

Tytuł rozprawy:

OCENA ZMIAN AKSONALNYCH I NEURONALNYCH U CHORYCH  
Z RODZINNĄ I SPORADYCZNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO  
Z WYKORZYSTANIEM OPTYCZNEJ KOHERENTNEJ TOMOGRAFII  
SIATKÓWKI

Autor: lek. med. Monika Grudziecka Pyrek

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaj

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, SM, postać rodzinna stwardnienia rozsianego, fSM, postać sporadyczna stwardnienia rozsianego, sSM, optyczna koherentna tomografia siatkówki, OCT, warstwa włókien nerwowych siatkówki, RNFL, objętość plamki żółtej, MV

### **Streszczenie**

**Cel:** Ocena uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego siatkówki u chorych z rodzinną (fSM) i sporadyczną (sSM) postacią stwardnienia rozsianego (SM).

**Metody:** Do badania zostało zakwalifikowanych 45 pacjentów z rodzinną postacią SM (fSM), 58 pacjentów ze sporadyczną postacią SM (sSM) i 35 zdrowych osób tworzących grupę kontrolną. Rozpoznanie SM w obu grupach pacjentów spełniało kryteria McDonald'a 2010. Pacjenci z fSM oprócz rozpoznanego SM dodatkowo musieli posiadać w rodzinie krewnego chorującego na SM stopnia 1 – 3. Wszyscy uczestnicy badania mieli wykonane badanie OCT przy wykorzystaniu spektralnego aparatu OCT (SD – OCT, Heidelberg Engineering), cechującego się wysoką rozdzielczością, umożliwiającą w sposób anatomiczny uwidocznienie wszystkich warstw siatkówki wraz z precyzyjną oceną ich grubości i objętości. Za pomocą OCT oceniono zmiany aksonalne w warstwie włókien nerwowych siatkówki (retinal nerve fiber layer, RNFL) i neuronalne w plamce żółtej u chorych z sSM i fSM. Analizowano średnią grubość RNFL oraz grubość RNFL w czterech segmentach: nosowym, dolnym, górnym i skroniowym oraz w pęczku plamkowo – tarczowym (maculopapular bundle, PMB),

stanowiącym środkowy sektor segmentu skroniowego. Wykonano także analizę objętości plamki żółtej (macular volume, MV) w badanych grupach. Zebrano wywiad chorobowy i dane demograficzne uczestników badania. Każdy uczestnik projektu został zbadany neurologicznie, a stopień niesprawności został oceniony przy użyciu rozszerzonej skali niesprawności EDSS (Expanded Disability Status Scale). Następnie przeprowadzono analizę porównawczą stopnia uszkodzenia warstwy RNFL i MV w sSM i fSM. Dodatkowo oceniono wpływ przebytego zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego (optic retrobulbar neuritis, ON) na RNFL i MV w obu populacjach SM, rodzinnej i sporadycznej. W kolejnej fazie analizy oceniono korelacje pomiędzy płcią, stopniem niesprawności neurologicznej (mierzonego skalą EDSS) i czasem trwania choroby a grubością RNFL i MV u chorych z sSM i fSM.

**Wyniki:** Wykazano znaczne ścieńczenie średniej grubości RNFL w obu postaciach SM w porównaniu z grupą kontrolną (85,8(+/- 12,7) $\mu$ m w fSM, 86,61(+/- 14,74) $\mu$ m w sSM, 97,96 (+/- 7,67) $\mu$ m w grupie kontrolnej;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w średniej grubości RNFL między fSM a sSM (85,8 (+/- 12,7)  $\mu$ m vs. 86,61 (+/-14,74)  $\mu$ m;  $p = 0,77$ ). Analiza parametrów OCT w poszczególnych segmentach wykazała niewielkie różnice między obiema postaciami SM, z większym ścieńczeniem RNFL w PMB w fSM niż sSM (41,19(+/- 10,02)  $\mu$ m vs. 43,98 (+/- 11,1) $\mu$ m;  $p = 0,19$ ). W pozostałych segmentach grubość RNFL była porównywalna w fSM i sSM.

Wykazano istotną redukcję MV u pacjentów fSM i sSM w porównaniu do grupy kontrolnej (8,1 (+/- 1,12)  $\text{mm}^3$  i 8,12 (+/- 1,14)  $\text{mm}^3$  vs. 8,81 (+/- 0,31)  $\text{mm}^3$ ;  $p = 0,003$ ). Natomiast MV w fSM i sSM nie różniła się między sobą (8,1 (+/- 1,12)  $\text{mm}^3$  vs. 8,12 (+/- 1,14)  $\text{mm}^3$ ;  $p = 0,96$ ).

Wykazano znamiennej wpływ ON na parametry OCT w sSM i fSM. Średnia grubość RNFL w oczach po ON była nieznacznie bardziej obniżona w sSM niż w fSM (78,0(+/-10,86)  $\mu$ m vs. 80,86(+/-13,58)  $\mu$ m;  $p = 0,37$ ). Porównując stopień ścieńczenia RNFL w poszczególnych segmentach wykazano natomiast wyraźnie większą redukcję grubości RNFL w PMB w fSM niż sSM (34,39 (+/-10,79)  $\mu$ m vs. 38,79 (+/-7,4)  $\mu$ m;  $p = 0,09$ ). W pozostałych segmentach grubość RNFL była porównywalna. Najistotniejszy wynik uzyskano analizując wpływ ON na objętość plamki żółtej. MV u pacjentów z sSM i wcześniejszym ON była statystycznie mniejsza niż w grupie z fSM (8,12 (+/- 2,87)  $\text{mm}^3$  vs. 8,35 (+/-2,59)  $\text{mm}^3$ ;  $p = 0,05$ ).

Analiza średniej grubości RNFL w zależności od płci wykazała podobne wartości RNFL u kobiet i u mężczyzn porównując obie postaci SM. W analizie segmentalnej stwierdzono natomiast większą redukcję grubości RNFL w PMB w fSM w porównaniu do sSM u kobiet (42,29 (+/-10,75)  $\mu\text{m}$  vs. 45,47 (+/-10,44)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,21$ ), podobnie jak i u mężczyzn (37,77 (+/-6,59)  $\mu\text{m}$  vs. 42,41 (+/-10,88)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,21$ ). Objętość plamki żółtej była bardzo podobna u kobiet i mężczyzn w sSM i fSM.

Porównując grubość RNFL i MV u pacjentów z mniejszym stopniem niesprawności, < 3 punktów EDSS, nie stwierdzono istotnych różnic między sSM i fSM. Natomiast w grupie pacjentów z EDSS $\geq$ 3, w sSM w porównaniu do fSM zaobserwowano większą redukcję średniej grubości RNFL (77,33(+/-20,62)  $\mu\text{m}$  vs. 83,33 (+/-11,53)  $\mu\text{m}$  ;  $p = 0,37$ ). Również MV u tych pacjentów była bardziej zmniejszona w sSM niż w fSM (8,24 (+/-0,51)mm<sup>3</sup> vs. 8,4 (+/-0,42)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,42$ ).

W grupie pacjentów z krótszym okresem chorowania, < 10 lat, w sSM w porównaniu do fSM wykazano nieznacznie niższe wartości średniej RNFL w sSM niż w fSM (88,66 +/- (13,75) vs. 91,7 (+/-11,65)  $\mu\text{m}$ ;  $p=0,41$ ) oraz porównywalne wartości MV (8,53 (+/-0,4) mm<sup>3</sup> vs. 8,51 (+/-0,44)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,87$ ), prezentując odwrotny trend u pacjentów chorujących  $\geq$ 10 lat. U tych pacjentów średnia grubość RNFL była mniejsza w fSM niż w sSM (82,88 (+/-9,02)  $\mu\text{m}$  vs. 85,33 (+/-14,33)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,5$ ) a MV była nieznacznie mniejsza w sSM niż w fSM (8,28 (+/-0,45) mm<sup>3</sup> vs. 8,34 (+/-0,42)  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,65$ ).

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują, iż grubość RNFL, uwzględniając analizę segmentalną, a także objętość plamki żółtej są podobne w sSM i fSM oraz w obu postaciach choroby wyraźnie mniejsze niż u osób kontrolnych. Potwierdza to obecność uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego w sSM i fSM. Najbardziej istotnym wynikiem tej pracy jest stwierdzenie różnic w grubości RNFL i MV między sSM i fSM po przebytym pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego. W postaci sSM uszkodzenie neuronalne, wyrażone pomiarem objętości plamki żółtej, było wyraźnie większe niż w postaci fSM. Zmiany w siatkówce wywołane zapaleniem nerwu wzrokowego w klasycznej interpretacji są konsekwencją jego demielinizacji, prowadzącej do wstecznej (retrograde) aksonopatii i wyraźnego ścieńczenia warstwy RNFL. Na takie właśnie konsekwencje zapalenia nerwu wzrokowego wskazują wyniki uzyskane w grupie pacjentów z postacią fSM, w której dominuje uszkodzenie aksonalne wyrażone

wyraźnym ścięciem PMB, który zawiera włókna bezpośrednio łączące plamkę z nerwem wzrokowym. Od pewnego czasu wiadomo jednak, iż w patologii SM dochodzi też do uszkodzenia neuronalnego. Jego związek z zapaleniem jest ciągle dyskutowany. Istotne obniżenie objętości plamki żółtej w sSM po przebytych ON wskazuje właśnie na takie neuronalne uszkodzenie po wcześniejszym zapaleniu nerwu wzrokowego. Różnice w konsekwencjach zapalenia nerwu wzrokowego, pod postacią większej aksonopatii w fSM lub uszkodzenia neuronalnego w sSM mogą wskazywać na inny mechanizm uszkodzenia siatkówki wywołanego zapaleniem w postaci rodzinnej i sporadycznej SM.