

## **STRESZCZENIE**

Stwardnienie rozsiane (SM, Multiple sclerosis) to autoimmunologiczna choroba układu nerwowego prowadząca do zwyrodnienia tego układu, o wielu potencjalnych etiologiach i autoimmunologicznej patogenezie, charakteryzująca się postępującą neurodegeneracją prowadzącą do uszkodzenia neuronów ruchowych, obejmująca również inne układy w tym narząd wzroku.

W zależności od podtypu choroby charakteryzuje się ona bardzo szybkim lub stopniowym postępem, ograniczając możliwości ruchowe pacjenta. Często dochodzi do zajęcia narządu wzroku, co dodatkowo utrudnia funkcjonowanie chorych.

Duża większość chorujących na SM doświadcza zaburzeń ze strony narządu wzroku związanych lub nie z zapaleniem nerwu wzrokowego. W miarę postępu choroby może dojść do nieodwracalnej utraty widzenia, co w połączeniu z niepełnosprawnością ruchową prowadzi do braku możliwości funkcjonowania w środowisku, a co za tym idzie izolację chorego. Przyspiesza to proces całkowitego odcięcia chorego od życia społecznego i możliwości sprostania podstawowym czynnościom dnia codziennego. Dlatego poddanie analizie parametrów morfologicznych siatkówki oka pozwala na interpretację jakości zaburzeń, ich progresji w czasie oraz dodatkowo wyznaczenia nowych biomarkerów pozwalających na monitorowanie przebiegu choroby i leczenia.

Do tej pory nie podjęto kompleksowej analizy parametrów morfologicznych siatkówki oka u chorych z SM, w porównaniu z grupą osób zdrowych przy użyciu nowych technologii OCT i OCTA. Istotna jest próba usystematyzowania zmian siatkówki u osób chorych, które doświadczyły zaburzeń widzenia w tym ON oraz tych, które ich nie doświadczyły. Ważnym i zasadnym jest podjęcie tych działań, ponieważ ich wyniki pozwolą na określenie nowych biomarkerów przebiegu choroby oraz ewentualnego leczenia nowoczesnymi metodami takimi jak przeszczep komórek macierzystych, co może umożliwić poprawę parametrów morfologicznych siatkówki, a co za tym idzie ostrości wzroku i polepszenia standardu życia chorych.

Praca doktorska miała na celu dokonanie analizy parametrów morfologicznych siatkówki oka w przebiegu stwardnienia rozsianego, a w szczególności komórek fotoreceptorowych – czopków, które stanowią swoistą kamerę do odbioru bodźców wzrokowych ze świata zewnętrznego. Pozostałe parametry uzyskane w tym badaniu mogą

dostarczyć informacji na temat monitorowania choroby przy użyciu nieinwazyjnych metod badania oka, mimo ogólnoustrojowego charakteru choroby.

Badani w mojej grupie byli reprezentatywną grupą obciążonych stwardnieniem rozsianym dla badań nad zmianami morfologii siatkówki oka w przebiegu SM. Średni wiek chorych i grupy kontrolnej to  $36,54 \pm 11$  lat w grupie pacjentów zdrowych oraz  $40,16 \pm 10$  lat w grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, pokrywa się to z czasem życia, w którym najczęściej rozpoznawane jest SM. W grupie badanej 70% stanowiły kobiety. Była to grupa zbliżona do pacjentów opisywanych w badaniach naukowych oraz biorących udział w programach lekowych prowadzonych przez neurologów. Tym samym należy stwierdzić, że grupa pacjentów w której przeprowadzone zostały moje badania była reprezentatywna dla obiektywnej oceny parametrów morfologicznych siatkówki oka. Badana była grupa chorych na wielu etapach choroby w przestrzeni czasu jej trwania, co odpowiada danym literaturowym.

Kryteria włączenia do grupy badanej:

- Wiek pacjenta od 18 do 75 lat.
- Zdiagnozowane SM potwierdzone badaniem MRI w przypadku osób chorych
- Wykluczenie choroby neurologicznej potwierdzone negatywnym wywiadem chorobowym i/lub prawidłowym wynikiem MRI w przypadku osób zdrowych
- Wykluczenie choroby okulistycznej potwierdzone negatywnym wywiadem chorobowym i/lub dodatkowymi badaniami okulistycznym.

Kryteria wykluczenia z grupy badanej to:

- Z badania wykluczono osoby z wykluczonym SM, ale obecnymi nieprawidłowościami w badaniu MRI.
- Z badania wykluczono osoby z rozpoznaną chorobą okulistyczną w wywiadzie i/lub w badaniach okulistycznych dodatkowych (jaskra, neuropatia nerwu wzrokowego, retinopatia cukrzycowa, angiopatia nadciśnieniowa).

Pacjenci zostali nieinwazyjnie przebadani z użyciem wymienionych w metodyce rodzajów urządzeń, a pomiędzy poszczególnymi badaniami nie rozpoznano u nich nowej choroby neurologicznej/okulistycznej, a w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane nie doszło do wystąpienia rzutu.

W ocenie parametrów z użyciem OCT Spectralis badane w obu oczach były parametry średniej grubości siatkówki w dołku pomiarem poprzecznym w linii, uśrednione wartości grubości siatkówki w dołku w obszarze okręgu 1mm obejmującym dołek, uśrednione wartości grubości warstw RNFL, GCL, INL, fotoreceptorów w obszarze okręgu 3mm obejmującego dołek podzielone na segmenty górny, dolny, skroniowy i nosowy. Wartości poniżej lub powyżej standaryzowanych w urządzeniu były uznawane za nieprawidłowe. Wszystkie wartości były porównywane pomiędzy grupą osób ze stwardnieniem rozsianym i grupą osób zdrowych. Analizy dokonane były pomiędzy grupami SM (+) i SM (-), SM (+) bez zaburzeń wzrokowych i SM (-), SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (-) oraz pomiędzy SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi, a SM (+) bez zaburzeń widzenia.

W ocenie parametrów z użyciem rtx1 - AORC badane w obu oczach były parametry średniej liczby czopków w dołku na głębokościach zapewniających najlepszą ostrość wykonywanego obrazu podzielone na segmenty górny, dolny, skroniowy i nosowy. Wartości normatywne nie były dostępne ze względu na brak badań tą metodą w publikacjach naukowych. Badania tętniczki skroniowej górnej wykonywane były w celu uzyskania wartości: średnicy zewnętrznej i wewnętrznej naczynia, grubości ściany naczynia, obliczanego współczynnika grubości ściany do średnicy wewnętrznej naczynia, powierzchni ściany naczynia w przekroju poprzecznym. Wszystkie wartości były porównywane pomiędzy grupą osób ze stwardnieniem rozsianym i grupą osób zdrowych. Analizy dokonane były pomiędzy grupami SM(+) i SM(-), SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(-) oraz pomiędzy SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi, a SM(+) bez zaburzeń widzenia.

Do oceny parametrów klinicznych badano wartości ciśnienia tętniczego peryferyjnego w tętnicy ramieniowej i centralnego w aorcie: SBP, DBP, MAP, PP, HR oraz parametrów elastyczności naczyń dużych oraz prędkość fali tętna między tętnicą szyjną wspólną, a udową z użyciem Sphigmocore.

Do oceny parametrów tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej badano: grubość Intima – Media (IMT), średnicę wewnętrzną (LT) oraz współczynnik Intima - Media Thickness Lumen Ratio (IMTLR), w rozkurczu 2 centymetry poniżej bifurkacji tętnicy szyjnej wspólnej.

Pacjenci zostali zbadani w ciągu dwóch tygodni bez istotnych dla zmian chorobowych odstępów.

Wyniki przeprowadzonych badań analizujących parametry morfologiczne siatkówki oka wskazują na:

Uzyskane wyniki badań pozwalają stwierdzić, że u chorych ze stwardnieniem rozsianym nie dochodzi do zmian w warstwie fotoreceptorowej pomimo występujących zmian w innych warstwach siatkówki oka. Obserwowane zmiany średnic wewnętrznej i zewnętrznej tętniczek skroniowych górnych siatkówki nie miały wpływu na liczbę badanych czopków i były raczej wynikiem neurodegeneracyjnych zmian zachodzących w innych warstwach siatkówki. Parametrem, który mógłby wskazywać na funkcjonalne zmiany w czopkach mogły by być zmiany raczej ich kształtu (*Regularity*) niż liczby, jednak wymagałoby to badań na homogenicznie dużej grupie pacjentów, szczególnie z rozpoznaniem w zaawansowanym stadium SM.

W moim badaniu wykazałem również, że niektóre z parametrów możliwych do pomiaru w OCT Spectralis, głównie warstwy komórek zwojowych i ich aksonów, mogą, podobnie jak w literaturze, stanowić biomarkery aktywności choroby i skuteczności leczenia.

Wnioski te pozwalają na postulowanie, że odpowiedniego typu leczenie (na przykład z użyciem komórek macierzystych) może mieć szansę na zatrzymanie neurodegeneracyjnych zmian w SM o ile skuteczne terapie będą zastosowane szybko, zanim stany zapalne aksonów nerwu wzrokowego spowodują śmierć komórek zwojowych. Właśnie stwierdzony brak istotnych ubytków w warstwie fotoreceptorowej i INL daje nadzieję, że zatrzymanie neurodegeneracji trzeciego neuronu drogi wzrokowej daje szansę na utrzymanie całej aferentnej drogi wzrokowej, o ile terapię zastosuje się w pierwszych latach po ustaleniu diagnozy.