym roku życia i **4,5 mm** u dzieci starszych.

Opublikowana w roku 2005 praca *Körbera i wsp.* [76] opisywała wyniki pomiarów średnicy osłonek nerwów wzrokowych u 483 pacjentów w wieku 4 dni – 24 lat (średnia 7,5 lat), z objawami mogącymi być następstwem wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. U 466 pacjentów nie potwierdzono nadciśnienia śródczaszkowego (poprzez obserwację kliniczną, badanie neurologiczne, elektroencefalografię, u części TK lub MRI), u 17 pacjentów, według deklaracji autorów udowodniono nadciśnienie śródczaszkowe. U pacjentów z domyślnie prawidłowym ciśnieniem śródczaszkowym wartości pomiarów wynosiły  $3,4 \pm 0,7$  mm, a w grupie z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym  $5,6 \pm 0,9$  mm. Na tej podstawie autorzy określili wartość powyżej **4,5 mm**, jako „zdecydowanie patologiczną”.

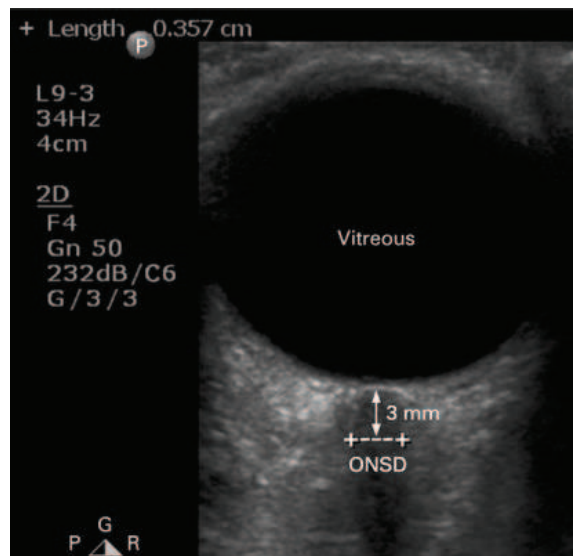
W latach 2011 i 2015 *Steinborn i wsp.* [77, 78] opublikowali najpierw wyniki pracy porównującej pomiary średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wykonane przy zastosowaniu badania rezonansu magnetycznego oraz ultrasonografii a następnie podjęli próbę wyznaczenia wartości prawidłowych w oparciu o obie metody. Prace wskazywały dobrą korelację uzyskiwanych wyników oraz istotnie wyższy zakres wartości prawidłowych. Badaniem objęto grupę 99 dzieci w wieku 5,6 – 18,6 lat (średnia: 12 lat) bez chorób o podłożu neurologicznym i okulistycznym, u których wykonano pomiar średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej oraz grupę 59 dzieci w wieku 5,1 – 17,4 lat (średnia: 12,3 lat) z prawidłowym wynikiem badania rezonansu magnetycznego. Wynik średnicy osłonek nerwu wzrokowego (ONSD) wynosił  **$5,75 \pm 0,52$  mm** w USG oraz  $5,69 \pm 0,31$  mm w MRI. Zdaniem autora rozprawy nie bez znaczenia jest jednak fakt, że przyczyną badania rezonansu magnetycznego mózgowia w opisywanej przez *Steinborna i wsp.* grupie były dolegliwości, mogące wynikać z zaburzeń mających podłoże w ośrodkowym układzie nerwowym, takich jak ból głowy, migrena, omdlenia, uraz, guz o lokalizacji

pozaczaszkowej lub zakażenie. Opublikowana w 2016 praca [79], będąca kontynuacją prac *Steinborna* obejmowała 81 pacjentów w wieku 3 – 17,8 lat (średnio 11,7 lat), wśród których u 25 stwierdzono nadciśnienie śródczaszkowe. Wykazano istotne różnice w opisywanych grupach pacjentów: u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem śródczaszkowym wartości pomiarów wynosiły  $5,77 \pm 0,48$  mm, a w grupie chorych z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym  $6,85 \pm 0,81$  mm. W badaniu zastosowano głowice liniowe o wysokiej częstotliwości (17-5 MHz, iU 22, Philips oraz 18-5 MHz, Aplio 500, Toshiba). W badaniu omawiano także różnice w ultrastrukturze przestrzeni podpajęczynówkowej nerwu wzrokowego pacjentów z prawidłowym i nieprawidłowym poziomem ciśnienia śródczaszkowego. Na podstawie analizy krzywych ROC autorzy wyznaczyli wartość **6 mm**, jako punkt odcięcia dla nadciśnienia śródczaszkowego u dzieci > 3 roku życia (czułość: 82%, swoistość 74%).

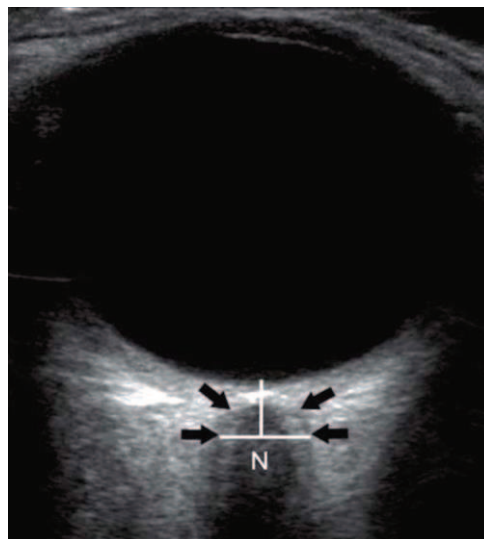


Ryc. 39. Pomiar średnicy osłonek nerwu wzrokowego wg Newman i wsp.  
znaczniki pomiaru widoczne na skraju nerwu wzrokowego

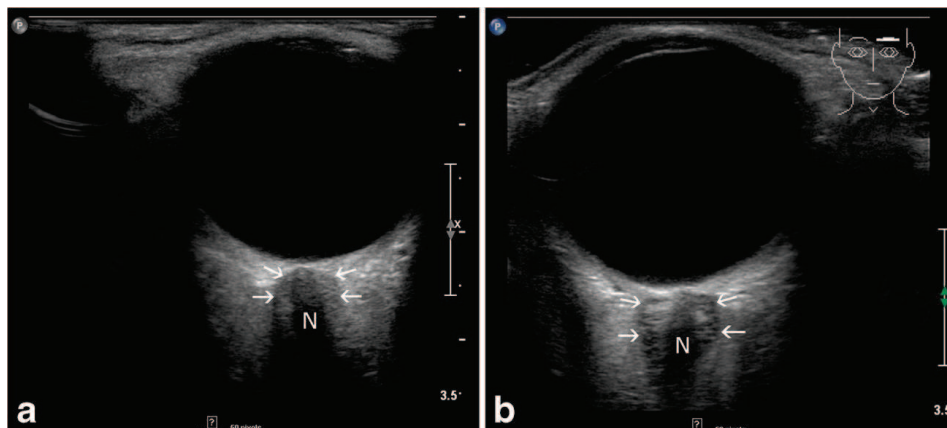
Fig. 39. *The measurement of the optic nerve sheath diameter by Newman et al.  
measurement marks visible on the edge of the optic nerve  
British Journal of Ophthalmology [75]*



Ryc. 40. Pomiar średnicy osłonek nerwu wzrokowego wg Soldatos i wsp. znaczniki pomiaru widoczne na skraju nerwu wzrokowego  
*Fig. 40. The measurement of the optic nerve sheath diameter by Soldatos et al. measurement marks visible on the edge of the optic nerve*  
*Emergency Medicine Journal* [80]



Ryc. 41. Pomiar średnicy osłonek nerwu wzrokowego wg Steinborna i wsp., pomiar obejmuje osłonkę nerwu wzrokowego (strzałki)  
*Fig. 41. The measurement of the optic nerve sheath diameter by Steinborn et al., measurement includes sheath of the optic nerve (arrows)*  
*Ultraschall in der Medizin* [77]



Ryc. 42. Ultrastruktura przestrzeni podpajęczynówkowej nerwu wzrokowego (strzałki wg Steinborna i wsp.:  
 a) obraz prawidłowy, b) 9-letni chłopiec po krwawieniu wewnątrzczaszkowym; N – nerw wzrokowy

*Fig. 42. The ultrastructure of the subarachnoid space of the optic nerve (arrows) by Steinborn et al.:*

*a) normal image, b) the 9-year-old boy after intracranial bleeding; N – optic nerve*

*Child's nervous system [79]*

Zgodnie z wiedzą autora rozprawy w dostępnym piśmiennictwie brakuje metaanalizy uzyskanych wyników pomiarów średnicy osłonek nerwu wzrokowego w populacji dziecięcej. Zdaniem autora **rozbieżność uzyskiwanych wyników** może wynikać z **różnych sposobów dokonywania pomiarów**. Różnice w metodologii widoczne są na załączonych do prac zdjęciach z wykonanych badań – w części badań dokonywano pomiarów nerwu wzrokowego, w części ujęto także obustronnie grubość osłonki, tj. opon mózgowo-rdzeniowych wraz z przestrzeniami płynowymi (ryciny 39, 40, 41).

Otrzymane przez autora rozprawy wyniki są najbardziej porównywalne z wynikami otrzymanymi przez **Steinborna i wsp.** Ma to związek najpewniej z przyjętą metodologią dokonywania pomiarów – w pracy autor mierzył nerw wzrokowy wraz z osłonkami (i przestrzenia podpajęczynówkową) – przykładowe pomiary uwidocznił na rycinie 15. W rozprawie



„średnica osłonek nerwu wzrokowego” oraz „średnica nerwu wzrokowego (wraz) z osłonkami” stosowane są zamiennie. W polskojęzycznym piśmiennictwie powszechnie stosowane jest określenie „średnica/szerkość osłonek nerwu wzrokowego”, jednak jest ono nieprecyzyjne (podobnie jak *ang. optic nerve sheath diameter*, ONSD). Zdaniem autora rozprawy bardziej precyzyjną nazwą jest: **średnica nerwu wzrokowego (wraz) z osłonkami**, gdyż z punktu widzenia anatomicznego takie właśnie struktury mierzy się w czasie badania. Zasadność takiej nazwy i metodologii pomiarów potwierdzają także przytoczone wcześniej badania eksperymentalne, które dowiodły, że podczas wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego poszerzeniu ulega przede wszystkim podosłonkową przestrzeń płynowa (*de facto* przestrzeń podpajęczynówkowa), komunikująca się z bezpośrednio z przestrzeniami płynowymi w mózgowiu. Stosowanie takiej nazwy może zmniejszyć prawdopodobieństwo różnych sposobów dokonywania pomiarów. Ponadto, na uwagę zasługuje fakt, że zastosowania głowicy ultrasonograficznej o wyższej częstotliwości pozwala na uzyskanie obrazów o wyższej rozdzielczości i powinno być zalecane, gdyż pozwala na bardziej precyzyjne uwidocznienie struktur anatomicznych [78, 79].

W dostępnej literaturze przedmiotu większość prezentowanych wyników dotyczy pomiarów osłonek nerwu wzrokowego w projekcji poprzecznej. Część autorów, specjalizujących się w medycynie ratunkowej i intensywnej terapii wskazuje na użyteczność i powtarzalność pomiarów dokonywanych w projekcji podłużnej [80, 81, 82, 83, 84, 85], jednak badania prowadzono z udziałem osób dorosłych. W piśmiennictwie autor rozprawy nie odnalazł prac poświęconych porównaniu przydatności obu metod pomiaru w populacji pediatrycznej. W prezentowanych w rozprawie badaniach wykazano zbliżone wartości pomiarów nerwów wzrokowych wraz z osłonkami w obu projekcjach – różnica wynosiła **do 0,1 mm**, a dokładność obu metod była tak samo wysoka. Zdaniem autora rozprawy, ze względu na budowę oczodołu i naturalne zabezpieczenie przed zbyt dużym naciskiem głowicy na gałkę oczną przez kości czołowe i szczękowe, pomiar w projekcji podłużnej **jest bezpieczniejszy**, szczególnie u niewspółpracujących pacjentów, do których należą młodsze dzieci.

Ultrasonograficzny pomiar średnicy osłonek nerwu wzrokowego w ocenie nadciśnienia śródczaszkowego znalazł zastosowanie w licznych sytuacjach klinicznych. W literaturze odnaleźć można liczne prace oceniające i wykazujące przydatność metody w medycynie ratunkowej i intensywnej terapii [14, 17, 86, 87, 88, 89, 90], w szczególności u pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym [17, 21, 23, 36, 91, 92, 93, 94]. Podejmowano także wiele prób oszacowania użyteczności metody w ocenie idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego (*ang. idiopathic intracranial hypertension, IIH*, „*pseudotumor cerebri*”) [26, 95, 96, 97, 98, 99]. Opisano możliwość zastosowania ultrasonograficznej oceny średnicy nerwu wzrokowego w diagnostyce choroby wysokościowej (*ang. acute mountain sickness, AMS*) [100, 101], mózgowej postaci malarii [102, 103], czy stanu przedrzucawkowego [104]. Metoda służyła także ocenie nadciśnienia śródczaszkowego u pacjentów w trakcie i po zabiegach chirurgicznych i neurochirurgicznych, w tym wszczepieniu zastawki komorowo-otrzewnowej [105, 106, 107], laparoskopii [108] oraz przeszczepieniach narządów [109]. Na podobnej zasadzie prowadzono ocenę nadciśnienia śródczaszkowego u płodów [111]. Znaczna liczba badań z udziałem osób dorosłych i wprowadzenie ultrasonografii do codziennej praktyki oddziałów ratunkowych i oddziałów intensywnej terapii pozwoliły na rzetelną ocenę czułości i swoistości metody w powyższym zastosowaniu. Przeprowadzone przez **Dubourga i wsp.** [112, 113] oraz **Ohle i wsp.** [114] metaanalizy piśmiennictwa określiły czułość pomiaru średnicy osłonek nerwu wzrokowego w wykrywaniu nadciśnienia śródczaszkowego u osób dorosłych w zakresie 90 – 95,6% i specyficzność 85 – 92,3%. Liczne prace podkreślają przyłóżkowe zastosowanie metody i możliwość przeprowadzenia badania w trybie ambulatoryjnym lub poza placówką medyczną [14, 16, 17, 18, 115, 116].

W populacji dziecięcej, poza medycyną ratunkową, próby wykorzystania metody podjęto w ocenie nadciśnienia towarzyszącego wodogłowiu [75, 105, 117] oraz skuteczności zabiegów neurochirurgicznych – wentrykulostomii komory III [118] i wszczepienia zastawki odprowadzającej płyn z układu komorowego [75, 105, 106]. Przydatność metody badano także u pacjentów z kraniosynostozą [119, 120, 121], w przebiegu cukrzycy – u pacjentów z kwasica ketonową [122] i w ocenie zmian w narządzie wzroku



w przebiegu mukopolisacharydoz [123]. W dostępnym piśmiennictwie autor rozprawy nie odnalazł prac poświęconych ocenie przydatności metody u dzieci z rozpoznaniem chorób onkologicznych.

Jednym z elementów badania była ocena stopnia nawodnienia pacjentów w badanej grupie. Zastosowano w tym celu iloraz średnicy żyły głównej dolnej i aorty brzusznej (współczynnik IVC/Ao). Analiza wykazała wysoką korelację wyników pomiarów średnicy żyły głównej dolnej z wiekiem pacjentów oraz bardzo wysoką korelację średnicy aorty brzusznej z wiekiem w badanej grupie. Jednocześnie **wiek nie miał wpływu na współczynnik IVC/Ao** (nie wykazano korelacji). Współczynnik IVC/Ao w badanej grupie wynosił średnio **1,05 (SD = 0,15)**. Odniesienie oceny nawodnienia do zmiennej średnicy żyły głównej dolnej i stosunkowo stałej średnicy aorty brzusznej wynika z faktu, że oba naczynia od życia płodowego rozwijają się równolegle, przy czym średnica aorty brzusznej zależy od wieku i powierzchni ciała, pozostając w znacznym stopniu niezależną od stanu nawodnienia. Odniesienie średnicy IVC do średnicy aorty brzusznej pozwala zatem na pominięcie w obliczeniach powierzchni ciała [124, 125]. W pracy *Kosiak i wsp.* [126] ocenili przydatność współczynnika u dzieci z zespołem nerczycowym, hemodializowanych oraz hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Wyznaczone normy zawarte były w zakresie **1,2 ± 2 SD** (dla **SD=0,17**). Kolejne prace wykazały przydatność współczynnika IVC/Ao w ocenie nawodnienia dzieci z infekcjami przewodu pokarmowego [127] oraz opisywały możliwość wykorzystania badania w szybkiej, przyłóżkowej ocenie stopnia odwodnienia – protokół BUDDY (*Bedside Ultrasound to Detect Dehydration in Youth*) [128].

Choroby nowotworowe stanowią pierwszą chorobową (drugą po urazach i zatruciach) przyczynę zgonu u dzieci w wieku 1 – 19 lat, zarówno w Polsce, jak krajach Unii Europejskiej. Dzieje się tak pomimo stosunkowo niskiej zachorowalności (12,2/100 000) oraz znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu nowotworów w ostatnich dekadach. Szacuje się, że corocznie w Polsce rozpoznaje się około 1000 nowych zachorowań na nowotwory w populacji pediatrycznej, a ponad 2000 dzieci poddawanych jest leczeniu

onkologicznemu. Obserwuje się także stały, niewielki (ok. 1,2%) wzrost zachorowalności dzieci na chorobę nowotworową [129].

Poza guzami pierwotnie wywodzącymi się z ośrodkowego układu nerwowego, zajęcie mózgowia dotyczyć może innych nowotworów, w tym chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Powoduje to konieczność prowadzenia dokładnej diagnostyki wstępnej, oceniającej obecność choroby w strukturach mózgowia i opon mózgowo-rdzeniowych oraz odpowiednio prowadzenie leczenia mającego na celu eliminację zmian w mózgowiu lub profilaktyczne działanie zapobiegające zajęciu i wznowie choroby w OUN. W diagnostyce wstępnej najczęstszego nowotworu wieku dziecięcego – ostrej białaczki limfoblastycznej, ocenę zajęcia OUN opiera się na badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem obecności komórek nowotworowych (blastów), badaniu obrazowym mózgowia, badaniu neurologicznym (oceniających objęcie chorobą nerwów czaszkowych i struktur ośrodkowych) oraz oftalmoskopii (oceniającej gałkę oczną, w tym ewentualne objęcie procesem rozrostowym siatkówki, klasyfikowane jako zajęcie mózgowia) [62]. Wstępne badania OUN mają za zadanie także wykluczenie stanu nadciśnienia w śródczaszkowego, zarówno celem określenia konieczności wdrożenia odpowiedniego leczenia przeciwobrzękowego, jak stwierdzenia możliwości bezpiecznego prowadzenia procedur diagnostycznych i leczniczych wymagających nakłucia lędźwiowego. Ze względu na istnienie bariery krew–mózg, celem osiągnięcia terapeutycznego stężenia leków w płynie mózgowo-rdzeniowym, niezbędna jest podaż chemioterapeutyków bezpośrednio do kanału kręgowego. Każdorazowa podaż leków oraz pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej wymaga uprzednio wykluczenia stanu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego [59].

Ocena narządu wzroku stanowi istotny element wstępnej diagnostyki dziecka z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby nowotworowej. Także w przypadkach nowotworów o pierwotnej lokalizacji pozaczaszkowej i w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego zmiany w obrębie oczodołu, siatkówki i nerwu wzrokowego mogą zmienić kwalifikację do grupy ryzyka i postępowanie terapeutyczne [58, 130, 131, 132, 133].

Świadomość konsekwencji wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, związanych z uszkodzeniem istotnych struktur układu nerwowego, a w skrajnych przypadkach zgonu, jest przyczyną prowadzenia licznych badań mających na celu określenie jego wartości. Od lat wielkim wyzwaniem jest znalezienie metody pozwalającej na wykluczenie lub potwierdzenie stanu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w sposób nieinwazyjny, prosty, powtarzalny i szybki. „Złoty standard”, jakim jest pomiar ciśnienia w ośrodkowym układzie nerwowym w sposób bezpośredni, wymaga przede wszystkim wprowadzenia odpowiedniej aparatury do struktur lub przestrzeni płynowych w obrębie mózgowia, układu komorowego lub opon mózgowo-rdzeniowych. Ryzyko wystąpienia związanych z inwazyjnym charakterem tych procedur powikłań pod postacią zakażeń oraz krwawień jest przyczyną ograniczenia bezpośrednich pomiarów prawie wyłącznie do pacjentów oddziałów neurochirurgicznych i intensywnej terapii. Charakter zabiegu wymaga ponadto świadomej zgody rodziców lub opiekunów prawnych, a w wybranych przypadkach także dziecka po ukończeniu 16 roku życia.

Najbardziej rozpowszechnioną metodą oceniającą w sposób pośredni ciśnienie wewnątrzczaszkowe jest oftalmoskopia. W badaniu oftalmoskopowym rozpoznanie stanu nadciśnienia śródczaszkowego oparte jest o stwierdzenie cech obrzęku tarczy nerwu wzrokowego [134]. Wnioskowanie takie opiera się na wiedzy z zakresu anatomii drugiego nerwu czaszkowego i znajomości połączeń poszczególnych przestrzeni płynowych w ośrodkowym układzie nerwowym i znalazło potwierdzenie w badaniach na zwłokach [135], zwierzętach oraz w praktyce klinicznej [136]. Pomimo udokumentowanego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wzrostem ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, a wystąpieniem uniesienia tarczy nerwu wzrokowego, nie jest do końca poznany mechanizm opisywanego zjawiska, a w literaturze można odnaleźć liczne koncepcje jego powstawania [66]. W dostępnym piśmiennictwie zawarte są także różne przedziały czasowe dzielące wystąpienie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i możliwość uwidocznienia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego – najbardziej aktualne prace sugerują, że jest to zjawisko stosunkowo

późne i występuje od 2 do nawet 7 dni od wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, a w niewielkim odsetku przypadków po 24 godzinach [66, 136]. Istotnym elementem oceny wartości badania jest jego czułość i specyficzność. W literaturze odnaleźć można dane świadczące o czułości rzędu 84,5% wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [137] i wyższej wśród okulistów [137, 138], natomiast specyficzność badania określana jest jako stosunkowo niska (odpowiednio 59,3%), a odróżnienie obrzęku od „pseudo-obrzęku” stanowi wyzwanie nawet dla doświadczonych specjalistów [138]. Jednocześnie publikowano prace opisujące bardzo niską czułość badania w wybranych grupach pacjentów, np. u dzieci z dysfunkcją zastawki komorowo-otrzewnowej, mimo udokumentowanego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego w badaniu oftalmoskopowym stwierdzano prawidłowy obraz nerwu wzrokowego u 24/29 badanych [139].

Nie bez znaczenia jest także fakt, że oftalmoskopia jest badaniem jakościowym, a wynik ma formę opisową, co utrudnia precyzyjne porównanie dwóch badań, wobec braku jednorodnej stopniowej skali określającej nasilenie zmian patologicznych. Badanie oftalmoskopowe wymaga zastosowania miejscowych środków mydriatycznych oraz współpracy pacjenta, co jest ograniczeniem w przypadku badania dzieci. Ponadto, w przebiegu niektórych schorzeń, w tym w wypadku zaburzeń hemostazy na tle rozrostu nowotworowego w układzie krwiotwórczym może dochodzić do wynaczenia krwi poza łożysko naczyniowe w siatkówce, co może uniemożliwić ocenę tarczy nerwu wzrokowego. Autor rozprawy zetknął się z brakiem możliwości oceny tarczy nerwu wzrokowego w trakcie przeprowadzania prezentowanych badań. W czasie diagnostyki wstępnej u 3-letniego chłopca z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, na skutek nasilenia zmian krwotocznych na dnie oka w badaniu oftalmoskopowym nie udało się ocenić tarczy nerwu wzrokowego, co ma szczególne znaczenie dla kwalifikacji do programu terapeutycznego. Ponadto, uniesienie tarczy nerwu wzrokowego nie jest objawem patognomonicznym dla wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i może towarzyszyć innym stanom patologicznym tarczy i nerwu wzrokowego [140, 141, 142]. Powyższe ograniczenia nie zmieniają jednak faktu, że oftalmoskopia jest uznaną metodą diagnostyczną.

Analizując przydatność metod diagnostycznych i porównując nowe do powszechnie funkcjonujących, należ wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z dostępności niezbędnych urządzeń oraz możliwości edukacji osób je przeprowadzających. Postępująca miniaturyzacja i spadek cen ultrasonografów spowodowały znaczny wzrost dostępności aparatów w szpitalach i jednostkach diagnostyki ambulatoryjnej. Istotniejszym elementem jest zatem zdobycie umiejętności przeprowadzenia badania.

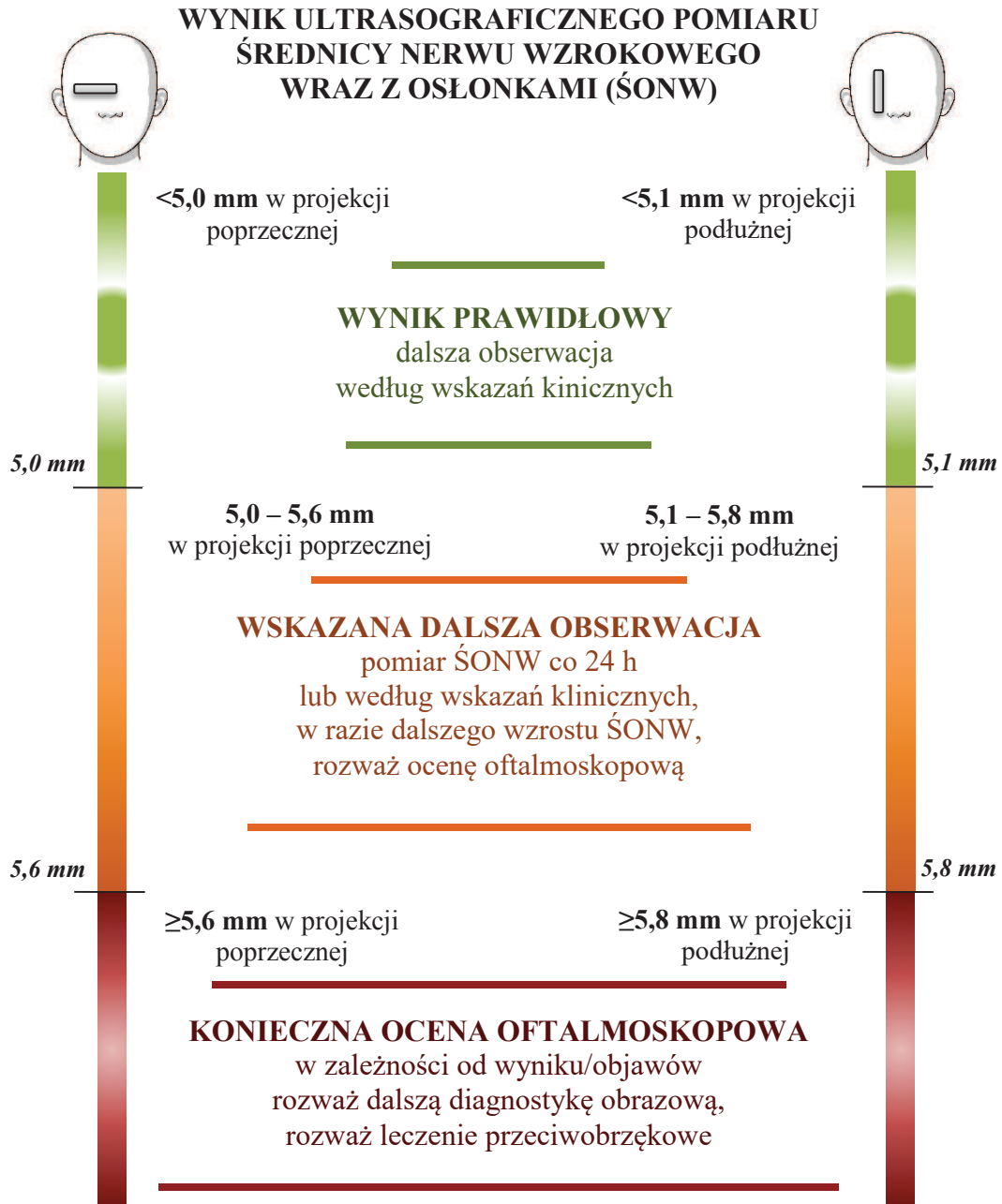
Badanie oftalmoskopowe jest jedną z podstawowych umiejętności lekarskich, jednak jego czułość i wartość diagnostyczna jest wśród lekarzy w znacznym stopniu zróżnicowana, w zależności od posiadanej specjalizacji i doświadczenia zawodowego. Opublikowany w 2012 roku w *Acta Ophthalmologica* przez **Benbassata i wsp.** [143] przegląd literatury wskazuje na rozbieżności w ocenie wybranych zmian patologicznych na dnie oka, poprzez porównanie badań specjalistów okulistyki i innych specjalności do „złotego standardu” dla poszczególnych chorób. Zawarte dane dla badań prowadzonych przez okulistów wskazują na czułość 30 – 80%, w zależności od diagnozowanej choroby, natomiast badania nie-okulistów, w skrajnych przypadkach wykazywały czułość 0% (cukrzycowy obrzęk plamki w badaniach prowadzonych przez diabetologów). Bezpośrednie porównanie umiejętności przeprowadzenia badań oftalmoskopowych pomiędzy okulistami i lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej, zawarte w poszczególnych cytowanych opracowaniach wskazywało względną czułość badań w drugiej grupie w zakresie 52 – 66%. Autorzy pracy, podobnie jak **Byrd i wsp.** [144] wskazują na konieczność rozważenia zmian w programie edukacji studentów i kształceniu podyplomowym.

Ostatnia dekada była okresem szybkiego rozwoju ultrasonografii, głównie ze względu na rosnące zainteresowanie metodą wśród lekarzy nie-radiologów. Badanie ultrasonograficzne staje się częścią badania klinicznego i fizykalnego, ze względu na rozwój koncepcji ultrasonografii *point of care* [145] – badania ukierunkowanego na konkretny problem kliniczny, wykonywanego przez lekarza bezpośrednio opiekującego się pacjentem. Jednym z takich problemów jest określenie możliwości wystąpienia u pacjenta stanu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. W części badań określających przydatność ultrasonograficznej oceny średnicy osłonek

nerwu wzrokowego, zawarto dane wskazujące na wysoką i bardzo wysoką zgodność uzyskiwanych wyników pojedynczego badacza oraz pomiędzy poszczególnymi badaczami [90, 92, 146, 147], zarówno specjalistami radiologii i diagnostyki obrazowej jak innych specjalności (np. medycyny ratunkowej, anestezjologii i intensywnej terapii). Przeprowadzane w 2011 roku przez *Potgieter i wsp.* [148] badania wskazują ponadto na możliwość nauki metody w krótkim czasie, wśród osób niezajmujących się na co dzień ultrasonografią. Powyższe badania potwierdzają, wykazaną także w rozprawie tezę, że metoda jest powtarzalna oraz sugerują stosunkowo łatwe jej przyswojenie. Zważywszy, że ultrasonografia staje się elementem szkolenia studentów i specjalistów różnych dziedzin medycyny, autor rozprawy wyraża nadzieję, że ultrasonograf, podobnie jak oftalmoskop czy stetoskop, stanie się istotnym narzędziem pracy lekarza w najbliższych latach.

## 6. WNIOSKI

1. Ultrasonograficzny pomiar średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami jest **przydatną i powtarzalną** metodą diagnostyczną.
2. Dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego z osłonkami osiągnie lub przekroczy **5,0 mm w projekcji poprzecznej** lub **5,1 mm w projekcji podłużnej** powinny być poddane **dalszej obserwacji** w kierunku pojawienia się dolegliwości, mogących wynikać z narastania ciśnienia śródczaszkowego.
3. Dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego z osłonkami osiągnie lub przekroczy **5,6 mm w projekcji poprzecznej** lub **5,8 mm w projekcji podłużnej** powinny być poddane **badaniu oftalmoskopowemu** oraz obserwacji w kierunku narastania ciśnienia śródczaszkowego. U dzieci takich należy rozważyć dalsze postępowanie diagnostyczne.
4. Autor proponuje dokonywanie pomiarów średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami **w projekcji podłużnej**, jako metody równie skutecznej oraz **technicznie łatwiejszej**.



Ryc. 43. Proponowana przez autora rozprawy interpretacja pomiaru średnicy nerwu wzrokowego z osłonkami (średniej z trzech pomiarów)  
Fig. 43. Interpretation of the optic nerve diameter measurement result (the average of three measurements) proposed by the author of dissertation



## 7. STRESZCZENIE

Istotnym elementem badania przedmiotowego i podmiotowego pacjenta jest ocena symptomów, mogących świadczyć o wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym. Podejrzenie narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego często skutkuje koniecznością wykonania badań dodatkowych, w tym badania oftalmoskopowego oraz badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (TK, MRI). Bezpośrednie określenie poziomu ciśnienia śródczaszkowego wymaga wykonania badań inwazyjnych. Diagnostyka ultrasonograficzna wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego w ostatniej dekadzie znalazła uznanie wśród specjalistów medycyny ratunkowej, anestezjologii i intensywnej terapii. Stwierdzono korelację poszerzenia średnicy osłonek nerwu wzrokowego z nadciśnieniem śródczaszkowym, jednak badań tego typu nie opisano dotąd w populacji dzieci z rozpoznaniem chorób hematologicznych.

Celem pracy była ocena porównawcza metod diagnostycznych pośrednio określających poziom ciśnienia śródczaszkowego: ultrasonograficznego pomiaru średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami oraz badania oftalmoskopowego, wykonywanych w tym samym przedziale czasu. Kolejnym celem było porównanie uzyskanych pomiarów do wyników badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Ostatecznym celem pracy było określenie przydatności ultrasonograficznego pomiaru średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami u dzieci z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Prospektywnym badaniem objęto 111 pacjentów, u których poddano analizie 202 stany kliniczne. Oceny dokonywano w czasie badań wstępnych u pacjentów z podejrzeniem choroby nowotworowej, przed planowanym zabiegiem punkcji lędźwiowej, przed wykonaniem badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego oraz w przypadku stwierdzenia u chorego klinicznych symptomów, mogących sugerować narastanie ciśnienia śródczaszkowego. Ultrasonograficzny pomiar średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami wykonano u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu. Dodatkowo oceniano stosunek średnicy żyły głównej dolnej do średnicy aorty brzusznej, jako wskaźnika nawodnienia pacjenta. Analizie poddano 2424 wyniki pomiarów średnicy nerwów wzrokowych wraz z osłonkami: po 606 pomiarów w projekcji podłużnej i poprzecznej dla obu oczu oraz po 202 wyniki pomiarów średnicy żyły głównej dolnej i aorty brzusznej. W objętej badaniem grupie dzieci w wieku 1,7 – 17,7 lat (średnia 7,45) średni wynik pomiaru średnicy nerwu wzrokowego

wraz z osłonkami w projekcji poprzecznej wynosił 4,33 ( $\pm$  0,47) mm, natomiast w projekcji podłużnej 4,39 ( $\pm$  0,48) mm. Stwierdzono niskie korelacje wyników z wiekiem pacjentów dla całej populacji. Po wydzieleniu podgrup dzieci do i powyżej 5 roku życia wykazano jednak istotną różnicę wyników: w grupie dzieci młodszych średni wynik pomiaru w projekcji poprzecznej wynosił 4,12 ( $\pm$  0,32) mm, a w projekcji podłużnej 4,15 ( $\pm$  0,34) mm, natomiast w grupie dzieci starszych średni wynik pomiaru w projekcji poprzecznej wynosił 4,39 ( $\pm$  0,49) mm, a w projekcji podłużnej 4,46 ( $\pm$  0,49) mm. We wszystkich analizowanych przypadkach nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pomiarami dla oka prawego i lewego. Pomiary cechowały się niską zmiennością, świadczącą o powtarzalności stosowanej metody. Poddając osobnej analizie grupę dzieci z dolegliwościami, mogącymi sugerować narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, wymioty lub nudności, zaburzenia neurologiczne) przy jednoczesnym prawidłowym wyniku badania oftalmoskopowego i/lub badania obrazowego ośrodkowego układu nerwowego (TK lub MRI), wykazano istotną różnicę w uzyskanych wynikach. Na podstawie analizy statystycznej określono wartość średnicy nerwu wzrokowego wraz osłonkami, powyżej którego istotnie rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych, mogących sugerować narastanie ciśnienia śródczaszkowego (czułość 46%, swoistość 99%). Tak wyznaczone wartości graniczne średnicy nerwów wzrokowych wraz z osłonkami to 5,0 mm w projekcji poprzecznej i 5,1 mm w projekcji podłużnej. Kolejnej analizie poddano grupę dzieci z wynikiem badania oftalmoskopowego, sugerującym narastanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i jednocześnie prawidłowym wynikiem badania obrazowego. Na podstawie analizy statystycznej określono wartość średnicy nerwu wzrokowego wraz osłonkami, powyżej którego u pacjentów istotnie rośnie prawdopodobieństwo uzyskania nieprawidłowego badania oftalmoskopowego. Wyznaczone wartości graniczne to 5,6 mm w projekcji poprzecznej (czułość 100%, swoistość 99%) i 5,8 mm w projekcji podłużnej (czułość 75%, swoistość 100%).

Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że ultrasonograficzny pomiar średnicy nerwu wzrokowego wraz z osłonkami jest przydatną i powtarzalną metodą diagnostyczną. Według autora, dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego z osłonkami osiągnie albo przekroczy 5,0 mm w projekcji poprzecznej lub 5,1 mm w projekcji podłużnej, powinny być poddane dalszej obserwacji w kierunku pojawienia się dolegliwości, mogących wynikać z narastania ciśnienia śródczaszkowego. Dzieci, u których średnica nerwu wzrokowego wraz z osłonkami osiągnie albo przekroczy 5,6 mm w projekcji poprzecznej lub 5,8 mm w projekcji podłużnej, powinny

być poddane badaniu oftalmoskopowemu oraz obserwacji w kierunku narastania ciśnienia śródczaszkowego. Ponadto, należy rozważyć dalsze postępowanie diagnostyczne.

## 7.1. ABSTRACT

*An important part of medical examination is the assessment of symptoms which may suggest increased intracranial pressure. Intracranial pressure rising suspicion often results in the need to performing additional tests, including ophthalmoscopy and radiological imaging of the central nervous system (CT, MRI). Direct measurement of intracranial pressure requires invasive procedures. Diagnostic ultrasound of increased intracranial pressure in the last decade has found recognition among specialists in emergency medicine, anesthesiology and intensive care. The correlation between the elevation of the optic nerve sheath diameter and intracranial hypertension had been found. The method has not been described in the population of children with the diagnosis of hemato-oncologic diseases yet.*

*The aim of the study was the comparative assessment of the diagnostic methods indirectly assessing the level of intracranial pressure: ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter and ophthalmoscopy, performed in the same time interval. Another aim was the comparison of ultrasound and radiological imaging measurement results. The final aim of the study was determining the suitability of ultrasound measurement of the optic nerve sheath in children diagnosed with neoplasm.*

*A prospective study of 111 patients and 202 clinical conditions was analysed. The assessment was made during preliminary diagnosis in patients with suspicion of malignancy, prior to lumbar puncture, before performing the central nervous system imaging and in case of clinical symptoms that may suggest increase of intracranial pressure. Ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter was performed in all patients included in the study. Additionally, the inferior vena cava to aorta diameters ratio was estimated, as an indicator of hydration of the patients. The results of 2424 measurements of optic nerves sheath diameters were analyzed: 606 measurements in transverse and longitudinal projection of both eyes and the 202 measurements of inferior vena cava and aorta diameters. In the study group of children aged 1.7 - 17.7 years (average 7.45) the average optic nerve sheath diameter in the transverse projection was 4.33 ( $\pm$  0.47) mm, while in the longitudinal projection it was 4.39 ( $\pm$  0.48) mm. Low age dependent correlation for the entire population was found. However, after*

*dividing children into two subgroups: below and above 5 years of age, a significant difference was found. In younger children group the average measurement result in the transverse projection was 4.12 ( $\pm$  0.32) mm, and in the longitudinal projection it was 4.15 ( $\pm$  0.34) mm, while in the group of older children the average measurement result in the transverse projection was 4.39 ( $\pm$  0.49) mm, and in the longitudinal projection it was 4.46 ( $\pm$  0.49) mm. In all analyzed cases no significant differences between measurements for the right and left eye was found. Measurements were characterized by low volatility, which demonstrates the repeatability of the method. After analysis of the group of children presenting symptoms which may suggest increase of intracranial pressure (headache, vomiting or nausea, neurological disorders), with normal result of ophthalmoscopy and/or the central nervous system imaging (CT or MRI) a significant difference was found. The statistical analysis determined the value of the optic nerve sheath diameter over which the probability of appearance of clinical symptoms suggesting the increase of intracranial pressure increases significantly (sensitivity 46%, specificity 99%). The determined limits of the optic nerve sheath diameter was 5.0 mm in the transverse projection and 5.1 mm in the longitudinal projection. The next analyzed group contained children with the result of ophthalmoscopy suggesting increased intracranial pressure and normal central nervous system imaging results at the same time. The statistical analysis determined the value of the optic nerve sheath diameter above which the probability of achieving an abnormal result of ophthalmoscopy, suggesting the increase of intracranial pressure increases significantly. The determined limits of the optic nerve sheath diameter was 5.6 mm in the transverse projection (sensitivity 100%, specificity 99%) and 5.8 mm in the longitudinal projection (sensitivity 75%, specificity 100%).*

*Based on the data it has been demonstrated that ultrasound measurement of the the optic nerve sheath diameter is a useful and repeatable diagnostic method. According to the author, children with the optic nerve sheath diameter that reaches or exceeds 5.0 mm in the transverse projection or 5.1 mm in the longitudinal projection should be further monitored for the appearance of symptoms, which may result from increased intracranial pressure. Children with the optic nerve sheath diameter that reach or exceed 5.6 mm in the transverse projection or 5.8 mm in the longitudinal projection should have ophthalmoscopic examination and be monitored for the rising of intracranial pressure. In addition, further diagnostic procedures should be considered.*

---

## 8. PIŚMIENICTWO

1. REEVES, C.; TAYLOR, D. A history of the optic nerve and its diseases. *Eye (Lond)*, v. 18, n. 11, p. 1096-109, Nov 2004.
2. KOEHLER, P. J. The historical roots of the visual examination. *Semin Neurol*, v. 22, n. 4, p. 357-66, Dec 2002.
3. PEARCE, J. M. S. The Ophthalmoscope: Helmholtz's Augenspiegel. *European Neurology*, v. 61, n. 4, p. 244-249, 2009.
4. LORING; E. *Textbook of Ophthalmoscopy*. London: Hirschfeld Brothers, 1891. ISBN 978-1141003396
5. GIARDINI, M. E. et al. A smartphone based ophthalmoscope. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 2014, p. 2177-80, 2014.
6. BLANCKENBERG, M.; WORST, C.; SCHEFFER, C. Development of a mobile phone based ophthalmoscope for telemedicine. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 2011, p. 5236-9, 2011.
7. SIT, M.; LEVIN, A. V. Direct ophthalmoscopy in pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Care*, v. 17, n. 3, p. 199-204; quiz 205-7, Jun 2001.
8. RUCKER, J. C.; KENNARD, C.; LEIGH, R. J. The neuro-ophthalmological examination. *Handb Clin Neurol*, v. 102, p. 71-94, 2011.
9. MUNDT, G. H., JR.; HUGHES, W. F., JR. Ultrasonics in ocular diagnosis. *Am J Ophthalmol*, v. 41, n. 3, p. 488-98, Mar 1956.
10. BAUM, G.; GREENWOOD, I. The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology. II. Ultrasonic slit lamp in the ultrasonic visualization of soft tissues. *AMA Arch Ophthalmol*, v. 60, n. 2, p. 263-79, Aug 1958.
11. BOYNTON, R. M. Progress in physiological optics. *Appl Opt*, v. 6, n. 8, p. 1283-93, Aug 1 1967.
12. LIZZI, F. L.; COLEMAN, D. J. History of ophthalmic ultrasound. *J Ultrasound Med*, v. 23, n. 10, p. 1255-66, Oct 2004.
13. COLEMAN, D. J. et al. New perspectives: 3-D volume rendering of ocular tumors. *Acta Ophthalmol Suppl*, n. 204, p. 22, 1992.

14. KILKER, B. A et al. Bedside ocular ultrasound in the emergency department. *Eur J Emerg Med*, v. 21, n. 4, p. 246-53, Aug 2014.
15. VRABLIK, M. E. et al. The diagnostic accuracy of bedside ocular ultrasonography for the diagnosis of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*, v. 65, n. 2, p. 199-203.e1, Feb 2015.
16. TEISMANN, N. et al. Point-of-care ocular ultrasound to detect optic disc swelling. *Acad Emerg Med*, v. 20, n. 9, p. 920-5, Sep 2013.
17. TAYAL, V. S. et al. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med*, v. 49, n. 4, p. 508-14, Apr 2007.
18. ROQUE, P. J. et al. Bedside ocular ultrasound. *Crit Care Clin*, v. 30, n. 2, p. 227-41, v, Apr 2014.
19. ZAMBITO MARSALA, S.; GIOULIS, M.; PISTACCHI, M. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: the story of a necessary procedure in the history of medicine. *Neurol Sci*, v. 36, n. 6, p. 1011-5, Jun 2015.
20. LUNDBERG, N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, v. 36, n. 149, p. 1-193, 1960.
21. CNOSSEN, M. C. et al. Estimating Treatment Effectiveness of Intracranial Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*, v. 43, n. 12, p. e599, Dec 2015.
22. ESQUENAZI, Y.; LO, V. P.; LEE, K. Critical Care Management of Cerebral Edema in Brain Tumors. *J Intensive Care Med*, Dec 8 2015.
23. SCHIRMER-MIKALSEN, K. et al. Intracranial Pressure During Pressure Control and Pressure-Regulated Volume Control Ventilation in Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Crossover trial. *Neurocrit Care*, Oct 26 2015.
24. ZACCHETTI, L. et al. Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, v. 19, p. 420, 2015.
25. CREMER, O. L. Does ICP monitoring make a difference in neurocritical care? *Eur J Anaesthesiol Suppl*, v. 42, p. 87-93, 2008.



- 
26. BIDOT, S. et al. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol*, v. 35, n. 4, p. 400-11, Dec 2015.
  27. ROSENBERG, J. B. et al. Non-invasive methods of estimating intracranial pressure. *Neurocrit Care*, v. 15, n. 3, p. 599-608, Dec 2011.
  28. ERTL, M. et al. Ocular color-coded sonography - a promising tool for neurologists and intensive care physicians. *Ultraschall Med*, v. 35, n. 5, p. 422-31, Oct 2014.
  29. RABOEL, P. H. et al. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Crit Care Res Pract*, v. 2012, p. 950393, 2012.
  30. NUSBAUM, D. M. Two-depth transcranial Doppler: a novel approach for non-invasive absolute intracranial pressure measurement. *Aviat Space Environ Med*, v. 82, n. 11, p. 1080-1, Nov 2011.
  31. RAGAUSKAS, A. et al. Innovative non-invasive method for absolute intracranial pressure measurement without calibration. *Acta Neurochir Suppl*, v. 95, p. 357-61, 2005.
  32. ASIL, T. et al. Monitoring of increased intracranial pressure resulting from cerebral edema with transcranial Doppler sonography in patients with middle cerebral artery infarction. *J Ultrasound Med*, v. 22, n. 10, p. 1049-53, Oct 2003.
  33. REID, A. et al. The relationship between intracranial pressure and tympanic membrane displacement. *Br J Audiol*, v. 24, p 123-9, Apr 1990.
  34. BERSHAD, E. M. et al. Intracranial pressure modulates distortion product otoacoustic emissions: a proof-of-principle study. *Neurosurgery*, v. 75, n. 4, p. 445-54; discussion 454-5, Oct 2014.
  35. MARCH, K. Intracranial pressure monitoring: why monitor? *AACN Clin Issues*, v. 16, n. 4, p. 456-75, Oct-Dec 2005.
  36. SMITH, M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth Analg*, v. 106, n. 1, p. 240-8, Jan 2008.
  37. KILLER, H. E. et al. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol*, v. 87, n. 6, p 777-81, Jun 2003.

38. MOKRI, B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*, v. 56, n. 12, p. 1746-8, Jun 26 2001.
39. BOURAOUI, R et al. Neuro-ophthalmic adverse effects of metronidazole treatment in children: Two case studies. *Arch Pediatr*, Dec 14 2015.
40. RAMA RAO, et al. Brain edema in acute liver failure: mechanisms and concepts. *Metab Brain Dis*, v. 29, n. 4, p. 927-36, Dec 2014.
41. GILLAND, O. Normal cerebrospinal-fluid pressure. *N Engl J Med*, v. 280, n. 16, p. 904-5, Apr 17 1969.
42. GILLAND, O. et al. Normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neurosurg*, v. 40, n. 5, p. 587-93, May 1974.
43. ALBECK, M. J. et al. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg*, v. 74, n. 4, p. 597-600, Apr 1991.
44. PANG, C. H. et al. Intracranial Hypertension in a Patient with a Chiari Malformation Accompanied by Hyperthyroidism. *Korean J Spine*, v. 12, n. 3, p. 150-2, Sep 2015.
45. BRADDOCK, S. et al. Sagittal craniosynostosis, Dandy-Walker malformation and hydrocephalus: a unique multiple malformation syndrome. *Am J Med Genet*, v. 47, n. 5, p. 640-4, Oct 1 1993.
46. ABU-SITTAH, G. S. et al. Raised intracranial pressure in Crouzon syndrome: incidence, causes, and management. *J Neurosurg Pediatr*, p. 1-7, Nov 27 2015.
47. ELHASSANIEN, A. F.; ALGHAIATY, H. A. Neurological manifestations in children with Sanjad-Sakati syndrome. *Int J Gen Med*, v. 6, p. 393-8, 2013.
48. ABOUKAIS, R. et al. Causes of mortality in neurofibromatosis type 2. *Br J Neurosurg*, p. 1-4, Aug 25 2014.
49. JEONG, T. S.; YEE, G. T. Glioblastoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *Brain Tumor Res Treat*, v. 2, n. 1, p. 36-8, Apr 2014.
50. FRIEDMAN, J. M. Neurofibromatosis 1. In: PAGON, R. A.; ADAM, M. P., et al (Ed.). *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, SeattleUniversity of Washington, Seattle.



- 
51. AL-SALAMEH, A. et al. Intracranial ependymoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. In: (Ed.). *J Endocrinol Invest. Italy*, v.33, 2010. p.353-6.
  52. HOFFMANN, J.; GOADSBY, P. J. Update on intracranial hypertension and hypotension. *Curr Opin Neurol*, v. 26, n. 3, p. 240-7, Jun 2013.
  53. WILLIAMS, M. A. et al. Cerebrospinal fluid circulation, cerebral edema, and intracranial pressure. *Curr Opin Neurol*, v. 6, n. 6, p. 847-53, Dec 1993.
  54. PATEL, S. et al. Cerebral Venous Thrombosis: Current and Newer Anticoagulant Treatment Options. *Neurologist*, v. 20, p. 80-8, Nov 2015.
  55. BEIER, A. D. et. al. Pediatric brainstem hemorrhages after traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*, v. 14, n. 4, p. 421-4, Oct 2014.
  56. SCOTT, T. R. et al. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol*, v. 19, n. 48, p. 9240-55, Dec 28 2013.
  57. ROSSITTI, S. Pathophysiology of increased cerebrospinal fluid pressure associated to brain arteriovenous malformations: The hydraulic hypothesis. *Surg Neurol Int*, v. 4, p. 42, 2013.
  58. PUI, C. H. et al. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*, v. 50, p. 185-96, Jul 2013.
  59. VARTZELIS, G.; LANCASTER, D.; FALLON, P. Intracranial hypertension in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, v. 52, n. 3, p. 418-20, Mar 2009.
  60. NORMAN, J. K. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children undergoing induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, v. 49, n. 2, p. 198-203, Aug 2007.
  61. SCOTT, J. X. et al. Paraneoplastic papilloedema in a child with neuroblastoma. *Indian J Cancer*, v. 42, n. 2, p. 102-3, Apr-Jun 2005.
  62. SMITH, M. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, v. 14, n. 1, p. 18-24, Jan 1996.

63. MODAN-MOSES, D.; BEN-ZEE, B.; FELDMAN, Z. Langerhans' cell histiocytosis presenting as intracranial hypertension. *J Child Neurol*, v. 16, n. 6, p. 414-6, Jun 2001.
64. MARKEY, K. A. et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*, v. 15, n. 1, p. 78-91, Jan 2016.
65. KAHLE, K. T. et al. Hydrocephalus in children. *Lancet*, Aug 6 2015.
66. HAYREH, S. S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res*, v. 50, p. 108-44, Jan 2016.
67. WAN, W. H.; ANG, B. T.; WANG, E. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci*, v. 15, n. 3, p. 223-8, Mar 2008.
68. SATO, Y. et al. Viridans streptococcal bacteremia-related encephalopathy in childhood with malignancy. *Pediatr Hematol Oncol*, v. 28, n. 1, p. 24-30, Feb 2011.
69. European Committee of Medical Ultrasound Safety (ECMUS), Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound. 2008.
70. CENNAMO G, G. M., STELLA L. The correlation between endocranial pressure and optic nerve diameter: an ultrasonographic study. *Ophthalmic Echography*, v. 7, p. 603-6, 2002-10-01 1987.
71. GANGEMI, M. et al. Echographic measurement of the optic nerve in patients with intracranial hypertension. *Neurochirurgia (Stuttg)*, v. 30, n. 2, p. 53-5, Mar 1987.
72. HELMKE, K.; HANSEN, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr Radiol*, v. 26, n. 10, p. 701-5, Oct 1996.
73. HELMKE, K.; HANSEN, H. C. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Patient study. *Pediatr Radiol*, v. 26, n. 10, p. 706-10, Oct 1996.
74. BALLANTYNE, J. et al. Transorbital optic nerve sheath ultrasonography in normal children. *Clin Radiol*, v. 54, n. 11, p. 740-2, Nov 1999.

- 
75. NEWMAN, W. D. et al. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol*, v. 86, n. 10, p. 1109-13, Oct 2002.
  76. KORBER, F. et al. Sonography of the optical nerve - experience in 483 children. *Rofo*, v. 177, n. 2, p. 229-35, Feb 2005.
  77. STEINBORN, M. et al. Measurement of the Optic Nerve Sheath Diameter in Children: Comparison Between Transbulbar Sonography and Magnetic Resonance Imaging. *Ultraschall Med*, Aug 25 2011.
  78. STEINBORN, M. et al. Normal values for transbulbar sonography and magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath diameter (ONSD) in children and adolescents. *Ultraschall Med*, v. 36, n. 1, p. 54-8, Feb 2015.
  79. STEINBORN, M. et al. High resolution transbulbar sonography in children with suspicion of increased intracranial pressure. *Childs Nerv Syst*, Jan 13 2016.
  80. SOLDATOS, T. et al. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J*, v. 26, n. 9, p. 630-4, Sep 2009.
  81. MORETTI, R.; PIZZI, B. Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients: confirmation of previous findings in a different patient population. *J Neurosurg Anesthesiol*, v. 21, n. 1, p. 16-20, Jan 2009.
  82. MORETTI, R. et al. Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*, v. 11, n. 3, p. 406-10, Dec 2009.
  83. SOLDATOS, T. et al. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care*, v. 12, n. 3, p. R67, 2008.
  84. GEERAERTS, T. et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*, v. 33, n. 10, p. 1704-11, Oct 2007.
  85. GEERAERTS, T. et al. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med*, v. 34, n. 11, p. 2062-7, Nov 2008.

- 
86. ALVAREZ-FERNÁNDEZ, J. A.; MARTÍN-PELLICER, A.; DE LA CAL, M. A. Ultrasound widening of the optic nerve sheath in intracranial hypertension. *Med Intensiva*, Jul 2013.
  87. AMINI, A. et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med*, v. 31, n. 1, p. 236-9, Jan 2013.
  88. BLAIVAS, M.; THEODORO, D.; SIERZENSKI, P. R. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med*, v. 10, n. 4, p. 376-81, Apr 2003.
  89. QAYYUM, H.; RAMLAKHAN, S. Can ocular ultrasound predict intracranial hypertension? A pilot diagnostic accuracy evaluation in a UK emergency department. *Eur J Emerg Med*, v. 20, n. 2, p. 91-7, Apr 2013.
  90. MAJOR, R.; GIRLING, S.; BOYLE, A. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in patients with a clinical suspicion of raised intracranial pressure. *Emerg Med J*, v. 28, n. 8, p. 679-81, Aug 2011.
  91. CAMMARATA, G. et al. Ocular ultrasound to detect intracranial hypertension in trauma patients. *J Trauma*, v. 71, p. 779-81, Sep 2011.
  92. KARAKITSOS, D. et al. Transorbital sonographic monitoring of optic nerve diameter in patients with severe brain injury. *Transplant Proc*, v. 38, n. 10, p. 3700-6, Dec 2006.
  93. KAZDAL, H. et al. Transorbital ultra-sonographic measurement of optic nerve sheath diameter for intracranial midline shift in patients with head trauma. *World Neurosurg*, Oct 17 2015.
  94. MAISSAN, I. M. et al. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg*, v. 123, n. 3, p. 743-7, Sep 2015.
  95. BÄUERLE, J.; NEDELMANN, M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*, v. 258, n. 11, p. 2014-9, Nov 2011.
  96. BÄUERLE, J. et al. Sonographic assessment of the optic nerve sheath and transorbital monitoring of treatment effects in a patient with spontaneous intracranial hypotension: case report. *J Neuroimaging*, v. 23, n. 2, p. 237-9, Apr 2013.

- 
97. SINGLETON, J. et al. Real-time optic nerve sheath diameter reduction measured with bedside ultrasound after therapeutic lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Emerg Med*, v. 33, n. 6, p. 860.e5-7, Jun 2015.
  98. RAGAUSKAS, A. et al. Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method. *Neurology*, v. 78, n. 21, p. 1684-91, May 22 2012.
  99. BAUERLE, J.; NEDELMANN, M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*, v. 258, n. 11, p. 2014-9, Nov 2011.
  100. KANAAN, N. C. et al. Optic Nerve Sheath Diameter Increase on Ascent to High Altitude: Correlation With Acute Mountain Sickness. *J Ultrasound Med*, v. 34, n. 9, p. 1677-82, Sep 2015.
  101. KEYES, L. E. et al. Optic nerve sheath diameter and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med*, v. 24, n. 2, p. 105-11, Jun 2013.
  102. ZHA, Y. et al. Ultrasound diagnosis of malaria: examination of the spleen, liver, and optic nerve sheath diameter. *World J Emerg Med*, v. 6, n. 1, p. 10-5, 2015.
  103. BEARE, N. A. et al. Prevalence of raised intracranial pressure in cerebral malaria detected by optic nerve sheath ultrasound. *Am J Trop Med Hyg*, v. 87, n. 6, p. 985-8, Dec 2012.
  104. DUBOST, C. et al. Optic nerve sheath diameter used as ultrasonographic assessment of the incidence of raised intracranial pressure in preeclampsia: a pilot study. *Anesthesiology*, v. 116, n. 5, p. 1066-71, May 2012.
  105. CHOI, S. H. et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath to assess intracranial pressure changes after ventriculo-peritoneal shunt surgery in children with hydrocephalus: a prospective observational study. *Anaesthesia*, v. 70, n. 11, p. 1268-73, Nov 2015.
  106. HALL, M. K. et al. Bedside optic nerve sheath diameter ultrasound for the evaluation of suspected pediatric ventriculoperitoneal shunt failure in the emergency department. *Childs Nerv Syst*, Jun 2013.
  107. BRZEZINSKA, R.; SCHUMACHER, R. Diagnosis of elevated intracranial pressure in children with shunt under special consideration of

- transglobe sonography of the optic nerve. *Ultraschall Med*, v. 23, n. 5, p. 325-32, Oct 2002.
108. MIN, J. Y. et al. Ultrasonographic assessment of optic nerve sheath diameter during pediatric laparoscopy. *Ultrasound Med Biol*, v. 41, n. 5, p. 1241-6, May 2015.
109. KIM, Y. K. et al. Noninvasive estimation of raised intracranial pressure using ocular ultrasonography in liver transplant recipients with acute liver failure -A report of two cases-. *Korean J Anesthesiol*, v. 64, n. 5, p. 451-5, May 2013.
110. KRISHNAMOORTHY, V. et al. Perioperative estimation of the intracranial pressure using the optic nerve sheath diameter during liver transplantation. *Liver Transpl*, v. 19, n. 3, p. 246-9, Mar 2013.
111. HARATZ, K. et al. Fetal optic nerve sheath measurement as a non-invasive tool for assessment of increased intracranial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 38, n. 6, p. 646-51, Dec 2011.
112. DUBOURG, J. et al. Individual patient data systematic review and meta-analysis of optic nerve sheath diameter ultrasonography for detecting raised intracranial pressure: protocol of the ONSD research group. *Syst Rev*, v. 2, n. 1, p. 62, Aug 2013.
113. DUBOURG, J. et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, v. 37, n. 7, p. 1059-68, Jul 2011.
114. OHLE, R. et al. Sonography of the Optic Nerve Sheath Diameter for Detection of Raised Intracranial Pressure Compared to Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*, v. 34, n. 7, p. 1285-94, Jul 2015.
115. LE, A. et al. Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Ann Emerg Med*, v. 53, n. 6, p. 785-91, Jun 2009.
116. HASSEN, G. W. et al. Accuracy of optic nerve sheath diameter measurement by emergency physicians using bedside ultrasound. *J Emerg Med*, v. 48, n. 4, p. 450-7, Apr 2015.

- 
117. MCAULEY, D.; PATERSON, A.; SWEENEY, L. Optic nerve sheath ultrasound in the assessment of paediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, v. 25, n. 1, p. 87-90, Jan 2009.
  118. PADAYACHY, L. C.; FIEGGEN, A. G. Optic nerve sheath diameter as criteria for endoscopic third ventriculostomy failure in children. *Childs Nerv Syst*, v. 31, n. 8, p. 1219-20, Aug 2015. ISSN 0256-7040.
  119. DRIESSEN, C. et al. Are ultrasonography measurements of optic nerve sheath diameter an alternative to funduscopy in children with syndromic craniosynostosis? *J Neurosurg Pediatr*, v. 8, n. 3, p. 329-34, Sep 2011.
  120. DRIESSEN, C. et al. Nocturnal ultrasound measurements of optic nerve sheath diameter correlate with intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*, v. 130, p. 448e-51e, Sep 2012.
  121. NISCHAL, K. K.; SMITH, D. M.; LOSEE, J. E. Discussion: nocturnal ultrasound measurements of optic nerve sheath diameter correlate with intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*, v. 130, n. 3, p. 452e-4e, Sep 2012.
  122. HANSEN, G. et al. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasonography in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Can J Diabetes*, Dec 15 2015.
  123. SCHUMACHER, R. G. et al. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol*, v. 38, n. 5, p. 543-50, May 2008.
  124. PEARCE, W. H. et al. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery*, v. 114, n. 4, p. 691-7, Oct 1993.
  125. POUTANEN, T. et al. Normal aortic dimensions and flow in 168 children and young adults. *Clin Physiol Funct Imaging*, v. 23, n. 4, p. 224-9, Jul 2003.
  126. KOSIAK, W.; SWIETON, D.; PISKUNOWICZ, M. Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound--preliminary study. *Am J Emerg Med*, v. 26, n. 3, p. 320-5, Mar 2008.
  127. CHEN, L. et al. Use of bedside ultrasound to assess degree of dehydration in children with gastroenteritis. *Acad Emerg Med*, v. 17, n. 10, p. 1042-7, Oct 2010.

- 
128. JAUREGUI, J. et al. The BUDDY (Bedside Ultrasound to Detect Dehydration in Youth) study. *Crit Ultrasound J*, v. 6, n. 1, p. 15, 2014.
129. POTRYKOWSKA, A.; STRZELECKI Z.; SZYMBORSKI J.; WITKOWSKI J. *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*. Warszawa: Rządowa Rada Ludnościowa 2014. ISBN 978-83-7027-573-0
130. OHKOSHI, K.; TSIARAS, W. G. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol*, v. 76, n. 11, p. 651-5, Nov 1992.
131. REDDY, S. C.; MENON, B. S. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *Acta Ophthalmol Scand*, v. 76, n. 6, p. 700-3, Dec 1998.
132. REDDY, S. C.; JACKSON, N.; MENON, B. S. Ocular involvement in leukemia--a study of 288 cases. *Ophthalmologica*, v. 217, n. 6, p. 441-5, Nov-Dec 2003.
133. RUSSO, V. et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol*, v. 18, n. 4, p. 619-23, Jul-Aug 2008.
134. SHARMA, T. et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)*, v. 18, n. 7, p. 663-72, Jul 2004.
135. LIU, D.; KAHN, M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol*, v. 116, n. 5, p. 548-56, Nov 15 1993.
136. HAYREH, S. S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog Retin Eye Res*, Oct 2015.
137. JOHNSON, L. N.; HEPLER, R. S.; BARTHOLOMEW, M. J. Accuracy of papilledema and pseudopapilledema detection: a multispecialty study. *J Fam Pract*, v. 33, n. 4, p. 381-6, Oct 1991.
138. CARTA, A. et al. Accuracy of funduscopy to identify true edema versus pseudoedema of the optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 53, n. 1, p. 1-6, Jan 2012.



- 
139. NAZIR, S. et al. Sensitivity of papilledema as a sign of shunt failure in children. *J aapos*, v. 13, n. 1, p. 63-6, Feb 2009.
140. BENSON, C. E.; KNEZEVIC, A.; LYNCH, S. C. Primary Central Nervous System Vasculitis With Optic Nerve Involvement. *J Neuroophthalmol*, Dec 16 2015.
141. SONG, H. B.; YU, H. G. Optic Disc Edema Responding to Localized Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment in a Patient with POEMS Syndrome. *Korean J Ophthalmol*, v. 29, n. 5, p. 357-8, Oct 2015.
142. LEE, K. M.; HWANG, J. M.; WOO, S. J. Optic disc drusen associated with optic nerve tumors. *Optom Vis Sci*, v. 92, n. 4 Suppl 1, p. S67-75, Apr 2015.
143. BENBASSAT, J.; POLAK, B. C.; JAVITT, J. C. Objectives of teaching direct ophthalmoscopy to medical students. *Acta Ophthalmol*, v. 90, n. 6, p. 503-7, Sep 2012.
144. BYRD, J. M. et al. A pilot study on providing ophthalmic training to medical students while initiating a sustainable eye care effort for the underserved. *JAMA Ophthalmol*, v. 132, n. 3, p. 304-9, Mar 2014.
145. SOLOMON, S. D.; SALDANA, F. Point-of-care ultrasound in medical education--stop listening and look. *N Engl J Med*, v. 370, n. 12, p. 1083-5, Mar 20 2014.
146. SHAH, S. et al. Ultrasound techniques to measure the optic nerve sheath: is a specialized probe necessary? *Med Sci Monit*, v. 15, n. 5, p. Mt63-8, May 2009.
147. BAUERLE, J. et al. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J Neuroimaging*, v. 22, n. 1, p. 42-5, Jan 2012.
148. POTGIETER, D. W. et al. Can accurate ultrasonographic measurement of the optic nerve sheath diameter (a non-invasive measure of intracranial pressure) be taught to novice operators in a single training session? *Anaesth Intensive Care*, v. 39, n. 1, p. 95-100, Jan 2011.