

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Paulina Glasner

Ocena grubości warstw komórek nerwowych siatkówki w optycznej koherentnej tomografii w różnych stopniach zaawansowania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Promotor: Dr hab. med. Bartosz Karaszewski, prof. nadzw.

Gdańsk 2017

Homo doctus secum semper divitias habet...

*Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Bartoszowi
Karaszewskiemu za poświęcony czas, życzliwość i
wrozumiałość.*

*Pracę tę dedykuję Rodzicom,
w podziękowaniu za trud włożony w moje wychowanie*

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów i symboli	5
I. Wstęp	8
1. Stwardnienie rozsiane- patofizjologia, epidemiologia, objawy kliniczne	8
1.1 Etiopatogeneza	8
1.2 Epidemiologia	10
1.3 Patofizjologia	10
1.4 Objawy kliniczne	11
1.5 Atrofia mózgu w SM – znaczenie kliniczne.....	12
2. Miary zaawansowania stwardnienia rozsianego	13
2.1 Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS)	13
2.2 Neuroobrazowe metody oceny zaawansowania SM	14
2.3 Rola badań neuropsychologicznych w śledzeniu postępu choroby	16
3. Anatomia i fizjologia siatkówki oka i nerwu wzrokowego	16
3.1 Budowa histologiczna siatkówki oka	16
3.2 Budowa nerwu wzrokowego	18
3.3 Fizjologia widzenia	18
4. Metody obrazowania dna oka	19
5. Optyczna tomografia koherentna (OCT)	21
5.1 Wstęp	21
5.2 Rys historyczny.....	22
5.3 Podział OCT	22
5.4 Obrazowanie plamki żółtej w OCT	24
5.5 Obrazowanie tarczy nerwu wzrokowego w OCT	24
5.6 Obrazowanie kompleksu komórek zwojowych siatkówki (GCC).....	25
6. Objawy stwardnienia rozsianego w obrębie narządu wzroku	25
6.1 Rys historyczny	25
6.2 Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego w SM	25
6.3 Inne objawy okulistyczne typowe dla stwardnienia rozsianego	26
7. Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii w stwardnieniu rozsianym	28

7.1 Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w SM	28
7.2 Znaczenie oceny grubości pozostałych warstw siatkówki w aspekcie SM	29
II. Cele pracy	31
III. Metodologia.....	32
1. Materiał	32
2. Metody badań	32
2.1 Optyczna tomografia koherentna (OCT).....	33
2.2 Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego.....	37
2.3 Badanie MRI	37
3. Analiza danych i statystyka.....	37
Tabela korelacji	38
3.1 Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (ON)	39
IV. Wyniki.....	40
1. Charakterystyka badanej populacji	40
2. Analiza związków pomiędzy EDSS, objętością struktur anatomohistologicznych mózgu i parametrami OCT dla całej badanej populacji (oczy zarówno z jak i bez przebytego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego).....	41
2.1 RFNL i objętości mózgu i jego głównych składowych anatomohistologicznych.....	41
2.2 GCC i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu.....	45
2.3 CRT i objętości podstawowych struktur anatomohistologicznych mózgu.....	52
2.4 OCT i EDSS.....	52
3. Porównanie istotności statystycznej badanych korelacji w zależności od historii ON.....	55
4. Tabele wyników	55
V. Dyskusja	63
VI. Wnioski	69
VII. Piśmiennictwo	70
VIII. Streszczenie	81
IX. Summary	83
X. Wykaz tabel i rycin.....	85
XI. Aneks	87

Wykaz skrótów i symboli

AL	indeks sprawności chodzenia (AL- Ambulation Index)
AMD	zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD- Aged Macular Degeneration)
Angio-OCT	angiografia OCT (OCT-angiography)
APC	komórki prezentujące antygen (Antigen Presenting Cell)
BCR	stosunek odległości między wewnętrznymi brzegami jądra ogoniastego do odległości między brzegami mózgowia mierzonymi na tym samym poziomie (bicaudate ratio)
BPF	wskaźnik objętości miąższu do objętości mózgu (Brain parenchymal fraction)
BPV	całkowita objętość mózgu pozbawiona przestrzeni z płynem (Brain Parenchymal Volume)
CIS	zespół objawów demielinizacyjnych (Clinically Isolated Syndrome)
CMV	wirus cytomegalii, cytomegalowirus
CRT	centralna grubość siatkówki (Central Retinal Thickness)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (Cerebrospinal Fluid)
DWI	Obrazowanie dyfuzji metodą rezonansu magnetycznego (Diffusion-Weighted Imaging)
EBV	wirus Epstein- Barr, wirus mononukleozy zakaźnej
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej (Expanded Disability Status Scale)
ELM	błona graniczna zewnętrzna (External Limiting Membrane)
EPI	skanowanie funkcjonalne (Echo-planar imaging)
EZ	strefa elipsoidu (Elipsoide Zone)
FA	angiografia fluoresceinowa (fluorescein angiography)
FLAIR	sekwencja rezonansu magnetycznego (Fluid-Attenuated Inversion Recovery)
GCC	kompleks komórek zwojowych siatkówki (GCC- Ganglion Cell Complex)
GCL	warstwa komórek zwojowych (Ganglion Cell Layer)
HFL	warstwa włókien Henlego (Henle Fiber Layer)
HLA	układ zgodności tkankowej (Human Leukocyte Antigen)

HRT	badanie HRT (Heidelberg Retina Tomograph)
HSV	wirus opryszczki pospolitej (Herpes Simplex Virus)
ICG	angiografia indocyjaninowa (ICG- Indocyanine Green)
ILM	błona graniczna wewnętrzna (Internal Limiting Membrane)
INR	warstwa jądrzasta wewnętrzna (Inner Nuclear Layer)
IPL	warstwa splotowata wewnętrzna (Inner Plexiform Layer)
IZ	strefa międzywypustkowa (Interdigitation Zone)
MRI	rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance Imaging)
MZ	strefa myoidu (Myoid Zone)
NK	komórki „naturalni zabójcy” (Natural Killers)
OCT	optyczna koherentna tomografia (Optical Coherence Tomography)
ON	pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (Optic Neuritis)
ONL	warstwa jądrzasta zewnętrzna (Outer Nuclear Layer)
OPL	warstwa splotowata zewnętrzna (Outer Plexiform Layer)
OSP	zewnętrzne segmenty fotoreceptorów (Outer Segments of Fotoreceptors)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PASAT	test dodawania ze słuchu (Paced Auditory Serial Addition Test)
PD	sekwencja gęstości protonowej (Proton Density)
PPMS	postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (Primary Progressive Multiple Sclerosis)
RNFL	warstwa włókien nerwowych (Retinal Nerve Fiber Layer)
RPE	nabłonek barwnikowy siatkówki (Retinal Pigment Epithelium)
RRMS	postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis)
SOCT	Spektralne OCT (Spectral OCT)
SM	stwardnienie rozsiane (Sclerosis Multiplex)
SPMS	postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (Secondary Progressive Multiple Sclerosis)
SS- OCT	OCT ze strojonym źródłem światła (Swept- Source OCT)

- TD- OCT** OCT z domeną czasową (Time Domain OCT)
- UBM** ultrabiomikroskopia
- VEP** wywołane potencjały wzrokowe (Visual Evoked Potentials)
- VZV** wirus ospy wietrznej i półpaśca (Varicella Zoster Vvirus)

I. Wstęp

1. Stwardnienie rozsiane- patofizjologia, epidemiologia, objawy kliniczne

1.1 Etiopatogeneza

Stwardnienie rozsiane (SM - Sclerosis Multiplex) jest przewlekłą, nieuleczalną, swoistą narządowo chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jej dokładna etiopatogeneza nie jest znana, ale tło autoimmunologiczne uznaje się jako główny powód wielogniskowego uszkodzenia OUN, przy czym uszkodzenie mózgowia w przebiegu choroby ma także znacznie słabiej poznany patogenetycznie charakter nieogniskowy (postępująca atrofia). W wyniku procesów demielinizacyjno-zapalnych dochodzi do destrukcji aksonów i komórek glijowych, co skutkuje rozszanym uszkodzeniem struktur mózgowia. Pierwsze symptomy choroby, często w postaci tzw. zespołu objawu izolowanego (ang. CIS- Clinically Isolated Syndrome), występują zazwyczaj u młodych dorosłych. Choroba nierzadko prowadzi do trwałego inwalidztwa, chociaż istnieją także łagodne postaci powodujące niewielką tylko niepełnosprawność, nie upośledzającą znacząco funkcjonowania pacjenta. Tło choroby jest wieloczynnikowe, znaczenie mają przede wszystkim uwarunkowania genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Nadto, ryzyko wystąpienia i przebieg choroby wpływają także między innymi: wiek, płeć, choroby infekcyjne, niedobory witaminy D, otyłość czy nadmierne spożycie soli kuchennej[1].

Czynniki genetyczne

Ryzyko wystąpienia choroby u bliźniaka monozygotycznego osoby chorej wynosi około 25%. U bliźniąt dwuzygotycznych jest mniejsze (2-5%). Dowiedziono, iż w regionie kodującym układ HLA (ang. Human Leukocyte Antigen) chromosomu 6 istnieje grupa genów zwiększających ryzyko wystąpienia choroby. W aspekcie tym wymienia się szczególnie: HLA-DR2+, HLA-DQ6, DQA 0102 i DQB1 0602, HLA-DRB1, DR15, DRB1*1501 oraz DRB1*1503. Niektóre prace sugerują nadto, że także geny receptora dla interleukiny 2 i 7 mogą mieć udział w etiopatogenezie SM. Mimo to, nie zidentyfikowano genów bezpośrednio związanych z wystąpieniem choroby (takich, które determinowałyby dziedziczenie zgodne z prawami Mendla) [2,3].

Czynniki środowiskowe

Niedobór witaminy D

Powszechnie występujące niedobory witaminy D w surowicy krwi (najczęściej związane z nieodpowiednią dietą czy niewystarczającą ekspozycją na promieniowanie słoneczne) wydają się zwiększać ryzyko wystąpienia choroby[4]. Co więcej, mogą one przyspieszyć przejście izolowanego zespołu objawów demielinizacyjnych (CIS) w pełno objawową postać choroby, a także mieć wpływ na jej progresję[5,6].

Dodatkową przesłanką wspierającą hipotezę o znaczeniu niedoboru witaminy D w etiopatogenezie SM wydaje się być rozpowszechnienie tej choroby w poszczególnych szerokościach geograficznych: bardzo rzadkie występowanie w okolicy równika,

stopniowo narastające wraz ze wzrostem szerokości geograficznej[7]. Ponadto dowiedziono większą zapadalność na SM u osób urodzonych w miesiącach wiosennych w porównaniu do urodzonych jesienią, co może być związane z poziomem witaminy w surowicy krwi, w tym wypadku u kobiet ciężarnych, który jest najwyższy właśnie jesienią[8,9]. Jednym z postulowanych związków patofizjologicznych pomiędzy niedoborem witaminy D i większym ryzykiem zachorowania na SM jest wpływ cholekalcyferolu na układ immunologiczny: między innymi hamowanie komórek dendrytycznych (głównych komórek prezentujących antygen)[11], osłabianie produkcji cytokin z grupy Th1 (prozapalnych) i promowanie powstawania cytokin przeciw zapalnych Th2[12], a także obniżanie produkcji IL-17 i stymulacja powstawania limfocytów T regulatorowych o silnym działaniu przeciwzapalnym[13].

Infekcje wirusowe

Infekcja wirusem Epstein- Barr (EBV) wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia SM[14]. U niemal 100% pacjentów ze stwardnieniem lub objawami CIS wykrywa się w surowicy krwi przeciwciała przeciwko EBV (w szczególności EBNA-1), chociaż nie wykazano korelacji poziomu przeciwciał w surowicy krwi ze stopniem progresji choroby[15,17]. W etiopatogenezie stwardnienia rozsianego rozpatruje się nadto znaczenie także wielu innych infekcji wirusowych, są to między innymi wirusy: opryszczki (HSV), ospy (VZV), odry, cytomegalii (CMV), świnki i różyczki chociaż w stosunku do żadnego z nich nie udowodniono tak silnej korelacji z zachorowalnością jak dla EBV[18].

Inne

Znaczenie w modulacji ryzyka zachorowania i progresji choroby może mieć tryb życia – czynnikami, które bierze się w tym względzie pod uwagę są niska aktywność fizyczna, palenie papierosów[19], czy nawyki żywieniowe, w tym duża zawartość tłuszczu i soli kuchennej w pożywieniu[20].

Immunopatogeneza

Chociaż do dnia dzisiejszego nie odkryto jednoznacznie panelu czynników powodującego patologiczną reakcję układu immunologicznego w stwardnieniu rozsianym, to właśnie ona jest bezpośrednią przyczyną destrukcji OUN. Szczególne znaczenie wydają się tu mieć komórki dendrytyczne (prezentujące antygen- APC), które – jeśli zostały wcześniej aktywowane, penetrują barierę krew-mózg i wywołują różnicowanie komórek pamięci T w kierunku prozapalnych limfocytów Th1 i Th17. W rezultacie dochodzi do aktywacji makrofagów i komórek mikrogleju, które napędzają kaskadę zapalną, co skutkuje demielinizacją i destrukcją aksonów. Znaczenie w tych procesach mają również limfocyty T CD8+ i komórki pamięci typu B obecne w OUN[21].

Komórki prezentujące antygen (w tym komórki dendrytyczne) aktywują się pod wpływem przyłączonego antygeny, jednakże u chorych na SM posiadają one aktywny fenotyp (najpewniej dzięki ekspresji na swojej powierzchni markera powierzchniowego CD83), dzięki temu migrują przez barierę krew-mózg. W centralnym układzie nerwowym komórki te powodują różnicowanie się limfocytów pamięci T kierunku linii Th1 i Th17. Dowiedziono, iż w obecności IL-12 naiwne limfocyty CD4+ różnicują się w kierunku linii Th1 (produkującej interferon γ), a gdy w otoczeniu jest IL-23 powstają limfocyty Th17[21-25].

W trakcie rzutu choroby poziom limfocytów Th 17 we krwi obwodowej istotnie się podnosi[26,27]. Aktywacja komórek pamięci T odbywa się obwodowo[21,28], komórki prozapalne przekraczają barierę krew-mózg i aktywowane przez komórki prezentujące antygen, powodują odpowiedź zapalną[29]. Cytokiny prozapalne pobudzają makrofagi i komórki mikrogleju, które produkują kolejne mediatory stanu zapalnego, rodniki tlenu i tlenku azotu, co ostatecznie prowadzi do demielinizacji[30]. Co ciekawe, stosunek komórek Th17 i Th1 determinować może lokalizację anatomiczną zmian demielinizacyjnych w obrębie CUN: przewaga odpowiedzi Th1 związana jest z powstawaniem zmian w obrębie rdzenia kręgowego, w przypadku Th17 - w mózgu[31].

Rolę w immunopatogenezie choroby odgrywają także komórki NK (ang. Natural Killers) - stymulują one dojrzewanie komórek APC i produkcję cytokin[32].

W końcu, wpływ na patologiczną reakcję układu immunologicznego obserwowana w SM wydaje się mieć także mikroflora jelitowa, której znaczenie jest przedmiotem wielu aktualnie prowadzonych badań[33,34].

1.2 Epidemiologia

Szacuje się iż, średnia zachorowalność na stwardnienie rozsiane wynosi 7/100tys. osób, przy czym różni się w zależności od szerokości geograficznej (największa w krajach północnej Europy)[35]. Ryzyko to może wynikać z nasłonecznienia w danym regionie geograficznym i profilu genetycznego jego mieszkańców. Zaobserwowano, iż osoby, które wyemigrowały do innego kraju przed 15 rokiem życia nabywają ryzyko zachorowania na SM nowego kraju, a w przypadku zmiany zamieszkania po 15 roku życia, zachowują ryzyko kraju dotychczasowego zamieszkania. Średni wiek zachorowania wynosi 30 lat, z istotną przewagą kobiet. Średnia życia chorych na SM, dzięki coraz lepszej podstawowej opiece medycznej i dynamicznie rozwijającym się terapiom wydłuża się, jednak wciąż jest o ok. 6 lat krótsza od średniej wieku charakterystycznej dla danego kraju[18].

1.3 Patofizjologia

W przebiegu choroby dochodzi do uszkodzenia osłonek mielinowych aksonów komórek nerwowych w OUN, formowanych przez oligodendrocyty (oligodendroglej) i

tworzenia się lokalnych ognisk zapalnych z powstawaniem tzw. plak. Stopniowemu uszkodzeniu ulegają także ciała komórek nerwowych. Demielinizacja skutkuje zaburzeniami przewodnictwa nerwowego. Mianem plaki określa się rejon nacieku zapalnego z ogniskami demielinizacji. Plaki lokalizują się głównie podkorowo, wokół komórek mózgowia, w ciele modzelowatym, nerwach wzrokowych, mózdzku oraz rdzeniu kręgowym, chociaż mogą występować również w innych obszarach OUN, w tym w obrębie kory[1].

1.4 Objawy kliniczne

U wielu pacjentów choroba zaczyna się tzw. CIS (Clinically Isolated Syndrome) – izolowanym zespołem objawów, które najczęściej nie ustępują wcześniej niż po 24 godzinach, a w rutynowo wykonywanych badaniach neuroobrazowych w tym okresie nie obserwuje się zmian. W obrazie zespołu często obserwuje się przejściowe niedowidzenie jedno-, rzadziej obuoczne w przebiegu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, bóle przy ruchach gałek ocznych, dyschromatopsję, kończynowe ogniskowe zaburzenia czucia różnych rodzajów, objaw Lhermitte'a (uczucie przechodzenia prądu przez kręgosłup przy pochyleniu głowy), zaburzenia zwieraczy, oczopląs i ataksję mózdkową[36]. U ludzi młodych objawy CIS wycofują się w przeciągu miesiąca w 95%, podczas gdy u chorych powyżej 50 roku życia już tylko w 50%[37].

W 2013r. komitet ekspertów do spraw badań nad SM, przedstawił dokument pt. „2013 multiple sclerosis phenotype”, w którym to zmodyfikowano podział kliniczny (objawowy) choroby i wyróżniono jej dwie postacie[38]:

- rzutowo- remisyjną (ang. RRMS czyli Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis), występującą u ok. 80% chorych – polegającą na występowaniu zaostrzeń choroby tzw. rzutów, po których dochodzi do zupełnego ustąpienia lub złagodzenia symptomów,
- postępującą (w obrębie której wyróżnić można postać pierwotnie postępującą ang. PPMS- Primary Progressive Multiple Sclerosis oraz wtórnie postępującą - ang. SPMS - Secondary Progressive Multiple Sclerosis), w której objawy narastają w sposób ciągły – przewlekłe.

Po 30 latach trwania choroby większość pacjentów ma objawy postaci wtórnie postępującej.

Aktualnie obowiązujące kryteria rozpoznania stwardnienie rozsianego zostały opracowane i opublikowane w *Annals of Neurology* w 2001r. przez Iana McDonalda i zmodyfikowane w roku 2010 (tabela 1). Opierają się one na zasadzie oceny symptomatologicznej i neuroobrazowej (MRI) rozsiania zmian neurologicznych w

czasie i przestrzeni. W niektórych przypadkach do postawienia diagnozy pomocne może być badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (głównie obecność tzw. prążków oligoklonalnych), a w wyjątkowych przypadkach także badanie potencjałów wywołanych. Rola optycznej koherentnej tomografii (OCT) w diagnostyce choroby pozostaje w trakcie badań, a niektóre dane wskazują, że może mieć pewne znaczenie[39-51].

Objawy	Dodatkowe wyniki konieczne do rozpoznania SM
- 2 lub powyżej 2 rzuty, - objawy kliniczne z dwóch lub powyżej 2 ognisk lub - objawy z 1 ogniska + w wywiadzie przebyte typowe objawy rzutu	żadne
- 2 lub powyżej 2 rzuty, - objawy kliniczne z 1 ogniska	- w MRI rozsiane w przestrzeni zmiany (co najmniej 1 ognisko w T2 o typowej dla SM lokalizacji) lub - oczekiwanie na kolejny rzut o innej lokalizacji klinicznej
- 1rzut, - objawy kliniczne z 2 lub powyżej 2 ognisk	- zmiany rozsiane w czasie w MRI (jednocześnie ogniska bezobjawowe, wzmacniające się i niewzmacniające po kontraście, niezależnie od czasu badania) lub - nowe ognisko w T2 lub wzmacniające się po kontraście w kolejnym badaniu, niezależnie od czasu pierwszego badania lub - oczekiwanie na kolejny rzut
- 1 rzut, - objawy kliniczne z 1 ogniska	Zmiany rozsiane w czasie i przestrzeni w badaniu MRI

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego (postać RRMS) według McDonalda (2010r.)[1].

1.5 Atrofia mózgu w SM – znaczenie kliniczne

Do zmian zanikowych w OUN może dochodzić już w bardzo wczesnych fazach SM - w przypadkach CIS (zespołów objawów izolowanych – bez zmian ogniskowych w MRI), a nawet jeszcze przed ich wystąpieniem; atrofia może wyprzedzać rozwój choroby o wiele lat[52-54]. Jak wykazali Perez- Miralles i wsp., obecność cech atrofii mózgu w badaniu MRI w CIS, znacznie zwiększa ryzyko progresji do spełniającego kryteria

rozpoznania - pełnoobjawowego SM[55]. Okazuje się także, że u pacjentów z SM stopień zmian zanikowych mózgu koreluje z upośledzeniem sprawności fizycznej[56] i zaburzeniami poznawczymi[57]. Obecnie można przyjąć, że atrofia, przynajmniej niektórych składowych anatomohistologicznych mózgu, stopniowo powiększa się wraz z czasem trwania SM, przy czym ustalenie dokładnego matematycznego przebiegu tej zależności wymaga dalszych badań[52].

Wydaje się zatem, iż atrofia mózgu może być dobrym markerem stopnia zaawansowania stwardnienia rozsianego, jeśli nie kompleksowym to przynajmniej w zakresie wybranych „układów funkcjonalnych” (EDSS), wobec czego jej monitorowanie może być użyteczne w ocenie bieżącego zaawansowania choroby i skuteczności leczenia[58-60].

2. Miary zaawansowania stwardnienia rozsianego

2.1 Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. EDSS- Expanded Disability Status Scale)

Skala została stworzona w 1955r. (z późniejszymi modyfikacjami w roku 1983) przez amerykańskiego profesora neurologii Johna Francisa Kurtzke i opiera się na ocenie w siedmiu obszarach badania neurologicznego (na potrzeby skali zwanych układami funkcjonalnymi) – funkcji widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, czucia, zwieraczy i „psychicznych”[61]. (tabela 2)

0	– norma
1	– całkowita wydolność ruchowa
1,5	– pełna wydolność przy obecnych minimalnych objawach neurologicznych
2	– dyskretna niewydolność ruchowa
2,5	– nieznaczna niewydolność ruchowa
3	– średniego stopnia niewydolność
3,5	– umiarkowana niewydolność ruchowa
4	– względnie duża
4,5	– średnio ciężka niewydolność ruchowa
5	– dość duża niewydolność, samodzielna lokomocja do 200 m
5,5	– ciężka niewydolność ruchowa, lokomocja do 100 m
6	– duża niewydolność, poruszający się o jednej kuli
6,5	– poruszający się o dwóch kulach
7	– bardzo duża niewydolność, poruszający się w wózku inwalidzkim, zdolny do samodzielnego przesiadania się
7,5	– niezdolny do samodzielnego przesiadania się
8	– prawie całkowita niewydolność, leżący, zdolny do samoobsługi
8,5	– leżący, częściowo zdolny do samoobsługi
9	– całkowita niewydolność, wymaga opieki
9,5	– niezdolny do połykania i mówienia
10	– zgon

Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego- modyfikacja[62].

W analizie użyteczności skali EDSS do oceny stopnia zaawansowania choroby poza szeregiem zalet wymienia się istotne wady, np. proponowana punktacja niewystarczająco odwzorowuje rzeczywistą niepełnosprawność w zakresie funkcji motorycznych lub charakteryzuje się utratą czułości wraz z czasem trwania choroby[63].

Do innych metod oceny zaawansowania SM lub poszczególnych zespołów deficytów neurologicznych pojawiających się w jej przebiegu należą między innymi[61]:

- Skala Scripps (ang. Scripps Neurological Rating Scale), oceniająca ponad 20 parametrów badania neurologicznego,
- Indeks sprawności chodzenia (ang. AI- Ambulation Index), oceniający szybkość pokonania przez chorego dystansu 7,5m,
- Złożony wskaźnik oceny funkcji w stwardnieniu rozsianym (ang. MS Functional Composite),
- Test dodawania ze słuchu (ang. PASAT- Paced Auditory Serial Addition Test),
- MS Impact Scale - w której to pacjent sam ocenia stopień swojej niepełnosprawności,
- Inne.

W każdą skalę wpisany jest panel zalet i wad; na podstawie takiej charakterystyki dobiera się skalę do celu badania. Jednak, mimo szeregu mankamentów, wśród nich najczęściej stosowaną i znaną pozostaje EDSS.

2.2 Neuroobrazowe metody oceny zaawansowania SM

Podstawowym narzędziem w diagnozie stwardnienia rozsianego, obok oceny klinicznej, jest neuroobrazowanie technikami rezonansu magnetycznego. W Polsce powszechnie obowiązują zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego do stosowanego rutynowo protokołu badania MRI u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym[64], sugeruje się w nich wykonywanie następujących sekwencji- dla MRI głowy:

AX 3DT1 izotropowo (przekroje osiowe, DTI- obrazowanie tensora dyfuzji), AX T2 (przekroje osiowe, obrazowanie T2 zależne), AX DWI (obrazowanie zależne od dyfuzji, przekroje osiowe)

po podaniu środka kontrastującego: SAG FLAIR+C (przekroje strzałkowe, fluid attenuation inversion recovery)

AX FLAIR+C (przekroje osiowe), AX 3DTI+ C izotropowo (przekroje osiowe, DTI-obrazowanie tensora dyfuzji)

Jako sekwencje opcjonalne uznaje się: AX PD (przekroje osiowe, obrazowanie "gęstości protonów"), SWI (obrazowanie podatności magnetycznej) oraz DIR (double inversion recovery)

W przypadku MRI rdzenia kręgowego, zaleca się wykonanie następujących sekwencji:

SAG T2 (przekroje strzałkowe, obrazowanie T2- zależne) , SAG T1 (przekroje strzałkowe, T1-zależne)

Po podaniu środka kontrastowego: SAG T2 FAT-SAT (przekroje strzałkowe, T2 - zależne, obrazowanie z saturacją tłuszczu) lub AX T2 (przekroje osiowe, obrazowanie T2 zależne) , SAG T1(przekroje strzałkowe, T1-zależne), AX T1(przekroje osiowe, obrazowanie T1 – zależne).

Za sekwencje opcjonalne, w przypadku MRI rdzenia kręgowego uznaje się sekwencje: COR T2 (przekroje czołowe, T2- zależne)

Do cech charakterystycznych dla plak demielinizacyjnych w MRI należą:

- hiperintensywność, owalność i średnica >3mm w sekwencji T2,
- obecność hipointensywnych obszarów - tzw. „czarnych dziur” w sekwencji T1,
- obecność tzw. palców Dawsona- najlepiej widocznych w sekwencji T2 lub FLAIR, zmian prostopadłych do ciała modzelowatego w projekcji strzałkowej.

Podkreśla się rolę zachowywania jednolitego protokołu badania, stosowania odpowiednio silnego pola (co najmniej 1.5T) i konieczności oceny przekrojów odległych o nie więcej niż 3mm[64-66].

Niektóre parametry mierzalne technikami MRI umożliwiają ocenę stopnia zaawansowania i rokowanie co do dalszej progresji stwardnienia rozsianego, chociaż ich specyficzność i czułość – przynajmniej jeśli nie rozważać ich w powiązaniu z szeregiem innych danych klinicznych i pracownianych – pozostaje niewielka. Niemniej, należy tu wyróżnić:

- liczbę tzw. „czarnych dziur” i ich progresję w czasie[65],

- stosunek wielkości powyższych zmian w sekwencjach T1 do T2 oraz przed i po kontraście[67],
- atrofia mózgowia lub jego poszczególnych struktur.

Ostatni parametr wydaje się jednym z obiecujących surogatów klinicznej oceny zaawansowania choroby. Mózg chorego na MS ulega procesom zanikowym około 10 razy szybciej niż osób zdrowych. Ważne wydają się takie parametry jak: całkowita objętość mózgu bez przestrzeni płynowych (ang. BPV - Brain Parenchymal Volume), objętość istoty szarej, czy szerokość komory trzeciej[68]. W tym zakresie znaczenie mogą mieć także objętości struktur takie jak np.: jądro ogoniaste, skorupa, gałka biała oraz wzgórze[69].

Ze względu na różne przebiegi choroby (inna progresja w ocenie zarówno jakościowej, jak i ilościowej) i strukturalne uporządkowanie funkcjonalne OUN, wydaje się, że objętości struktur odnoszone powinny być raczej do poszczególnych zespołów objawów pojawiających się w przebiegu SM (choćby według EDSS) niż do progresji choroby jako takiej.

2.3 Rola badań neuropsychologicznych w śledzeniu postępu choroby

U większości pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, wraz z trwaniem choroby, dochodzi do zaburzeń wyższych czynności nerwowych takich jak np.: uwaga, mowa – składowe, myślenie abstrakcyjne, pamięć, czy koordynacja wzrokowo-przestrzenna[70]. U wielu pacjentów równolegle do postępującej niesprawności motorycznej (najczęściej skokowo) postępują zaburzenia niektórych funkcji wyższych (przewlekłe), przy czym te ostatnie mają profil dalece inny od klasycznych otępień, takich jak np. alzheimerowskie [71]. Co więcej, u niektórych pacjentów zaburzenia poznawcze mogą być przez pewien czas wiodącymi lub jedynymi jawnymi klinicznie objawami choroby[72]. W tym sensie podkreślana jest także rola i możliwości rehabilitacji neuropsychologicznej, często niedocenianej w prowadzeniu chorych na SM[73].

3. Anatomia i fizjologia siatkówki oka i nerwu wzrokowego

3.1 Budowa histologiczna siatkówki oka

Siatkówka jest cienką, przezroczystą błoną grubości wahającej się od 0,1 do 0,3mm, pochodzenia neuroektodermalnego. Składa się z części wzrokowej, która wyściela naczyniówkę oraz części niebiorącej udziału w odbiorze wrażeń wzrokowych, która pokrywa ciało rzęskowe i tęczówkę. Część wzrokowa siatkówki zbudowana jest z licznych warstw. Wyróżniamy kolejno od najbardziej zewnętrznej (ryc. 1):

Nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE ang. Retinal Pigment Epithelium) utworzony jest przez pojedynczy rząd komórek sześciennych. Bezpośrednio kontaktuje się on z naczyniówką oka, wytwarzając jej warstwę podstawną - błonę Brucha. Bierze udział w tworzeniu bariery pomiędzy krwią a siatkówką. Nabłonek barwnikowy pełni bardzo ważną funkcję w stosunku do komórek fotoreceptorowych - mutacja genów RPE może prowadzić do śmierci czopków i pręcików. Tłumaczone jest to faktem, iż nabłonek ten transportuje do komórek receptorowych substancje odżywcze, biorąc udział w tzw. „cyklu wzrokowym siatkówki” (izomeryzacja retinalu zawartego w rodopsynie) a także produkuje szereg czynników wzrostu utrzymując integralność naczyniówki z fotoreceptorami. Dodatkowo RPE jest wymiennikiem ciepła i bierze udział w procesach bliznowacenia siatkówki[74].

Nabłonek wzrokowy to pierwsza warstwa siatkówki neurosensorycznej, zawiera ona segmenty zewnętrzne fotoreceptorów: pręcików i czopków. Zawarte w nich barwniki pod wpływem światła ulegają procesom fotochemicznym powodując zmianę potencjału elektrycznego. Obecnie, dzięki nowoczesnym technikom obrazowania takim jak OCT, w obrębie warstwy tej wyróżnia się (od najbardziej zewnętrznej): **strefę międzywypustkową (IŻ - ang. Interdigitation zone)**, **zewnętrzne segmenty fotoreceptorów (OSP- ang. Outer Segments of Fotoreceptors)**, **strefę elipsoidu (ang. EZ - Elipsoide Zone)** oraz **strefę myoidu (ang. MZ- Myoid Zone)**.

Błona graniczna zewnętrzna (ang. ELM - External Limiting Membrane), przenikają przez nią segmenty zewnętrzne fotoreceptorów.

Warstwa jądrzasta zewnętrzna (ang. ONL - Outer Nuclear Layer) jest skupiskiem segmentów wewnętrznych i jąder fotoreceptorów.

Warstwa włókien Henlego (ang. HFL- Henle Fiber Layer) zawiera aksony komórek fotoreceptorowych.

Warstwa splotowata zewnętrzna (ang. OPL-Outer Plexiform Layer) utworzona jest przez synapsy komórek dwubiegunowych i fotoreceptorów wraz z ich jądrami.

Warstwa jądrzasta wewnętrzna (ang. INR- Inner Nuclear Layer) zawiera jądra komórek dwubiegunowych, poziomych, amakrynowych i glejowych Müllera.

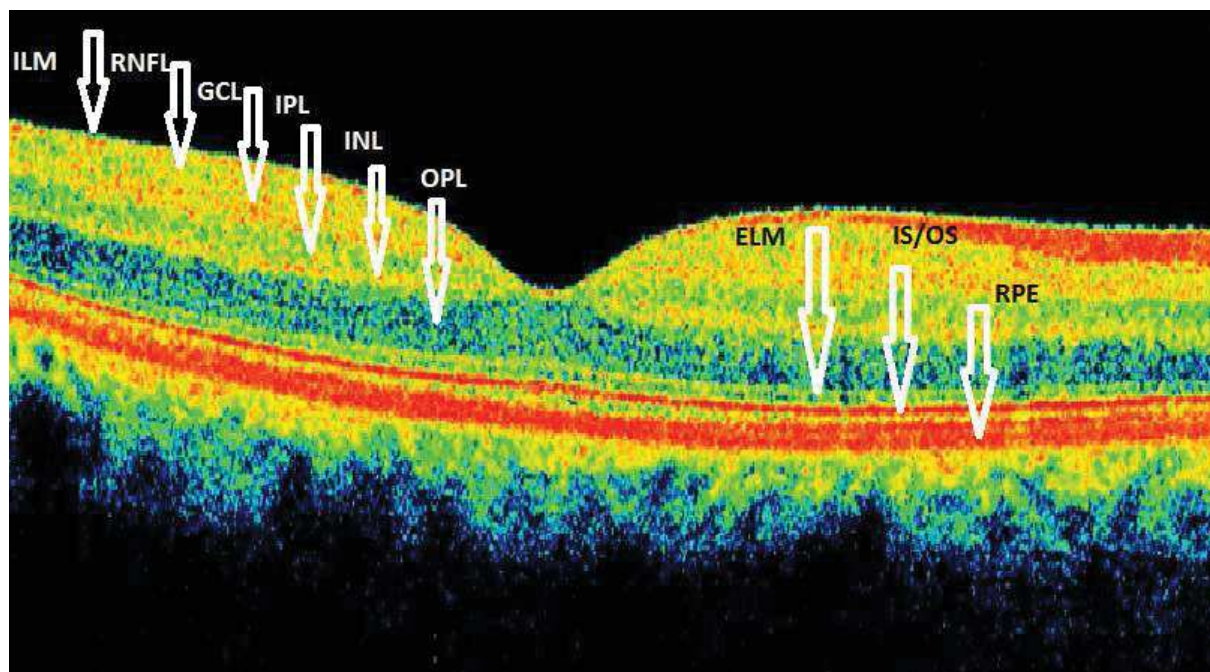
Warstwa splotowata wewnętrzna (ang. IPL - Inner Plexiforme Layer) łączy aksony komórek dwubiegunowych z dendrytami komórek zwojowych.

Warstwa komórek zwojowych (ang. GCL- Ganglion Cell Layer) jest pokładem ciał komórek nerwowych, których neuryty tworzą warstwę włókien nerwowych - RNFL.

Warstwa włókien nerwowych (ang. RNFL - Retinal Nerve Fiber Layer) zbudowana jest z aksonów komórek zwojowych, które łączą się tworząc nerw wzrokowy.

Błona graniczna wewnętrzna (ang. ILM- Internal Limiting Membrane) oddziela siatkówkę od ciała szklanego.

Plamka żółta jest częścią siatkówki oka wyróżniającą się nieco inną budową histologiczną. Jest to obszar z dwoma lub większą ilością warstw komórek zwojowych, o wielkości 5 - 6mm leżący między łukami naczyń. Dołek środkowy jest centralnym zagłębieniem plamki o średnicy 1,5mm. W jego centrum - dołeczku (*foveola*) brak jest 4 warstw siatkówki: jądrzastej i spłotowanej wewnętrznej, warstwy komórek zwojowych i włókien nerwowych. Obecne zaś w dużej ilości są tu czopki ($140\ 000/\text{mm}^3$), dlatego też plamka odpowiada za szczegółowe widzenie centralne. Liczba pręcików wzrasta od obwodu dołka i osiąga swoje maksimum około 20° od centrum ($160\ 000/\text{mm}^3$)[75-77].



Rycina 1. Warstwy siatkówki oka w badaniu OCT (materiał własny autorki z przebiegu badania pacjenta).

3.2 Budowa nerwu wzrokowego

Aksony komórek zwojowych zbiegają się w jednym miejscu i opuszczają gałkę oczną, obszar ten jest pozbawiony innych elementów siatkówki (plamka ślepa), tradycyjnie zwany jest tarczą nerwu wzrokowego. W tym miejscu do oka wchodzi tętnica środkowa siatkówki, a opuszczają je naczynia żyłne. Włókna nerwowe ulegają mielinizacji dopiero na odcinku pęczka wzrokowego[78].

3.3 Fizjologia widzenia

Oko, drogi łączące oraz kora wzrokowa mózgu są odpowiedzialne za powstawanie wrażeń zmysłowych. W fotoreceptorach (I neuron wzrokowy) pod wpływem światła skupianego na siatkówce poprzez układ optyczny, dochodzi do przemian chemicznych i powstaje impuls przewodzony przez komórki dwubiegunowe (II neuron wzrokowy), a następnie przez komórki nerwowo-wzrokowe (III neuron wzrokowy), których aksony tworzą nerw wzrokowy. W obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych części nosowe obu nerwów wzrokowych krzyżują się, biegnąc dalej, w postaci pasm wzrokowych do ciała kolankowatego bocznego (IV neuron wzrokowy). Jako promienistość wzrokowa włókna nerwowe docierają dalej do pola prążkowanego kory wzrokowej w płacie potylicznym mózgowia (pole 17 wg Brodmanna - V neuron wzrokowy). W tym miejscu dochodzi do integracji obrazów wzrokowych[79]. W interpretacji tych ostatnich udział bierze szereg różnych struktur mózgowia.

4. Metody obrazowania dna oka

Oftalmoskopia bezpośrednia to metoda badania dna oka za pomocą wziernika okulistycznego - oftalmoskopu. Główną zaletą badania jest możliwość przeprowadzenia go przy łóżku pacjenta dzięki niewielkiemu rozmiarowi urządzenia. Badanie zwykle przeprowadza się po rozszerzeniu źrenic, jednakże, także i bez podawania kropli mydriatycznych możliwa jest ocena głównych elementów tylnego bieguna gałki ocznej. Uzyskany obraz jest prosty i dwuwymiarowy, a pole obserwacji wynosi około 10 stopni.

Oftalmoskopia pośrednia jest niejako rozszerzeniem poprzedniej metody. Do badania lekarz wykorzystuje mikroskop okulistyczny - lampę szczelinową i specjalną soczewkę skupiającą o dużej mocy (soczewkę Volka). Uzyskany obraz jest trójwymiarowy, odwrócony w pionie i poziomie, a zakres widzenia umożliwia ocenę struktur gałki ocznej aż do jej równika.

Pewną odmianą jest użycie do badania wziernika Fisona (kask ze źródłem światła i specjalnymi okularami, zakładany przez lekarza na głowę) i soczewki. Zaletą metody jest możliwość wykonania badania w pozycji leżącej pacjenta, przyłóżkowo z

zachowaniem stereoskopii. W przypadku badania obwodu siatkówki konieczne jest rozszerzenie źrenic. Metoda ta jest szczególnie przydatna w przypadku retinopatii wcześniaczej.

Kolejną odmianą oftalmoskopii pośredniej jest badanie w biomikroskopie z użyciem trójlustra Goldmanna. Technika ta umożliwia dokładną ocenę struktur znajdujących się w całym biegunie tylnym aż do rąbka zębatego[80].

W metodach obrazowania dna oka takich jak: fotografia barwna, autofluorescencja czy angiografia fluoresceinowa, podstawowym narzędziem obrazowania jest funduskamera, umożliwiającą cyfrowe rejestrowanie obrazu.

Fotografia barwna dna oka wykonywana jest celem diagnozowania i dokumentowania zmian na dnie oka takich jak znamiona barwnikowe naczyńówki, objawy retinopatii cukrzycowej czy nadciśnieniowej, a także patologii w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej np. znamion barwnikowych tęczęwki oka[81-83].

Autofluorescencja to metoda, w której wyemitowane przez flesz kamery światło powoduje wzbudzenie świecenia. Wykrywane w ten sposób złogi lipofuscyny ułatwiają diagnozowanie takich chorób jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. AMD- Aged Macular Degeneration), czy niektórych dystroficznych chorób plamki [84].

Angiografia fluoresceinowa (ang. FA- fluorescein angiography) to metoda służąca do oceny krążenia siatkówkowego i naczyńówkowego i jego zaburzeń w różnych chorobach. Badanie polega na wykonaniu serii zdjęć dna oka (za pomocą funduskamery) po podaniu dożylnego kontrastu w postaci roztworu 10% fluoresceiny. Dodatkowo możliwa jest ocena drobnych elementów nabłonka barwnikowego, normalnie niemożliwych do zauważenia przy oftalmoskopii i oceny ewentualnych przecieków kontrastu świadczących o nieprawidłowej budowie ściany naczyń. Technika stała się podstawową przy ocenie powikłań retinopatii cukrzycowej, niedrożności naczyń siatkówki czy diagnostyki wielu chorób plamki żółtej.

Angiografia indocyjaninowa (ang. ICG- Indocyanine Green) to odmiana powyższej techniki z zastosowaniem jako kontrastu indocyjaniny, która służy do oceny krążenia naczyńówkowego. Technika znalazła zastosowanie przy ocenie ukrytych błon neowaskularnych oraz guzów naczyńówki[85,86].

Badanie HRT (ang. Heidelberg Retina Tomograph) to metoda oparta na optycznym skaningu wiązką lasera tylnego bieguna gałki ocznej, detekcji elementów odbitych i ich komputerowej analizie. Technika wykorzystywana jest głównie do oceny

neuropatii jaskrowej, ale może również służyć do monitorowania otworów, zmian degeneracyjnych czy rozrostowych tylnego bieguna gałki ocznej.

GDx - analizator grubości włókien nerwowych. Technika oparta na działaniu lasera diodowego, który zmienia polaryzację wiązki światła po jej przejściu przez warstwę włókien nerwowych. Odbite sygnały są analizowane przez detektor a wielkość polaryzacji uzależniona jest od grubości włókien nerwowych. Dane przedstawione są graficznie w porównaniu do statystycznej normy wiekowej. Metoda obrazowania szczególnie przyjęła się w diagnostyce i monitorowaniu leczenia neuropatii jaskrowej. Obecnie badanie jest wypierane przez optyczną koherentną tomografię[75].

Ultrasonografia gałek ocznych to technika szczególnie przydatna w przypadku braku możliwości oceny dna oka w badaniu oftalmoskopowym (zaćma dojrzała, krwotok do ciała szklistego, bielmo rogówki). Metoda jest również badaniem pierwszego wyboru w diagnostyce guzów wewnątrzgałkowych i ocenie przestrzeni pozagałkowej oczodołu.

Biometria (ultrasonografia w projekcji A) służy do kalkulacji sztucznych soczewek wewnątrzgałkowych, wszczepianych do oka w czasie operacji zaćmy. Odmianą techniki jest **ultrabiomikroskopia** (ang. UBM), która służy do diagnostyki przedniego odcinka gałki ocznej. Jest szczególnie przydatna w ocenie zmian rozrostowych w obrębie tęczówki czy analizie efektów leczenia operacji przeciw jaskrowych[87].

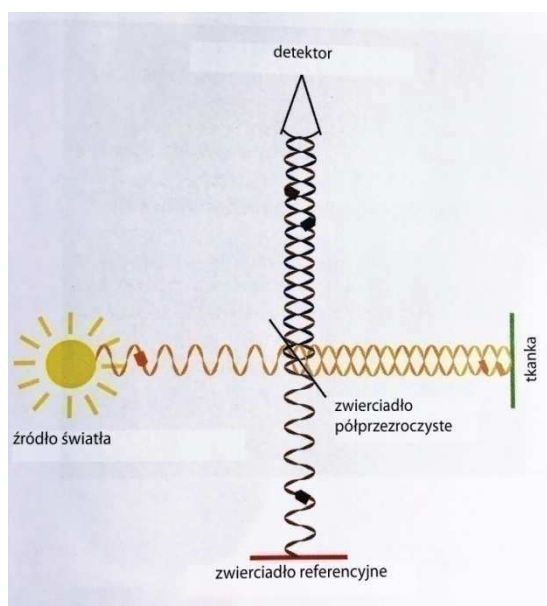
5. Optyczna tomografia koherentna (ang. OCT- Optical Coherence Tomography)

5.1 Wstęp

Tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego jest metodą wykorzystującą interferencje światła do obrazowania tkanek w sposób nieinwazyjny i bezkontaktowy. Technika ta jest analogiczna do ultrasonografii, jednakże oko skanowane jest za pomocą wiązki światła. W wyniku analizy powracającego do detektora światła, powstają dwuwymiarowe przekroje tkanek oka o wysokiej rozdzielczości 1 do 15 μm [88,89](ryc.2). Warto zauważyć iż powszechnie stosowane technologie obrazowania takie jak rezonans magnetyczny, ultrasonografia czy tomografia komputerowa mają znacznie niższą rozdzielczość. Dzięki tym zaletom technika znalazła zastosowanie w wielu gałęziach medycyny (kardiologia, gastroenterologia, pulmonologia, onkologia, stomatologia), a także dziedzinach pozamedycznych np. w architekturze. Jednakże największą popularnością technika ta cieszy się w okulistyce.

OCT jest w stanie obrazować elementy przedniego odcinka gałki ocznej (rogówkę, kąć rogówkowo- tęczówkowy, tęczówkę, soczewkę), jak i bieguna tylnego oka (ciało

szkliste, plamkę żółtą, nerw wzrokowy). Najnowsza technika, tzw. SS-OCT (ang. swept-source OCT), umożliwia także ocenę naczyńówki oka[90-93].



Rycina 2. Zasada działania OCT oparta na zjawisku interferometrii[89].

5.2 Rys historyczny

Mimo, że technika oparta jest na metodzie pomiaru zwanej interferometrią, opisaną już przez Izaaka Newtona XVII wieku, to jej dynamiczny rozwój i kliniczne zastosowania miały swój początek dopiero w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. W 1996 roku firma Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA wyprodukowała pierwszy, komercyjnie dostępny tomograf, sprzedając około 6000 sztuk Stratus OCT na całym świecie. Od tamtego czasu metoda przeszła wiele unowocześnień, dzięki którym jakość uzyskanych w badaniu skanów jest coraz lepsza. Obecnie szacuje się, że dziennie w Stanach Zjednoczonych wykonuje się około 40 000 skanów OCT[94,95].

Na powstanie i rozwój techniki bardzo duży wpływ mieli także Polacy. Pierwsze na świecie SOCT stworzone zostało przez Prof. Macieja Wojtkowskiego, w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Pierwszy komercyjny aparat SOCT (Copernicus) wyprodukowany został przez polską firmę Optopol przy zaangażowaniu i współpracy naukowców z Bydgoskiej Kliniki Okulistyki w 2006 roku [77, 74-75]. Wykorzystując możliwości nowej techniki naukowcy wykazali skuteczność techniki także w obrazowaniu przedniego odcinka gałki ocznej[98].

5.3 Podział OCT

Czasowe OCT (ang. TD-OCT- time domain OCT) to metoda zastosowana w pierwszym komercyjnie dostępnym aparacie (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA)

była oparta na porównaniu opóźnienia fali świetlnej wzorcowej z falą skanującą tkankę za pomocą interferometru. TD OCT miało swoje ograniczenia między innymi niską szybkość skanowania (ok. 400 A-skanów/ sekundę) i słabą rozdzielczość osiową 10mm[99,100].

Spektralne OCT (ang. SOCT- Spectral OCT) do analizy opóźnienia fali zwrotnej wykorzystuje wbudowany do aparatu spektrograf. Uzyskane tą metoda skany mają znacznie wyższą rozdzielczość (ok. 1-6mm), a prędkość skanowania jest znacznie większa (do 70 000 A-skanów/sekundę). Technika SD-OCT umożliwiła również w znacznym stopniu eliminację artefaktów ruchowych i powstawanie obrazów trójwymiarowych. Wszystko to sprawiło, iż obecnie jest metodą najszerzej stosowaną[101,102](ryc.3).



Rycina 3. Aparat SD-OCT Cirrus 5000 firmy Carl Zeiss[103].

OCT ze strojnym źródłem światła (ang. SS-OCT swept-source OCT) jest odmianą SD-OCT, charakteryzującą się znacznie większą rozdzielczością ($1\mu\text{m}$) oraz większą szybkością skanowania (nawet 100 000 A-skanów/sekundę). Parametry te osiągnięto dzięki zastąpieniu spektrometru technologią Swept - Source co umożliwia obrazowanie głębszych struktur oka, w tym naczyńki[104].

Angio - OCT jest zupełnie nieinwazyjną metodą, w której kontrast dożylny (konieczny w angiografii fluoresceinowej) zastąpiono obrazowaniem ruchu krwinek w naczyniach naczyńki oka. Wysoka szybkość skanowania umożliwia pobranie obrazów w ciągu kilku sekund co w porównaniu do angiografii trwającej ok. 20-30 minut jest technologiczną rewolucją. Badanie jest w stanie zobrazować przepływy krwi w różnych warstwach siatkówki od powierzchniowego splotu naczyniowego aż do naczyń włosowatych naczyńki oka. Do wad należy małe pole obrazowania oraz brak możliwości ukazania przecieku kontrastu, mimo to, angio-OCT ma pewne szanse na wyparcie z użycia takich badań jak angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa[105].

5.4 Obrazowanie plamki żółtej w OCT

Metoda OCT ma zastosowanie w obrazowaniu licznych patologii w obrębie plamki żółtej, między innymi:

- trakcji szklistkowo-plamkowych,
- otworów w plamce,
- błon nasiatkówkowych,
- obrzęków w plamce (różnego pochodzenia np. cukrzycowego, zapalnego),
- powikłań zmian zatorowo-zakrzepowych naczyń siatkówki,
- telangiektazji plamkowych,
- zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem,
- chorób degeneracyjnych i dystroficznych siatkówki,
- powikłań krótkowzroczności,
- centralnej surowiczej retinopatii,
- innych chorób zapalnych,

Dzięki metodzie możliwa jest dokładna ocena struktury plamki żółtej z rozróżnieniem jej warstw oraz pomiarem grubości.

5.5 Obrazowanie tarczy nerwu wzrokowego w OCT

Metoda umożliwia ocenę i pomiar wielu elementów tarczy nerwu wzrokowego takich jak:

- grubość i powierzchnia pierścienia neuroretinalnego,
- wielkość tarczy i jej zagłębienia,
- stosunek zagłębienia do tarczy.

W związku z tym, badanie tarczy nerwu II ma wiele wskazań, a do głównych należą:

- jaskra,
- diagnostyka neuropatii spowodowanych innymi czynnikami niż jaskra (np. stwardnienie rozsiane, neuropatie toksyczne, niedokrwienne, zapalne),
- krótkowzroczność.

5.6 Obrazowanie kompleksu komórek zwojowych siatkówki (ang. GCC- Ganglion Cell Complex)

Spośród warstw komórek w obrębie plamki trzy stanowią aż 30% jej grubości. Są to warstwa splotowata wewnętrzna (IPL), warstwa komórek zwojowych (GCL) oraz warstwa włókien nerwowych (RNFL). Łącznie warstwy te określa się mianem kompleksu, przypisując im szczególną wartość i czułość w przypadku patologii nerwu wzrokowego i plamki żółtej.

6. Objawy stwardnienia rozsianego w obrębie narządu wzroku

6.1 Rys historyczny

Po raz pierwszy opis niektórych objawów stwardnienia rozsianego miał opublikować żyjący w XIV wieku Jan Gerlacus (porażenie trzech kończyn i nerwu twarzonego, upośledzenie wzroku, zaburzenia czucia powierzchniowego i dysfagia), nazywając je chorobą Św. Lidwiny z Schiedam. Robert Hooper przedstawił w 1828r. pierwszy makroskopowy obraz plak demielinizacyjnych, ale ich dokładnego opisu później dokonał szkocki lekarz Robert Carswell. Wielkie zasługi w rozwoju badań nad chorobą ma Charcot, który dokładniej opisał przebieg choroby, w tym zaproponował słynną triadę objawów SM (oczopląs, skandowana mowa, drżenie zamiarowe) i przedstawił histopatologiczną analizę ognisk demielinizacyjnych. Zapalenie nerwu wzrokowego, jako jeden z objawów choroby, po raz pierwszy opisał w 1889r. Uhthoff[106].

6.2 Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego w SM

Drogi wzrokowe są zajęte u około 93-100% chorych na stwardnienie rozsiane. Około 44% pacjentów ma przynajmniej jeden epizod zapalenia nerwu wzrokowego w trakcie życia, zwykle w odcinku pozagałkowym (jest to najczęstsza manifestacja okulistyczna choroby), co wyraża się „zblednięciem” tarczy n.II.

U 25% chorych na SM, zapalenie w odcinku pozagałkowym jest pierwszym objawem choroby[1]. Zaskakujące wydaje się, iż nawet w przypadku całkowitej demielinizacji obu nerwów wzrokowych, niektórzy pacjenci nie mają obniżenia ostrości wzroku[107]. Ryzyko rozwoju pełnoobjawowego SM po izolowanym zapaleniu n.II wynosi 45-85%[36]. Wystąpienia pozagałkowego zapalenia n. II jako pierwszego epizodu choroby wydaje się być korzystne rokowniczo (niższe ryzyko szybkiego narastania niepełnosprawności)[108]. Objawu tego nie należy mylić z fenomenem

Uhthoffa, polegającym na przemijającym w ciągu 24 godzin obniżeniu ostrości widzenia, w wyniku zmęczenia lub ekspozycji na wysokie temperatury.

Niektórzy autorzy podają, że do pozagałkowego zapalenia n. II częściej dochodzi w miesiącach wiosennych, a jego ryzyko ma zwiększać nikotynizm[109,110].

Do objawów pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego należą:

- dużego stopnia obniżenie ostrości widzenia, zwykle jednostronne, ulegające zazwyczaj samoistnej poprawie,
- ból gałki ocznej i oczodołu przy ruchach oka,
- zaburzenia widzenia barw,
- zaburzenia poczucia kontrastu (sprawdzana na tablicach Pelli-Robson ostrość widzenia wydają się mieć dużą czułość u pacjentów z zaburzeniami ocznymi w przebiegu SM nawet u chorych z pełną ostrością widzenia[111]),
- mroczek centralny w polu widzenia, zwykle względny,
- względny dośrodkowy defekt źreniczny,
- wrażenie zakrzywienia się trajektorii obiektów pozostających w ruchu (fenomen Pulfricha),
- obrzęk tarczy nerwu II u 1/3 pacjentów (u pozostałych brak objawów na dnie oka), ewentualnie subkliniczny obrzęk tarczy widoczny w badaniu OCT[112],
- wydłużenie latencji fal w obrazie badania potencjałów wywołanych[111,113].

6.3 Inne objawy stwardnienia rozsianego dotyczące narządu wzroku

Do innych objawów zajęcia narządu wzroku i dróg wzrokowych przez SM należą:

- Zaburzenia ruchomości gałek ocznych (są zazwyczaj pierwszym objawem choroby u pacjentów po 40r.ż). Do głównych objawów porażenia mięśni gałkoruchowych należą: dwojenie, rozmazane widzenia, oscylopsja. Częstość występowania dwojenia u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane to ok. 7%[113]. Zaburzenia okulomotoryczne mogą wynikać z demielinizacji występującej na różnym poziomie dróg wzrokowych (tabela 3). Najczęściej procesem chorobowym zajęty jest nerw odwodzący (VI nerw czaszkowy), a oftalmoplegia międzysłądrowa jest niemal patognomoniczna dla SM.

- Oczopląs - występuje zwykle już we wczesnych fazach choroby, statystycznie najczęściej ma kierunek poziomy, ale jego rodzaj w oczywisty sposób wynika z tego które struktury mózgowia zostały uszkodzone.
- Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej - może wyprzedzać diagnozę o wiele lat[114-116]. Częstość występowania *uveitis* w stwardnieniu wynosi ok. 3%. Jest to przewlekłe, ziarnicze zapalenie, zajmujące zwykle część pośrednią błony naczyniowej
- *pars planitis* (do głównych objawów należą: zapalenie okołozylne, krwotoki siatkówkowe, neowaskularyzacje siatkówkowe i cystoidalny obrzęk plamki żółtej).
- Niedowład mięśni zaopatrywanych przez nerw twarzowy (częstość około 3%)
- Neuralgia nerwu trójdzielnego (parestezje, drętwienia, ból czy niedoczulica)
- Zaburzenia poczucia kontrastu i rozróżniania barw[117]
- Żrenica Marcusa Gunna (względne uszkodzenie drogi dośrodkowej odruchu źrenicznego)
- Wydłużenie latencji w badaniu wywołanych potencjałów wzrokowych (ang. VEP- Visual Evoked Potentials) [118,119].

Lokalizacja	Obszar anatomiczny objęty patologią	Podstawowe objawy okulistyczne
Podjądrowa	Wiązka nerwowa lub korzeń dowolnego nerwu gałkoruchowego	Dwojenie, oftalmoplegia
Jądrowa	Jądra ruchowe nerwu III, IV, VI	Dwojenie, oftalmoplegia, upośledzenie skojarzonego wodzenia gałkami
Międzyjądrowa	Pęczek podłużny przyśrodkowy	Porażenie międzyjądrowe
Nadjądrowa	Mózdzek, układ przedsionkowy, centrum skojarzonego spojrzenia	Zespół przedsionkowy, w tym oczopląs, zawroty głowy, upośledzenie skojarzonego widzenia gałkami

Tabela 3. Lokalizacja częściej występujących eferentnych zaburzeń widzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego [113].

Mimo, iż u wielu pacjentów pozornie dochodzi do całkowitego wycofania się objawów ocznych, większość chorych w badaniach detalicznych ma przetrwać objawy okulistyczne, które wpływają na obniżenie związanej z widzeniem jakości

życia. Co więcej wydaje się, że obniżenie to dość mocno koreluje ze zmianami w grubościach włókien nerwowych w warstwach RNFL, GCL+ IPL w badaniu OCT, teza ta wymaga jednak jeszcze potwierdzenia w dalszych badaniach[120].

7. Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii w stwardnieniu rozsianym

Ubytek aksonów jest jednym z histologicznych wykładników stwardnienia rozsianego i koreluje ze stopniem niepełnosprawności pacjentów. Występuje już we wczesnych stadiach choroby, a niektóre dane wskazują, że na podstawie stopnia ubytku można przewidywać stopień dalszej progresji deficytów neurologicznych. Wobec tego, optyczna koherentna tomografia, zważywszy na stosunkowo szeroką dostępność, nieinwazyjny charakter badania i relatywnie niskie koszty, mogło by stać się jednym z ważnych narzędzi do rutynowej oceny postępu choroby i monitorowania skuteczności farmakoterapii[39-44,120]. Niestety, ciągle niewiele jest danych empirycznych opisujących przydatność tej techniki w tym kontekście – korelacji ubytków poszczególnych warstw neuronów i aksonów w OCT z rzeczywistą atrofią poszczególnych struktur mózgu i zaawansowaniem klinicznym choroby.

7.1 Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w SM

Warstwa włókien nerwowych siatkówki (ang. RNFL- Retinal Nerve Fiber Layer) zbudowana jest z niezmielinizowanych aksonów, które wywodzą się z komórek zwojowych siatkówki (GCL). Aksony te tworzą tarczę nerwu wzrokowego i zaraz po przekroczeniu blaszki sitowej ulegają mielinizacji tworząc nerw wzrokowy. Wiele badań wykazało, że grubość RNFL jest obniżona u pacjentów po przebytych pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego, co spowodowane jest degradacją aksonów tworzących nerw wzrokowy[39-40,120]. Utrata ta koreluje również z obniżeniem ostrości wzroku[41]. W związku z tym wydaje się, że badanie OCT mogłoby być dobrym narzędziem do oceny utraty aksonów w ośrodkowym układzie nerwowym – surogatem zaniku określonych komponentów OUN. Należy jednak wziąć pod uwagę, że do obniżenia grubości RNFL dochodzi w szeregu innych schorzeń okulistycznych, w tym przede wszystkim w neuropatii jaskrowej, neuropatii niedokrwiennej przedniej nerwu wzrokowego, wysokiej krótkowzroczności oraz wielu wrodzonych chorobach tegoż nerwu, a to oznacza niską specyficzność OCT. Jednak, jeśli zgodnie z przyjętymi w pracy hipotezami, OCT miałoby służyć do oceny zaawansowania już rozpoznanego SM (i zważywszy, że choroba przez długi początkowy czas trwania nie jest związana z występowaniem innych wymienionych patologii), niska specyficzność diagnostyczna tej metody nie ogranicza jej tak zdefiniowanego zastosowania, ważniejszym parametrem będzie tu natomiast czułość prognostyczna[120].

Wśród pacjentów z przebyłym pozagałkowym zapaleniem nerwu II (ang. ON - Optic Neuritis), atrofia nerwu jest widoczna w badaniu rezonansem magnetycznym[42]. Co więcej jednak, również pacjenci z rozpoznaniem SM bez historii klinicznej ON, mają - w porównaniu do grupy kontrolnej – obniżone wartości RNFL[41], co może oznaczać, że utrata aksonów wyprzedza objawy kliniczne (przynajmniej w zakresie funkcji nerwu II) i może być najwcześniejszym markerem istnienia choroby. W przeprowadzonych przez Costello i wsp. badaniach wykazano, że największe ścięczenie warstwy włókien nerwowych występuje w kwadrantach skroniowych, co później potwierdzili również inni autorzy[43-44].

7.2 Znaczenie oceny grubości pozostałych warstw siatkówki w aspekcie SM

Wraz z patologicznym ubytkiem warstwy włókien nerwowych siatkówki dochodzi do zubożenia warstwy komórek zwojowych oraz obniżenia grubości centralnej siatkówki (CRT)[45,46]. Wydaje się jednak, iż obniżenie CRT u pacjentów z SM może mieć także inną przyczynę niż ta, która jednocześnie powoduje zanik RNFL[47]. Najnowsze badania przeprowadzone *post mortem* wykazują, że w przebiegu choroby dochodzi również do zaniku głębszych warstw siatkówki – jądrowej wewnętrznej (INL) i jądrowej zewnętrznej (ONL)[48]. Wydaje się, że ich zanik następuje w innym mechanizmie niż wsteczna degeneracja trans synaptyczna (związana ze śmiercią RNFL) i wciąż pozostaje przedmiotem badań, a w piśmiennictwie przyjęło się ją określać mianem pierwotnej patologii siatkówki w stwardnieniu rozsianym[49]. W aspekcie tym jednoczesna ocena kilku wybranych warstw siatkówki np. kompleksu GCC (ang. Ganglion Cell Complex - kompleks utworzony z trzech warstw: włókien nerwowych, komórek zwojowych i warstwy splotowatej wewnętrznej) wydaje się być lepszym narzędziem w ocenie zaawansowania zmian w przebiegu SM[50].

Ponieważ OCT dostarcza danych, które mogą być surogatem istotnych - postępujących wraz z rozwojem choroby zmian patofizjologicznych, to jest atrofii określonych składowych anatomohistologicznych mózgu (istota szara, jądra podstawy) oraz jej postępu klinicznego (narastanie niepełnosprawności), uzasadnioną wydaje się hipoteza, że badanie to mogłoby posłużyć do jednostkowej oceny zaawansowania lub monitorowania szybkości postępu choroby. Jednym z pierwszych etapów sprawdzania tak postawionej hipotezy patofizjologicznej jest empiryczne sprawdzenie korelacji pomiędzy wybranymi warstwami mierzalnymi w OCT, a objętością wybranych struktur mózgu oraz postępowaniem klinicznym SM. Bieżąca literatura naukowa dostarcza już pewnych danych w tym zakresie, jednakowoż badania w którym oceniano by jak koreluje grubość poszczególnych warstw OCT z postępowaniem niepełnosprawności oraz zanikami struktur mózgu w neuroobrazowaniu w tej samej kohorcie pacjentów nie są autorce znane. W jednej pracy opisywano korelacje pomiędzy OCT, atrofią mózgu i EDSS, jednak stosowano w niej inne – mniej

precyzyjne narzędzia do oceny objętości struktur w MRI [121,122], a w OCT określono grubość (i korelowano z objętościami i EDSS) jednej tylko warstwy siatkówki – RFNL [121,122]. Opublikowanych zostało natomiast więcej prac prezentujących wyniki pojedynczych spośród wymienionych korelacji [123-128].

II. Cele

Celem pracy jest ocena wartości optycznej koherentnej tomografii do oceny zaawansowania atrofii mózgu (w tym jego poszczególnych składowych anatomohistologicznych) i zaawansowania klinicznego rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Cele szczegółowe:

Weryfikacja następujących hipotez:

1. Wraz z rozwojem klinicznym choroby (ocenianym na podstawie skali EDSS), postępuje ubytek określonych warstw siatkówki.
2. Wraz z postępującą atrofią mózgowia w przebiegu stwardnienia rozsianego dochodzi do zaniku określonych warstw siatkówki (RFNL, CRT, GCC).
3. Badanie OCT (RFNL, CRT, GCC) może być markerem postępu klinicznego (EDSS) i atrofii mózgu w przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci SM.

III. Metodologia

1. Materiał

Do badania rekrutowano pacjentów leczonych w Klinice Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w różnych stopniach zaawansowania choroby.

Podstawowe kryteria włączenia do badania:

1. Stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w trakcie leczenia interferonem beta lub na krótko przed rozpoczęciem takiego leczenia
2. Przynajmniej jeden rzut choroby w przeciągu ostatnich 12 miesięcy
3. Wiek w zakresie 18-55 lat
4. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu

Podstawowe kryteria wyłączenia z badania:

1. Jaskra lub rozpoznanie innej niż stwardnienie rozsiane przyczyny neuropatii nerwu II
2. Obecność innych chorób w wywiadzie, które mogłyby istotnie interferować z oceną OCT lub ocenianymi parametrami radiologicznymi
3. Jakikolwiek choroby plamki żółtej rozpoznawane w przeszłości u pacjenta
4. Nieprzezierność ośrodków optycznych uniemożliwiająca przeprowadzenie badania
5. Wysoka wada wzroku (>5,0D)

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym nr NKBBN/205-506/2016 z dnia 12/05/2016r.

2. Metody badania

Badania przeprowadzono w Klinice Neurologii Dorosłych, Klinice Okulistyki oraz Zakładzie Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach 2016-2017.

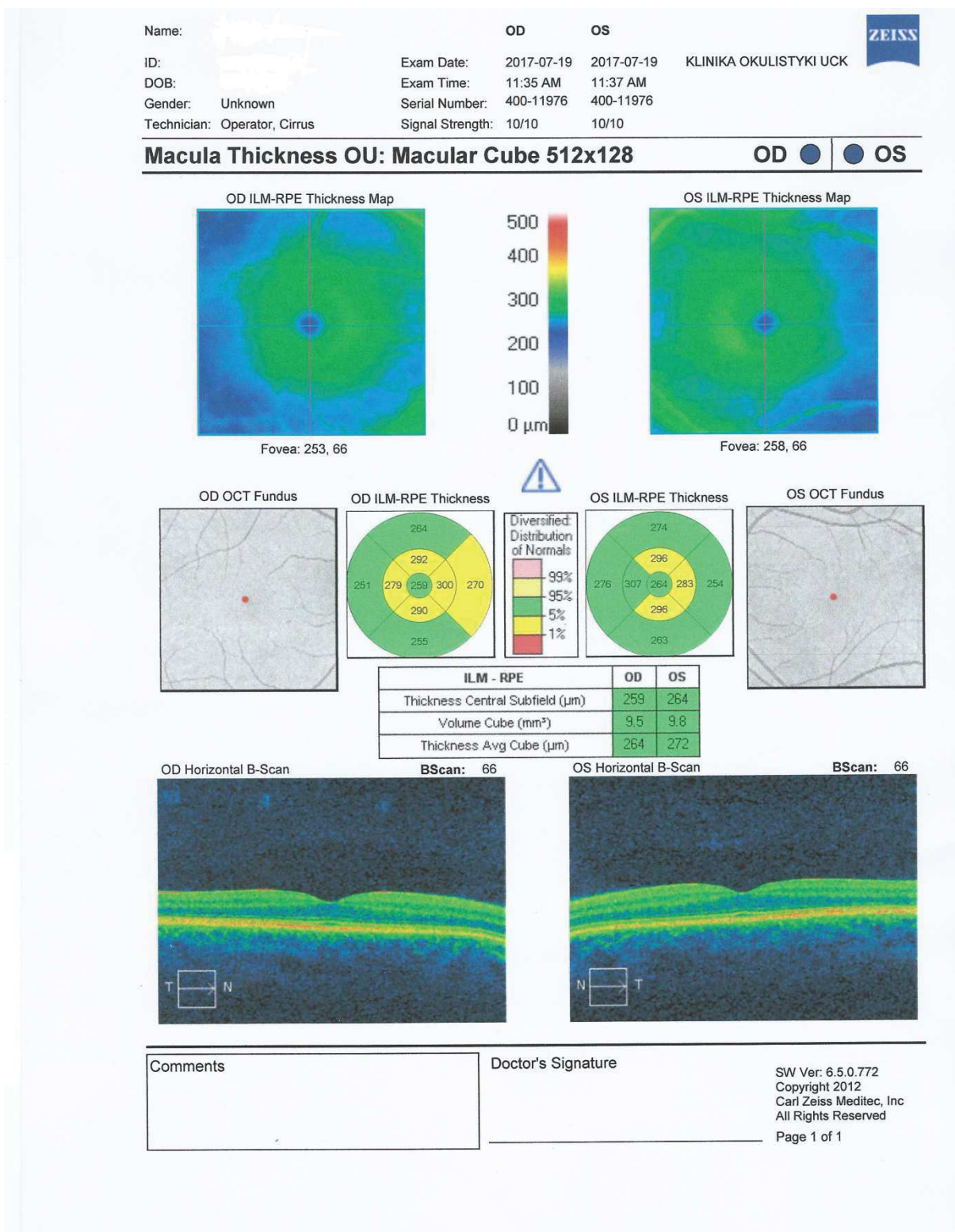
Podstawowy schemat badania:

- badanie lekarskie podmiotowe i przedmiotowe, w tym w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia oraz w kierunku pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego,
- badanie optyczną koherentą tomografią obojga oczu (RFNL, CRT, GCC),
- ocena kliniczna zaawansowania choroby w skali EDSS przez doświadczonego neurologa,
- obrazowanie rezonansem magnetycznym (pełen opis wykonywanych sekwencji i analiz zawarto w osobnym fragmencie pracy poniżej).

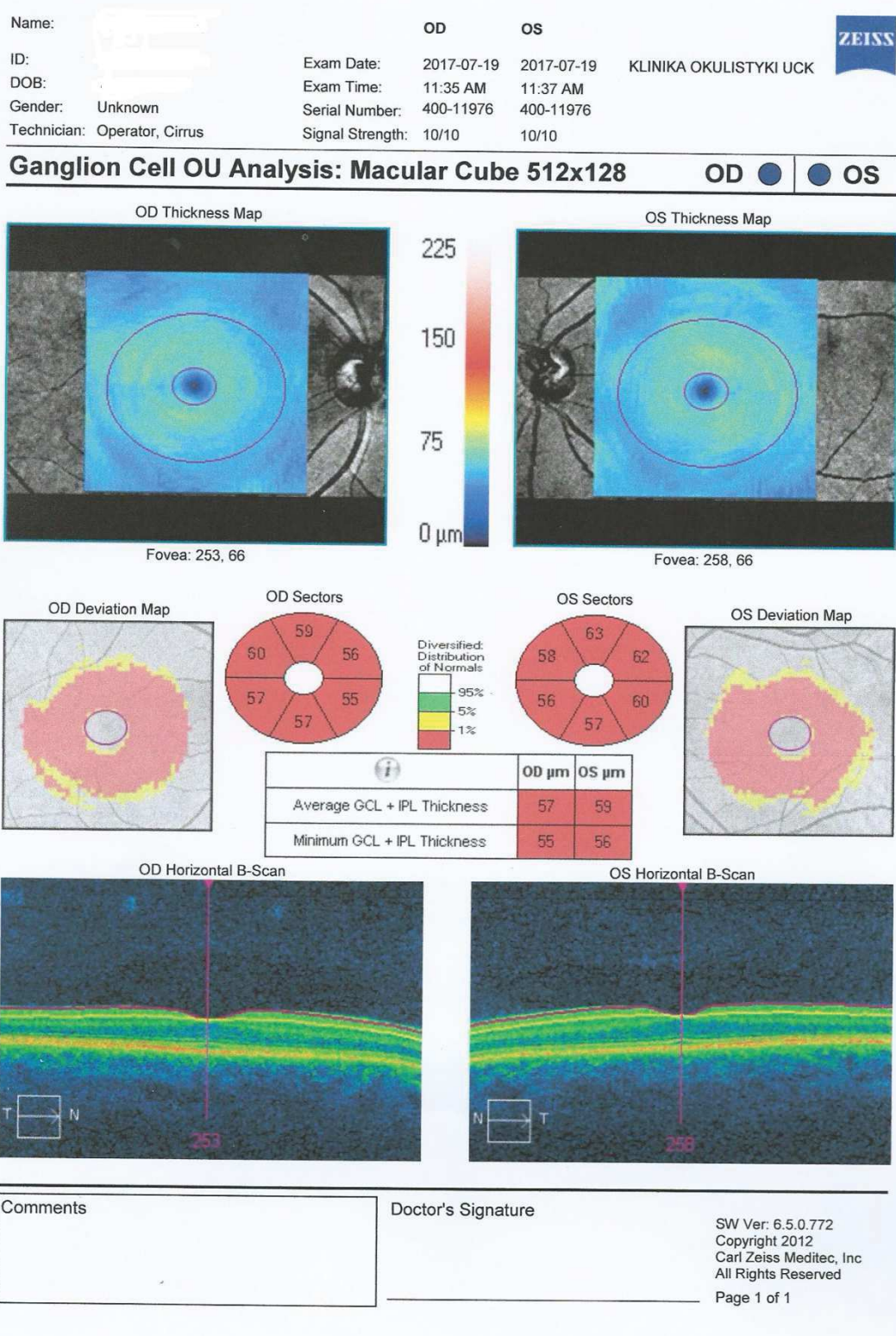
2.1 Optyczna tomografia koherentna (OCT)

Badania wykonywano aparatem Zeiss Cirrus HD-OCT-400/4000 w tym samym dniu co neuroobrazownie (MRI). Pobrano skany (*Macular cube* 512x128 - ryc. 4 i 5 oraz *Optic Disc Cube* 200x200- ryc.6) obrazujące plamkę żółtą oraz tarczę nerwu wzrokowego. Analizowano jedynie skany o wartości siły sygnału powyżej 8/10. Badanie przeprowadzono w pozycji siedzącej, przy wąskiej źrenicy. Badano oboje oczu pacjenta. Ocenie poddano:

- centralną grubość siatkówki (CRT- ang. Central Retinal Thickness), wartości podano w mikrometrach (μm),
 - grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. RNFL- Retinal Nerve Fibre Layer)- oceniano w 4 sektorach (górny, dolny, skroniowy, nosowy), wartości podano w mikrometrach (μm),
 - średnią grubość RNFL, wartości podano w mikrometrach (μm),
- grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki (ang. GCC- Ganglion Cell Complex) w 6 sektorach (górny, górno-skroniowy, górno-nosowy, dolny, dolno-skroniowy, dolno-nosowy), wartości podano w mikrometrach (μm).



Rycina 4. Przykładowy Skan *Macular cube* 512x128 badania OCT obrazujący plamkę żółtą (materiał własny autorki z przebiegu badania).

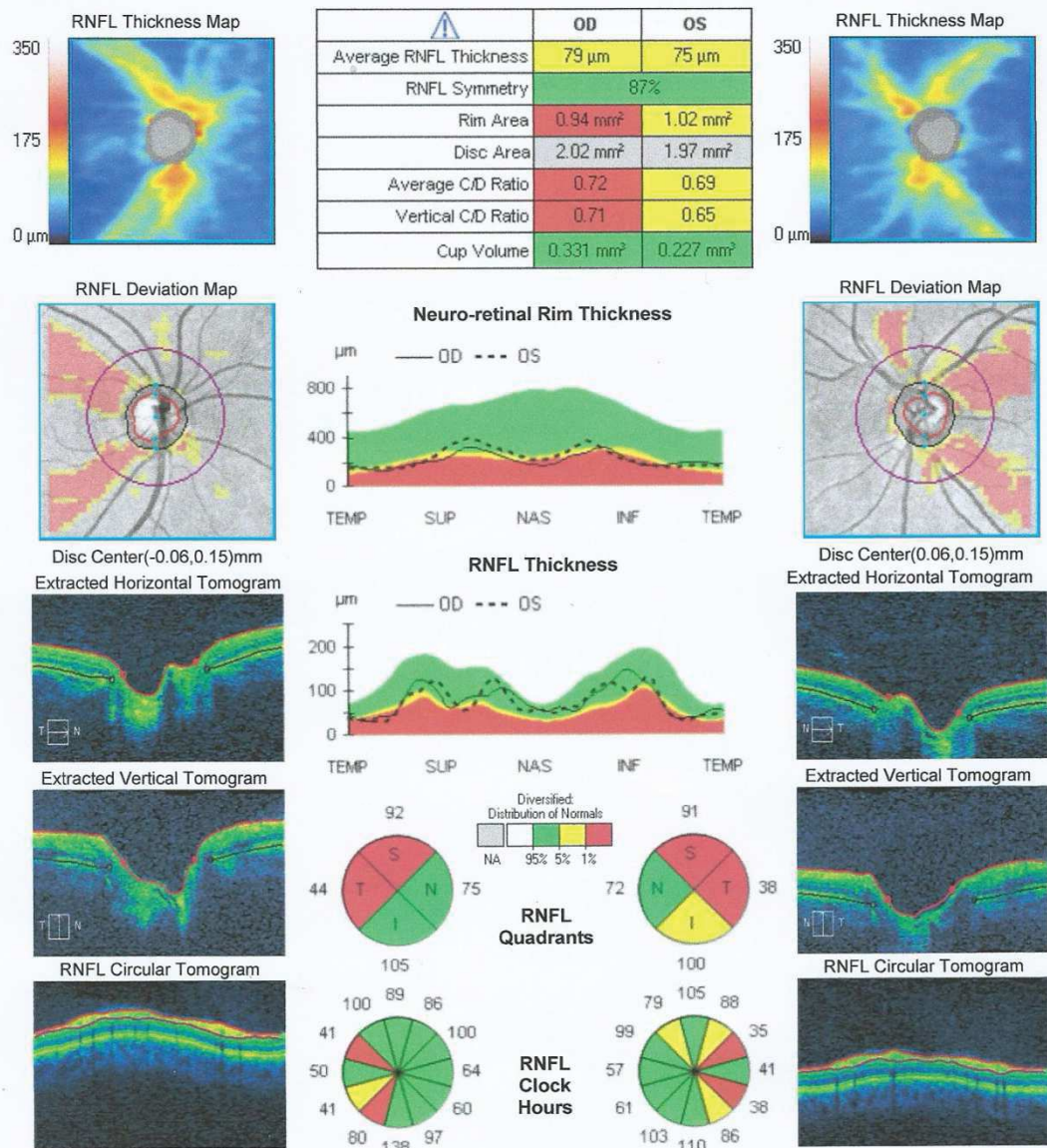


Rycina 5. Przykładowy skan *Macular cube* 512x128 badania OCT obrazujący grubość kompleksu komórek zwojowych GCC (materiał własny autorki z przebiegu badania).

Name: [Redacted] OD OS
 ID: [Redacted] Exam Date: 2017-07-19 2017-07-19 KLINIKA OKULISTYKI UCK
 DOB: [Redacted] Exam Time: 11:36 AM 11:36 AM
 Gender: Unknown Serial Number: 400-11976 400-11976
 Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 10/10 9/10



ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 OD OS



Comments

Doctor's Signature _____

SW Ver: 6.5.0.772
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Meditec, Inc
 All Rights Reserved
 Page 1 of 1

Rycina 6. Przykładowy skan *Optic Disc Cube 200x200* badania OCT obrazujący grubość włókien nerwowych tarczy nerwu wzrokowego (materiał własny autorki z przebiegu badania).

2.2 Ocena kliniczna zaawansowania stwardnienia rozsianego

Stopień zaawansowania choroby oceniany był w klinicznej skali EDSS przez lekarza neurologa (według standardowego schematu - w aneksie), w dalszych analizach pod uwagę brano zarówno sumaryczny wynik takiej oceny, jak i wyniki oceny poszczególnych „systemów funkcjonalnych” EDSS.

2.3 Badanie MRI

Badanie tomografii magnetycznego rezonansu jądrowego zostało wykonane na aparacie 1.5T (Siemens, Magnetom Aera) z użyciem 20-kanałowej cewki głowowej. Protokół badania MRI obejmował sekwencję T1-zależną 3D MPRAGE (płaszczyzna poprzeczna, TR=1800ms, TE=3.3ms, TI=1000ms, wielkość woksela - 1.4 mm x 1.4 mm x 1.1 mm, FOV - 270 mm x 270 mm, ilość warstw - 144, NSA=1) i sekwencję FLAIR 3D (płaszczyzna strzałkowa, TR=6000ms, TE=300ms, TI=1800ms, wielkość woksela - 1.1 mm x 1.1 mm x 1.1 mm, FOV - 270 mm x 270 mm, ilość warstw - 120, NSA=1).

Analiza obrazów MR objęła pomiary objętości istoty białej, istoty szarej, układu komorowego, plak oraz sumarycznej objętości półkul mózgu (z wyłączeniem układu komorowego) i sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy całego mózgu. Obrazy zostały przekonwertowane do formatu *.nii za pomocą programu MRIConvert. Następnie obrazy FLAIR zostały liniowo dopasowane do obrazów T1-zależnych z użyciem FLIRT [129], który jest częścią programy FSL [130]. Zmiany hiperintensywne charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego („plaki”) zostały manualnie oznaczone przez doświadczonego badacza (zawsze ta sama osoba) na transformowanych obrazach FLAIR w obrębie istoty białej i szarej przy użyciu programu MRICron [131]. Objętości tkanek mózgowych, znormalizowane do wielkości głowy, wyznaczono za pomocą SIENAX [132,133]. Analiza rozpoczęła się od ekstrakcji mózgu i czaszki z obrazu pojedynczego uczestnika algorytmem BET z uwzględnieniem estymacji środka mózgu oraz ustawieniem progu intensywności 0.25 [134]. Następnie obrazy mózgu zostały dopasowane do obrazów standardowych MNI52 i wyznaczony został współczynnik skalowania objętości względem wielkości głowy. W kolejnym kroku wykonano segmentację tkanek z uwzględnieniem stref pośrednich oraz wyliczono objętości istoty szarej, istoty białej, istoty szarej z obszarów peryferyjnych i płynu mózgowo-rdzeniowego wewnątrzkomorowego. Maski zawierające „plaki” zostały wykorzystane w programie SIENAX w celu usunięcia niepoprawnie zdefiniowanych wokseli „istoty szarej”. Objętość „plak” została wyznaczona w programie FSLMATHS i pomnożona przez współczynnik skalujący.

3. Analiza danych i statystyka

Wszystkie korelowane ze sobą zmienne przedstawiono w tabeli 4.

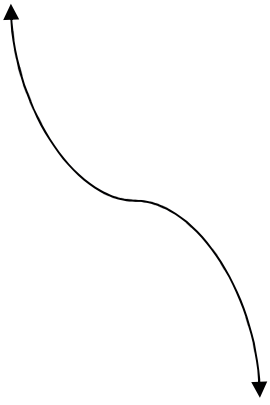
Wyniki badania OCT	Korelacja	Wyniki skal EDSS
Średnia grubość RNFL		Wynik ogólny Skali EDSS
Grubość RNFL w kwadrancie górnym (S) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „wzrokowy”
Grubość RNFL w kwadrancie nosowym (N) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „pniowy”
Grubość RNFL w kwadrancie dolnym (I) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „mózdkowy”
Grubość RNFL w kwadrancie skroniowym (T) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „piramidowy”
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie górnym (S) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „jelito i pęcherz moczowy”
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie górno-skroniowym (ST) (μm)		Wynik EDSS system funkcjonalny „czuciowy”
		Wynik EDSS system funkcjonalny „mózgowy”
		Parametry MRI
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie dolno-skroniowym (IT) (μm)		Objętość kory mózgu
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie dolnym (I) (μm)		Objętość komór mózgu
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie dolno-nosowym (IN) (μm)		Objętość istoty białej
Grubość kompleksu GCC w kwadrancie górno-nosowym (SN) (μm)		Objętość kory mózgu i jąder podstawy
CRT (centralna grubość siatkówki)		Sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego
	Objętość plak demielinizacyjnych	

Tabela 4. Tabela prezentuje korelowane ze sobą zmienne okulistyczne, neurologiczne i radiologiczne.

Analizy statystyczne oraz wykresy zostały sporządzone w oparciu o pakiet statystyczny R wersja 3.2.3. Hipotezę o normalność rozkładu zmiennej badano testem W Shapiro-Wilka. W celu oceny relacji między zmiennymi przeprowadzono analizę korelacji. Współczynnik korelacji Pearsona obliczono dla zmiennych ilościowych, które spełniły założenie o normalności rozkładu. W pozostałych przypadkach wyliczono współczynnik korelacji rang Spearmana. Dla współczynników korelacji o sile większej bądź równej 0,45 utworzono wykresy rozrzutu danych. Punkty na wykresie przedstawiającym wynik korelacji Pearsona dopasowano metodą regresji liniowej. W przypadku korelacji Spearmana dane zostały najpierw poddane procesowi rangowania, a następnie dopasowane metodą regresji lokalnej (LOESS). Hipotezy weryfikowano testami dwustronnymi. Poziom istotności ustalono dla $\alpha=0,05$.

3.1 Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (ON)

W celu wykluczenia wpływu przebytego zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego (ON) na pozyskane wyniki, wykonano dodatkowe analizy (wszystkie korelacje) w dwóch podgrupach (w podziale zachowano zasadę całkowitej rozłączności danych, także neuroobrazowych, dla każdej z podgrup):

- 1) Analiza uwzględniła wyniki OCT tylko tych oczu, w których nigdy nie stwierdzono ON. Wzięto pod uwagę wyniki OCT dla jednego wybranego metodą losową (z prawdopodobieństwem 50%) każdego pacjenta bez historii ON, zaś wykluczono z niej pacjentów, którzy przebyli ON jednego bądź obu oczu.
- 2) Analiza uwzględniła wyniki OCT tylko tych oczu, w którym w przeszłości rozpoznawano ON. W tej analizie wzięto pod uwagę wynik OCT dla jednego oka każdego pacjenta według schematu:
 - parametry z jednego oka wybranego metodą losową z prawdopodobieństwem 50% dla każdego pacjenta z historią obustronnego ON,
 - parametry oka, w którym wystąpiło ON (klinicznie jawne) dla pacjentów, którzy przebyli jednostronne ON.

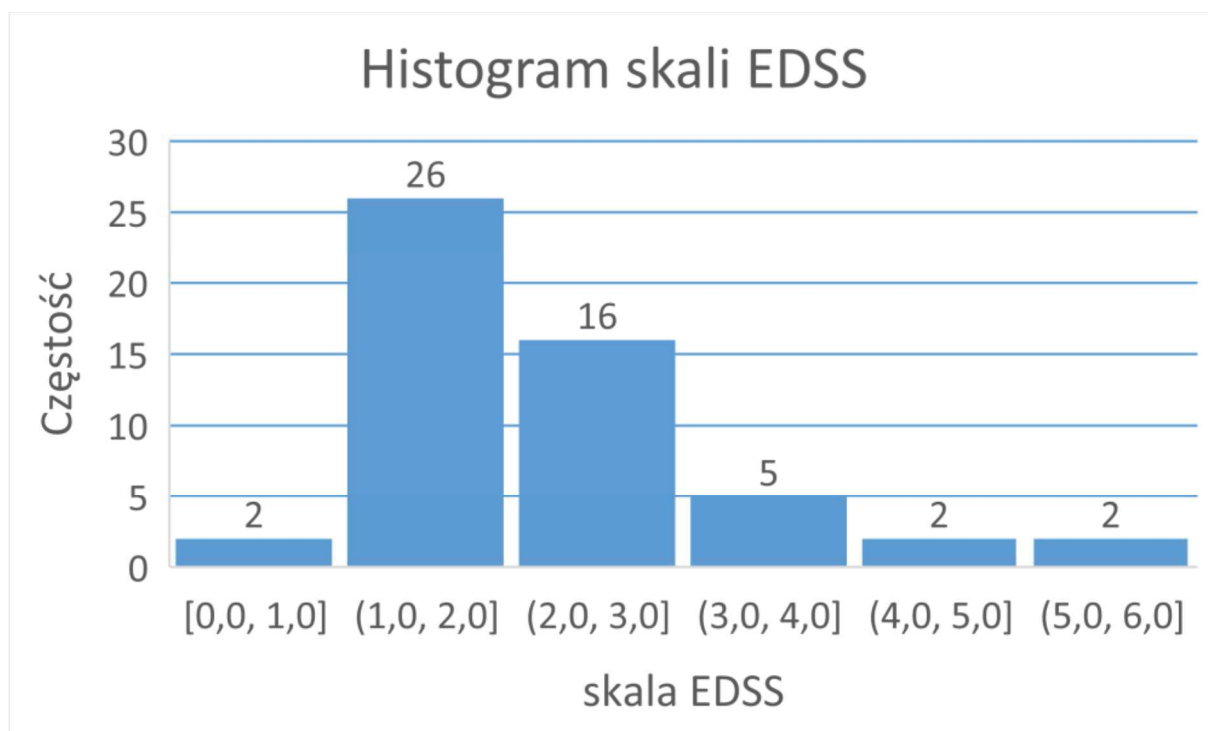
W dalszym etapie zbadano istotności różnic współczynników korelacji uzyskanych dla tak utworzonych dwóch podgrup (oczy po przebytych ON i bez takiej historii). W tym celu wykonano testy statystyczne oparte o transformację Fishera[129]; 95% przedziały ufności wyznaczono metodą Zou[130]. Współczynniki korelacji porównano wykorzystując pakiet cocor[131] zaimplementowany w pakiecie statystycznym R, wersja 3.2.3.

IV. Wyniki

1. Charakterystyka badanej populacji

Do badania zakwalifikowano 53 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (106 oczu). W grupie tej znalazło się 36 kobiet oraz 17 mężczyzn w wieku od 23 do 57 lat. Średnia wieku w grupie wynosiła $37,83 \pm 8,39$ roku. 25 (47,2 %) pacjentów przebyło w przeszłości pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. U 4 (7,5%) pacjentów epizod ten dotyczył oka prawego, a u 12 (22,6%) oka lewego. 4 pacjentów (7,5%) przebyło ON w obojgu oczach oraz u 3 pacjentów (5,7%) ON stwierdzone było dwukrotnie w oku lewym.

Średni sumaryczny wynik EDSS w badanej populacji wyniósł $2,39 \pm 1,09$ (Rycina 7).

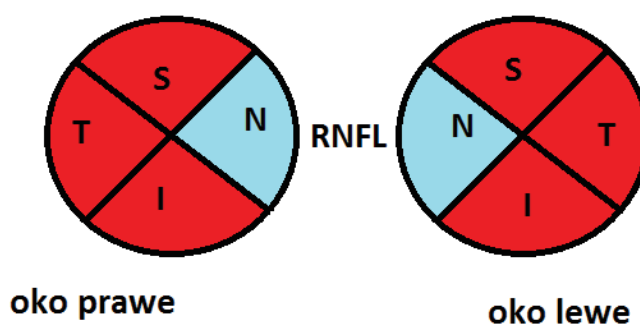


Rycina 7. Rozkład wyników skali EDSS u badanych pacjentów.

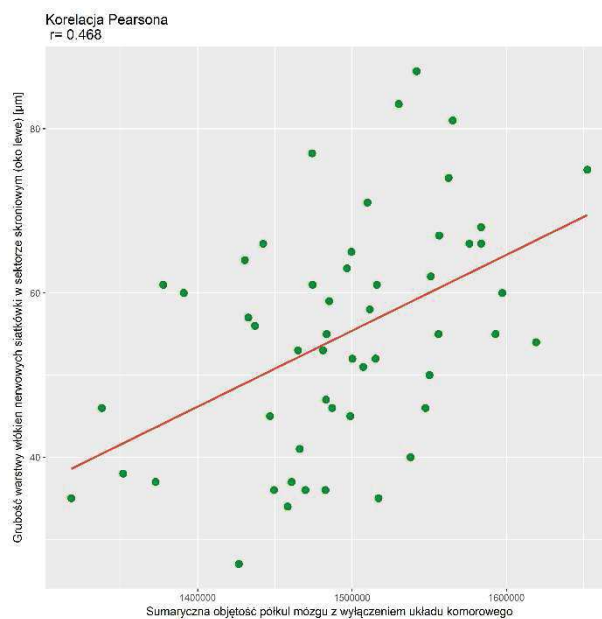
2. Analiza związków pomiędzy EDSS, objętością struktur anatomohistologicznych mózgu i parametrami OCT dla całej badanej populacji (oczy zarówno z jak i bez przebytego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego)

2.1 RFNL i objętości mózgu i jego głównych składowych anatomohistologicznych

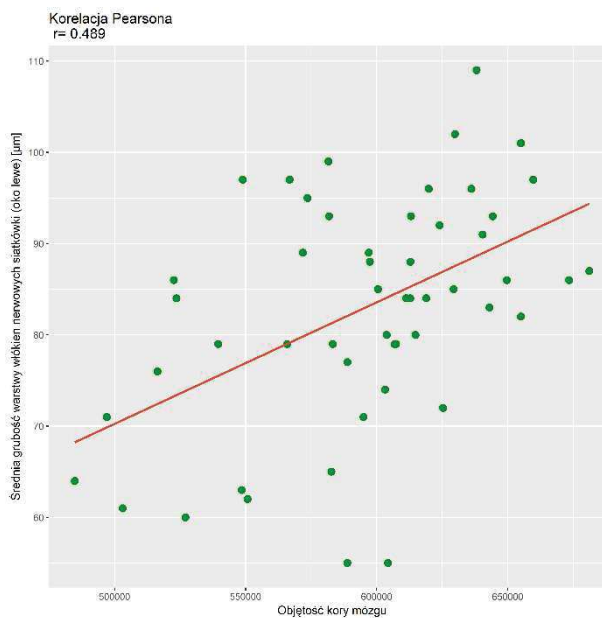
W badanej grupie pacjentów objętość kory mózgu, sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy oraz sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego, korelują z grubością warstwy nerwowej siatkówki dla każdego z badanych oczu osobno (RFNL uśredniona z całej powierzchni siatkówki). W tej grupie wszystkie objętości (objętość kory mózgu, sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy oraz sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego) korelują także z RFNL wyznaczoną dla poszczególnych części (kwadrantów) siatkówki dla każdego oka osobno (wyjątek stanowiły pola N- nosowe obu oczu)(Rycina 8). Wszystkie korelacje zestawiono w tabelach (5-7). Korelacje najsilniejsze przedstawiono graficznie (Rycina 9-13).



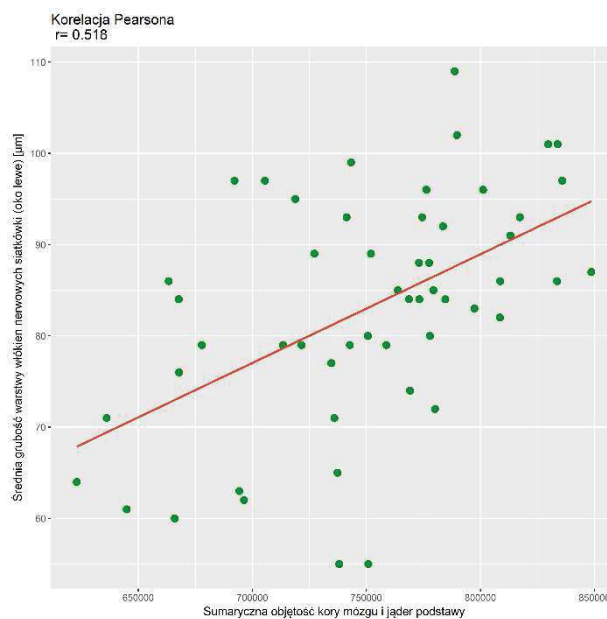
Rycina 8. Diagramy ukazują odpowiednie kwadranty tarczy n. II (RNFL: S-górny, T-skroniowy, I-dolny, N- nosowy) - na czerwono zaznaczono te, w których zmniejszenie grubości RFNL było istotnie związane z większą atrofią określonych struktur anatomohistologicznych mózgu (patrz tekst).



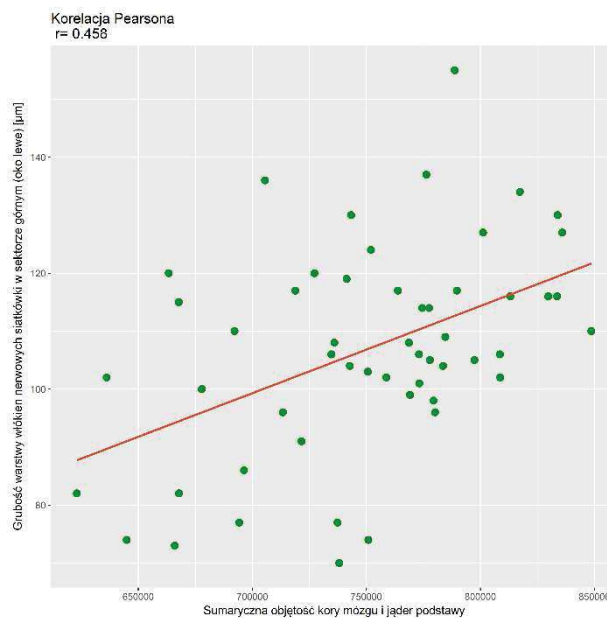
Rycina 9. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor skroniowy dla oka lewego) z sumaryczną objętością półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego (μl).



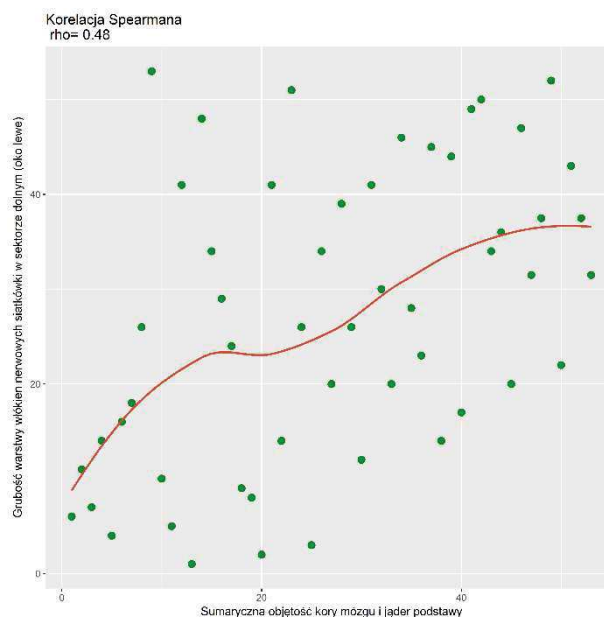
Rycina 10. Korelacja grubości RNFL (μm)(wartość średnia dla oka lewego) z objętością kory mózgu(μl).



Rycina 11. Korelacja grubości RNFL (μm)(wartość średnia dla oka lewego) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy(μl).

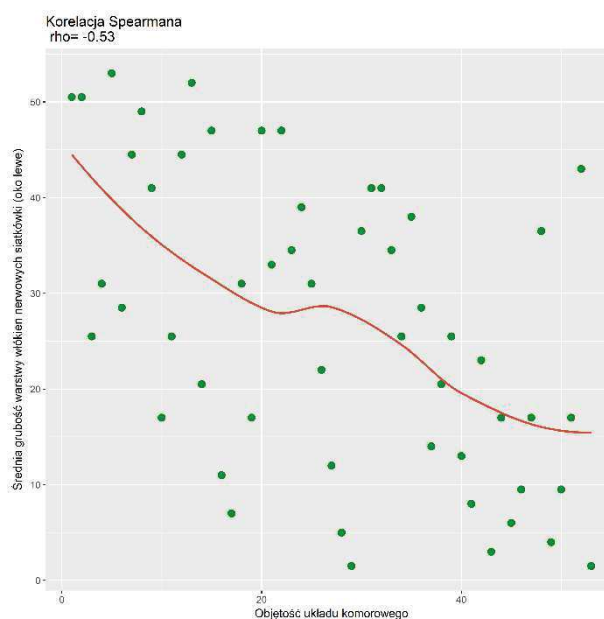


Rycina 12. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor górny, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (μl).

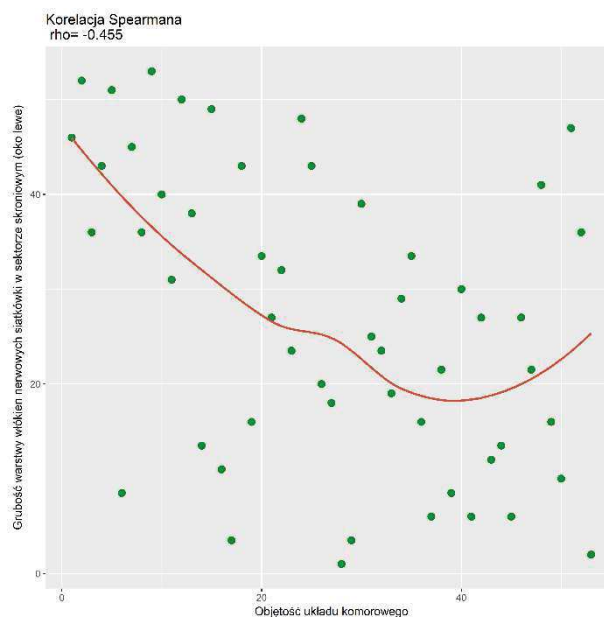


Rycina 13. Korelacja grubości RNF (sektor dolny, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.

Objętość układu komorowego mózgu wykazuje odwrotną korelację zarówno z uśrednioną grubością RFNL, jak i z RFNL wyznaczoną dla poszczególnych części (fragmentów) siatkówki dla każdego oka osobno (wyjątek stanowiło pole N oka prawego). Wszystkie korelacje zestawiono w tabelach (6-7). Korelacje najsilniejsze przedstawiono graficznie (Rycina 14-15).



Rycina 14. Korelacja grubości RNF (wartość średnia, oko lewe) z objętością układu komorowego. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 15. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor skroniowy, oko lewe) z objętością układu komorowego. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.

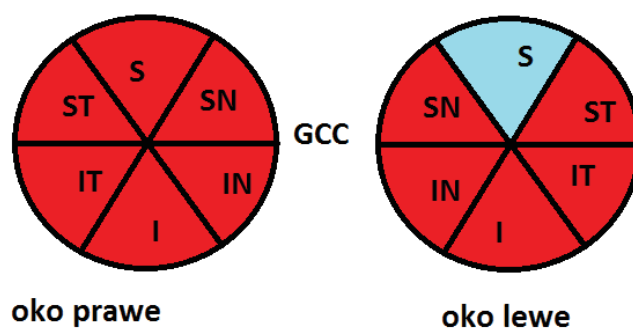
Sumaryczna objętość zmian istoty białej („plak”) nie koreluje lub słabo koreluje ze średnią grubością RNFL dla każdego z badanych oczu osobno, jak i z RNFL wyznaczoną dla poszczególnych części (fragmentów) siatkówki dla każdego oka osobno (Tabela 6-7).

Objętość istoty białej nie koreluje z grubością RNFL (Tabela 5-6).

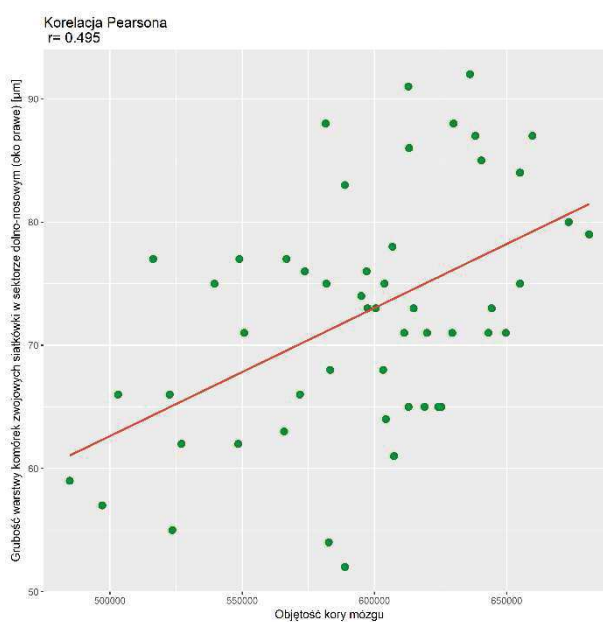
2.2 GCC i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu

U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego objętość kory mózgu, sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy oraz sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego korelują z grubością GCC wyznaczoną dla poszczególnych części (fragmentów) dla każdego oka osobno (wyjątek stanowiło pole S-górne oka lewego)(Rycina 16). Wszystkie korelacje zestawiono w tabelach(5-6).

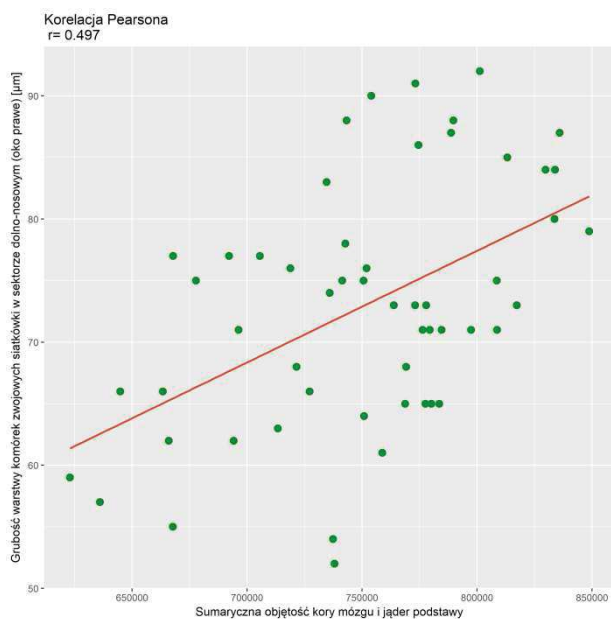
Korelacje najsilniejsze przedstawiono graficznie (Rycina 17-24).



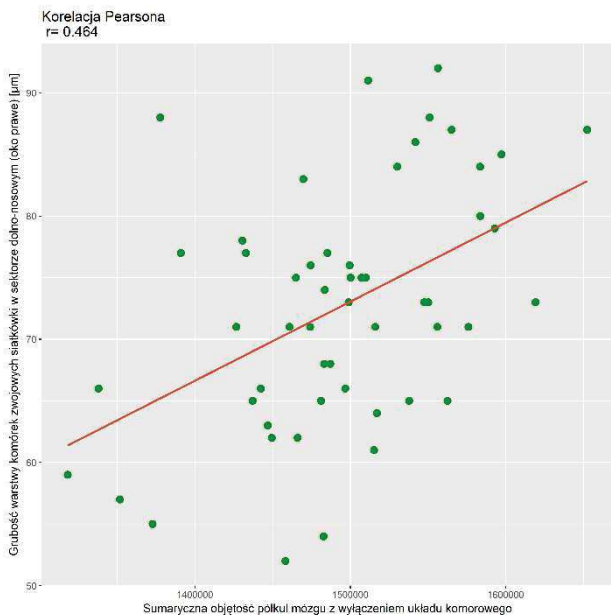
Rycina. 16 Diagramy ukazują odpowiednie sektory plamki żółtej w badaniu grubości GCC; kolorem czerwonym zaznaczono sektory istotnie korelujące z odpowiednimi objętościami struktur mózgowia – szczegóły w tekście powyżej (kwadranty: S-górny, ST- górno-skroniowy, IT- dolno-skroniowy, I-dolny, SN- górno-nosowy, IN- dolno-nosowy), na czerwono zaznaczono te sektory, w których grubość GCC korelowała z objętościami określonych struktur anatomohistologicznych mózgu (patrz tekst).



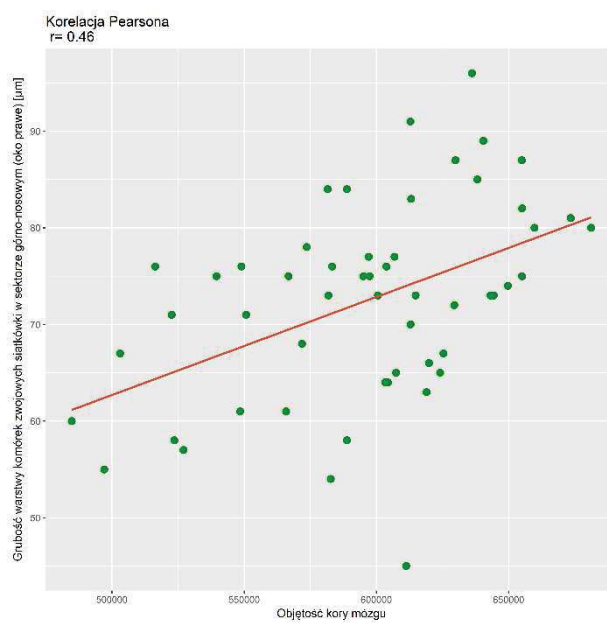
Rycina 17. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko prawe) z objętością kory mózgu.



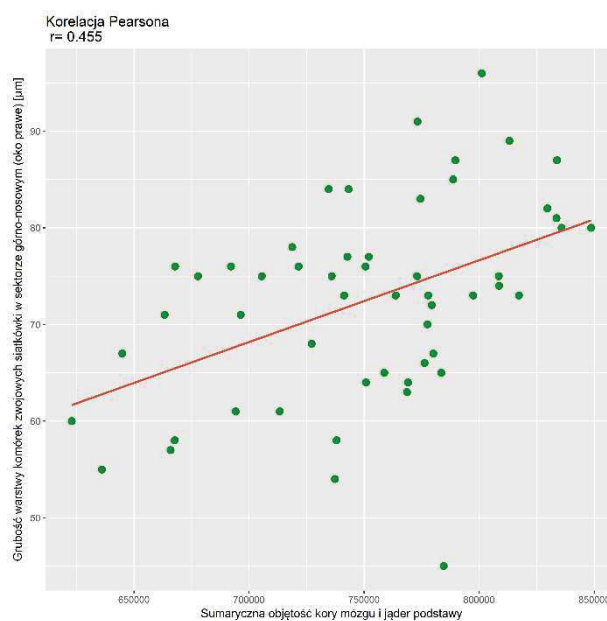
Rycina 18. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko prawe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy.



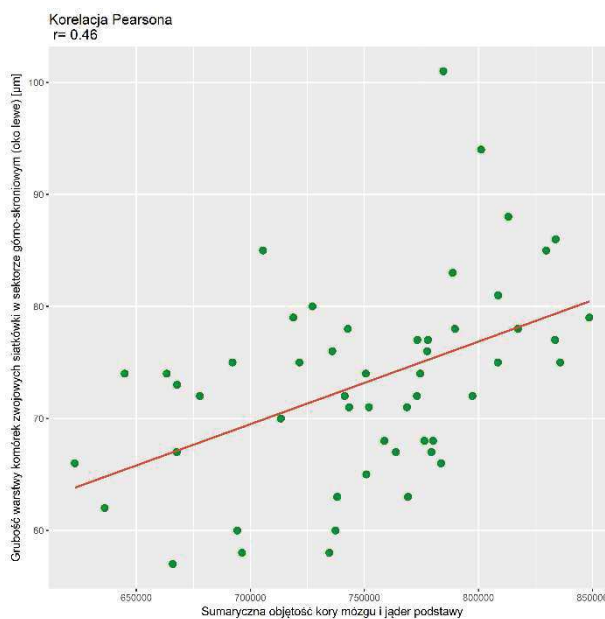
Rycina 19. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko prawe) z sumaryczną objętością półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego.



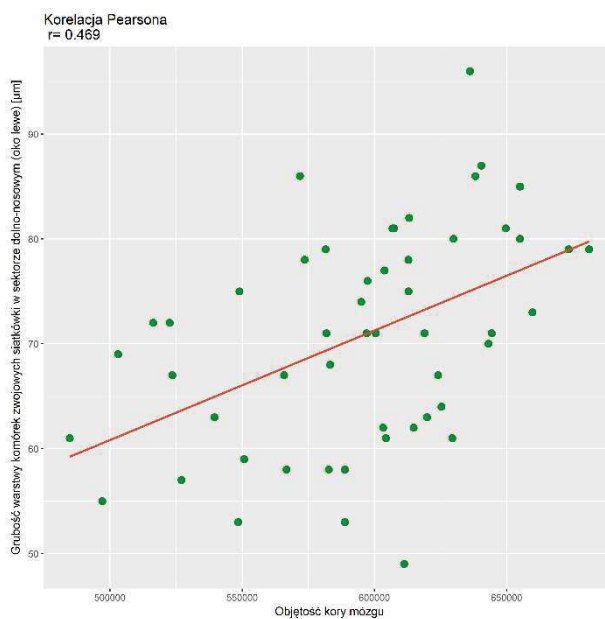
Rycina 20. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-nosowy, oko prawe) z objętością kory mózgu.



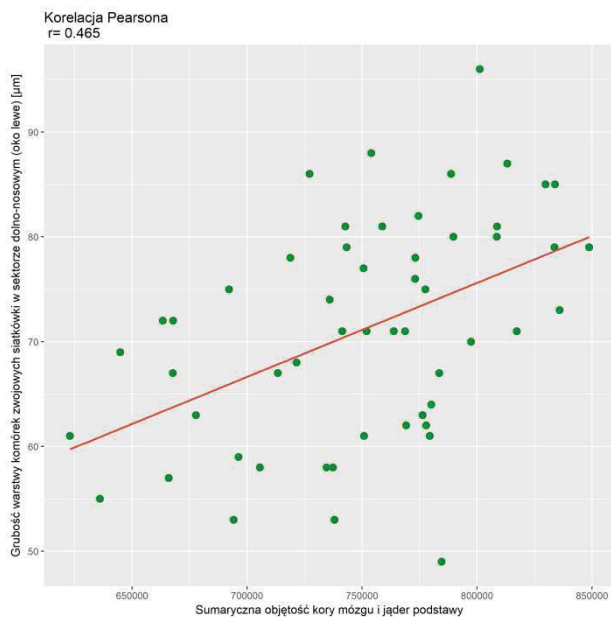
Rycina 21. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-nosowy, oko prawe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy.



Rycina 22. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-skroniowy, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy.

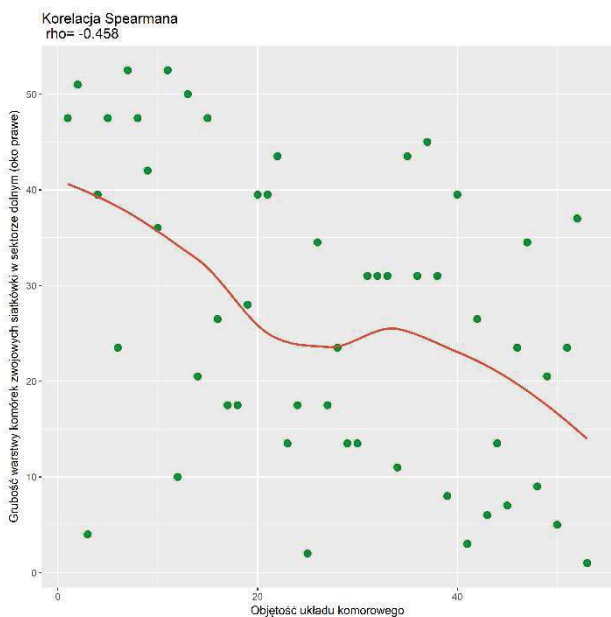


Rycina 23. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko lewe) z objętością kory mózgu.

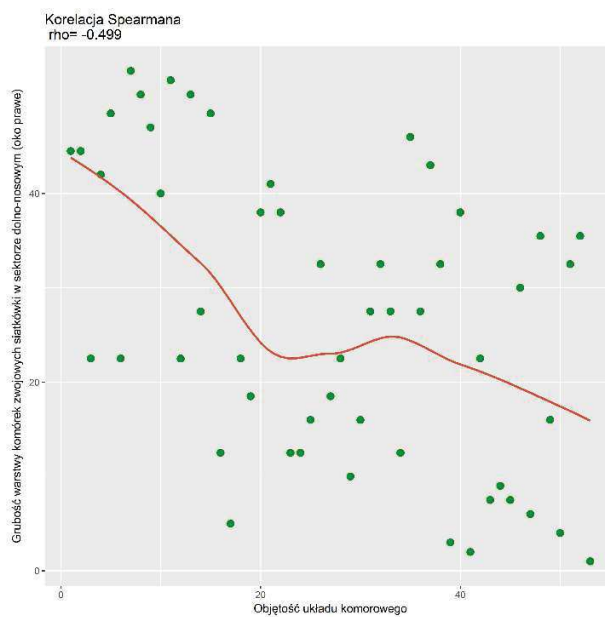


Rycina 24. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy.

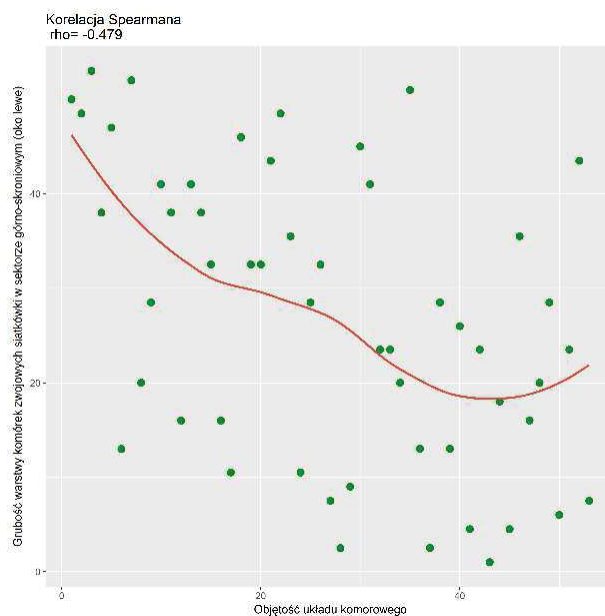
Objętość układu komorowego mózgu wykazuje odwrotną korelację z grubością GCC dla każdego oka osobno (Tabela 6-7)(Ryc. 25-27)



Rycina 25. Korelacja grubości GCC (sektor dolny, oko prawe) z objętością układu komorowego. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 26. Korelacja grubości GCC (sektor dolno-nosowy, oko prawe) z objętością układu komorowego. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 27. Korelacja GCC (sektor górno-skroniowy, oko lewe) z objętością układu komorowego. Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.

Sumaryczna objętość zmian istoty białej („plak”) nie koreluje lub słabo koreluje z grubościami GCC dla każdego oka osobno (Tabela 6,7).

Objętość istoty białej nie koreluje z grubością RFNL (Tabela 6).

2.3 CRT i objętości podstawowych struktur anatomohistologicznych mózgu

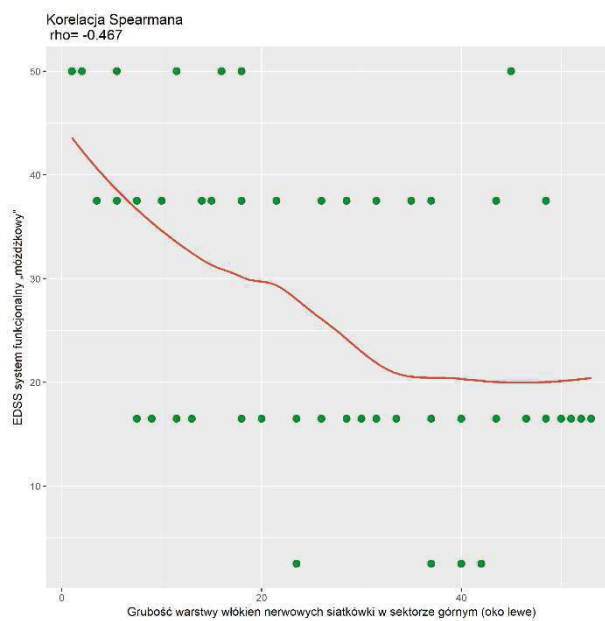
W badanej grupie objętość kory mózgu, sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy, sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem komór mózgu, objętość układu komorowego, sumaryczna objętość zmian istoty białej, objętość istoty białej nie korelowały z CRT wyznaczonymi dla każdego oka osobno (Tabela 5).

2.4 OCT i EDSS

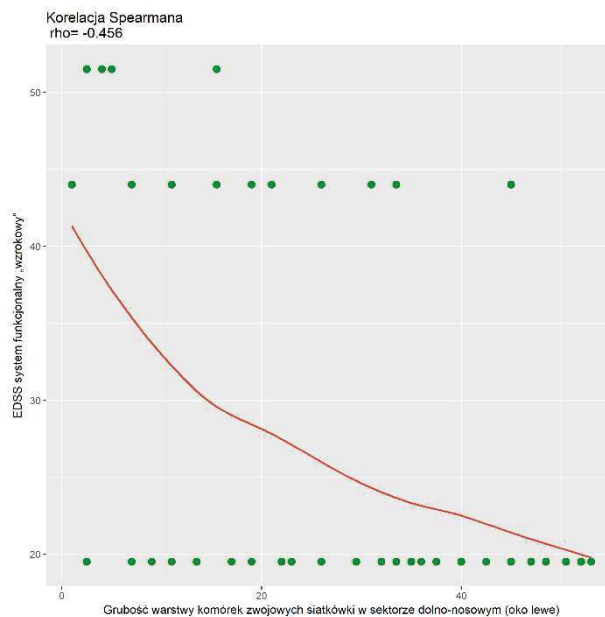
W grupie pacjentów włączonych do badania EDSS nie korelowało lub słabo korelowało z każdym z trzech ocenianych parametrów OCT (RFNL, GCC, CRT)(Tabela 8).

W analizie związków pomiędzy poszczególnymi układami funkcjonalnymi EDSS i grubością RFNL, najwięcej korelacji (RFNL wybranych części siatkówki) wykazano dla układów (w rozumieniu EDSS) „mózdkowego” oraz „jelitowo-pęcherzowego”, chociaż nie były one silne (Tabela 8),(Rycina 28).

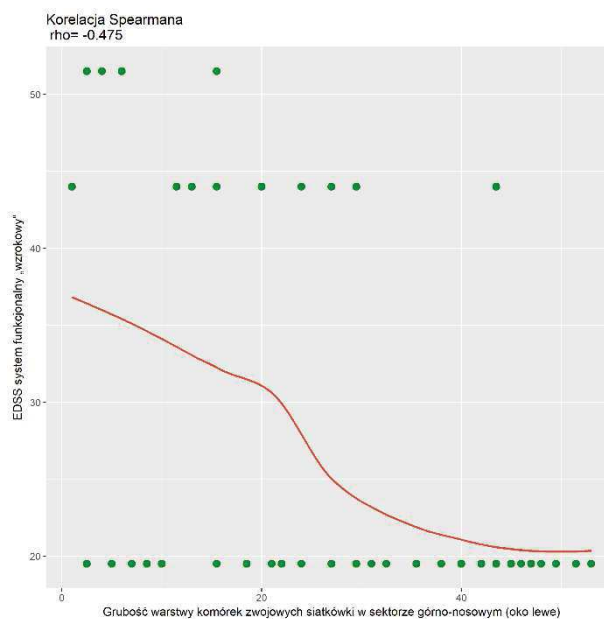
W analizie związków pomiędzy poszczególnymi układami funkcjonalnymi EDSS i grubością GCC, dla „wzrokowego” i „mózdkowego” wykazano istotne korelacje z grubością prawie każdej części zwoju, nadto zwracają także uwagę istotne korelacje grubości GCC z EDSS układów „jelito i pęcherz moczowy”, „czuciowego” i „psychologicznego”, ale dla tych ostatnich z różnicą pomiędzy badanymi oczami (prawe-lewe) (Tabela 8), (Rycina 29-31).



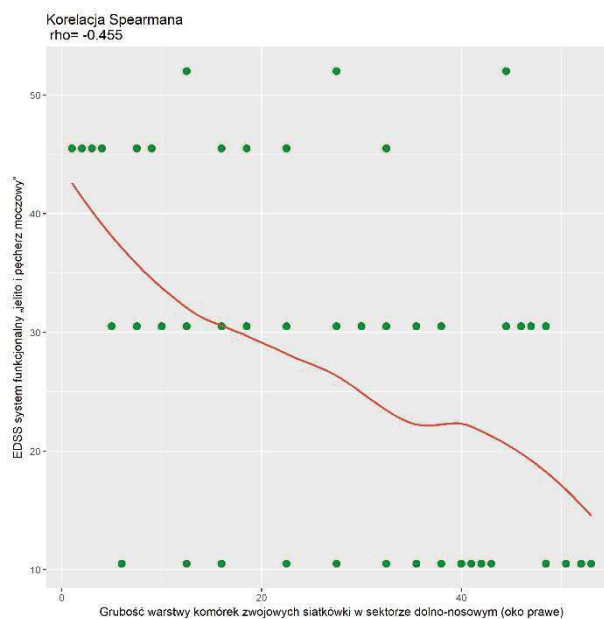
Rycina 28. Korelacja EDSS - układ funkcjonalny „mózdkowy” z grubością RNFL (sektor górny, oko lewe). Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 29. Korelacja EDSS - układ funkcjonalny „wzrokowy” z grubością GCC (sektor dolno-nosowy, oko lewe). Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 30. Korelacja EDSS - układ funkcjonalny „wzrokowy” z grubością (sektor górno-nosowy, oko lewe). Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.



Rycina 31. Korelacja EDSS - układ funkcjonalny „jelito i pęcherz moczowy” z grubością GCC (sektor dolno-nosowy, oko prawe). Punkty na wykresie przedstawiają dane zrangowane.

CRT nie korelowała, poza jedną wartością graniczną, z sumarycznym EDSS ani z EDSS dla żadnego z „układów funkcjonalnych” tej skali.

Parametry OCT nie korelowały lub słabo korelowały z aktywnością rzutową choroby (liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, liczba rzutów w ogóle)(Tabela 9)

3. Porównanie istotności statystycznej badanych korelacji w zależności od historii ON.

Liczebność podgrupy pacjentów / oczu po przebyłym pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego wyniosła 25, zaś oczu wolnych od takiej patologii było 26. Wzór korelacji pomiędzy badanymi parametrami OCT a wskaźnikami atrofii mózgowych i EDSS dla każdej z tych podgrup jest podobny do populacji całej grupy badanej, przy czym w podgrupie pacjentów / oczu bez przebytego ON, kilka spośród tych korelacji było znamienne silniejszych niż w podgrupie / oczach, w których ON w przeszłości (tabela 10-11) .

4. Tabele wyników

Zmienna	Korelacja Pearsona			
	Objętość kory mózgu	Sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy	Objętość istoty białej	Sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego
CRT OP	-0,115	-0,114	0,113	-0,023
średnie RNFL OP	0,377	0,396	0,162	0,398
RNFL S OP	0,317	0,324	0,209	0,367
RNFL N OP	0,207	0,245	0,136	0,266
RNFL I OP	0,402	0,426	0,116	0,396
RNFL T OP	0,352	0,346	0,102	0,325
GCC S OP	0,397	0,401	0,077	0,355
GCC ST OP	0,362	0,372	0,048	0,316
GCC IT OP	0,400	0,411	0,055	0,351
GCC I OP	0,439	0,446	0,076	0,389
GCC IN OP	0,495	0,510	0,122	0,464
GCC SN OP	0,460	0,455	0,154	0,439
CRT OL	-0,120	-0,108	0,085	-0,037
średnie RNFL OL	0,489	0,518	0,068	0,441
RNFL S OL	0,440	0,458	0,085	0,403
RNFL N OL	0,141	0,191	-0,181	0,050
RNFL T OL	0,433	0,446	0,221	0,468
GCC S OL	0,233	0,251	0,060	0,229
GCC ST OL	0,433	0,460	0,109	0,418
GCC I OL	0,441	0,445	0,140	0,423
GCC IN OL	0,469	0,475	0,063	0,405
GCC SN OL	0,420	0,416	0,132	0,396

Tabela 5. Wyniki korelacji Pearsona dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (OP- oko prawe, OL- oko lewe, RNFL- warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCC- kompleks komórek zwojowych siatkówki, CRT- grubość środkowa siatkówki, S- kwadrant górny, N- kwadrant nosowy, T- kwadrant skroniowy, I- kwadrant dolny, ST- kwadrant górno-skroniowy, IT- kwadrant dolno-skroniowy, SN- kwadrant górno-nosowy, IN- kwadrant dolno-nosowy)

Zmienna	Korelacja Spearmana	
	RNFL I-OL	GCC IT-OL
Objętość kory mózgu	0,449	0,451
Objętość komór mózgu	-0,431	-0,409
Sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy	0,480	0,446
Objętość istoty białej	0,133	0,177
Sumaryczna objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego	0,413	0,447
Objętość „plak”	-0,350	-0,174

Tabela 6. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (OP- oko prawe, OL- oko lewe, RNFL- warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCC- kompleks komórek zwojowych siatkówki, S-kwadrant górny, N- kwadrant nosowy, T- kwadrant skroniowy, I-kwadrant dolny, ST- kwadrant górno-skroniowy, IT- kwadrant dolno-skroniowy, SN- kwadrant górno-nosowy, IN- kwadrant dolno-nosowy).

Zmienna	Korelacja Spearmana	
	Objętość komórek mózgu	Objętość „plak”
średnie RNFL- OP	-0,382	-0,191
RNFL S-OP	-0,315	-0,127
RNFL N-OP	-0,177	-0,135
RNFL I-OP	-0,336	-0,256
RNFL T-OP	-0,383	-0,257
GCC S-OP	-0,400	-0,153
GCC ST-OP	-0,354	-0,241
GCC IT-OP	-0,399	-0,327
GCC I-OP	-0,458	-0,272
GCC IN-OP	-0,499	-0,248
GC C SN-OP	-0,418	-0,212
średnie RNFL-OP	-0,530	-0,325
RNFL S-OL	-0,391	-0,309
RNFL N-OL	-0,317	-0,155
RNFL I-OL	-0,431	-0,350
RNFL T-OL	-0,455	-0,215
GCC S-OL	-0,397	-0,152
GCC ST-OL	-0,479	-0,256
GCC IT-OL	-0,409	-0,174
GCC I-OL	-0,416	-0,139
GCC IN-OL	-0,356	-0,224
GCC SN-OL	-0,362	-0,107

Tabela 7. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (OP- oko prawe, OL-oko lewe, RNFL- warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCC- kompleks komórek zwojowych siatkówki, S- kwadrant górny, N- kwadrant nosowy, T- kwadrant skroniowy, I-kwadrant dolny, ST- kwadrant górno-skroniowy, IT- kwadrant dolno-skroniowy, SN- kwadrant górno-nosowy, IN- kwadrant dolno-nosowy)

Zmienna	Skala EDSS- system funkcjonalny:							
	EDSS	„wzrokowy”	„pniowy”	„piramidowy”	„mózdkowy”	„czuciowy”	„jelito i pęcherz moczowy”	„mózgowy”
CRT- OP	-0,210	0,142	-0,065	-0,301	0,022	0,068	0,136	0,116
średnie RNFL- OP	-0,164	-0,257	0,160	-0,089	-0,336	-0,227	-0,322	-0,263
RNFL S- OP	-0,236	-0,292	0,098	-0,143	-0,362	-0,270	-0,348	-0,207
RNFL N- OP	-0,048	0,049	0,167	0,007	-0,206	-0,128	-0,106	-0,078
RNFL I- OP	-0,185	-0,266	0,099	-0,100	-0,358	-0,188	-0,350	-0,226
RNFL T- OP	-0,167	-0,338	0,085	-0,138	-0,244	-0,267	-0,386	-0,288
GCC S- OP	-0,204	-0,418	0,063	-0,130	-0,360	-0,326	-0,372	-0,298
GCC ST- OP	-0,265	-0,412	0,040	-0,175	-0,385	-0,313	-0,367	-0,283
GCC IT- OP	-0,342	-0,358	0,071	-0,234	-0,427	-0,199	-0,380	-0,334
GCC I- OP	-0,316	-0,407	0,121	-0,201	-0,448	-0,279	-0,438	-0,369
GCC IN- OP	-0,244	-0,356	0,190	-0,154	-0,440	-0,331	-0,455	-0,356
GC C SN- OP	-0,207	-0,409	0,181	-0,136	-0,376	-0,347	-0,444	-0,278
CRT OL- OL	-0,191	0,182	-0,024	-0,257	0,046	0,067	0,182	0,164
średnie RNFL- OL	-0,265	-0,189	-0,022	-0,208	-0,396	-0,178	-0,169	-0,185
RNFL S- OL	-0,315	-0,251	-0,070	-0,213	-0,467	-0,269	-0,273	-0,200
RNFL N- OL	-0,103	-0,008	0,081	-0,081	-0,227	-0,034	-0,021	-0,134
RNFL I- OL	-0,240	-0,079	0,057	-0,205	-0,366	-0,148	-0,177	-0,049
RNFL T- OL	-0,134	-0,170	-0,073	-0,116	-0,203	-0,070	-0,066	-0,116
GCC S-OL	-0,110	-0,211	-0,092	-0,045	-0,210	-0,079	-0,088	0,034
GCC ST- OL	-0,257	-0,279	-0,019	-0,222	-0,372	-0,143	-0,152	-0,036
GCC IT- OL	-0,364	-0,359	-0,031	-0,309	-0,384	-0,182	-0,273	-0,188
GCC I- OL	-0,266	-0,407	-0,104	-0,215	-0,317	-0,217	-0,268	-0,217
GCC IN- OL	-0,240	-0,456	-0,174	-0,216	-0,284	-0,288	-0,350	-0,167
GC C SN- OL	-0,269	-0,475	-0,094	-0,235	-0,300	-0,327	-0,316	-0,088

Tabela 8. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i wartości EDSS poszczególnych „układów funkcjonalnych” dla całej grupy badanej (OP- oko prawe, OL- oko lewe, RNFL- warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCC- kompleks komórek zwojowych siatkówki, CRT- grubość środkowa siatkówki, S-kwadrant górny, N- kwadrant nosowy, T- kwadrant skroniowy, I-kwadrant dolny, ST- kwadrant górno-skroniowy, IT- kwadrant dolno-skroniowy, SN- kwadrant górno-nosowy, IN- kwadrant dolno-nosowy)

Zmienna	Korelacja Spearmana	
	ilość rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	ilość rzutów ogólnie
CRT OP	-0,080	0,298
średnie RNFL- OP	-0,088	-0,216
RNFL S- OP	-0,031	-0,241
RNFL N- OP	-0,257	-0,306
RNFL I- OP	-0,092	-0,208
RNFL T- OP	-0,046	-0,175
GCC S- OP	0,004	-0,280
GCC ST- OP	0,003	-0,273
GCC IT- OP	0,030	-0,286
GCC I- OP	0,070	-0,273
GCC IN- OP	-0,075	-0,276
GC C SN- OP	-0,080	-0,333
CRT OL	-0,064	0,330
średnie RNFL- OL	-0,074	-0,106
RNFL S- OL	-0,221	-0,203
RNFL N- OL	0,049	-0,000
RNFL I-OL	-0,059	-0,091
RNFL T- OL	-0,072	-0,091
GCC S- OL	-0,058	-0,050
GCC ST- OL	-0,112	-0,188
GCC IT- OL	-0,077	-0,259
GCC I- OL	-0,016	-0,295
GCC IN- OL	-0,104	-0,304
GC C SN- OL	-0,005	-0,260

Tabela 9. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i liczby rzutów choroby dla całej grupy badanej (OP- oko prawe, OL-oko lewe, RNFL- warstwa włókien nerwowych siatkówki, GCC- kompleks komórek zwojowych siatkówki, CRT- grubość środkowa siatkówki, S- kwadrant górny, N- kwadrant nosowy, T- kwadrant skroniowy, I-kwadrant dolny, ST- kwadrant górno-skroniowy, IT- kwadrant dolno-skroniowy, SN- kwadrant górno-nosowy, IN- kwadrant dolno-nosowy)

System funkcjonalny EDSS	EDSS- sumaryczny	„pień mózgu”	„piramidowy”	„mózdkowy”	„czuciowy”	„jelito i pęcherz moczowy”	„mózgowy”
CRT	-0,317/-0,122 (-0,732;0,365)	-0,298/0,069 (-0,882;0,222)	-0,438/-0,182 (-0,772;0,278)	-0,044/0,078 (-0,677;0,464)	0,061/0,073 (-0,579;0,562)	-0,024/0,34 (-0,868;0,221)	0,123/0,337 (-0,731;0,354)
średnie RNFL	-0,334/-0,168 (-0,678;0,368)	-0,08/0,047 (-0,664;0,438)	-0,247/-0,112 (-0,661;0,414)	-0,453/-0,202 (-0,739;0,262)	-0,272/-0,159 (-0,637;0,427)	-0,398/-0,067 (-0,824;0,212)	-0,37/0,013 (-0,873;0,174)
RNFL S	-0,246/-0,266 (-0,508;0,542)	-0,227/0,106 (-0,838;0,24)	-0,122/-0,195 (-0,478;0,606)	-0,388/-0,366 (-0,513;0,468)	-0,232/-0,278 (-0,484;0,566)	-0,406/-0,124 (-0,777;0,252)	-0,31/-0,001 (-0,813;0,251)
RNFL N	0,001/0,001 (-0,553;0,554)	0,168/0,017 (-0,412;0,683)	-0,09/0,055 (-0,681;0,421)	-0,114/-0,14 (-0,524;0,568)	-0,093/-0,216 (-0,431;0,651)	0,023/-0,228 (-0,316;0,767)	-0,171/0,092 (-0,779;0,31)
RNFL I	-0,431/-0,119 (-0,802;0,219)	-0,033/0,155 (-0,716;0,379)	-0,346/-0,033 (-0,813;0,241)	-0,497/-0,243 (-0,733;0,242)	-0,231/-0,199 (-0,564;0,503)	-0,407/-0,133 (-0,77;0,258)	-0,085/0,056 (-0,677;0,425)
RNFL T	-0,42/-0,077 (-0,832;0,196)	-0,083/0,008 (-0,634;0,47)	-0,208/-0,07 (-0,668;0,418)	-0,499/0,083 (-1,033;-0,038)	-0,39/0,004 (-0,881;0,159)	-0,643/0,089 (-1,152;-0,226)	-0,374/0,049 (-0,907;0,137)
GCC S	-0,485/-0,132 (-0,832;0,166)	0,083/-0,1 (-0,386;0,713)	-0,314/-0,102 (-0,724;0,336)	-0,615/-0,043 (-1,018;-0,072)	-0,352/-0,061 (-0,793;0,258)	-0,526/-0,087 (-0,906;0,079)	-0,4/0,102 (-0,972;0,058)
GCC ST	-0,636/-0,129 (-0,956;-0,026)	-0,003/0,027 (-0,58;0,526)	-0,398/-0,095 (-0,798;0,237)	-0,745/-0,053 (-1,115;-0,235)	-0,296/0,032 (-0,831;0,236)	-0,661/0,064 (-1,146;-0,226)	-0,507/0,275 (-1,19;-0,237)
GCC IT	-0,742/-0,192 (-0,983;-0,12)	0,017/-0,13 (-0,418;0,68)	-0,492/-0,158 (-0,814;0,178)	-0,774/-0,114 (-1,086;-0,226)	-0,226/0,005 (-0,75;0,334)	-0,635/-0,007 (-1,065;-0,128)	-0,509/0,096 (-1,052;-0,063)
GCC I	-0,558/-0,196 (-0,829;0,128)	0,013/-0,167 (-0,387;0,707)	-0,344/-0,16 (-0,693;0,352)	-0,613/-0,106 (-0,959;-0,016)	-0,276/-0,089 (-0,706;0,364)	-0,571/-0,138 (-0,896;0,064)	-0,483/-0,012 (-0,94;0,066)
GCC IN	-0,449/0,064 (-0,979;0,037)	0,058/-0,165 (-0,347;0,746)	-0,281/0,026 (-0,813;0,258)	-0,547/0,082 (-1,07;-0,097)	-0,316/0,008 (-0,826;0,237)	-0,539/-0,152 (-0,857;0,116)	-0,494/0,048 (-1;-0,001)
GCC SN	-0,477/-0,052 (-0,9;0,108)	0,065/-0,025 (-0,472;0,633)	-0,326/-0,049 (-0,783;0,276)	-0,586/0,037 (-1,064;-0,105)	-0,396/-0,145 (-0,749;0,281)	-0,529/-0,214 (-0,787;0,179)	-0,474/0,159 (-1,076;-0,082)

Tabela 10. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT oraz skali EDSS w dwóch grupach (brak zapalenia vs zapalenie). Wartości liczbowe w polach tabeli przedstawiono według schematu r1/r2 (a;b), gdzie: r1- wartość współczynnika korelacji dla danych bez zapalenia, r2- wartość współczynnika korelacji dla danych z zapaleniem, (a;b)- 95% przedział ufności dla różnicy dwóch współczynników korelacji (r1-r2)

	Objętość kory mózgu	Objętość komór mózgu	Sumaryczna objętość kory mózgu i jąder podstawy	Objętość istoty białej	Sumaryczna obj. mózgu z wyłączeniem układu komorowego	Objętość „plak”
CRT	-0,109/-0,052 (-0,622;0,517)	0,235/0,153 (-0,476;0,636)	-0,099/0,018 (-0,675;0,465)	0,162/0,11 (-0,514;0,615)	-0,009/0,121 (-0,682;0,456)	0,009/0,132 (-0,675;0,462)
Średnie RNFL	0,386/0,446 (-0,531;0,42)	-0,666/-0,281 (-0,829;0,053)	0,39/0,467 (-0,544;0,397)	0,459/0,021 (-0,102;0,913)	0,482/0,353 (-0,347;0,602)	-0,314/-0,222 (-0,608;0,434)
RNFL S	0,232/0,426 (-0,682;0,32)	-0,506/-0,192 (-0,791;0,19)	0,219/0,447 (-0,713;0,284)	0,404/0,07 (-0,209;0,825)	0,324/0,362 (-0,535;0,468)	-0,269/-0,22 (-0,574;0,481)
RNFL N	0,156/0,32 (-0,675;0,376)	-0,265/-0,307 (-0,48;0,555)	0,176/0,296 (-0,636;0,419)	0,069/-0,318 (-0,18;0,878)	0,133/-0,023 (-0,41;0,688)	-0,191/-0,25 (-0,479;0,585)
RNFL I	0,4/0,375 (-0,46;0,513)	-0,471/-0,197 (-0,759;0,236)	0,398/0,424 (-0,5;0,456)	0,383/0,018 (-0,187;0,856)	0,513/0,35 (-0,306;0,63)	-0,502/-0,177 (-0,803;0,182)
RNFL T	0,393/0,353 (-0,451;0,533)	-0,679/-0,213 (-0,91;-0,018)	0,386/0,302 (-0,419;0,582)	0,512/0,139 (-0,138;0,848)	0,514/0,276 (-0,246;0,712)	-0,181/-0,178 (-0,544;0,535)
GCC S	0,513/0,445 (-0,378;0,521)	-0,458/-0,41 (-0,519;0,419)	0,513/0,379 (-0,328;0,598)	0,544/0,005 (0,014;0,994)	0,672/0,303 (-0,061;0,81)	-0,219/-0,195 (-0,557;0,512)
GCC ST	0,441/0,456 (-0,476;0,45)	-0,385/-0,415 (-0,455;0,509)	0,403/0,403 (-0,478;0,484)	0,379/0,052 (-0,221;0,822)	0,53/0,353 (-0,287;0,641)	-0,436/-0,197 (-0,73;0,278)
GCC IT	0,432/0,449 (-0,481;0,452)	-0,455/-0,509 (-0,396;0,499)	0,427/0,406 (-0,453;0,499)	0,229/0,007 (-0,342;0,742)	0,508/0,299 (-0,272;0,683)	-0,496/-0,221 (-0,755;0,224)
GCC I	0,463/0,416 (-0,419;0,515)	-0,505/-0,503 (-0,443;0,432)	0,475/0,372 (-0,369;0,576)	0,39/-0,064 (-0,106;0,932)	0,615/0,234 (-0,085;0,836)	-0,286/-0,186 (-0,622;0,435)
GCC IN	0,492/0,605 (-0,529;0,297)	-0,551/-0,54 (-0,431;0,402)	0,492/0,614 (-0,536;0,285)	0,43/-0,264 (0,136;1,123)	0,608/0,268 (-0,12;0,796)	-0,198/-0,482 (-0,226;0,761)
GCC SN	0,513/0,443 (-0,377;0,523)	-0,529/-0,383 (-0,606;0,311)	0,524/0,393 (-0,325;0,591)	0,489/-0,058 (0,004;1,005)	0,638/0,267 (-0,08;0,821)	-0,185/-0,175 (-0,549;0,53)

Tabela 11. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT oraz danych radiologicznych w dwóch grupach (brak zapalenia vs zapalenie). Wartości liczbowe w polach tabeli przedstawiono według schematu r_1/r_2 (a;b), gdzie: r_1 - wartość współczynnika korelacji dla danych bez zapalenia, r_2 - wartość współczynnika korelacji dla danych z zapaleniem, (a;b)- 95% przedział ufności dla różnicy dwóch współczynników korelacji (r_1-r_2).

V. Dyskusja

W przebiegu stwardnienia rozsianego, wraz z czasem trwania choroby, dochodzi do postępu niepełnosprawności (przy czym szybkość jej narastania w funkcji czasu nie musi wykazywać zależności liniowej, szczególnie w postaci rzutowo - remisyjnej) oraz stopniowego narastania zaników określonych struktur anatomohistologicznych mózgowia. Choroba uznawana była pierwotnie jako patologia wyłącznie istoty białej układu nerwowego, od dawna wiadomo jednak, że stopniowej degradacji w jej przebiegu ulega także istota szara[121]. De Stefano i współpracownicy na grupie prawie 1000 chorych wykazali, że atrofia mózgowia postępuje z czasem niezależnie od rodzaju SM[54], podobne wyniki uzyskali także inni autorzy[139-141]. Stopniowa, długofalowa progresja stopnia niepełnosprawności ewaluowana przy pomocy EDSS, także została wykazana empirycznie i jest charakterystyczną cechą tej choroby[142-144]. Inne badania wykazały, że atrofia mózgu koreluje z wieloma innymi parametrami klinicznymi (wraz z postępem atrofii pojawiają się lub nasilają niektóre objawy kliniczne). Co ciekawe, pewne zmiany zanikowe w mózgowiu obecne mogą już być u niektórych pacjentów z zespołem objawów izolowanych (CIS)[145], co koreluje z gorszym rokowaniem i szybszą progresją choroby[146-147]. Fisher i współpracownicy wykazali w swojej 8-letniej obserwacji istotną korelację atrofii mózgowia z postępem niepełnosprawności[148]. Idąc tym tropem, kolejni badacze wykazali, iż szczególnie atrofia w obrębie istoty szarej jest silnie związana z postępem niepełnosprawności pacjentów z SM[149,150]. Także funkcje poznawcze silnie korelują z obecnością zmian zanikowych w obrębie mózgu[151]; atrofia w obrębie takich struktur jak ciało modzelowate czy istota szara jest związana z gorszą sprawnością w obrębie między innymi takich funkcji jak fluencja słowna, czy uwaga w (m.in. testy SDMT i PASAT)[151-154].

Założenie o postępie obu tych grup parametrów (atrofie określonych struktur, niepełnosprawność) wraz z czasem trwania choroby było punktem wyjścia niniejszej pracy; rzetelne dane dotyczące czasu trwania choroby (początku choroby) dla wielu spośród pacjentów włączonych do badania nie były dostępne.

Obecnie objętości określonych struktur mózgu można oceniać in vivo na podstawie analizy danych neuroobrazowych, najlepiej określonych sekwencji MRI, ale nie jest to badanie wykonywane rutynowo, a rzetelna ocena atrofii poszczególnych kompartmentów mózgu wymaga wyrafinowanych narzędzi (szereg aplikacji dostępnych na rynku jest zakresie takich pomiarów kwestionowanych). Co więcej sam przebieg (w tym długość) badania bywają nieprzyjemne dla niektórych pacjentów, a dodatkowe koszty mogą być trudne do zaakceptowania dla „systemu”.

W świetle powyższych danych wysoce uzasadnionym wydaje się poszukiwanie nieinwazyjnych, szeroko stosowalnych i niedrogich narzędzi pozwalających na powtarzalną ocenę atrofii mózgu i parametrów pochodnych lub będących ich

markerami ilościowymi. Techniki takie mogły by mieć szczególnie duże znaczenie w bieżącej ocenie zaawansowania SM, monitorowaniu przebiegu choroby, skuteczności leczenia ewentualnej regeneracji niektórych struktur (zarówno w rutynowej praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych np. nad nowymi farmakoterapeutykami).

W niniejszej pracy opisanych zostało szereg danych koniecznych do określenia przydatności w tym zakresie parametrów uzyskiwanych w badaniu optyczną koherentną tomografią (OCT) – grubości wybranych warstw siatkówki.

Pojawienie się na rynku okulistycznym badania OCT zrewolucjonizowało sposób stawiania diagnozy i łatwość monitorowania leczenia wielu chorób okulistycznych. Dziś trudno wyobrazić sobie śledzenie postępu jaskry bez oceny grubości pierścienia neuro - retinalnego czy kompleksu komórek zwojowych. Prawie niemożliwe wydaje się zaplanowanie chirurgii plamki żółtej bez oceny błony nasiatkówkowej czy wielkości otworu. Okazuje się jednak, że OCT może mieć swoje cenne zastosowanie także w wielu innych chorobach - na pograniczu lub zupełnie niezwiązanych z okulistyką. W trakcie ewaluacji pozostaje zastosowanie OCT w schorzeniach neurodegeneracyjnych takich jak choroba Parkinsona, czy choroba Alzheimera, ale także właśnie w stwardnieniu rozsianym[156]. To ostatnie jest chorobą, w której jednocześnie zachodzą procesy neurodegeneracyjne i zapalne, a drogi wzrokowe na przestrzeni życia tych chorych, ulegają zajęciu nawet w 50% przypadków[157]. Badania histopatologiczne wykonane *post mortem* wykazują obecność demielinizacyjnych zmian w obrębie nerwu wzrokowego u 94-99% chorych na SM[158-159]. RNFL są aksonami komórek zwojowych, które łączą się tworząc nerw wzrokowy. Włókna te mielinizacji ulegają dopiero po przejściu przez blaszkę sitową, co oznacza, że fragment objęty badaniem OCT jest niezmielinizowany, co znacznie podnosi rzetelność oceny zaników aksonalnych (pomiar wolny od grubości mieliny - jest to jedyna taka możliwość w całym ośrodkowym układzie nerwowym[160]).

W niniejszej pracy wykazano, że u pacjentów z SM, RNFL są tym szersze (grubsze) im większe są objętości każdego z badanych kompartmentów mózgu zawierających ciała komórek nerwowych poza „plakami” (**kora mózgu, kory mózgu + jądra podstawy, półkule mózgu z wyłączeniem układu komorowego**), natomiast objętości istoty białej oraz rzeczona sumaryczna objętość plak nie są odwzorowane grubością tej warstwy siatkówki. Podobne korelacje istnieją także w badaniu poszczególnych kwadrantów tarczy n. II (z wyjątkiem kwadrantu nosowego - N), a korelację odwrotną wykazano pomiędzy grubością RNFL i **objętością układu komorowego mózgu**. W podgrupie pacjentów / oczu bez przebytego ON była tendencja do silniejszych korelacji pomiędzy wymienionymi parametrami niż w oczach, w których ON nigdy nie stwierdzono.

Związki pomiędzy atrofią mózgowia i grubością włókien nerwowych siatkówki jak dotychczas opisano w niewielu pracach, często z istotnymi ograniczeniami

metodologicznymi, często niezależnymi od ich autorów. Grazioli i współpracownicy w grupie 18 pacjentów badali korelacje RNFL z parametrami takimi jak objętość mózgu, objętości istoty białej i objętość plak nie wykazując korelacji dla RNFL i objętości istoty szarej, objętości kory czy średniej dyfuzyjności mózgowia[123]. Siger i współpracownicy porównywali korelacje RNFL u pacjentów po (ON) i bez przebytego (N-ON) pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. W oczach N-ON, RNFL korelowało z objętością plak, przeciwnie było w przypadku oczu ON. RNFL korelowało również z BPF (brain parenchyma fraction) i objętością istoty szarej – wykazano to jednak jedynie dla oczu N-ON[121]. Podobne wyniki uzyskał, analizując 40 pacjentów, Gordon-Lipkin i współpracownicy[124]. Analizował on BPF i objętość płynu mózgowo-rdzeniowego, objętość istoty szarej i białej. Autorzy wykazali korelacje jedynie dla BPF i CSF. Ciekawą, pozytywną korelację wykazał także Abalo-Lojo i współpracownicy, porównując grubość RNFL z BCR (bicaudate ratio)[125]; oraz Cilingir i współpracownicy obierający jako element atrofii mózgu- ciało modelowane[126].

Zatem, wyniki innych grup badawczych w zakresie relacji pomiędzy RNFL i objętościami struktur anatomohistologicznych mózgu pozostają tylko częściowo zbieżne z uzyskanymi w niniejszej pracy, przy czym w projekcie doktorskim zastosowane zostały pod wieloma względami lepsze narzędzia analityczne neuroobrazowania, inny był także dobór populacji (rozkład EDSS, liczebność i jednolitość grupy w zakresie postaci choroby i rodzaju leczenia). Nadto, w popularnych wyszukiwarkach prac naukowych autorka nie znalazła innych prac, w których systematycznie opisano by korelacje pomiędzy atrofią struktur mózgowia i grubością RNFL wyznaczoną dla poszczególnych sektorów tarczy n. II i plamki żółtej, chociaż w jednej pracy podano, że u pacjentów chorych na SM grubość RNFL jest znacznie obniżona w sektorze skroniowym [127]. W pracy po raz pierwszy wykazano także, że grubość centralna siatkówki nie zależy od objętości poszczególnych kompartmentów mózgu.

Obniżenie grubości RNFL u pacjentów z SM w oczach po przeżytym pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego jest spowodowane najpewniej wsteczną degeneracją aksonów (zwyrodnienie Wallera)[161]. Jednakże wykazana w niniejszej i kilku innych pracach redukcja grubości włókien nerwowych siatkówki także w oczach bez ON wydaje się sugerować obecność jeszcze innych niż zwyrodnienie wallerowskie mechanizmów uszkodzenia aksonalnego. Sugeruje się tu mianowicie obecność tzw. pierwotnej patologii siatkówki[162-163]. Z drugiej strony, obecności takiego – dodatkowego procesu patologicznego wydaje się przeczyć brak korelacji centralnej grubości siatkówki (CRT) i objętości badanych kompartmentów anatomohistologicznych mózgu. CRT jest mierzona w obrębie dołeczka, a więc w miejscu gdzie nie ma komórek zwojowych ani włókien nerwowych –w przypadku faktycznego istnienia obecności dodatkowego mechanizmu uszkodzenia siatkówki

(pierwotnej patologii), także CRT (a nie tylko RFNL i GCC) powinny maleć wraz z postępem choroby i narastającą atrofią mózgu.

W badanej grupie relacje pomiędzy grubościami kompleksu komórek zwojowych (GCC) – średnimi i wyznaczonymi dla poszczególnych sektorów – oraz objętościami poszczególnych struktur mózgu były podobne do tych wyznaczonych dla RFNL. Wziąwszy pod uwagę budowę histologiczną obu warstw, w tym to że warstwa włókien nerwowych nie zawiera osłonek mielinowych ulegających destrukcji w częściowo innych mechanizmach niż aksony, oraz że mechanizmy uszkodzające istotę białą mają generalnie bardziej heterogeny charakter niż prowadzące do zaników szarej, wydaje się to patofizjologicznie uzasadnione[121]. Wraz z rozwojem choroby zanikają struktury mózgowia zawierające ciała komórek nerwowych, zanikają też aksony, ale ponieważ wypełniają one tylko pewną część objętości istoty białej, ta ostatnia korelować z grubością RFNL nie musi.

Saidha i współpracownicy, na dużej grupie w porównaniu do innych podobnych badań - 84 pacjentów z RRMS, wykazali istotny związek pomiędzy grubością kompleksu komórek zwojowych i całkowitą objętością śródczaszkową (ICV - Intracranial Volume)[127]. Ich wyniki były istotne statystycznie zarówno dla oczu ON i N-ON, jednakże większą istotność udowodniono dla tej drugiej grupy, podobnie jak w pracy doktorskiej jeśli przyjąć, że ICV odpowiada objętościom mózgu, co można kwestionować. W powyższej pracy zaprezentowano również korelacje GCC z takimi parametrami jak: objętość jądra ogoniastego, objętość istoty białej, istoty szarej czy wzgórza (dodatnia korelacja) i objętości plak (ujemna korelacja). Dokonano także analizy w podgrupach różnego przebiegu SM- korelacje były obecne jedynie w przypadku RRMS. Nie wszystkie wyniki były tu zatem zbieżne z wykazanymi dla populacji badanej w niniejszym badaniu, co można tłumaczyć m.in. różnicami metodologicznymi, przede wszystkim w zakresie metod analizy neuroobrazowania (zalety i wady stosowanej w pracy metodyki przedstawiono w innym miejscu dysertacji). Wyniki badań na jeszcze innej populacji, w której autorzy zestawiali ze sobą, uzyskując pozytywną korelację, grubości RNFL i GCC z korą wyspy i zakrętu obręczy można - przy pewnych uproszczeniach (np. w pracy doktorskiej nie oceniano objętości poszczególnych struktur zawierających ciała komórek nerwowych, co mogło by mieć określoną wartość dodaną) – uznać za zbieżne z rezultatami analizy pacjentów zrekrutowanych do niniejszego badania[128]. Podobnie jak w przypadku RFNL, w powszechnie dostępnym piśmiennictwie nie było dotychczas pracy opisującej relacje pomiędzy grubością GCC w poszczególnych sektorach plamki żółtej z objętościami odpowiednich kompartmentów anatomohistologicznych mózgu.

Niektóre dane sugerują, że najlepszym spośród ocenianych parametrem OCT odwzorującym zaawansowanie zmian neurodegeneracyjnych w SM jest GCC. Grubość tej warstwy w oczach bez ON spada na długo przed RNFL, parametr ten jest również

mniej podatny na wpływ ewentualnych procesów zapalnych w nerwie wzrokowym[140]. Nie dziwi też fakt, że najlepiej z atrofią mózgowia korelują grubości GCC w sektorach nosowych - są one bowiem zlokalizowane najbliżej pęczka tarczowo-plamkowego, a więc miejsca o największej kumulacji włókien nerwowych[159].

W badanej populacji nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy ocenianymi parametrami OCT i liczbą rzutów choroby, czy aktywnością rzutową choroby. Rzuty choroby związane są jednak zwykle z ogniskowym zapalno-demielinizacyjnym uszkodzeniem niewielkich obszarów istoty białej, podczas gdy uszkodzenie kory mózgu, jąder podstawy i włókien nerwowych w przebiegu choroby (stopień uszkodzenia tych struktur dobrze koreluje z parametrami OCT) powstaje w wyniku innych procesów i wydaje się, że ma inną krzywą progresji w funkcji czasu[140].

W badanej populacji sumaryczny wynik EDSS nie korelował lub słabo korelował z RNFL i GCC. W analizie związków pomiędzy parametrami OCT wyznaczanymi dla poszczególnych sektorów tarczy n.II i plamki żółtej i dysfunkcją w zakresie poszczególnych układów (składowych) EDSS, dla RNFL najwięcej korelacji wykazano dla domeny „jelito i pęcherz moczowy” i „mózdkowej”, zaś dla GCC oprócz domeny „wzrokowej” – dla „mózdkowej” oraz – w przypadku niektórych sektorów - dla domeny „jelito i pęcherz moczowy”, „czuciowej” i „mózgowej”. Powyższe, według wiedzy doktorantki, stanowią pierwszy w literaturze tak detaliczny opis relacji pomiędzy OCT w poszczególnych sektorach czego i dysfunkcją w zakresie poszczególnych układów funkcjonalnych EDSS. Detaliczne patofizjologiczne wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za taki wzór korelacji (tej części wyników) wymaga badań empirycznych, po potwierdzeniu ich istotności także w innych populacjach pacjentów z SM.

Inaczej niż w badanej populacji wyglądała korelacja grubości RNFL i sumarycznego wyniku EDSS[125], u pacjentów ośrodka hiszpańskiego; zaś podobnie jak w populacji badanej, w pracy przedstawionej przez Talebi i wsp.[165]. Liczni autorzy stwierdzili jednak istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy grubością RNFL i EDSS[121,124, 166-167], inni natomiast w ogóle nie potwierdzają istnienia takiego związku[169-172]. Zatem, wyniki dotyczące związków parametrów OCT i EDSS są niejednoznaczne, co wynika zapewne z szeregu czynników, m.in. różnic w doborze populacji (np. często populacje niejednorodne w rozumieniu postaci choroby i sposobu postępowania) oraz niedoskonałości skali EDSS.

Jedną z podstawowych zalet niniejszego opracowania tematu jest jego kompletność - w piśmiennictwie, według wiedzy autorki - są tylko dwie publikacje poddające analizie korelacje parametrów OCT z jednej strony z parametrami opisującymi atrofię mózgowia ocenianą w MRI, z drugiej - ze stopniem niepełnosprawności (EDSS)[121,124] w jednej populacji pacjentów. Abalo-Lojo i współpracownicy obrali

jednak jako surogat atrofii mózgowia BCR (bicaudate ratio), parametr łatwy do oznaczenia, ale będący bardzo uproszczoną miarą atrofii, a co więcej, badane grupy były niejednorodne (różne postaci SM). W żadnej ze znanych autorce prac nie opisywano natomiast korelacji grubości warstw siatkówki wyznaczonych dla poszczególnych sektorów tarczy n. II i plamki żółtej i wybranych parametrów klinicznych („układy funkcjonalne” EDSS).

Wśród najważniejszych ograniczeń niniejszej pracy wymienić należy to, że faktyczne grubości RNFL i wyniki korelacje mogły być zaburzone przez istniejący u kilku pacjentów subkliniczny (widoczny w OCT) obrzęk tarczy n. II, chociaż wobec danych literaturowych, taki wpływ należy, przynajmniej na razie, uznać za hipotetyczny [112]. Badanie zostało oparte na wynikających z wielu wcześniejszych prac założeniu, że wraz z trwaniem stwardnienia rozsianego dochodzi do postępującej atrofii mózgu. Bardziej specyficznych danych na temat relacji pomiędzy OCT i zaawansowaniem choroby w ocenie neuroobrazowej i klinicznej mogłyby przynieść badania podłużne, a nie poprzeczne, ale ze względu na powolny przebieg większości przypadków choroby te pierwsze musiałyby trwać wiele lat. Ograniczenia techniczne i metodologiczne analizy obrazowej opisano wcześniej [121,122].

Niemniej, biorąc pod uwagę wszystkie powyższe wywody należy stwierdzić, że optyczna koherentna tomografia może stać się w przyszłości przydatnym narzędziem do bieżącej oceny i monitorowania postępu i efektów leczenia niektórych procesów patologicznych w SM ze szczególnym uwzględnieniem narastającej atrofii istoty szarej. Dane uzyskane w niniejszej pracy wymagają potwierdzenia w badaniach dużych populacji (wiele ośrodków) preferencyjnie w formie oceny prospektywnej i podłużnej. Nadto, na dalszych etapach weryfikacji zastosowania OCT jako miary zaników neuronalnych i włókien nerwowych w przebiegu SM, istotne będzie porównanie czułości tej metody w tym zakresie z technikami MRI, wykonalne np. na modelach zwierzęcych.

VI. Wnioski

Wniosek ogólny:

Bieżąca ocena grubości RFNL i GCC w badaniu OCT może być miarą zaawansowania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w zakresie atrofii kory mózgu i jąder podstawy oraz atrofii półkul mózgu, a także objawów klinicznych wynikających z tych zmian strukturalnych. Powtarzalne badanie tych parametrów może pozwolić na określenie szybkości postępu choroby oraz skuteczności leczenia. Dokładne określenie czułości każdego z wymienionych parametrów OCT dla odwzorowania stopnia atrofii poszczególnych struktur mózgu wymaga dalszych badań.

Wnioski szczegółowe:

1. U pacjentów w bardziej zaawansowanych klinicznie stadiach rzutowo - remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (wyższy EDSS oraz EDSS dla niektórych układów funkcjonalnych, szczególnie mózdkowego), grubość warstw włókien nerwowych siatkówki (RNFL) oraz warstw kompleksów zwojowych siatkówki (GCC) jest mniejsza.
2. U pacjentów z rzutowo- remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, większa atrofia kory mózgu i jąder podstawy, większa atrofia półkul mózgu oraz większe objętości układu komorowego związane są z zanikami warstw włókien nerwowych siatkówki (RNFL) oraz warstw kompleksów zwojowych siatkówki (GCC).
3. Badanie OCT (RNFL, GCC) może być surogatem postępu atrofii określonych struktur anatomohistologicznych mózgu oraz wybranych zespołów objawów neurologicznych, szczególnie mózdkowego, w rzutowo - remisyjnej postaci SM. Większość zespołów objawów (układy funkcjonalne EDSS) nie koreluje jednak z badanymi parametrami OCT.

Wnioski dodatkowe:

4. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami OCT, atrofią badanych struktur anatomohistologicznych oraz EDSS występują zarówno w oczach, w których rozpoznawano wcześniej pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, jak i w tych, gdzie taka patologia klinicznie nigdy nie wystąpiła. Istnieje jednak tendencja do silniejszych związków pomiędzy tymi parametrami dla oczu, w których zapalenia nigdy nie rozpoznawano.
5. Centralna grubość siatkówki nie koreluje z atrofią mózgowia, ani stopniem zaawansowania stwardnienia rozsianego (EDSS).
6. RNFL i GCC nie korelują lub słabo korelują z aktywnością rzutową choroby (liczbą rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, sumaryczną liczbą rzutów).

VII. Piśmiennictwo

1. Stępień A. Neurologia, tom III. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
2. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.* 2017; 19(1): 1-10.
3. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, et al. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet.* 2008;9(7):516–526.
4. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296(23):2832–8.
5. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010; 68(2):193–203.
6. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012; 79(3):261–6.
7. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain.* 2010; 133 (7): 1869-1888.
8. Templer DI, Trent NH, Spencer DA, et al. Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1992; 85:107-9.
9. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ.* 2005; 330: 120.
10. Bettini M, Vignali D. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Current opinion in immunology.* 2009; 21(6): 612-618.
11. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology.* 1987; 61(4):457–61.
12. Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97:1–2.
13. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002; 195(5):603–16.
14. Gieß RM, Pfuhl C, Behrens J, et al. Epstein-Barr virus antibodies in serum and DNA load in saliva are not associated with radiological or clinical disease activity in patients with early multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2017; 12(4), e0175279.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0175279>
15. Larsen PD, Bloomer LC, Bray PF. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. *Neurology.* 1985;35(3):435–8.
16. Schlemm L, Giess RM, Rasche L, et al. Fine specificity of the antibody response to Epstein-Barr nuclear antigen-2 and other Epstein-Barr virus proteins in patients with clinically isolated syndrome: A peptide microarray-based case-control study. *J Neuroimmunol.* 2016;297:56–62.
17. Munger KL, Fitzgerald KC, Freedman MS, et al. No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. *Neurology.* 2015;85(19):1694–701.

18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol.*2007; 61: 288–299.
19. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, et al. High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2009;15(1):105-113.
20. Hempel S, Fu N, Estrada E, et al. Modifiable Risk Factors in the Progression of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Epidemiology and Treatment [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015 Dec. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424572/>
21. Grigoriadis N, Pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 3–13.
22. Ifergan I, Kébir H, Bernard M, et al. The blood–brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain.*2008; 131: 785–799.
23. Pashenkov M, Huang YM, Kostulas V, et al. Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid. *Brain.*2001; 124: 480–492.
24. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Dendritic cells in multiple sclerosis lesions: maturation stage, myelin uptake, and interaction with proliferating T-cells. *J Neuropathol Exp Neurol.*2006; 65: 124–141.
25. Nuyts AH, Lee WP, Bashir-Dar R, et al. Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Mult Scler.*2013; 19: 995–1002.
26. Durelli L, Conti L, Clerico M, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol.*2009; 65: 499–509.
27. Muls N, Jnaoui K, Dang HA, et al. Upregulation of IL-17, but not of IL-9, in circulating cells of CIS and relapsing MS patients. Impact of corticosteroid therapy on the cytokine network. *J Neuroimmunol.*2012; 243: 73–80.
28. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.*2005; 23: 683–747.
29. Hemmer B, Nessler S, Zhou Det al. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.*2006; 2: 201–211.
30. Murphy AC, Lalor SJ, Lynch MA, et al. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.*2010; 24: 641–651.
31. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, et al. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. *Nat Med.*2008; 14: 337–342.
32. Vitale M, Della Chiesa M, Carlomagno S, et al. NK-dependent DC maturation is mediated by TNF alpha and IFN gamma released upon engagement of the NKp30 triggering receptor. *Blood.*2005; 106: 566–571.
33. Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett.*2014; 588: 4214–4222.

34. Telesford K, Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *J Interferon Cytokine Res.* 2014; 34: 605–614.
35. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44:199-214.
36. Zakrzewska-Pniewska B. Podstawy diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego. Via Medica, Gdańsk 2010.
37. Potemkowski A. Zespół klinicznie izolowany a stwardnienie rozsiane — podstawy komunikacji z pacjentem. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2015;1:1-6.
38. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286.
39. Sergott, Robert C. et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *Journal of the Neurological Sciences.* 2007;263, Issue 1: 3 – 14.
40. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58:383–91.
41. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage.* 2006;30:498–505.
42. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113:324–32.
43. Hickman SJ, Brex PA, Brierley CM, et al. Detection of optic nerve atrophy following a single episode of unilateral optic neuritis by MRI using a fat-saturated short-echo fast FLAIR sequence. *Neuroradiology.* 2001;43:123–8.
44. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol.* 2006;59:963–9.
45. Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2006;250:114–9.
46. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis Journal.* 2011;17(12):1449 – 1463.
47. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66: 1366–1372.
48. Saidha S, Eckstein C, Ratchford JN. Optical coherence tomography as a marker of axonal damage in multiple sclerosis. *CML – Multiple Sclerosis.* 2010; 2: 33–43.
49. Papakostopoulos D, Fotiou F, Hart JC, et al. The electroretinogram in multiple sclerosis and demyelinating optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989; 74: 1–10.
50. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain.* 2011;134: 518–533.
51. Winges KM, Werner JS, Harvey DJ, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and macular thickness/volume among patients with relapsing–remitting multiple

- sclerosis: baseline data from a phase 3 trial of fingolimod. Association of Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, 2010.
52. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact .Atrofia cerebral en esclerosis múltiple: impacto clínico, cognitivo y terapéutico. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(3):235-243.
 53. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9(3):905-09.
 54. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(4):e19452.
 55. Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintore M, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2013;19(14):1878-86.
 56. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology.* 2002;59(9):1412-20
 57. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology.* 2012;78(5):309-14.
 58. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2001;57(12 Suppl 5):S10-5. 54.
 59. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain.* 2001;124(9):1803-12.
 60. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-303.
 61. Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności- znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2008;tom 4, supl. A
 62. Opara J. Klinimetria w stwardnieniu rozszianym. *Post Psychiatr Neurol.* 2005;3:219-226.
 63. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain.* 2000 May;123:1027-40.
 64. Hartel M, Kluczevska W, Sąsiadek M. Zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego dotyczące protokołu badania MR u chorych na stwardnienie rozsiane. *MS Report.* 2015; 3: 5–7.
 65. Sicotte N. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozszianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie.* 2015;5:35-43.
 66. Husted C. Contributions of neuroimaging to diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1994;7(3):234-41.
 67. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Synthetic MRI in the Detection of Multiple Sclerosis Plaques. *American Journal of Neuroradiology.* 2017;38 (2) 257-263.

68. Sanfilippo MP, Benedict RH, Sharma J, et al. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: A comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage*. 2005;26(4): 1068–1077.
69. Fujiwara E, Kmech JA, Cobzas D, et al. Cognitive Implications of Deep Gray Matter Iron in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;35(5):942-948.
70. Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D. Zaburzenia poznawcze w stwardnieniu rozsianym i możliwości terapii. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008, tom 4, supl. A.
71. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J. Neurol. Sci*. 2006; 245 (1–2): 41–46.
72. Zarei M. Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 2006; 245: 53–58.
73. O’Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2008; 89 (4): 761–769.
74. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev*.2005;85: 845–881.
75. Niżankowska MH. Okulistyka. Podstawy Kliniczne. PZWL, Warszawa 2007.
76. Kański JJ. Okulistyka kliniczna. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2007.
77. Kucharczuk J, Sikorski BŁ. Atlas diagnostyki i terapii zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Górnicki. Wrocław, 2017.
78. Cichocki T, Litwin JA, Mirecka J. Kompendium Histologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002.
79. Traczyk WZ. Fizjologia człowieka w zarysie. PZWL, Warszawa 2006.
80. Bradford CA. Okulistyka. Podręcznik dla studentów. Elsevier, Wrocław 2004.
81. Ilginis T, Clarke J, Patel PJ. Ophthalmic imaging. *Br Med Bull*. 2014;111(1):77-88.
82. Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, et al. Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. *Am J Ophthalmol*.2004;137(3):511-24.
83. Bennett TJ, Barry CJ. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer’s viewpoint - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Jan;37(1):2-13.
84. Kęćik T, Lewandowski P, Kęćik D. Metody obrazowania w okulistyce. C2 Polska, Warszawa 2001:101-116.
85. Berkow JW, Flower RW, Orth DH, et al. Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa. Technika i interpretacja. Górnicki, Wrocław 2004.
86. Gawęcki M. Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa. Praktyczny podręcznik. KMG Dragon’s House, Gdańsk 2015.
87. Fryczkowski P. Ultrasonografia gałki ocznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2008.
88. Wojtkowski M. Obrazowanie za pomocą tomografii optycznej OCT detekcją fourierowską. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2009.
89. Theodosiadis G. Optyczna Koherentna Tomografia. Choroby siatkówki-jaskra. Elsevier, Wrocław 2010.

90. Mitrosz K. Zastosowanie Spektralnej Optycznej Koherentnej Tomografii(SOCT) do oceny siatkówki u pacjentów przed i po operacji witrektomii tylnej wykonywanej z powodu odwarstwienia siatkówki oka. Rozprawa doktorska, Wydawnictwo Naukowe Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk 2016.
91. Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF. OCT & Retina. Thea, Clermont-Ferrand 2010.
92. Nordmann JP. Optical Coherence Tomography & Optic Nerve. Thea, Clermont-Ferrand 2010.
93. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. Danvers MA, 2004.
94. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(5): 2425–2436.
95. Zysk AM, Nguyen FT, Oldenburg AL, et al. Optical Coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. Journal of Biomedical Optics. 2007;12(5).
96. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2002;28:1745-7.
97. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Targowski P, et al. Real-time In vivo imaging by high-speed spectral optical coherence tomography. Opt. Lett. 2003;28:1745-7.
98. Kałużny JJ, Wojtkowski M, Kowalczyk A. Imaging of anterior segment of the eye by spectral optical tomography. Opt Appl. 2002;32:581-589.
99. ForteR, CennamoGL, FinelliML, et al. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. Eye. 2009;23: 2071–2078.
100. Major JC, Wykoff CC, Mariani AF, et al. Comparison of spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of neovascular Age-Related Macular Degeneration activity. Retina.2013;0:1-7.
101. Schuman JS. Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma (An AOS Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2008; 106: 426–458.
102. Regatieri CV, Branchini L, Duker JS. The Role of Spectral-Domain OCT in the Diagnosis and Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011; 42(0): S56–S66.
103. <http://www.medipment.pl/produkt/Carl-Zeiss-Cirrus-HD-OCT-4933>
104. Tatham AJ. New Swept-Source OCT for Glaucoma: Improvements and Advantages. A look at how this third-generation OCT differs from conventional OCT. Review of Ophthalmology. 2014;3: 1-8.
105. Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA).International Journal of Retina and Vitreous. 2015:1-5.
106. Cendrowski W. Stwardnienie rozsiane. PZWL, Warszawa 1993: 9-12.
107. Selmaj K. Stwardnienie rozsiane- kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Polski Przegląd Neurologiczny. 2005;3:99-105.
108. Andersen O. Natural history of multiple sclerosis. Saunders Elsevier. 2008:100-120.

109. Halilovic EA, Alimanovic I, Suljic E, et al. Optic Neuritis a First Clinical Manifestations the Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed.* 2014;26(4):246-248.
110. Balashow KE, Pal G, Rosenberg ML. Optic neuritis incidence is increased In spring months In patients with asymptomatic demyelinating lesions. *Mult Scler.* 2010;16(2):252-254.
111. Sobura-Ojeda A. Neuropatia demielinizacyjna nerwu wzrokowego. *Przegląd Okulistyczny.* 2015;5(67):1-2.
112. Kupersmith JM, Mandel G, Anderson S, et al. Acute Optic Imaging of the Peripapillary RNFL in Optic Neuritis - Alterations in Birefringence and Retardance Properties. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008;49: 5389.
113. Obuchowska I. Współczesne aspekty diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem roli lekarza okulisty. *Zeszyt edukacyjny „Kompendium Okulistyki”.* 2014;2(10): 4-13.
114. Roodhoof JM. Ocular manifestations In Early stages of multiple sclerosis. *Bull. Soc belge Ophthalmol.* 2009;313:65-68.
115. Beyer AM, Rosche B, Pleyer U, et al. Stellenwert der Uveitiden im Rahmen demyelinisierender Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Nervenarzt.* 2007;78: 1389-98.
116. Le Scuff J, Seve P, Renoux C, et al. Uveitis associated with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14: 415-417.
117. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2005; 16:315-320.
118. B. Cerovski, et al. Multiple Sclerosis and Neuro-Ophthalmologic Manifestations, *Coll. Antropol.* 2005; 29 Suppl. 1: 153–158.
119. Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *BRAIN.* 2015; 138: 11–27.
120. Cole SR, Beck RW, Moke PS, et al. Optic Neuritis Study Group. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Experience of the ONTT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2000;41: 1017-1021.
121. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, et al. Optical coherence tomography In multiple sclerosis. Thickness of the retinal nerve fiber layer a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol.* 2008;255: 1555.
122. Popescu V, Klaver R, Versteeg A, et al. Postmortem validation of MRI cortical volume measurements in MS. *Hum. Brain Mapp.* 2016;37: 2223–2233.
123. Grazioli E, Zivadinow R, Weinstock-Guttman B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2008;268(1):12 – 17.
124. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(16):1603-9.

125. Abalo-Lojo JM, Limeres CC, Gómez MA, et al. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *Patients Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2014;34(1):23–28.
126. Cilingir V, Batur M, Bulut MD, et al. The association between retinal nerve fibre layer thickness and corpus callosum index in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2017; 38 (7):1223–1232
127. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Retinal axonal and neuronal measures in multiple sclerosis reflect global CNS pathology. *JAMA Neurology*. 2013;70(1):34-43.
128. Stellmann J, Cetin H, Young KL, et al. Pattern of gray matter volumes related to retinal thickness and its association with cognitive function in relapsing–remitting MS . *Brain and Behavior*. 2017;7(2):1-14.
129. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143-156, 2001.
130. Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2014;23(S1):208-219.
131. <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>
132. Smith S, De Stefano N, Jenkinson M, et al. Normalised accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2001;25(3):466-475.
133. Smith S, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*. 2002;17(1):479-489.
134. Smith S. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002; 17(3):143-155.
135. Myers L, Sirois M.J. (2006) Spearman correlation coefficients, differences between. *Encyclopedia of Statistical Sciences*.
136. Zou, G. Y. (2007). Toward using confidence intervals to compare correlations. *Psychological Methods*, 12, 399-413.
137. Diedenhofen, B. & Musch, J. (2015). cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations. *PLoS ONE*, 10(4): e0121945. doi:10.1371/journal.pone.0121945
138. Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74 (23);1868–1876.
139. Zivadinov R, Bakshi R. Central Nervous System Atrophy and Clinical Status in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2004;14: 27–35.
140. Gauthier SA, Berger AM, Liptak Z, et al. Rate of Brain Atrophy in Benign vs Early Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(2):234-237.
141. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JCJ, et al. Longitudinal Brain Volume Measurement in Multiple Sclerosis- Rate of Brain Atrophy Is Independent of the Disease Subtype. *Arch Neurol*. 2002;59(10):1572-1576.

142. Freilich J, Manouchehrinia A, Trusheim M, et al. Characterization of annual disease progression of multiple sclerosis patients. A population-based study. *Multiple Sclerosis*. Article first published online: May 8, 2017.
143. Galea M, Cofré L, Eduardo L. Gait and balance deterioration over a 12-month period in multiple sclerosis patients with EDSS scores \leq 3.0. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):277-284.
144. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score. Disability ranked by age. *Multiple Sclerosis Journal*. First Publisher online date: February 2017.
145. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis. Therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016;74: 235–243.
146. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;81(2):204-8.
147. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1489-96.
148. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(9):1412-20.
149. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008;64(3):247-54.
150. Sailer M, Fischl B, Salat D, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(8):1734-44.
151. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
152. Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013;20(3):356-64.
153. Rudick RA, Lee JC, Nakamura K, et al. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci*. 2009;282(1-2):106-11.
154. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-46.
155. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(10):1220-8.

156. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;29(1):9-25.
157. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
158. Toussaint D, Perier O, Verstappen A, et al. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1983;3(3):211–220.
159. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the united states. *Neurology*. 1976;26(6 PT 2):26–28.
160. Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(11):1469 – 1472.
161. Kerrison JB, Flynn T, Green WR. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina*. 1994;14(5):445–451.
162. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*. 2012;135:521–533.
163. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(6):749–760.
164. González-López J, Rebolleda G, Leal M, et al. Comparative Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell-Inner Plexiform and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measures by Cirrus and Spectralis Optical Coherence Tomography in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 1-10.
165. Talebi M, Nikanfar M, Sorkhabi R, et al. Optic coherence tomography findings in relapsing-remitting multiple sclerosis patients of the northwest of Iran. *Iranian Journal of Neurology*. 2013;12(3):81-86.
166. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman, A et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007; 68: 1488–1494.
167. Siepmann TA, Bettink-Remeijer MW, Hintzen RQ. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol*. 2010; 257(10):1654-60.
168. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 906–912.
169. Merle H, Olindo A, Donnio A et al. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 4412–4417.
170. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects. *Rev Neurol*. 2008; 164: 927–934.

171. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, et al. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study. *Neurologia*. 2010; 25: 78–82.
172. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009; 73: 46–52.

VIII. Streszczenie

Ocena grubości warstw komórek nerwowych siatkówki w optycznej koherentnej tomografii w różnych stopniach zaawansowania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

WSTĘP

W przebiegu stwardnienia rozsianego (SM) dochodzi do postępu niepełnosprawności oraz stopniowego narastania zaników określonych struktur anatomohistologicznych mózgowia. Techniki diagnostyczne umożliwiające nieinwazyjne, metodologicznie nieskomplikowane i niskokosztowe szacowanie stopnia atrofii mózgu i parametrów pochodnych mogą mieć szczególnie duże znaczenie w bieżącej ocenie zaawansowania SM, monitorowaniu przebiegu choroby, skuteczności leczenia oraz ewentualnej regeneracji niektórych struktur - zarówno w rutynowej praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych np. nad nowymi farmakoterapeutykami. W niniejszej pracy opisanych zostało szereg danych koniecznych do określenia przydatności w tym zakresie badania grubości poszczególnych warstw siatkówki przy pomocy optycznej koherentnej tomografii (OCT). Struktura anatomiczna i histologiczna siatkówki oka powodują, że jej patologia może w dobry sposób odzwierciedlać stan neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, np. może stanowić surogat atrofii określonych struktur mózgu i postępu klinicznego choroby.

CELE

Celem pracy jest ocena wartości optycznej koherentnej tomografii do oceny zaawansowania atrofii mózgu (w tym jego poszczególnych składowych anatomohistologicznych) i zaawansowania klinicznego rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

W pracy sprawdzono następujące hipotezy:

1. Wraz z rozwojem klinicznym choroby (ocenianym na podstawie skali EDSS), postępuje ubytek określonych warstw siatkówki.
2. Wraz z postępującą atrofią mózgowia w przebiegu stwardnienia rozsianego dochodzi do zaniku określonych warstw siatkówki (RFNL, CRT, GCC).
3. Badanie OCT (RFNL, CRT, GCC) może być markerem postępu klinicznego (EDSS) i atrofii mózgu w przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci SM.

MATERIAŁ I METODY

Do badania rekrutowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w różnych stopniach zaawansowania choroby w trakcie leczenia interferonem beta lub na krótko przed rozpoczęciem takiego leczenia. Każdy z pacjentów poddany został dokładnej klinicznej ocenie przez doświadczonego neurologa z oceną zaawansowania choroby w skali EDSS oraz miał wykonane badania OCT (z oceną grubości warstwy włókien nerwowych - RFNL, grubości środkowej siatkówki - CRT, grubości kompleksu zwojowego - GCC) oraz MRI z dalszą oceną fizyczną objętości kory mózgu, sumarycznej objętości kory mózgu i

jąder podstawy, sumarycznej objętość półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego, objętości układu komorowego, płak oraz istoty białej. W dalszej kolejności zbadano korelacje pomiędzy parametrami OCT oraz neuroobrazowymi (objętości struktur) i klinicznymi (poszczególne układy funkcjonalne EDSS), także z uwzględnieniem tego czy pacjent przebył pozagałkowe zapaleniu nerwu wzrokowego (ON).

WYNIKI

Do badania zakwalifikowano 53 pacjentów (106 oczu): 36 kobiet oraz 17 mężczyzn w wieku od 23 do 57 lat, średnia wieku $37,83 \pm 8,39$ roku. 25 (47,2 %) pacjentów przebyło w przeszłości ON, 4 pacjentów (7,5%) przebyło ON w obojgu oczach. Średni sumaryczny wynik EDSS w tej grupie wyniósł $2,39 \pm 1,09$.

OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu

W badaniu wykazano istotne, w niektórych przypadkach silne korelacje pomiędzy grubością RNFL (średnią i wyznaczoną dla większości kwadrantów tarczy n. II) i GCC (dla większości kwadrantów plamki żółtej), a objętościami kory mózgu, kory mózgu i jąder podstawy (sumarycznie), półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego oraz odwrotne korelacje z objętością komór mózgu. Zależności były znamienne zarówno dla oczu, w których w przeszłości stwierdzano pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, jak i dla oczu bez takiej historii. Nie wykazano korelacji pomiędzy OCT i objętościami płak i istoty białej, a także dla grubości centralnej siatkówki i objętości mózgu w MRI.

Korelacje OCT i skali EDSS

EDSS nie korelowało lub słabo korelowało z średnimi grubościami RNFL i GCC. W badaniu układów funkcjonalnych EDSS, w przypadku RNFL - korelacje stwierdzono głównie dla domeny „mózdkowej” oraz „jelito i pęcherz moczowy”, w przypadku GCC - dla domeny „mózdkowej” (z pomiarów w prawie każdej części zwoju), nadto zwracały także uwagę korelacje dla domen „jelito i pęcherz moczowy”, „czuciowej” i „mózgowej”.

WNIOSKI

Bieżąca ocena grubości RNFL i GCC w badaniu OCT może być miarą zaawansowania rzutowo - remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w zakresie atrofii kory mózgu i jąder podstawy oraz atrofii półkul mózgu, a także wybranych zespołów objawów neurologicznych, szczególnie mózdkowego. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami OCT, atrofią badanych struktur anatomohistologicznych oraz EDSS występują zarówno w oczach, w których rozpoznawano wcześniej pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, jaki w tych, gdzie taka patologia klinicznie nigdy nie wystąpiła. Powtarzalne badanie tych parametrów może pozwolić na określenie szybkości postępu choroby oraz skuteczności leczenia, ale wymaga to dalszych badań.

IX. Summary

Thickness of the retinal layers in Optical Coherence Tomography in different stages of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is associated with increasing disability and gradual progression of brain atrophy.

There is an increasing need to develop and specify new diagnostic tools for noninvasive, simple, and low-cost evaluation of the latter (including analysis of selected cerebral anatomohistological structures) in order to estimate current MS progression and monitor course of the therapy for both routine practice and clinical trials. This dissertation provides various data necessary to determine whether OCT retinal layers thickness characteristics might be useful for this purpose. The anatomopathological structure of the retina might reflect the condition of neurons in the brain, and could be a surrogate of brain atrophy and clinical progression of the disease.

OBJECTIVES

The purpose of this study was to assess the value of optical coherence tomography as a tool for evaluation of atrophy of the brain (and its selected anatomohistological components) and clinical advancement of the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, and, in turn, to verify the following hypotheses:

1. Clinical progression of MS (assessed with EDSS scale) is associated with a gradual decrease of the thickness of the certain retinal layers.
2. Progression of brain atrophy in MS is associated with a gradual decrease of the thickness of the certain retinal layers (RNFL, CRT, GCC).
3. OCT (RNFL, CRT, GCC) can be a surrogate marker of clinical progression (EDSS) and brain atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

MATERIALS AND METHODS

Adult patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in different clinical stages of the disease, during or shortly before Interferon beta therapy, were recruited to the study. Each patient underwent a detailed clinical neurological examination (including EDSS measurement assessed by an experienced neurologist), OCT examination (including Central Retinal Thickness -CRT, Retinal Nerve Fiber Layer thickness-RNFL and Ganglion Cell Complex thickness -GCC); MRI of the brain (with further assessment of the volume of cerebral cortex, cerebral cortex and basal ganglia,

cerebral hemispheres (without cerebral ventricles), ventricles, plaques, and white matter).

OCT parameters (RNFL, CRT, GCC) were examined for correlations with MRI volumes of the anatomohistological components of the brain, and with clinical parameters (EDSS and its functional systems). The history of retrobulbar optic nerve inflammation was taken into account in these analyses.

RESULTS

The study included 53 patients (106 eyes): 36 women and 17 men (23-57 yo). The mean age was $37,83 \pm 8,39$ years. Based on the medical history, we assessed whether and which eye was affected by the retrobulbar optic nerve inflammation (ON). 25 patients (47,2%) undergone ON in the past, 4 (7,5%) had ON in the right eye, whereas 12 (22,6%) in the left eye. In 4 (7,5%) patients both eyes were affected by ON. Mean EDSS score was $2,39 \pm 1,09$.

OCT and volumes of the anatomohistological structures of the brain

The study showed significant correlations (some of which were strong) between RNFL or GCC thicknesses (mostly within the optic disc and macula quadrants) with cerebral cortex volume, cerebral cortex and basal ganglia cumulative volume, volume of brain hemispheres (excluding ventricles), and negative correlation with the brain ventricles volume. There was no correlation between OCT variables and plaques or white matter volumes, neither between CRT and the imaging parameters. All these associations were similar for both ON and non-ON eyes.

OCT and EDSS

There was none or weak correlation between EDSS and GCC or RNFL average thicknesses. The latter was associated mainly with "cerebellar" and "bowel and bladder" system dysfunctions. GCC thickness (mostly the portion within the macula quadrant) was associated mainly with "visual" and "cerebral" EDSS domain. There were also some correlations between GCC and "bowel and urinary bladder", "cerebral" and "sensory" dysfunctions.

CONCLUSIONS

Measurement of RNFL and GCC thicknesses with OCT can be a measure of the advance of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with regard to the atrophy of the cerebral cortex, basal ganglia and cerebral hemispheres, but also of some neurological symptoms, for example cerebellar. This applies to both ON and non-ON eyes. Repeated OCT examination in MS patients might improve the assessment of the disease progression and monitoring of therapy effectiveness, but it needs further studies.

X. Wykaz tabel i rycin

Tabele

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego (postać RRMS) według McDonalda (2010r.)(str. 12).

Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego (str.13).

Tabela 3. Lokalizacja części występujących eferentnych zaburzeń widzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego (str.27).

Tabela 4. Tabela prezentuje korelowane ze sobą zmienne okulistyczne, neurologiczne i radiologiczne (str.38).

Tabela 5. Wyniki korelacji Pearsona dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (str.56).

Tabela 6. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (wszystkie oczy)(str.57).

Tabela 7. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i objętości struktur anatomohistologicznych mózgu dla całej grupy badanej (wszystkie oczy)(str.58).

Tabela 8. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i wartości EDSS poszczególnych „układów funkcjonalnych” dla całej grupy badanej (wszystkie oczy)(str.59).

Tabela 9. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT i liczby rzutów choroby dla całej grupy badanej (wszystkie oczy)(str.60).

Tabela 10. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT oraz skali EDSS w dwóch grupach (brak zapalenia vs zapalenie)(str.61).

Tabela 11. Wyniki korelacji Spearmana dla zmiennych OCT oraz danych radiologicznych w dwóch grupach (brak zapalenia vs zapalenie)(str.62).

Ryciny

Rycina 1. Warstwy siatkówki oka w badaniu OCT (materiał własny autorki z przebiegu badania pacjenta)(str.18).

Rycina 2. Zasada działania OCT oparta na zjawisku interferometrii (str.22).

Rycina 3. Aparat SD-OCT Cirrus 5000 firmy Carl Zeiss (str.23) .

Rycina 4. Przykładowy Skan *Macular cube* 512x128 badania OCT obrazujący plamkę żółtą (materiał własny autorki z przebiegu badania)(str.34)

Rycina 5. Przykładowy skan *Macular cube* 512x128 badania OCT obrazujący grubość kompleksu komórek zwojowych GCC (materiał własny autorki z przebiegu badania)(str. 35)

Rycina 6. Przykładowy skan *Optic Disc Cube* 200x20 Obadania OCT obrazujący grubość włókien nerwowych tarczy nerwu wzrokowego (materiał własny autorki z przebiegu badania)(str. 36).

- Rycina 7. Rozkład wyników skali EDSS u badanych pacjentów (str.40).
- Rycina 8. Diagramy ukazują odpowiednie kwadranty tarczy n. II (str.41)
- Rycina 9. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor skroniowy dla oka lewego) z sumaryczną objętością półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego(μl)(str.42).
- Rycina 10. Korelacja grubości RNFL (μm)(wartość średnia dla oka lewego) z objętością kory mózgu (μl) (str.42).
- Rycina 11. Korelacja grubości RNFL (μm)(wartość średnia dla oka lewego) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (μl) (str.43).
- Rycina 12. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor górny, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (μl) (str.43).
- Rycina 13. Korelacja grubości RNF (sektor dolny, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy(str.46).
- Rycina 14. Korelacja grubości RNF (wartość średnia, oko lewe) z objętością układu komorowego(str.46).
- Rycina 15. Korelacja grubości RNFL (μm)(sektor skroniowy, oko lewe) z objętością układu komorowego (str.47).
- Rycina 16. Diagramy ukazują odpowiednie sektory plamki żółtej w badaniu grubości GCC (str.46).
- Rycina 17. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko prawe) z objętością kory mózgu (str.46).
- Rycina 18. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko prawe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (str.47).
- Rycina 19. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowym, oko prawe) z sumaryczną objętością półkul mózgu z wyłączeniem układu komorowego (str.47).
- Rycina 20. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-nosowy, oko prawe) z objętością kory mózgu(str.48).
- Rycina 21. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-nosowy, oko prawe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (str.48).
- Rycina 22. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor górno-skroniowy, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy(str.49).
- Rycina 23. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko lewe) z objętością kory mózgu (str.49).
- Rycina 24. Korelacja grubości GCC (μm)(sektor dolno-nosowy, oko lewe) z sumaryczną objętością kory mózgu i jąder podstawy (str.50).
- Rycina 25. Korelacja grubości GCC(sektor dolny, oko prawe) z objętością układu komorowego(str.50).
- Rycina 26. Korelacja grubości GCC (sektor dolno-nosowy, oko prawe) z objętością układu komorowego (str.51).
- Rycina 27. Korelacja GCC (sektor górno-skroniowy, oko lewe) z objętością układu komorowego(str.51).

Rycina 28. Korelacja EDSS - układ funkcjonalny „mózdkowy” z grubością RNFL (sektor górny, oko lewe)(str.53).

Rycina 29. Korelacja EDSS- układ funkcjonalny „wzrokowy” z grubością GCC (sektor dolno-nosowy, oko lewe)(str.53).

Rycina 30. Korelacja EDSS- układ funkcjonalny „wzrokowy” z grubością (sektor górno-nosowy, oko lewe)(str.54).

Rycina 31. Korelacja EDSS- układ funkcjonalny „jelito i pęcherz moczowy” z grubością GCC (sektor dolno-nosowy, oko prawe)(str.54).

X. Aneks

Jak ustalić wartość skali EDSS?

Skala EDSS, opisuje badanie neurologiczne jako ocenę w 7 układach funkcjonalnych (FS). Gdzie przy pomocy punktacji od 1 do 5 lub 6 ocenia się funkcje: widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czucia, funkcji zwieraczy i funkcji psychicznych (tab. I). Wartość końcowa nie jest prostą sumą wyników z poszczególnych podskal. Uzyskaną punktację analizuje się oddzielnie, a czasem koryguje jej wartość (dotyczy podskali funkcji wzroku i zaburzeń zwieraczy), po to, aby razem z maksymalnym dystansem chodu, ocenić ostateczny wynik (tab. II). W skali EDSS wartości 1, 0, 3, 0 i 7, 0 mają szczególne znaczenie. Punkt 1, 0 oznacza pełną sprawność, a w badaniu neurologicznym stwierdza się jedynie nieistotne klinicznie objawy, wynikające z uszkodzenia jednego FS. Punkt odjęcia 3, 0 definiuje umiarkowaną niepełnosprawność (samodzielne funkcjonowanie jest jeszcze możliwe), a punkt 7, 0 brak możliwości chodzenia i konieczność używania wózka inwalidzkiego. Regularna ocena w skali EDSS umożliwia przesłanie postępu niesprawności, a tym samym uchwycenie początku fazy przewlekłej postępującej choroby. Rzut w przebiegu SM określane jest jako wystąpienie nowych objawów ogniskowych lub zaostrzenie wcześniej występujących, bez związku z infekcją lub gorączką. Objawy rzutu muszą trwać dłużej niż 24 godziny i powinny być również potwierdzone obiektywnym badaniem. Ciężkość rzutu, definiuje się ze względu na zmiany w FS jak i oceną łączną EDSS. W oparciu o ocenę częstości i ciężkości rzutów określa się między innymi wskazania do leczenia immunomodulującego*.

Rzut łagodny: wzrost EDSS o 0,5 do 1 pkt lub wzrost o 1 pkt w zakresie do 3 FS

Rzut umiarkowany: wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie 1 lub 2 FS lub o 1 w zakresie 4 lub więcej FS

Rzut ciężki: wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego

* na podstawie wytycznych programu terapeutycznego NFZ leczenia SM dla terapii I i II rzutu (2016)

Tab. I. Podskale funkcjonalne (FS)

I. Funkcja narządu wzroku

- 0 – prawidłowa
- 1 – zblednięcie tarczy i/lub mroczek centralny i/lub gorsze oko z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
- 2 – gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)
- 3 – gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24 (20/99)
- 4 – gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
- 5 – gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
- 6 – stopień 5 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą albo stopień 4 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka

Uzyskane wartości w podskali oceniającej narząd wzroku należy przeliczyć wg schematu załączonego poniżej. Do określenia końcowej wartości EDSS używa się wartość przeliczoną.

Wartość uzyskana	6	5	4	3	2	1
Wartość po przeliczeniu	4	3	3	2	2	1

II. Funkcja pnia mózgu

- 0 – prawidłowa
- 1 – nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności
- 2 – umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
- 3 – ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
- 4 – wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
- 5 – niezdolność do polykania lub mówienia

III. Funkcja układu piramidowego

- 0 – prawidłowa
- 1 – nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności
- 2 – minimalne upośledzenie czynności
- 3 – łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
- 4 – wyraźna parapareza lub hemipareza
- 5 – paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
- 6 – tetraplegia

IV. Funkcja mózdzku

- 0 – prawidłowa
- 1 – nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności
- 2 – łagodna ataksja
- 3 – umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
- 4 – ciężka ataksja tułowia lub kończyn
- 5 – niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji

V. Funkcja układu czuciowego

- 0 – prawidłowa
- 1 – obniżenie czucia wibracji tylko na jednej lub dwóch kończynach
- 2 – łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach
- 3 – umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
- 4 – wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
- 5 – istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
- 6 – istotna utrata czucia poniżej głowy

VI. Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego

- 0 – prawidłowa
- 1 – łagodne trudności trzymania moczu, parcia nagłego i/lub zaparcia
- 2 – umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcia
- 3 – częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie, zaparcia wymagające stałych wlewk
- 4 – potrzeba stałego cewnikowania
- 5 – utrata funkcji pęcherza moczowego
- 6 – utrata funkcji pęcherza moczowego i jelita grubego¹

Uzyskane wartości w podskali oceniającej funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego należy przeliczyć wg schematu załączonego poniżej. Do określenia końcowej wartości EDSS używa się wartość przeliczoną.

Wartość uzyskana	6	5	4	3	2	1
Wartość po przeliczeniu	5	4	3	3	2	1

1. Kurtzke, NEUROLOGY (Cleveland) 1983;33:1444-52.

VII. Funkcje psychiczne

- 0 – prawidłowe
- 1 – zmiany nastroju
- 2 – łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
- 3 – umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych
- 4 – wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
- 5 – otępienie

Ocena chodzenia

Konieczna obserwacja dystansu minimum 500 metrów dla chorego bez ograniczeń ruchowych i ok. 130 metrów dla osoby wymagającej wsparcia przy chodzeniu. Nieograniczony dystans chodu oznacza, że pacjent jest w stanie przejść normalnym chodem odległość porównywalną z osobami zdrowymi w podobnym wieku. W tym przypadku EDSS mieści się w punktacji od 0 do 1,5, w zależności od punktów FS (jedynie nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności).

Całkowicie samodzielny w zakresie chodu, oznacza że pacjent może przejść przynajmniej 500 metrów bez pomocy, ale nieograniczony dystans. EDSS może mieć wartość pomiędzy 2,0 a 5,0, w zależności od punktów FS. W tym przypadku, upośledzenie ruchowe wynika z oceny funkcji układu piramidowego i/lub mózdzku o wartości FS≥2. Jeśli chód jest <500 metrów, punktacja w skali EDSS musi mieć wartość ≥4,0 w zależności od dystansu chodu oraz wartości punktacji w skalach FS. Wartość EDSS pomiędzy 5,5 a 8,0 jest wyłącznie określona przez zdolność chodzenia i rodzaj wymaganej przy tym pomocy lub w zależności od korzystania z wózka inwalidzkiego. Jeśli potrzebna jest pomoc, punktacja EDSS wynosi 6,0 i 6,5. Konieczny jest opis rodzaju wymaganej pomocy w trakcie chodu i zasięgu poprzedniego dystansu. Pomoc osoby drugiej jest równoważna z pomocą dwustronną.

Tab. II. Rozszerzona skala niepełnosprawności (EDSS)

- 0 – prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w podskalach FS)
- 1,0 – brak upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednej podskali FS
- 1,5 – brak upośledzenia czynności; minimalne objawy w więcej niż jednej podskali FS
- 2,0 – minimalne upośledzenie czynności w jednej FS (jedna podskala FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
- 2,5 – minimalne upośledzenie czynności w dwóch podskalach FS (dwie podskale FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
- 3,0 – umiarkowana niesprawność; pacjent mobilny (jedna podskala FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodne upośledzenie czynności w trzech lub czterech FS (trzy/cztery podskale FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
- 3,5 – pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS; jedna FS o stopniu 3 i jedna lub dwie podskale FS o stopniu 2, albo dwie FS w stopniu 3, albo pięć FS w stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
- 4,0 – pacjent zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku, samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jedna podskala FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich
- 4,5 – pacjent zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy. Charakteryzuje się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności; zwykle jedna podskala FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich
- 5,0 – pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; jedna podskala FS o wartości 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4

Wynik chodzenia

- > Chodzenie nieograniczone.
- > Chodzenie całkowicie samodzielnie.
- > ≥300 metrów, ale <500 metrów, bez pomocy lub wsparcia (EDSS 4,5 lub 5,0).
- > ≥200 metrów, ale <300 metrów, bez pomocy lub wsparcia (EDSS 5,0).
- > ≥100 metrów, ale <200 metrów, bez pomocy lub wsparcia (EDSS 5,5).
- > Zasięg chodu <100 metrów bez pomocy (EDSS 5,5).
- > Jednostronna pomoc, ≥50 metrów (EDSS 6,0).
- > Dwustronna pomoc, ≥120 metrów (EDSS 6,0).
- > Jednostronna pomoc, <50 metrów (EDSS 6,5).
- > Dwustronna pomoc, ≥5 metrów, ale <120 metrów (EDSS 6,5).
- > Użycie wózka inwalidzkiego bez pomocy; niemożliwe przejście 5 metrów nawet z pomocą; pacjent zasadniczo ograniczony do wózka inwalidzkiego; samodzielnie porusza kołami i sam się przesiada; może przebywać w wózku 12 godzin dziennie (EDSS 7,0).
- > Użycie wózka z pomocą; niemożliwe zrobienie kilku kroków, ograniczenie do wózka; może potrzebować pomocy przy przemieszczaniu i przesiadaniu (EDSS 7,5).
- > Zasadniczo ograniczony do łóżka lub krzesła lub przemieszcza się w wózku inwalidzkim, ale przebywa poza łóżkiem przez większość dnia; zachowuje wiele funkcji samoopieki; generacje ma sprawne ręce (EDSS 8,0).

- 5,5 – pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (punktacja FS: jedna podskala o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych wartości zwykle przekraczająca wartości poprzednich)
- 6,0 – pacjent wymaga okresowego lub jednostronnego wspomaganie (laska, kula) koniecznego do przejścia około 100 metrów z/lub bez odpoczynku
- 6,5 – wymagane stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku; punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch podskal FS o stopniu 3
- 7,0 – pacjent niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku; może poruszać kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie; przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie
- 7,5 – pacjent niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się; porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień
- 8,0 – pacjent porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych jest wiele czynności samoobsługi, chory zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych
- 8,5 – pacjent przebywa jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonać tylko niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi
- 9,0 – chore leżący, bezzadni, może porozumiewać się i jeść
- 9,5 – chore leżący całkowicie bezzadni, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać
- 10,0 – śmierć pacjenta z powodu stwardnienia rozsianego