ROZPRAWA DOKTORSKA

Analiza porównawcza parametrów morfologicznych siatkówki oka z użyciem metod Adaptive Optics Retinal Camera i Optical Coherence Tomography u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Lek. Paweł Białkowski

Promotor: Dr hab. n. med. Joanna Haraźna, prof. UWM
Promotor pomocniczy: dr n. med. Janusz Pieczyński

Olsztyn 2023

Podziękowania

Dziękuję Pani promotor za cierpliwość i wsparcie.

Pracę doktorską dedykuję mojemu synowi.

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów…… 6
Wstęp…… 11
1. CHARAKTERYSTYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO…… 12
1.1. Definicja…… 12
1.2. Epidemiologia…… 13
1.3. Obraz kliniczny…… 14
1.3.1. Wczesne objawy stwardnienia rozsianego…… 14
1.3.2. Objawy przewlekłe stwardnienia rozsianego…… 15
1.3.2.1 Zburzenia funkcji rdzenia kręgowego dotyczące długich dróg nerwowych…… 15
1.3.2.2. Zburzenia funkcji układu autonomicznego…… 17
1.3.2.3. Zespół zmęczenia…… 17
1.3.2.4. Zaburzenia funkcji poznawczych…… 18
1.3.2.5. Zburzenia nastroju…… 18
1.3.3. Objawy okulistyczne w przebiegu stwardnienia rozsianego…… 19
1.3.3.1.Zaburzenia dośrodkowej drogi wzrokowej…… 19
1.3.3.2. Zburzenia gałkoruchowe…… 21
1.3.3.3. Stany zapalne gałki ocznej…… 23
1.3.3.4. Zmiany w badaniach dodatkowych…… 23
1.3.4. Przebieg choroby…… 24
1.3.5. Etiologia…… 27
1.3.5.1. Czynniki środowiskowe…… 27
1.3.5.2. Czynniki immunologiczne…… 29
1.3.5.3. Czynniki genetyczne…… 30
1.4. Patoimmunologia stwardnienia rozsianego…… 30
1.5. Różnicowanie…… 31
1.6. Leczenie…… 33
1.7. Rokowanie…… 35
2. ANATOMIA SIATKÓWKI OKA I DROGI WZROKOWEJ…… 36
2.1. Budowa siatkówki oka…… 36
2.2. Budowa drogi wzrokowej…… 42
2.3. Badanie siatkówki oka…… 45

2.4. Nieinwazyjne badania siatkówki w stwardnieniu rozsianym……..……..... 46
3. CELE PRACY……...… 49
4. MATERIAŁ I METODY BADAŃ……...…… 50
4.1. Kryteria włączenia do grupy badanej……..…… 50
4.2. Kryteria wykluczenia z grupy badanej……..…….. 50
4.3. Charakterystyka grupy badanej……... 51
4.4. Metody, techniki i narzędzia badań……..……... 56
4.5. Statystyka stosowana w pracy……..……... 68
5. WYNIKI BADAŃ……..…….. 70
5.1. Badania powtarzalności pomiarów czopków metodą rtx1 AO……..……. 70
5.2. Porównanie ankiet z wywiadu środowiskowego……..……... 71
5.3. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) i grupy kontrolnej (SM-)…… 76
5.3.1. Porównanie wyników badań parametrów klinicznych między badanymi ze stwardnieniem rozsianym a grupą kontrolną…….. 77
5.4. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) a grupą kontrolną (SM-)…… 79
5.4.1. Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera…….…... 79
5.4.2. Porównanie wyników badań parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki……... 83
5.4.3. Porównanie wyników badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii u osób ze stwardnieniem rozsianym i grupy kontrolnej..…….. 84
5.5. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym bez zaburzeń wzrokowych (SM+) i grupy kontrolnej (SM-)…….…….…….. 92
5.5.1. Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych……. 93
5.6. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) bez zaburzeń wzrokowych i grupą kontrolną (SM -)…….... 95
5.6.1. Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera…….. 95
5.6.2. Porównanie wyników parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki .. 96

5.6.3. Wyniki badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii…….. 98
5.7. Porównanie wyników badań między osobami ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi ……..…. 106
5.7.1. Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych…….…….. 106
5.8. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) bez zaburzeń wzrokowych i z zaburzeniami wzrokowymi (SM+)……...……..... 108
5.8.1. Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera….…….. 109
5.8.2. Porównanie wyników parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki... 110
5.8.3. Wyniki badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii…….. 111
5.8.4. Analizy uśrednionych wyników pomiarów badanych parametrów……... 121
5.9. Graficzne przedstawienie parametrów różniących istotnie badane grupy …… 127
5.9.1. Porównanie uśrednionych wartości parametrów różniących istotnie badane grupy…….……... 127
5.9.2. Korelacje uśrednionych wartości badanych parametrów….…… 131
5.9.2.1. Korelacja między uśrednionymi wartościami grubości warstw wewnętrznych komórek jądrowych INL i zwojowych GCL mierzonych w OCT w grupie kontrolnej i SM (+)……..…….……... 131
5.9.2.2. Korelacje Spearman'a wieku i czasu trwania stwardnienia rozsianego od postawienia diagnozy z mierzonymi w pracy parametrami …….... 132
6. DYSKUSJA…….…. 135
7. WNIOSKI……..…… 152
7.1 Podsumowanie……. 153
8. STRESZCZENIE / SUMMARY…….…….……... 155
Piśmiennictwo……...……..…. 162
Spis rycin……..……. 175
Spis tabel…….…….…….. 178
9. ZAŁĄCZNIKI…….……...…….…….. 183

Wykaz stosowanych skrótów:

ADEM - Acute Dissminated Encefalomyelitis / Ostre Rozsiane Zapalenie Mózgu i Rdzenia
AL – Axial Lenght / Długość Osiowa (Gałki Ocznej)
ALx - Augumentation Index / Index Augumentacyjny
AORC - Adaptive Optics Retinal Camera / Kamera Siatkówki z Optyką Adaptatywną
APc - Aortic Augmented Pressure / Augumentowane Ciśnienie Aorty
APN - Acquired Pendular Nystagmus / Nabyty Oczopląs Wahadłowy
BBB – Blood-Brain Barrier / Bariera Krew-Mózg
BBBB – Blood-Brain Barrier Breakdown / Przerwanie Bariery Krew-Mózg
CADASIL - Cerebral autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts NAD Leukoencefalopathy / Mózgowa Autosomalna Dominująca Arteriopatia z Podkorowymi Zawałami i Leukoencefalopatią
CBS - Charles Bonnet Syndrome / Zespół Charles'a Bonnet'a
CDMS - Clinically Definite Multiple Sclerosis / Klinicznie Określone Stwardnienie Rozsiane
CIS - Clinically Isolated Syndrome / Klinicznie Izolowany Zespół
CMV - Cytomegalowirus
CNS - Central Nervous System / Ośrodkowy Układ Nerwowy
CRION - Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy / Przewlekła Nawracająca Neuropatia Nerwu Wzrokowego
DBP - Diastolic Blood Pressure / Rozkurczowe Tętnicze Ciśnienie Krwi
DBPb - Distolic Blood Pressure Measured in Brachial Artery / Rozkurczowe Ciśnienie Mierzone w Tętnicy Ramiennej
DBPc - Dastolic Blood Pressure Calculated in Aorta / Ciśnienie Rozkurczowe Wyliczone w Aorcie
EBV – Wirus Epsteina i Barr'a (Wywołujący Mononukleozę Zakaźną)
EDE - Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / Eksperymentalne Autoimmunologiczne Zapalenie Mózgu i Rdzenia
EDSS - Expanded Disability Status Score / Rozszerzona Skala Niepełnosprawności
ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study / Standard Oceny Ostrości Wzroku
GCL - Ganglion Cell Layer / Warstwa Komórek Zwojowych Siatkówki
HIV - Human Immunodeficiency Virus / Ludzki Wirus Niedoboru Odporności
HEV - Hepatitis E Virus / Wirus E Zapalenia Wątroby
HR - Heart Rate / Akcja Serca

HRb - Heart Rate Measured in Brachial Artery / Wartość Tętna w Tętnicy Ramiennej

HRc - Heart Rate Measured in Brachial Artery During Central Blood Pressure Measurement / Wartość Tętna w Tętnicy Ramiennej w Trakcie Pomiaru Centralnego Ciśnienia Tętniczego

IMT - Intima Media Thickness / Grubość Środkowej Części Ściany Naczynia

IMTLR - Intima Media Thickness to Lumen Ratio / Współczynnik Grubości Środkowej Części Naczynia do Średnicy Światła Naczynia

INL - Inner Nuclear Layer / Warstwa Jądrowa Wewnętrzna Siatkówki

INO - Internuclear Ophtalmoplegia / Oftalmoplegia Międzyjądrowa

IOP – Intraocular Pressure / Ciśnienie Wewnątrzgałkowe

IQR - Inter Guartil Range / Zakres Międzykwartylowy

LD - Lumen Diameter / Średnica Światła Naczynia

LED - Light Emitting Diode / Dioda Emitująca Świało

LETM - Longitudinal Extensive Transverse Myelitis / Poprzeczne Zapalenie Rdzenia Kręgowego

MAP - Mean Arterial Pressure / Średnie Ciśnienie Tętnicze

MAPb - Mean Blood Pressure Measured in Brachial Artery / Średnie Ciśnienie Mierzone w Tętnicy Ramiennej

MAPc - Mean Blood Pressure Calculated in Aorta / Średnie Ciśnienie w Aorcie

MLF - Medial Longitudinal Fasciculus / Pęczek Podłużny Przyśrodkowy

MRI - Magnetic Resonance Imaging / Obrazowanie Rezonansem Magnetycznym

MSON - Multiple Sclerose Optic Neuritis / Zapalenie Nerwu Wzrokowego w Przebiegu Stwardnienia Rozsianego

NMO - Neuromyelitis Optica / Zapalenie Nerwów Wzrokowych i Rdzenia

Nroi - Liczba Czopków Mierzona z Użyciem rtx1

OCT - Optical Coherence Tomography / Optyczna Koherentna Tomografia Siatkówki Oka Tarczy Nerwy Wzrokowego

ON - Optic Neuritis / Zapalenie Nerwu Wzrokowego

ORL - Outer Retinal Layers / Zewnętrzne Warstwy Siatkówki

PML - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy / Postępująca Wieloogniskowa Leukoencefalopatia

PMR - Płyn Mózgowo Rdzeniowy

PMS - Progressive Multiple Sclerosis / Postępujące Stwardnienie Rozsiane

PP - Pulse Pressure / Ciśnienie Tętna

PPb - Pulse Pressure Measured in Brachial Artery / Ciśnienie Tętna w Tętnicy Ramiennej

PPc - Pulse Pressure Calculated in Aorta / Ciśnienie Tętna w Aorcie

PPMS - Primary Progressive Multiple Sclerosis / Postać Pierwotnie Postępująca Stwardnienia Rozsianego

PR - Photoreceptors Layer / Warstwa Fotoreceptorów

PRMS - Progressive-relapsing Multiple Sclerosis / Postać Postępująco-Nawracająca Stwardnienia Rozsianego

PWV - Pulse Wave Velocity / Prędkość Fali Tętna

RET - Retina Thickness / Grubość Siatkówki

RNFL - Retinal Nerve Fibre Layer / Warstwa Włókien Nerwowych Siatkówki

RPE - Retinal Pigment Epithelium / Nabłonek Barwnikowy Siatkówki

RRMS - Relapsing-remitting Multiple Sclerosis / Postać Rzutowo-Remisyjna Stwardnienia Rozsianego

RTX1 - Nazwa Typu Kamery AORC

RZS - Reumatoidalne Zapalenie Stawów

SARS-CoV2 - Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (S*evere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

SBP - Systolic Blood Pressure / Skurczowe Tętnicze Ciśnienie Krwi

SBPb - Systolic Blood Pressure Measured in Brachial Artery / Skurczowe Ciśnienie Mierzone w Tętnicy Ramiennej

SBPc - Systolic Blood Pressure Calculated in Aaorta / Ciśnienie Skurczowe Wyliczone w Aorcie

SLDF - Scanning Laser Doppler Flowmetry / Skaningowa Laserowa Przepływowmetria Dopplera

SM - Sclerosis Multiplex / Stwardnienie Rozsiane

SM (-) - Badany z Wykluczonym Stwardnieniem Rozsianym

SM (+) - Badany z Rozpoznanym Stwardnieniem Rozsianym

SPMS - Secondary Progressive Multiple Sclerosis / Postać Wtórnie Postępująca Stwardnienia Rozsianego

VD - Vessel Diameter / Średnica Naczynia

VEP - Visual Evoked Potentials / Badanie Potencjałów Wywołanych

WCSA - Wall-Cross-Section-Area - Obszar Przekroju Naczynia

WLR - Wall-to-Lumen Ratio - Współczynnik Grubości Ściany do Światła Naczynia

Wskaźnik K:M - Wskaźnik proporcji liczby Kobiet do Mężczyzn

WT - Wall Thickness / Grubość Ściany Naczynia

Lista użytych jednostek pomiarowych dla badanych parametrów:

Parametr	**Jednostka**
Wiek	[lata]
BMI	[kg/m^2]
IOPOD	[mmHg]
IOPOS	[mmHg]
ALOD	[mm]
ALOS	[mm]
SBP	[mmHg]
DBP	[mmHg]
MAP	[mmHg]
PP	[mmHg]
HR	[1/min]
SBPc	[mmHg]
DBPc	[mmHg]
MAPc	[mmHg]
PPc	[mmHg]
AP	[mmHg]
Alx	[%]
PWV	[m/s]
HRc	[1/min]
IMTp	[cm]
IMTl	[cm]
LDp	[cm]
LDl	[cm]
LMTLRp	współczynnik
IMTLRl	współczynnik
Nroi*	Liczba w zdefiniowanym kwadrancie
SpacingM*	[µm]
DensityM*	[1/mm^2]
Regularity *	[%]
LD OP	[µm]

LD OL	[µm]
VD OP	[µm]
VD OL	[µm]
WT OP	[µm]
WT OL	[µm]
WLR OP	współczynnik
WLR OL	współczynnik
WCSA OP	[µm]
WCSA OL	[µm]
OCT Retina*	[µm]
OCT RNFL dołka*	[µm]
OCT GCL*	[µm]
OCT INL*	[µm]
OCT fotoreceptory*	[µm]
OCT RPE*	[µm]
Fovea centralis*	[µm]
OCT RNFLtarczy*	[µm]

* W oznaczeniach badanych regionów stosowano najpierw nazwę parametru, potem lokalizację w oku (skroniowo (T), nosowo (N), w części górnej (S), dolnej (I)), a na koniec stronę prawą lub lewą badanego oka - w oku prawym (OP) i oku lewym (OL);
np.: Nroi T OP – liczba czopków w kwadrancie skroniowym w oku prawym

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*), po raz pierwszy opisane w 1868 roku przez francuskiego neurologa Jeana-Martina Charcota, jest przewlekłą, zapalną autoimmunologiczną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (CNS - *central nervous system*). W przebiegu procesu chorobowego dochodzi do demielinizacji z uszkodzeniem aksonów, ograniczonej remielinizacji, śmierci oligodendrocytów, gliozy i neurodegeneracji. Podłożem immunopatologicznym SM są złożone interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016; 146. Tafti D., Ehsan M., Xixis KL., 2022). Pierwsze symptomy SM obserwuje się głównie u młodych dorosłych. Początkowo SM objawia się najczęściej klinicznie izolowanym zespołem objawów neurologicznych (CIS - *clinically isolated syndrome*) (17, 18. Bonek R. i in, 2022). Następnie przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do powstania rozsianego, wieloogniskowego uszkodzenia CNS zarówno istoty białej, jak i szarej mózgu oraz rdzenia kręgowego i pnia mózgu, prowadząc ostatecznie do znacznej niewydolności ruchowej, zaburzeń funkcji zwieraczy oraz niewydolności czuciowej, w tym szczególnie trudnej dla pacjenta niewydolności wzrokowej i słuchowej (102. Massimo F. I in., 2018; 147, 148. Thompson A.J. i in, 2022; 55. Giovannoni G. i in., 2017). Ludzkie oko przez swoją naturalną transparentność układu optycznego umożliwia nieinwazyjne badanie pierwszych trzech neuronów drogi wzrokowej. Do takich badań można wykorzystać technologie zastosowane w OCT (*Optical Coherence Tomography* – optyczna koherentna tomografia) oraz w AORC (*Adaptive Optics Retinal Camera* – kamera badająca siatkówkę oka z zastosowaniem optyki adaptatywnej). Zasadnym i istotnym jest przeprowadzenie badań nieinwazyjnych drogi wzrokowej, ponieważ uzyskane w OCT wyniki mogą pozwolić nie tylko na ocenę porównawczą poszczególnych warstw siatkówki pacjentów z SM z osobami bez SM, ale też ocenić możliwe zatrzymanie progresji ewentualnych ubytków w terapii. Badania za pomocą AORC pozwalają ilościowo ocenić komórki czopków – fotoreceptorów, które budują pierwszy neuron aferentnej drogi wzrokowej i jednocześnie parametry morfologiczne głównych naczyń tętniczych siatkówki. Wyniki tych badań mogą wpłynąć na optymalizację procesu terapeutycznego SM w zakresie narządu wzroku, przekładając się bezpośrednio na możliwość wczesnego zapobiegania trwałemu uszkodzeniu narządu wzroku poprzez leczenie farmakologiczne, rehabilitacyjne lub jeszcze słabo poznane terapie komórkami macierzystymi (113. Muraro PA, Pasquini M., Atkins HL. i in., 2017).

1. CHARAKTERYSTYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

1.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (kod ICD-10: G35) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą demielinizacyjną o charakterze zapalnym, która występuje w czterech podtypach, ustalanych na podstawie przebiegu choroby. U pacjentów ze zdiagnozowanym SM możliwe jest samoistne zatrzymanie się procesu chorobowego, co szczególnie na początku bardzo utrudnia postawienie właściwej diagnozy.

Podstawa postawienia diagnozy SM jest oparta na obrazie klinicznym i badaniach dodatkowych, które mają znaczenie w potwierdzeniu rozpoznania i diagnostyce różnicowej. Rutynowo stosowanymi badaniami są: neuroobrazowanie mózgu i rdzenia kręgowego w MRI (*Magnetic Resonans Imaging* - obrazowanie rezonansem magnetycznym), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), ocenianego pod kątem obecności prążków oligoklonalnych, badanie funkcjonalne dróg czuciowych, badanie wzrokowych potencjałów wywołanych VEP (*Visual Evoked Potentials*) (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016). Dodatkowo badaniem okulistycznym stosowanym do oceny siatkówki oka w SM jest OCT, którego badane parametry określane są mianem biomarkerów zaawansowania procesu chorobowego i skuteczności leczenia SM (51. Friedemann P. i in. 2021). AORC jest nową metodą nieinwazyjnego obrazowania siatkówki, która może rozszerzyć arsenał badawczy o precyzyjne pomiary stanu czopków w SM.

Rozpoznanie różnicowe polega m.in. na wykluczeniu innych chorób demielinizacyjnych, neuroboreliozy, chorób tkanki łącznej czy chorób zakaźnych, a ostateczne rozpoznanie ustalane jest na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda zrewidowanych w 2017 roku i opublikowanych w 2018 roku w czasopiśmie „The Neurology". Zmodyfikowane kryteria pozwalają na szybsze postawienie rozpoznania, a dodatkowe badania siatkówki oka mogą umożliwić nieinwazyjną obserwację zmian zachodzących w aferentnej drodze wzrokowej, której dysfunkcje obserwuje się już we wczesnych stadiach choroby (147, 148. Thompson A.J. i in., 2018).

Niezależnie od podtypu choroby objawy pojawiające się u pacjentów są podobne i z biegiem czasu prowadzą do niepełnosprawności o różnym nasileniu. Średnia długość życia chorych wynosi 25 do 35 lat od wystąpienia pierwszych objawów, a do zgonu dochodzi najczęściej z powodu powikłań narządowych (136. Selmaj K., 2005).

1.2. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności, rozpowszechnienia i śmiertelności w stwardnieniu rozsianym w istotny sposób pozwalają na ocenę rosnącej skali problemu. Pierwszym krokiem w kierunku poznania etiologii SM jest analiza uzyskanych informacji epidemiologicznych. Poza danymi szerokości geograficznej, na której SM występuje, istotnym jest uwzględnienie parametrów takich jak wiek czy płeć, które mogą wpływać na rozkład uzyskanych wyników (17, 18. Bonek R. i in, 2022).

Zachorowalność na stwardnienie rozsiane jest wysoce zróżnicowana i waha się od 0,2/100 000 do 300/100 000 osób. Dotyczy łącznie 2.3 mln ludzi, a najwyższa jest w krajach wysoko rozwiniętych. Globalna mediana według *MS International Federation* w 2013 roku wynosiła 33/100 000 osób (wzrosła z 30/100 000 w 2008). „Historycznie" regiony świata były klasyfikowane według współczynnika chorobowości zgodnie z rozpowszechnieniem na regiony o niskiej chorobowości wynoszącej <5/100 000, średniej 5-30/100 000 i wysokiej >30/100 000. Aktualnie najwyższa zachorowalność obserwowana jest w Ameryce Północnej (140/100 000 ludności) i Europie (108/100 000), a najniższa w Azji Wschodniej (2,2/100 000) (17, 18. Bonek R. i in., 2022; 118. Oh J. i in., 2018).

Zróżnicowanie zachorowalności poza czynnikami demograficznymi dotyczy płci, wieku i rasy. Kobiety (K) chorują dwa do trzech razy częściej niż mężczyźni (M), a wskaźniki zachorowalności wynoszą odpowiednio 3,6/100 000 dla kobiet i 2,0/100 000 dla mężczyzn. Na przestrzeni kilkudziesięciu ostatnich lat wskaźnik płci K:M w SM stopniowo wzrastał ze względu na obserwowany wzrost zachorowalności wśród kobiet. Prawdopodobnymi przyczynami tego stanu jest poprawa dostępu do opieki medycznej, szybsze postawienie rozpoznania oraz czynniki środowiskowe związane z urbanizacją i industrializacją takie jak: ciąża w późniejszym wieku, stosowanie doustnej antykoncepcji, nikotynizm, otyłość, brak aktywności fizycznej i stres, a także większa zapadalność na choroby infekcyjne (4. Ascherio A., 2013; 17, 18. Bonek R. i in., 2022; 107. Moghaddam V. i in., 2022).

W przypadku zróżnicowania analizowanego na podstawie rasy, stwardnienie rozsiane jest głównie chorobą rasy kaukaskiej, a znacznie rzadziej przedstawicieli rasy negroidalnej i mongoidalnej. W ostatnich latach zauważono wzrost zachorowań wśród Afroamerykanów, głównie kobiet zamieszkujących tereny USA, co może sugerować przewagę czynników geograficznych i środowiskowych nad genetycznymi. Według opublikowanych w 2019 roku badań niezależnie od obszaru geograficznego i rasy częstość występowania choroby globalnie systematycznie wzrasta (97. Magyari M. i in., 2019).

Początek choroby następuje zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia, aczkolwiek na podstawie danych statystycznych przypadki zachorowań zdarzały się w każdym wieku. Szczyt zachorowań w postaci rzutowo-remisyjnej przypada na okres między 20. a 35. rokiem życia, natomiast w postaci pierwotnie postępującej około 40 roku życia (48, 49. Filippi M.i in., 2018).

Czynnik szerokości geograficznej, inaczej nazywanym gradientem geograficznym, określa wzrost częstości występowania SM wraz z rosnącą szerokością geograficzną na obu półkulach Ziemi z największą zachorowalnością i występowaniem w populacji zamieszkałej pomiędzy 40 a 60 równoleżnikiem i szczytem na 55 stopniu szerokości geograficznej (81. Koch MW. i in., 2018; 139. Simpson S. Jr. I in., 2011).

Polska, zlokalizowana między 49 a 54 równoleżnikiem, jest klasyfikowana w grupie krajów o największym wskaźniku zachorowalności. Szacunkowe dane mówią o 40-50 tysiącach osób chorych zamieszkujących teren naszego kraju (22. Brola W. i in., 2017). W 2018 roku opublikowano pracę dotyczącą występowania stwardnienia rozsianego w województwach zachodniopomorskim, świętokrzyskim i podlaskim. (79. Kapcica- Topoczewska K. i in., 2018). Stwierdzono zachorowalność wahającą się od 91,8/100 000 w województwie zachodniopomorskim do 109,1/100 000 w województwie świętokrzyskim. Wartość wskaźnika zachorowalności wynosiła 4,5/100 000, a wskaźnik K:M - 2.4:1 (22. Brola W. i in., 2017).

1.3. Obraz kliniczny

1.3.1. Wczesne objawy stwardnienia rozsianego

Wczesnymi objawami stwardnienia rozsianego u 50% chorych mogą być: zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej lub drętwienie w kończynach. Pacjenci odczuwają mrowienie w obrębie kończyn, spastyczność, zaburzenia czucia powierzchniowego, głębokiego, objaw Lhermitte'a, zapalenie nerwu wzrokowego (ON - optic neuritis), ataksję móżdżkową, zawroty głowy, nerwobóle bądź drętwienia twarzy, dwojenie obrazów, dyzartrię, parestezje, zaburzenia w oddawaniu moczu (125. Pirko I. i in., 2003).

Ponadto w przebiegu stwardnienia rozsianego napadowo pojawiać się mogą:

- Zjawisko Uhthoffa - obniżenie ostrości wzroku połączone z hipertermią występujące po wysiłku fizycznym, gorącej kąpieli, przebywaniu w otoczeniu o wysokiej temperaturze, a czasem spożyciu gorącego posiłku

- Objaw Lhermitte'a - bierne zgięcie karku powoduje uczucie prądu wzdłuż kręgosłupa do kończyn dolnych
- Niezborność ruchów
- Połowiczy kurcz twarzy
- Napadowe dwojenie obrazu
- Akatyzja - pobudzenie objawiające się m.in. nagłym wypadaniem przedmiotów z ręki
- Bolesne skurcze mięśni
- Nerwoból nerwu trójdzielnego (136, 137. Selmaj K., 2006)

Ból występuje u 10% chorych, głównie ze zmianami w rdzeniu kręgowym i u 90% chorych w przypadku zajęcia nerwu wzrokowego (136, 137. Selmaj K., 2006).

Wśród objawów wczesnych stwardnienia rozsianego może wystąpić również poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o przebiegu jedno- lub wielofazowym. Klinicznie objawia się ono gwałtownym, symetrycznym lub asymetrycznym niedowładem kończyn dolnych, zaburzeniami czucia na tułowiu, zaburzeniami czynności zwieraczy oraz wzmożeniem napięcia mięśniowego. Przebieg może być nawracający i wymaga różnicowania z zapaleniem rdzenia kręgowego w przebiegu tocznia układowego, zespołu fosfolipidowego i innych schorzeń z udziałem autoprzeciwciał (136, 137. Selmaj K., 2006).

1.3.2. Objawy przewlekłe stwardnienia rozsianego

Objawy przewlekłe stwardnienia rozsianego można podzielić na pięć grup: związane z zaburzeniem funkcji rdzenia kręgowego i dotyczące długich dróg nerwowych, zaburzenia funkcji układu autonomicznego, zespół zmęczenia, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016; Fotiou F. i in., 2003).

1.3.2.1 Zburzenia funkcji rdzenia kręgowego dotyczące długich dróg nerwowych

Zaburzenia funkcji rdzenia kręgowego dotyczące długich dróg nerwowych obejmują zaburzenia czucia powierzchownego. Charakteryzują się nierzadko asymetrycznym, zaburzonym uczuciem zimna w kończynach dolnych z większym nasileniem w kończynie o bardziej nasilonym niedowładzie. Typowe są również parestezje w obrębie tułowia i kończyn dolnych. Zaburzenia czucia głębokiego (wibracji, ułożenia, ucisku, dyskryminacji) pojawiają

się początkowo w dystalnych częściach kończyn, stopniowo obejmując również części proksymalne. W podgrupie objawów związanych z długimi drogami nerwowymi opisywany jest także niedowład piramidowy. Na obraz kliniczny składają się postępujące niedowłady kończyn, wzmożone napięcie mięśniowe, wygórowanie odruchów głębokich (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016).

Pierwsze objawy ze strony narządu ruchu rzadziej pozostają utrwalone w porównaniu do objawów powtarzających się. Początkowe objawy bywają zmienne, zależą od pory dnia, stanu psychicznego i zmiany temperatury otoczenia. Wzmożonemu napięciu mięśniowemu towarzyszą objawy patologiczne: Babińskiego, Chaddocka, Rossolimo. Po kilku lub kilkunastu latach trwania choroby dochodzi do utrwalenia objawów i nieodwracalnego inwalidztwa (37. Confavreux C. i in., 2006).

Zaburzenia funkcji pnia mózgu są następstwem porażenia międzyjądrowego, wynikającego z jedno- lub obustronnego uszkodzenia pęczka przyśrodkowego. Głównym objawem jest dwojenie obrazów spowodowane zaburzeniami ruchomości gałki ocznej. W trakcie badania obserwujemy zwolnienie przywodzenia gałki ocznej ipsilateralnie do ogniska uszkodzenia oraz oczopląs w trakcie odwodzenia gałki ocznej po stronie przeciwnej. Pacjenci z SM często prezentują także izolowane porażenia nerwów gałkoruchowych, najczęściej okoruchowego i odwodzącego. Podobnie, jak w porażeniu międzyjądrowym występuje podwójne widzenie utrzymujące się do kilku miesięcy. Rzadziej występującymi objawami są: nerwoból nerwu trójdzielnego, uszkodzenie nerwu twarzowego (zaburzenia mimiki twarzy), dysfagia (zaburzenia połykania wywołane uszkodzeniem nerwu językowo-gardłowego, błędnego i podjęzykowego) (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016).

Objawy uszkodzenia móżdżku, występujące przy zaburzeniach funkcji długich dróg nerwowych, prezentowane są w bardziej zaawansowanej fazie choroby. Wśród nich opisano dysmetrię - brak możliwości zahamowania ruchu w dowolnym momencie, dysdiadochkinezę - zaburzenie zdolności wykonywania szybkich ruchów naprzemiennych oraz drżenie zamiarowe w końcowej fazie wykonywanego ruchu. U chorych z trwającym wiele lat procesem chorobowym utrwalenie objawów prowadzi do drżenia posturalnego, mowy skandowanej i dysartrii. Triada Charcota - jednoczesne występowanie oczopląsu o charakterze poziomym, rzadko pionowym, a najrzadziej obrotowym, mowy skandowanej i drżenia zamiarowego - pojawia się również w długotrwającym SM (136, 137. Selmaj K., 2006).

1.3.2.2 Zburzenia funkcji układu autonomicznego

Pierwszą grupą objawów związanych z zaburzeniami funkcji układu autonomicznego są zaburzenia czynności pęcherza moczowego, obejmujące zaburzenia utrzymania moczu (wzrost częstości oddawania moczu, częste parcie na mocz, mikcje nocne, nietrzymanie moczu), ale również zaburzenia oddawania moczu (retencję, zatrzymanie moczu). Powoduje to zwiększone ryzyko infekcji układu moczowego, dlatego u takich pacjentów wymagana jest stała opieka urologiczna (35. Cohen J.A., i in., 2012).

U 70% chorych występują zaburzenia oddawania stolca, w postaci zaparć lub biegunek o wieloczynnikowym podłożu (uszkodzenie splotów anatomicznych jelita, efekt uboczny przyjmowanych leków, ograniczenie podaży płynów, niewłaściwa dieta ubogobłonnikową i brak ruchu) (35. Cohen J.A., i in., 2012).

U obu płci pojawia się obniżenie doznań w sferze płciowej. Zaburzenia seksualne występują zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. U każdej z płci objawy różnią się. U mężczyzn obserwowane są: obniżenie libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji, z kolei u kobiet mogą wystąpić obniżone libido, anorgazmia i dysparunia. Poza pierwotną neurogenną przyczyną tych zaburzeń mogą być one pośrednio spowodowane osłabieniem czucia, spastycznością, nietrzymaniem moczu, bólem, depresją, problemami w małżeństwie lub działaniami niepożądanymi leków np. antydepresyjnych, czy antycholinergicznych (35. Cohen J.A., i in., 2012).

1.3.2.3 Zespół zmęczenia

Zmęczenie jest w SM najczęściej występującym objawem choroby, jednak słabo poznanym. Zespół zmęczenia polega na braku energii lub uczuciu wyczerpania pozostającym bez związku z depresją i osłabieniem siły mięśniowej kończyn. 75% chorych zgłasza zmęczenie jako jeden z trzech głównych objawów. Wyróżnia się 4 typy zmęczenia występującego w SM:

- Męczliwość - zmęczenie, które jest nieadekwatne do wykonanego wysiłku fizycznego
- Zmęczenie ruchowe - nasilenie objawów neurologicznych następuje po wysiłku fizycznym
- Nietolerancja ciepła - analogicznie do objawu Uthoffa objawy nasilają się przy wzroście ciepłoty ciała

- Zmęczenie ogólne - przewlekłe uczucie zmęczenia nie jest związane z konkretną przyczyną
- W patofizjologii powyższych zaburzeń prawdopodobną rolę pełni układ immunologiczny oraz dysfunkcja kory czołowej i jąder podstawy (91, 92, 93, 94. Losy J. i in, 2019, 2016).

1.3.2.4 Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych występują w zaawansowanym SM u 70% chorych, ale zdarzają się przypadki wcześniejszego ich wystąpienia. Czasami stopień zaburzeń poznawczych koreluje z obrazem klinicznym (14. Betscher E., 2008). Przejawiają się one utrudnionym skupieniem uwagi, zmniejszoną szybkością przetwarzania informacji, zaburzeniami pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej oraz funkcji wykonawczych. U chorych z postępującym SM występują głębsze zaburzenia poznawcze w porównaniu z postacią rzutowo-remisyjną. Zburzenia funkcji poznawczych nasilają się z czasem trwania choroby, ale nie korelują z poziomem niewydolności ruchowej badanej w skali EDSS (Expanded Disability Status Score). Często chorzy mniej sprawni ruchowo wykonują zadania wolniej, co nie znaczy, że nieskutecznie (29. Camp S.J., i in., 2005).

1.3.2.5 Zburzenia nastroju

Zaburzenia depresyjne są 7-krotnie częściej obserwowane u osób z SM w porównaniu do populacji ogólnej. Jest to spowodowane lękiem związanym z diagnozą choroby o nieprzewidywalnym przebiegu, która może prowadzić do nieodwracalnego inwalidztwa. Badania chorych z SM i innymi chorobami przewlekłymi wykazały wyższą częstość występowania depresji w stwardnieniu rozsianym. Stopień nasilenia depresji koreluje z nasileniem objawów, progresją niepełnosprawności, narastaniem inwalidztwa, brakiem skuteczności leczenia i jego skutkami ubocznymi. Depresja u chorych z SM może być przyczyną samobójstwa (35. Cohen J.A., i in., 2012).

1.3.3. Objawy okulistyczne w przebiegu stwardnienia rozsianego

Objawy ze strony narządu wzroku są jednym z pierwszych objawów mogących sugerować rozpoznanie stwardnienia rozsianego (100. Kaufmann M. i in., 2018; 151. Vitor Breseghello Cavenaghi i in., 2017).

Zaburzenia wzroku można podzielić na trzy główne grupy: zaburzenia dośrodkowej drogi wzrokowej, zaburzenia gałkoruchowe i stany zapalne gałki ocznej.

1.3.3.1 Zaburzenia dośrodkowej drogi wzrokowej:

Jednym z najwcześniej występujących objawów SM są zaburzenia widzenia będące efektem pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego (PZNW - pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego) i zmian, jakie zachodzą w tym nerwie (77. Kale N., 2016).

Na podstawie 5 letniej obserwacji grupy pacjentów po PZNW, przeprowadzonej przez *Optic Neuritis Study Group*, stwierdzono, że ryzyko wystąpienia klinicznie pewnego SM po ON (*optic neuritis*) wynosi 30%. W pracach Millera i Weinshenkera pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego było najczęstszym pierwszym objawem SM (26%). Podobne wyniki uzyskano w badaniach polskich (106. Miller i in., 2021; 126. Potemkowski A., 2000).

Pogorszenie ostrości wzroku występuje najczęściej jednostronnie. Nasilenie upośledzenia widzenia może być zróżnicowane od niewielkiego obniżenia ostrości wzroku do całkowitej utraty widzenia - braku poczucia światła. Rokowanie co do poprawy jest dobre. Pojawiają się zmiany w polu widzenia, które korelują ze zmianami w warstwie włókien nerwowych nerwu wzrokowego. Najczęściej objawiają się w postaci mroczka centralnego lub mroczków altitudinalnych, centrocekalnych, a także bardzo rzadko w postaci mroczków łukowatych bądź poszerzenia plamy ślepej. Dodatkowo zdarzają się przypadki niedowidzenia połowiczego, schód nosowy i asymptomatyczne ubytki w polu widzenia drugiego oka. W zapaleniu nerwu wzrokowego charakterystycznym objawem jest upośledzenie rozpoznawania barw, które dotyczy osi czerwono-zielonej, a także niebiesko-żółtej z zaburzeniem poczucia kontrastu. W badaniu dna oka z użyciem lampy szczelinowej rzadko występuje obrzęk i przekrwienie tarczy nerwu wzrokowego (156. Wilhelm H. i in., 2015). Zaburzenia widzenia barwnego utrzymują się często długi czas, nawet po znacznej poprawie ostrości widzenia. Objawem towarzyszącym patologiom nerwu wzrokowego, który może wyprzedzać pogorszenie ostrości wzroku jest ból gałki ocznej nasilający się przy ruchach gałki. Dośrodkowy defekt źreniczny - objaw Marcusa Gunna może być obserwowany po stronie zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego. Polega na poszerzeniu źrenicy w oku chorym w

momencie zasłonięcia oka zdrowego (117. Niżankowska M. i in., 2007).

Z zapaleniem nerwu wzrokowego w stwardnieniu rozsianym występują również trzy następujące objawy:

- Zjawisko Pulfricha (opóźnienie przesyłania obrazu z zajętego oka o ok 15 ms. Jednostajny ruch przedmiotu w polu widzenia daje złudzenie głębi.) będące nienormalnym postrzeganiem ruchu ścieżki obiektu (1. Alcubierre R. i in., 2020).
- Fosfeny (pojawiające się chwilowo punkty świetlne) lub błyski światła wywołane przez ruchy gałek ocznych lub przez nagły hałas.

  Powyższe dwa zjawiska nie dotyczą wyłącznie stwardnienia rozsianego i mogą pojawiać się u pacjentów z inną asymetryczną nieprawidłowością nerwu wzrokowego.

- Objaw Uhthoffa - przejściowe zaburzenia widzenia występujące u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, występujące przy wysiłku fizycznym i wzroście temperatury ciała, a także bez wysiłku, np. przy gorącej kąpieli (150. Uhthoff, 1890).

Zanik nerwu wzrokowego występuje w momencie ustąpienia procesu zapalnego. Jest rezultatem utraty osłonki mielinowej aksonów nerwu wzrokowego, która zastępowana jest przez komórki glejowe. Pojawia się u 70% pacjentów, a w badaniu z użyciem lampy szczelinowej objawia się w postaci zblednięcia tarczy nerwu wzrokowego przy zachowaniu prawidłowych naczyń i możliwej do oceny blaszki sitowej. Najczęściej dotyczy części skroniowej tarczy nerwu wzrokowego.

Zespół Charlesa Bonneta (CBS) jest stanem w którym występują halucynacje wzrokowe u pacjentów bez żadnych chorób psychicznych. CBS charakteryzuje się obecnością żywych, złożonych i nawracających halucynacji wzrokowych. Występuje on u pacjentów z utratą wzroku z powodu stwardnienia rozsianego, zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD), zaćmy i/lub innych chorób oczu wpływających na widzenie (145. Stojanov O., 2016).

Zapalenie skrzyżowania nerwów wzrokowych pojawiające się u chorych ze stwardnieniem rozsianym ma przebieg podobny do zapalenia nerwu wzrokowego, ale o mniejszym nasileniu, a ubytki pojawiające się w polu widzenia są dwuskroniowe, charakterystyczne dla miejsca toczenia się procesu zapalnego (76. Justyńska A., 2011).

1.3.3.2 Zaburzenia gałkoruchowe

Stwardnienie rozsiane (MS) często powoduje zaburzenia ruchu gałek ocznych, które mogą mieć istotny wpływ na niepełnosprawność pacjentów. Zapalne zmiany demielinizacyjne powodują szeroki zakres zaburzeń gałkoruchowych od nabytego oczopląsu wahadłowego (APN - *acquired pendular nystagmus*) do oftalmoplegii międzyjądrowej (INO - *internuclear ophthalmoplegia*). Ponieważ kontrola ruchów gałek ocznych jest dobrze rozumiana pod względem anatomicznego podłoża i leżącej u jego podstaw sieci fizjologicznej, badanie nieprawidłowości motorycznych oka w SM daje wyjątkową okazję do poznawania mechanizmów choroby. Pomiar ilościowy i modelowanie zaburzeń ruchu gałek ocznych, takich jak INO, może prowadzić do lepszego zrozumienia typowych objawów występujących w SM, takich jak zjawisko Uhthoffa i zmęczenie. Z kolei patofizjologia szeregu zaburzeń ruchu gałek ocznych, takich jak APN, została wyjaśniona na podstawie korelacji modelu eksperymentalnego z lokalizacją zmian chorobowych przez neuroobrazowanie w SM. Badanie zaburzeń ruchu gałek ocznych ma potencjał do określania strukturalnych i funkcjonalnych biomarkerów wczesnego deficytu poznawczego i prawdopodobnie może pomóc w ocenie stanu oraz progresji choroby (138. Serra A. i in. 2018).

Zaburzenia gałkoruchowe w stwardnieniu rozsianym są zależne od lokalizacji uszkodzenia przewodzenia impulsów nerwowych, objawiając się izolowanym porażeniem nerwów gałkoruchowych, zaburzeniem skojarzonego spojrzenia, oczopląsem oraz napadowymi ruchami gałek ocznych.

Zaburzenia skojarzonego spojrzenia

Najczęstszymi z objawów zaburzeń skojarzonego spojrzenia są oftalmoplegia międzyjądrowa, porażenie sprzężonych ruchów gałek ocznych, zespół „jeden i pół” oraz zespół Parinauda.

Oftalmoplegia międzyjądrowa jest stanem spowodowanym przez uszkodzenie pęczka podłużnego przyśrodkowego (MLF - *medial longitudinal fasciculus*), włókna odpowiedzialnego za przekazywanie informacji niezbędnych do koordynacji różnych ruchów gałek ocznych. Jest to sparowany trakt istoty białej, przechodzący blisko linii środkowej przez pień mózgu, leżący brzusznie do wodociągu mózgowego w śródmózgowiu i czwartej komory

w moście oraz w rdzeniu. Jest to ostatnia wspólna ścieżka, tworząca komunikację między wszystkimi jądrami ruchowymi gałki ocznej, istotna dla różnych typów sprzężonych ruchów gałek ocznych, takich jak ruchy sakkadowe, płynna pogoń, odruch przedsionkowo-ślimakowy. Uszkodzenie przyśrodkowego pęczka podłużnego może powodować upośledzone poziome sprzężone ruchy gałek ocznych (26. Byszewska A. i in., 2022; 82. Kochar PS. i in., 2018).

Oftalmoplegia międzyjądrowa objawia się jako porażenie mięśnia prostego przyśrodkowego w oku wykonującym przywodzenie oraz jako oczopląs w oku wykonującym odwodzenie, co może powodować dwojenie obrazu. U pacjenta może wystąpić wrażenie drgania przedmiotów. Przy częściowym porażeniu może być widoczne jako wolniejsze przywodzenie jednego oka w stosunku do szybszego odwodzenia oka drugiego. Przy objawach obustronnych pojawia się oczopląs pionowy w kierunku patrzenia. Może również wystąpić odchylenie skośne gałki w zezie pionowym (*skew deviation*) (47. Feroze KB, Wang J., 2022).

Zespół ,,jeden i pół" to uszkodzenie obejmujące przyśrodkową formację siatkowatą mostu (poziomy środek spojrzenia) i przyśrodkowy pęczek podłużny. Powoduje „półtoraoczny syndrom" charakteryzujący się utratą wszystkich ruchów poziomych oka z wyjątkiem odwodzenia w przeciwstronnym oku (47. Feroze KB, Wang J., 2022; 26. Byszewska A., Rękas M.,2022).

Zespół Parinauda spowodowany jest uszkodzeniem podkorowego ośrodka skojarzonego spojrzenia do góry lub w dół. Ośrodek ten znajduje się na poziomie spoidła tylnego, w przedniej części jądra śródmózgowiowego pęczka podłużnego przyśrodkowego. Może z nim współwystępować objaw pseudoźreniczny Argylla Robertsona - brak zwężenia źrenicy przy jej oświetleniu, objaw ,,zachodzącego słońca" - tęczówka oka pozostaje częściowo ukryta pod dolną powieką, a twardówka jest widoczna ponad tęczówką w podstawowym ustawieniu gałek ocznych oraz retrakcji powiek (85. Kozubski W. i in., 2006).

Napadowe zaburzenia ruchów gałek ocznych:

Mioklonus oczny, inaczej drganie oczne uwidacznia się jako wahadłowe ruchy gałek ocznych. W przebiegu SM mioklonie mogą obejmować różne grupy mięśni, ale typowymi są skurcze mięśnia skośnego górnego, powodujące jednooczny oczopląs z podwójnym widzeniem.

Opsoklonie występujące w SM są nierównomiernymi, szybkimi, nierytmicznymi

ruchami gałek ocznych, zarówno w płaszczyźnie poziomej, jak i pionowej, nasilającymi się przy próbie fiksacji spojrzenia (65. Henry G. i in., 2015).

Dodatkowymi objawami, które mogą się pojawić są trzepotanie oczne oraz wtrącone ruchy skokowe.

Oczopląs

W SM mogą wystąpić różne rodzaje oczopląsu, w tym poziomy, pionowy, wahadłowy, okresowo naprzemienny, dające wrażenia drgania przedmiotów. Objawiają się dwojeniem, zamazanym widzeniem, utratą widzenia przestrzennego i zmęczeniem przy czytaniu (26. Byszewska A. i in., 2022; 138. Serra A. i in. 2018).

1.3.3.3 Stany zapalne gałki ocznej

Zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej jest rzadkim objawem SM, najczęściej obejmującym kobiety z obustronnym, pośrednim zapaleniem błony naczyniowej (12. Banda H. i in., 2016).

Objawy te związane są z pojawieniem się komórek zapalnych w ciele szklistym, wystąpieniem wysięku w okolicy *pars plana* i pojawieniem się formacji typu „kul śniegu". Jeżeli dochodzi do współwystępującego zajęcia części przedniej błony naczyniowej, obraz odpowiada u połowy pacjentów zapaleniu ziarninującemu (12. Banda H. i in., 2016; 26. Byszewska A., Rękas M., 2022).

Zapalenie okołożylne siatkówki występuje częściej u pacjentów z SM niż w populacji osób zdrowych, zwłaszcza z objawami upośledzenia bariery krew-mózg. W badaniu w lampie szczelinowej widoczne są okołonaczyniowe nacieki, wybroczyny oraz pochewki wzdłuż ścian naczyń siatkówki. Według niektórych badań zaawansowanie procesu zapalnego można uznać za wiarygodny wskaźnik aktywności SM. Monitorowanie jego obecności i progresji pozawala na pośrednią ocenę aktywności choroby podstawowej i efektów leczenia, bez stosowania innych, droższych metod, takich jak MRI (144. Stamenković M. i in., 2011).

1.3.3.4 Zmiany w badaniach dodatkowych

Do oceny narządu wzroku u chorych SM (+) wykorzystuje się: badanie w lampie

szczelinowej, wzrokowe potencjały wywołane (VEP) i ocenę warstw siatkówki w optycznej koherentnej tomografii (OCT).

U pacjentów z SM w badaniu OCT wykryto ubytki grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL), grubości warstwy komórek zwojowych (GCL), wewnętrznej warstwy splotowej (IPL). Niewielki ubytek RNFL opisano w oku towarzyszącym, nieobjętym skutkami stanu zapalnego nerwu wzrokowego (128. Rebolleda G. i in., 2015).

Optyczna tomografia koherentna (OCT) zapewnia wysoce niezawodne, powtarzalne pomiary uszkodzenia aksonów i utraty neuronów u badanych ze stwardnieniem rozsianym. Wykazano, że wykryte w OCT ubytki, które reprezentują odpowiednio markery uszkodzenia aksonów i uszkodzenia neuronów, korelują z gorszymi wynikami badania widzenia, zwiększoną niepełnosprawnością kliniczną i wynikami w badaniu MRI głowy (38. Costello F. i in. 2018). Obrazowanie tą metodą pozwala również na ocenę konturów, układu warstwowego i objętości plamki żółtej, co pozwala na wczesne wykrycie makulopatii w przebiegu SM. Dodatkowo wykonując badanie OCT tarczy nerwu wzrokowego możemy ocenić grubość RNFL w okolicy tarczy nerwu wzrokowego, co umożliwia ocenę uszkodzeń tego nerwu w przebiegu zapalenia (43. Donner S., Fischer J., Muller F., 2019).

Najczęstszą zmianą wywołanych potencjałów wzrokowych (*VEP-visual evoked potential*) jest wydłużenie latencji P100. Pojawiają się również obniżenie amplitudy lub zmiany kształtu odpowiedzi. Dynamiczne zapisy VEP potwierdziły znaczenie wzrokowych potencjałów wywołanych w diagnostyce i leczeniu SM. Monitorowanie VEP dostarcza ważnych informacji o rozwoju SM u pacjenta, umożliwiając skuteczniejsze leczenie, czy określenie ryzyka nawrotu choroby (28. Calugaru L. i in., 2016).

Upośledzenie widzenia może występować u pacjentów z SM także w przebiegu depresji i lęku. Zwykle objawy te są okresowe i nie mają związku ze zmianami organicznymi (32. Chirapapaisan, N. i in., 2015).

1.3.4 Przebieg choroby

Przebieg stwardnienia rozsianego jest bardzo zróżnicowany, z jedną cechą wspólną - występowaniem rzutów, do których kwalifikują się objawy trwające dłużej niż 24 godziny i remisji, w których następuje stabilizacja stanu neurologicznego. W fazach ostrych (rzutach)

dochodzi do szybko postępujących zaburzeń neurologicznych, które mogą ustąpić w ciągu kilku tygodni. Częściej jednak dochodzi do częściowego lub całkowitego utrwalenia się występujących objawów. Neuropatologie, które występują u chorych, różnią się osobniczo zwłaszcza u osób w młodym wieku. Czynnikami zwiększającymi częstość występowania rzutów są infekcje wirusowe i okres połogu z okresem popołogowym, trwającym do 6 miesięcy (86. Kremenchutzky M. i in., 2006). Pierwszym predykcyjnym czynnikiem SM może być klinicznie izolowany zespół objawów *(CIS - clinically isolated syndrome).* Jest to jedno- lub wieloogniskowa neuropatia, w której stwierdza się między innymi: zapalenie nerwu wzrokowego (ON), zespół pnia mózgu oraz zapalenie poprzeczne (niecałkowite) rdzenia kręgowego. Czas od wystąpienia CIS do progresji w SM warunkuje moment wystąpienia drugiego rzutu choroby o innym obrazie klinicznym (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 122. Optic Neuritis Study Group., 2008).

Analizy Optic Neuritis Study Group wykazały szybszą progresję choroby u badanych z wieloobjawowym początkiem, większą częstością rzutów w okresie pierwszych 2 lat po wystąpieniu CIS, krótkim odstępem między pierwszym a drugim rzutem oraz większą liczbą zmian demienilizacyjnych w badaniach obrazowych (MRI głowy). Zapalenie nerwu wzrokowego było czynnikiem korzystnym prognostycznie - sugerowało dłuższy czas od wystąpienia CIS do konwersji w SM (121. Optic Neuritis Study Group., 1997). Wieloobjawowy początek związany był ze skróceniem czasu progresji choroby. W badaniach laboratoryjnych PMR obecność prążków oligoklonalnych, przeciwciał przeciw białku zasadowemu mieliny (anty-MBP) i glikoproteiny oligodendrocytów (anty-MOG) w połączeniu z nieprawidłowymi wynikami badania VEP były czynnikiem prognostycznie niekorzystnym. Największą wartość prognostyczną przebiegu SM mają badania obrazowe MRI głowy, które oceniają liczbę ognisk zapalnych, ich rozsianie w czasie i lokalizację w mózgu (149. Traboulsee AL. i in., 2006).

Zgodnie z obecnymi kryteriami Narodowego Stowarzyszenia Stwardnienia Rozsianego nie jest konieczne różnicowanie zmian w SM na objawowe i bezobjawowe, a za wykładniki aktywności choroby uznano: występowanie rzutów choroby lub wzmocnienia sygnału po zastosowaniu kontrastu gadoliny - Gd (+) w obrazach T1- zależnych oraz obecność nowych lub jednoznacznie powiększających się plak demienilizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych. Natomiast za progresję choroby uznano potwierdzony postęp niepełnosprawności - oceniany w EDSS, utrzymujący się przez 3 lub 6 miesięcy (9. Baldassari LE. i in., 2017).

W 1996 roku Narodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego w USA przedstawiło, klasyfikację SM, która została zmodyfikowana i zaktualizowana w 2017.

Postać rzutowo-remisyjna jest najczęstszą postacią choroby. Charakteryzuje się występowaniem rzutów (zaostrzenia objawów) i remisji (całkowite lub częściowe ustąpienie objawów), połączonymi z lekką lub umiarkowaną niepełnosprawnością. W trakcie zaostrzenia powinno być one różnicowane z nasileniem obecnych już objawów wywołanym podwyższoną temperaturą ciała lub przegrzaniem organizmu w wyniku narażenia na wysoką temperaturę otoczenia. Głównym czynnikiem różnicującym jest czas trwania zaostrzenia - indukowane temperaturą trwa zazwyczaj kilka do kilkunastu godzin, natomiast typowo rzutowe dłużej niż 24 godziny. Rzuty dzielimy w zależności od nasilenia na ciężkie, średnie i łagodne. Im dłużej trwa choroba, tym rzadziej występują jej rzuty, a choroba przechodzi z RRMS w SPMS (60. Harel A., Katz-Sand I., 2017).

Postać wtórnie postępująca jest kolejną fazą postaci rzutowo-remisyjnej, w której obserwowane jest przewlekłe, powolne narastanie ubytków neurologicznych. Rzuty zdarzają się rzadziej, a ustąpienie objawów jest w większości przypadków tylko częściowe. W ten sposób narasta już utrwalona niepełnosprawność chorego, prowadząc do tetraplegii, zespołu móżdżkowego i rzekomoopuszkowego. Według różnych źródeł SPMS rozwija się w czasie od 5,8 do 19.1 roku po wystąpieniu CIS (120. Ontaneda D., 2019).

Postać pierwotnie postępująca charakteryzuje się narastaniem objawów neurologicznych, a co za tym idzie niepełnosprawności, bez występowania rzutów. Aktualnie kryteria diagnostyczne obejmują roczne monitorowanie progresji niepełnosprawności niezależną od rzutów choroby oraz obecność jednego lub dwóch czynników: jedno lub więcej ognisk T2-zależnych w rdzeniu kręgowym, obecność pasm oligoklonalnych w PMR (72. Jacobs L.D. i in., 2000). Postępująca niepełnosprawność u badanych z PPMS jest szybsza niż w RRMS. Postać pierwotnie postępująca różni się od pozostałych podtypów obrazem MRI mózgu i rdzenia kręgowego, gdzie zmiany są mniejsze, mniej liczne, a narastanie niepełnosprawności koreluje z zanikiem rdzenia szyjnego (17, 18. Bonek R. i in., 2022). Rzadką postacią choroby wyodrębnioną z PPMS jest PRMS różniąca się jedynie nakładaniem się rzutów na postępujący proces przewlekły, co może wpływać na proces terapeutyczny (147, 148. Thompson A.J. i in., 2018).

Za postać łagodną stwardnienia rozsianego przyjmuje się chorobę w której niepełnosprawność w skali EDSS po 15 latach nie przekracza trzech punktów. Nie wyklucza to pojawiania się kolejnych rzutów i progresji niepełnosprawności. Potwierdzeniem tego są

wyniki badań przeprowadzonych przy użyciu optycznej koherentnej tomografii, szczególnie istotne ze względu na występowanie u tych chorych pojedynczych objawów neurologicznych, zwłaszcza ON, zaburzeń czucia oraz niewielkiej liczbie zmian w MRI głowy (17, 18. Bonek R. i in., 2022). Postać postępująco-nawracająca PRMS (*progressive-relapsing multiple sclerosis*) - najrzadsza z postaci SM, jest obecnie zaliczana jako podtyp postaci pierwotnie-postępującej. Charakteryzuje się liniowo postępującym pogorszeniem z okresami zaostrzeń (17, 18. Bonek R. i in., 2022).

1.3.5 Etiologia

Etiologia SM nie jest w pełni poznana. W najczęściej występującej postaci jest to dwuetapowa choroba z wcześnie występującym procesem zapalnym, odpowiadającym za rzutowo-remisyjną część procesu oraz następową neurodegeneracją, prowadzącą do występującej w rzutach progresji (4. Ascherio A., 2013; 57. Greenfield AL. i in. 2018).

Ostatnio SM zostało sklasyfikowane jako narządowo-swoista autoimmunologiczna choroba, w której za główne pośrednictwo odpowiadały limfocyty T. Jednak stosowane celowane terapie B-komórkowe poddają w wątpliwość wyłączną rolę komórek T w patogenezie SM (107. Moghaddam V.K.i in., 2021).

Najczęściej zajmowanymi przez procesy chorobowe częściami układu nerwowego są zmielinizowane neurony obejmujące: mózg z pniem mózgu i nerwami czaszkowymi oraz rdzeń kręgowy (7. Baecher-Allan C., Kaskow BJ., Weiner HL., 2018).

W publikacjach naukowych, przedstawiających duży wzrost liczby postawionych rozpoznań SM w krajach rozwiniętych oraz mniejszy w krajach rozwijających się, opisano trzy główne grupy czynników: środowiskową, immunologiczną i genetyczną, które współwystępując prowadzą do powstania ryzyka zachorowania na tę złożoną chorobę (80. Kobelt G. i in., 2017; 86. Kremenchutzky M. i in., 2006).

1.3.5.1 Czynniki środowiskowe

Środowiskowe przyczyny stwardnienia rozsianego są jedynymi modyfikowalnymi czynnikami. Wśród nich opisywane są zakażenie wirusem Ebsteina-Barra, palenie papierosów, niedobór witaminy D, promieniowanie UVB, otyłość w wieku dojrzewania, praca zmianowa,

alkohol i kofeina (62, 63, 64. Hedstrom, A. K. i in., 2016, 2014, 2011).

Pełnoobjawowa infekcja EBV (mononukleoza zakaźna) podwaja ryzyko zachorowania na SM, jednak dowody na to są niejednorodne. Historycznie popularną hipotezą, opisującą ten patomechanizm była mimikra molekularna (55. Giovannoni G. i in. 2017). Dobson i Gioivannoni podali, że to wirusy powodują unieruchomienie i/lub transformację limfocytów B co odgrywa dużą rolę w rozwoju choroby. Cytomegalowirus jest powszechnie występującym wirusem, a zakażenie jest w większości przypadków bezobjawowe. Przyczyny potencjalnych ochronnych skutków CMV są związane z uzyskiwaną seropozytywnością, która zmniejsza ryzyko zachorowania na SM. W tym momencie obserwacje CMV nie mają praktycznych implikacji w zakresie opieki lub profilaktyki SM (31. Chidrawar S. i in., 2009, 42. Dobson G. i in., 2019, 54. Ghasemi N. i in., 2017, 55. Giovannoni G. i in. 2017).

Palenie tytoniu czynne, jak i bierne jest sugerowane jako czynnik ryzyka o wpływie zależnym od dawki przyjmowanych substancji zawartych w papierosach. Naukowcy podejrzewają związek z podrażnieniem płuc, wywołanym inhalacją substancji zawartych w dymie tytoniowym, które może wywołać reakcję immunologiczną będącą punktem, w którym dochodzi do zapalenia centralnego układu nerwowego (119. Olsson, T. i in., 2016; 131. Rosso, M. i in., 2020).

Promieniowanie UVB ma związek ze skórną syntezą witaminy D, która ma swoistego rodzaju działanie neuroprotekcyjne (141. Sintzel MB., i in. 2018). Niskie poziomy witaminy D, związane z niskim jej spożyciem, zmniejszona ekspozycja na słońce i predyspozycje genetyczne korelowały ze zwiększonymi uszkodzeniami aksonów w SM (119. Olsson, T. i in., 2016).

Randomizowane badania Mendla przeprowadzone przez Olssona i wsp. wykazały rolę witaminy D i otyłości jako niezależnych czynników ryzyka wywołujących chorobę (119. Olsson, T. i in., 2016). Otyłość jest środowiskowym czynnikiem, który zwiększa ryzyko wystąpienia SM, ale tylko, gdy występuje w wieku dojrzewania, nie mając wpływu w dorosłości (63. Hedstrom A.K., 2014; 108. Mokry LE. i in. 2016). Chociaż związek między otyłością, a ryzykiem SM jest dobrze ustalony, nie wiadomo, czy wysokie BMI wpływa na przebieg choroby.

Wpływ pracy zmianowej został sprawdzony w badaniach Hedstroma. Stwierdził on wzrost ryzyka wystąpienia SM o 1,7- raza częściej w grupie osób poniżej 20 roku życia, pracujących w systemie zmianowym, co nie potwierdziło się w grupie osób powyżej 20 roku

życia (64. Hedstrom A.K., 2014; 119. Olsson i in., 2014). W badaniach in vivo wykazano wpływ pracy zmianowej na wahania poziomu melatoniny, której niedobór powodował progresję występujących już procesów zapalnych (45. Farez, M. F., 2015). W badaniu Fareza zbadano rolę melatoniny, która hamowała różnicowanie limfocytów T w patogenne komórki TH17 in vitro poprzez kilka mechanizmów molekularnych. W zwierzęcych modelach EAE (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) wraz ze zwiększonym podawaniem melatoniny występowało załagodzenie neurozapalenia (45. Farez, M. F., 2015).

W prospektywnym badaniu Massa nie stwierdzono wpływu kofeiny lub alkoholu na podwyższone ryzyko wystąpienia SM (101. Massa J. i in., 2013). Inne duże badania kliniczno-kontrolne sugerowały zależne od dawki spożywanego alkoholu, czy kofeiny zmniejszone ryzyko wystąpienia choroby, jednak dokładne dawki nie zostały jeszcze ustalone (66. Herden L. in., 2018).

1.3.5.2 Czynniki immunologiczne

Immunologiczna grupa czynników ryzyka wystąpienia SM może mieć związek ze zmniejszeniem sprawności procesów regulatorowych i kontroli w układzie obronnym. Istnieją dwa różne proponowane hipotetyczne mechanizmy - „z zewnątrz do wewnątrz" oraz „od wewnątrz do zewnątrz". Paradygmat „od zewnątrz do wewnątrz" zakłada, że przyczyną stwardnienia rozsianego jest bezpośredni atak autoimmunologiczny wywołany obwodowo na mielinę, podczas gdy „od wewnątrz do zewnątrz" implikuje pierwotny proces cytodegeneracyjny OUN, wywołujący wtórne reakcje autoimmunologiczne przeciwko mielinie (96. Luchicchi A. i in., 2021). Postulowany mechanizm „od zewnątrz do wewnątrz", obejmujący prozapalne limfocyty T CD4+, wydawał się autorom tej pracy najbardziej prawdopodobny. Luchicchi A. i in. postawili hipotezę, iż nieznany antygen (np. białko wirusa EBV) wyzwala i aktywuje zarówno limfocyty Th1, jak i Th17, prowadząc do uszkodzenia bariery krew-mózg i pierwotnego uszkodzenia mieliny, której fragmenty są wysoce immunogenne, a następnie wtórnego uszkodzenia mieliny przez autoprzeciwciała. Hipoteza „od wewnątrz" sugeruje nieprawidłowości OUN, głównie genetycznie uwarunkowane, dotyczące patogennej roli glikoproteiny oligodendrocytów, która jest silnie wzmacniana przez cytrulinację tego białka, wyzwalając reakcje o podłożu zapalnym głównie w przewężeniach Ranviera (3. Araman C. i in., 2019; 61. Hart't i in. 2016).

1.3.5.3. Czynniki genetyczne

Głównym genetycznym czynnikiem ryzyka związanym z wystąpieniem SM jest HLA-DRB1*15 i/lub inny loci z wysokim zaburzeniem sprzężenia z tym allelem (67. Hollenbach JA. i in., 2015). Heterozygoty HLA-DRB1*15:01 mają trzykrotnie wyższe ryzyko SM, a homozygoty sześciokrotnie, jednak mechanizm pozostaje nieznany. Istnieją przypuszczenia, że rola HLA- DRB1*15:01 polega na prezentacji antygenu; nie wyjaśnia to jednak ochronnego działania alleli klasy 1 (np. HLA-A*02:01) (99. Manousaki D. i in., 2017; 112. Moutsianas L. i in., 2015;).

Badania asocjacyjne całego genomu zidentyfikowały ponad 150 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów związanych z podatnością na SM (42. Dobson R. i in., 2019). Ryzyko wystąpienia choroby związane z większością z nich jest małe, około 1,1-1,2 raza. Wiele z polimorfizmów pojedynczych nukleotydów jest położonych blisko genów związanych z funkcją odpornościową, zazwyczaj w regionach regulatorowych, a nie kodujących. Zidentyfikowane warianty funkcjonalne obejmują te w obrębie IL7R 29, IL2RA 30, TNFR1 31, BAFF 32 i CYP2R1 (73. Jia X, i in., 2018; 99. Manousaki D. i in., 2017; 90. Lang HLE. i in., 2002).

1.4 Patoimmunologia stwardnienia rozsianego

Procesy patologiczne zachodzące w stwardnieniu rozsianym obejmują przełamanie bariery krew-mózg (*BBBB - Blood-Brain Barrier Breakdown),* wieloogniskowy proces zapalny, demielinizację, utratę oligodendrocytów, reaktywną glejozę oraz degenerację aksonów, a w konsekwencji neuronów (17, 18. Bonek R. i in., 2022).

Opisano cztery prawdopodobne patomechanizmy oparte na obecności lub braku białek układu dopełniacza oraz immunoglobulin, apoptotycznych jądrach komórkowych neuronów oraz utracie białek mieliny (17, 18. Bonek R. i in., 2022). Wyzwalać je mogą pojedynczo czynniki immunologiczne lub w kombinacji z czynnikami infekcyjnymi, genetycznymi, środowiskowymi, związanymi z limfocytami B oraz mikroflorą (17, 18. Bonek R. i in., 2022).

Immunopatologia opisuje rezydujące w mózgu limfocyty T CD4+ oraz limfocyty CD8+ (ale również komórki mieloidalne, limfocyty B, mikroglej i astrocyty) jako przyczynę zachodzących zmian w stwardnieniu rozsianym. Prawdopodobnie powyższe komórki rozpoznając autoantygeny mózgowe (pochodzące prawdopodobnie z białek mieliny), mogą przechodzić przez barierę krew-mózg (BBB). Następstwem tego procesu byłaby rekrutacja

populacji komórek prozapalnych oraz aktywacja komórek mikroglejowych i astrocytów. Powstający naciek powodowałby uszkodzenie osłonki mielinowej oraz oligodendrocytów ją wytwarzających. Postępujące uszkodzenie mieliny prowadziłoby do dysfunkcji aksonów, a co za tym idzie ubytku neuronów (95. Lublin, F.D., i in. 2013). Przeszkodą w pełnym wyjaśnieniu tego procesu jest fakt, że centralny układ nerwowy jest miejscem niedostępnym do bezpośredniej nieinwazyjnej analizy, dlatego konieczne są dalsze badania, aby dokładnie wyjaśnić poszczególne etapy tego mechanizmu. Obecnie podejrzewana jest nieprawidłowa wymiana sygnałów pomiędzy różnymi grupami komórek układu immunologicznego. Prowadziłoby to do przełamania tolerancji, indukcji destrukcji mieliny, a w konsekwencji centralnego układu nerwowego (7. Baecher-Allan C. i in., 2018).

1.5 Różnicowanie

Jak w każdej chorobie, postawienie rozpoznania na jak najwcześniejszym jej etapie jest bardzo istotne, bo często warunkuje wdrożenie skutecznej terapii. W przypadku stwardnienia rozsianego jest to niezmiernie złożone ze względu na liczbę fenotypów i wariantów klinicznych, które w diagnostyce wymagają uwzględnienia nie tylko innych chorób rzutowo-remisyjnych, ale też tych o przebiegu postępującym liniowo. SM może wystąpić w każdym momencie życia. Ze względu na to u młodszych pacjentów należy dokonać różnicowania z chorobami genetycznymi i metabolicznymi, a u starszych chorych z chorobami naczyniowymi i neurozwyrodnieniowymi (17, 18. Bonek R. i in., 2022; 143. Solomon A.J., 2019).

Liczba chorób, z którymi można różnicować SM jest bardzo duża. Poniżej przedstawiono różnicowanie chorób z RRMS i PMS.

Choroby różnicowane z RRMS i PMS to m.in.:

- zapalenie nerwu wzrokowego
- idiopatyczne choroby zapalno-demienilizacyjne choroby przebiegające z zapaleniem naczyń
- choroby naczyniowe choroby infekcyjne, zaburzenia metaboliczne i toksyczne choroby mitochondrialne
- choroby nowotworowe
- poprzeczne zapalenie rdzenia
- choroby autoimmunologiczne

- choroby naczyniowe
- choroby infekcyjne
- choroby nowotworowe i zwyrodnieniowe przebiegające z kompresją rdzenia, zaburzenia toksyczne i metaboliczne
- choroby genetyczne
- objawy zespołu pniowego lub móżdżkowego
- choroby autoimmunologiczne
- choroby naczyniowe
- choroby infekcyjne, zaburzenia metaboliczne
- choroby nowotworowe, choroby genetyczne

Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego uwzględnia badania laboratoryjnie, genetyczne, obrazowe i obraz kliniczny. Po analizie wszystkich wyników możliwe jest postawienie trafnego rozpoznania (142. Siva A., 2018).

Badanie MRI głowy pełni szczególną rolę w rozpoznaniu i diagnostyce stwardnienia rozsianego, dlatego poniżej opisano wymieniono wykluczające rozpoznanie SM (48, 49. Filippi M. i in., 2019; 105. Miki Y., 2019).

1. Lokalizacja zmian głównie w okolicy korowo-podkorowej
2. Zmiany symetryczne położone głównie w obrębie płatów czołowych
3. Brak zmian owalnych
4. Nieobecność zmian demielinizacyjnych w ciele modzelowatym, w tylnym dole czaski i rdzeniu kręgowym
5. Zmiany jedynie o wielkości < 3mm
6. Brak progresji zmian w kolejnych badaniach MRI
7. Nieobecność zmian wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego
8. Zmiany z obecnością trwale utrzymującego się wzmocnienia kontrastowego
9. Nieobecność „black holes”
10. Obecność efektu masy
11. LETM (*Longitudinal Extensive Transverse Myelitis*) - Poprzeczne Zapalenie Rdzenia Kręgowego

1.6 Leczenie

Terapie modyfikujące przebieg choroby są podstawą leczenia rzutowo-remisyjnego SM. Octan glatirameru, fumaran dimetylu, fingolimod, preparaty interferon-beta, natalizumab i mitoksantron (19. Boneschi M. F.i in., 2013) to tylko niektóre z podstawowych dostępnych terapii modyfikujących przebieg choroby. Leczenie należy rozpocząć w momencie rozpoznania SM. Początkowy cel terapii obejmuje zmniejszenie aktywności uszkodzeń mózgu obserwowanych w MRI. Cele długoterminowe obejmują zapobieganie wtórnie postępującej postaci SM (SPMS - Secondary Progressive Multiple Sclerosis). Podstawowe problemy po rozpoczęciu terapii obejmują przestrzeganie zaleceń przez pacjenta i monitorowanie toksyczności leków (157. Rafiee Zadeh A. i in., 2019).

W terapii SM stosuje się:

- Octan glatirameru jest mieszaniną syntetycznych polipeptydów, prawdopodobnie działających jako ligand dla cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Wiązanie ogranicza aktywację i indukuje komórki regulatorowe. Możliwe są również mechanizmy neuroprotekcyjne i naprawcze. Jego działanie jest użyteczne w celu opóźniania wystąpienia klinicznie jawnego SM (89. Lalive PH, i in. 2011; 135. Scott L.J., 2013).
- Interferon-beta stosowany jest głównie u pacjentów z CIS, u których ryzyko wystąpienia SM jest wysokie. Preparaty interferon-beta mają różne mechanizmy działania. Interferon-beta moduluje funkcję komórek T i B, prawdopodobnie zmienia ekspresję cytokin, odgrywa rolę w regeneracji bariery krew-mózg (BBB) i potencjalnie zmniejsza ekspresję metaloproteinazy macierzy (72. Jacobs L.D. I in. 2000; 44. Edan G. i in., 2014).
- Natalizumab - lek II rzutu jest podawanym dożylnie humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje adhezję leukocytów do komórek śródbłonka naczyniowego. Lek ten hamuje migrację leukocytów do ośrodkowego układu nerwowego (155. Wehner NG. i in., 2009).
- Mitoksantron to podawany dożylnie środek chemioterapeutyczny, który zakłóca naprawę DNA i syntezę RNA. Możliwy wpływ na odporność komórkową i humoralną może stanowić mechanizm leczenia SM (19. Martinelli Boneschi F. i in., 2013).
- Fingolimod to doustny lek o działaniu immunomodulującym, który prawdopodobnie posiada działanie hamujące na migrację limfocytów T (6. Ayzenberg I., i in., 2016).

- Teryflunomid, pierwotnie stosowany w leczeniu RZS (*Reumatoidalne Zapalenie Stawów*), to kolejna doustna opcja terapeutyczna u pacjentów z RRMS. Odwracalnie hamuje dehydrogenazę dihydroorotanu, co pośrednio wpływa na zmniejszenie liczby limfocytów uczestniczących w reakcji zapalnej. Lek zaliczany jest do leków tzw. pierwszej linii terapeutycznej (106. Miller AE., 2021).
- Fumaran dimetylu stosuje się od wielu lat w leczeniu łuszczycy, dzięki czemu profil bezpieczeństwa leku jest dobrze określony. Mechanizm działania nie jest w pełni sprecyzowany, ale prawdopodobnie oddziałuje na immunomodulację i neuroprotekcję (16. Blair HA., 2019).
- Alemtuzumab to lek, którego działanie opiera się na krótkoterminowej/pulsacyjnej immunoterapii. Jego działanie jest długofalowe, a ciężki nawrót choroby po zakończeniu leczenia jest mało prawdopodobny. Jest to przeciwciało monoklonalne anty-CD52, humanizowane, powodujące niszczenie populacji defektywnych limfocytów B i T, monocytów, makrofagów, tymocytów, które następnie ulegają odbudowie, wprowadzając równowagę w układzie immunologicznym poprzez zmianę proporcji komórek w kierunku mniej autoreaktywnego fenotypu (36. Coles A.J. i in., 2017).
- Okrelizumab podobnie jak Alemtezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z białkiem CD20 na limfocytach B w różnych stadiach rozwoju (od komórek pre-B przez dojrzałe limfocyty aż do komórek pamięci). Oszczędza on populacje komórek macierzystych oraz plazmocyty, co pozwala na rekonstrukcję limfocytów B i zachowanie nabytej odporności immunologicznej (98. Mancinelli CR. i in. 2021; 109. Montalban X i in., 2017).
- Kladrybina to pierwszy zarejestrowany w SM lek z kategorii PORT (mały implant wszczepiany pod skórę). Jest syntetycznym analogiem deoksyadenozyny, opornym na enzymatyczny rozkład przez deaminazę adenozynową. Jej działanie powoduje spadek syntezy DNA aktywnie dzielących się limfocytów B i T oraz apoptozę spoczynkowych populacji B i T. Po redukcji liczby komórek stopniowo dochodzi do odbudowy immunologicznej, co daje trwały efekt kliniczny (83. Korsen M. i in., 2015).

W terapii SM stosowane są również dożylne immunoglobuliny ludzkie i plazmafereza, jednak brak jednoznacznych badań wskazujących na skuteczność tego rodzaju leczenia. Prowadzone są prace nad leczeniem powikłań neurologicznych z użyciem komórek

macierzystych, ale brak jest publikacji opisujących skuteczny model takiego leczenia pacjentów z SM.

Proces terapeutyczny stwardnienia rozsianego to nie tylko leki modyfikujące przebieg choroby, ale też leczenie objawowe i rehabilitacja chorych, zarówno ruchowa jak i wzrokowa (87. K-T Tsang B, Macdonell R., 2011).

Aktualnie dostępne leki modyfikujące przebieg SM pozwalają istotnie ograniczyć częstość rzutów choroby, zmniejszyć radiologiczne wykładniki jej aktywności i poprawić jakość życia. Niemniej jednak wpływ leczenia na postęp neurozwyrodnienia, tempa i progresji niepełnosprawności jest niewystarczający. Przyszłość w wyborze leczenia, ze względu na heterogenność choroby, to terapia spersonalizowana, opierająca się na identyfikacji biomarkerów odpowiedzi na leczenie (87. K-T Tsang B, Macdonell R., 2011).

1.7 Rokowanie

Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się znaczną zmiennością rokowania. Mniej niż 5% chorych jest obciążonych ciężką niepełnosprawnością w ciągu pierwszych 5 lat od zachorowania, a 10-20% pacjentów pozostaje w pełni sprawnych bez leczenia nawet przez ponad 20 lat (13. Bergamaschi R., 2007; 23. Bsteh G. i in., 2016). W czasach przed stosowaniem terapii modyfikujących przebieg choroby mediana czasu do zapotrzebowania pomocy ruchowych oraz wzrokowych przez pacjenta wynosiła 5 lat, do czasu unieruchomienia w łóżku 26 lat, a do śmierci chorego 41 lat. Obecnie mediana czasu przeżycia chorych na stwardnienie rozsiane wynosi o 5-10 lat mniej niż całej populacji. Stopień, w jakim terapia modyfikująca przebieg choroby miała na to wpływ, nie jest jeszcze dokładnie opisany.

Wczesne cechy kliniczne wpływające na lepsze rokowanie w SM to: zapalenie nerwu wzrokowego lub CIS, rozpoczęcie choroby o postaci rzutowo-remisyjnej, długi odstęp czasu do drugiego zaostrzenia (rzutu), brak niepełnosprawności po 5 latach trwania choroby, prawidłowy obraz MRI głowy, płeć żeńska, młodszy wiek wystąpienia choroby, całkowita remisja zaburzeń neurologicznych po rzucie (13. Bergamaschi, R., 2007; 23. Bsteh G. i in., 2016).

Wczesne cechy SM wpływające na gorsze rokowanie to: eferentne uszkodzenia układu nerwowego w momencie wystąpienia CIS lub wieloogniskowy CIS, wysoka ilość rzutów w ciągu pierwszych 2-5 lat, istotna niepełnosprawność po 5 latach choroby, nieprawidłowy obraz MRI z dużym nasileniem zmian (23. Bsteh G. i in., 2016).

W PPMS i innych postępujących postaciach SM czas od początku choroby do

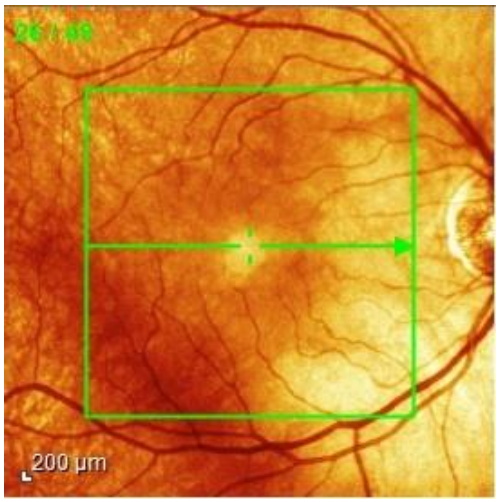
osiągnięcia stopnia nieodwracalnej niepełnosprawności jest znacznie krótszy niż w przypadku RRMS, przy czym większość pacjentów rozwija łagodną lub umiarkowaną niepełnosprawność do czasu postawienia rozpoznania (133. Scalfari A. i in., 2010).

Zaburzenia funkcji poznawczych występują na wszystkich etapach i we wszystkich podtypach SM, z cięższymi poziomami upośledzenia funkcji poznawczych w postaci postępującej (133. Scalfari A. i in., 2010). Rokowanie w stwardnieniu rozsianym można zatem określić jako niepewne i różne dla każdego chorego z tym rozpoznaniem, zależne od czynników predykcyjnych i postaci choroby w momencie postawienia rozpoznania.

2. ANATOMIA SIATKÓWKI OKA I DROGI WZROKOWEJ

2.1 Budowa siatkówki oka

Siatkówka (*łac. retina*) – jest delikatnym, neuroepitelialnym elementem anatomicznym wyścielającym tylny odcinek oka, który odbiera bodźce wzrokowe. Rozciąga się od tarczy nerwu wzrokowego do rąbka zębatego znajdującego się do przodu od tarczy. Jest specyficznej budowy błoną, zbudowaną z przekształconych rzęsek. Rozwija się z obu listków kielicha wzrokowego, pochodzącego z listka zarodkowego wewnętrznego i zewnętrznego. Wyróżniamy jej dwie części: centralną i obwodową. Można podzielić ją również na część światłoczułą – nerwową oddzieloną rąbkiem zębatym od części, która jest niewrażliwym na światło jednowarstwowym nabłonkiem płaskim. W części światłoczułej znajdują się 3 z 4 neuronów drogi wzrokowej (I- pręciki i czopki (fotoreceptory), II- komórki dwubiegunowe, III - komórki zwojowe). Siatkówka charakteryzuje się bardzo wysoką konsumpcją tlenu na jednostkę masy tkanki w organizmie człowieka (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 129. Rejdak R. i in., 2020).



Ryc 1. Zdjęcie plamki żółtej dna oka. Źródło własne

Centralna część siatkówki:

Centralna część siatkówki – plamka żółta - o średnicy 5.5 mm umiejscowiona jest między tarczą nerwu wzrokowego, a arkadą naczyniową, skroniową górną i dolną. W tym obszarze znajduje się połowa lub więcej wszystkich komórek zwojowych siatkówki. W centrum obszar o średnicy 1.5 mm nazywany jest dołkiem, który odpowiada za widzenia barwne i przestrzenne, a w jego obrębie centralnie umiejscowiony jest dołeczek o średnicy 0,35 mm otoczony obszarem o szerokości 0,5 mm, w którym warstwa komórek zwojowych, warstwa jądrowa wewnętrzna i splotowata zewnętrzna są najgrubsze. W dołeczku występuje szczególnie duże zagęszczenie czopków. Dołek centralny pozbawiony jest naczyń siatkówki (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 117. Niżankowska M. i in. 2007).

Pozostałe obszary siatkówki:

Strefa równikowa – obszar siatkówki zlokalizowany wokół równika gałki oka. Równik dzieli siatkówkę na część przednią i tylną. Siatkówka kończy się w tzw. rąbku zębatym czyli najbardziej obwodowo zlokalizowanym obszarze oddzielającym ją od części płaskiej ciała rzęskowego (39. Curcio C.A. i in., 1990).

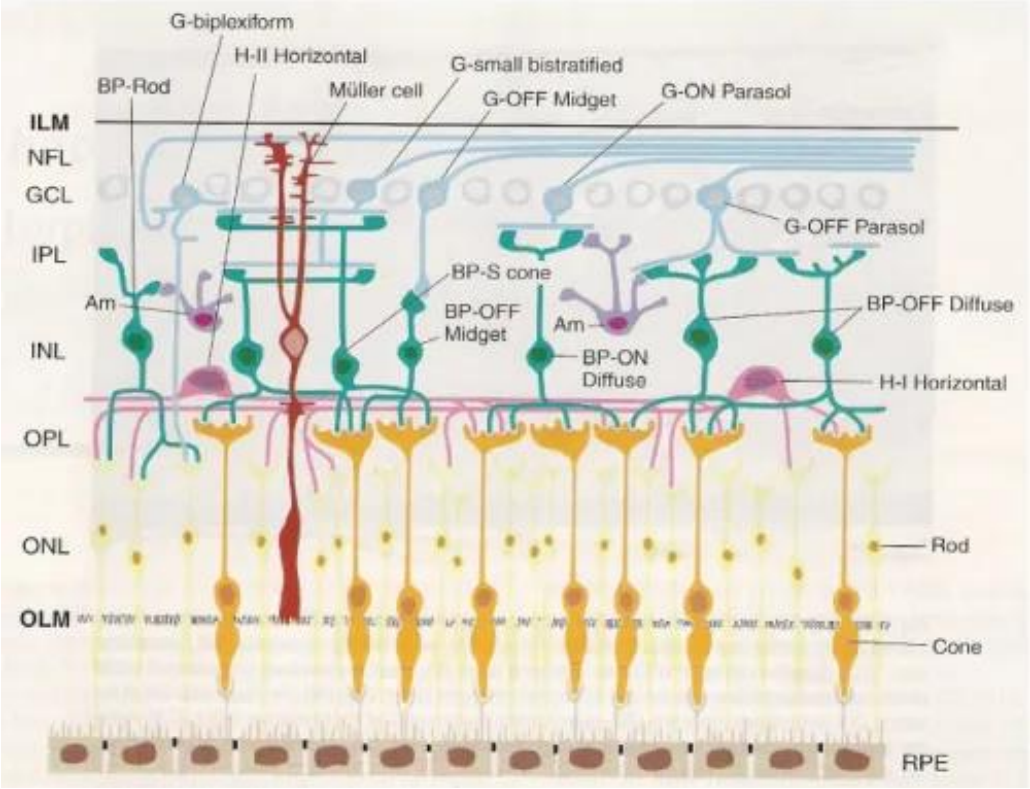
Podstawowymi elementami budowy siatkówki są ułożone w kilka warstw komórki nerwowe, które z mózgiem łączy nerw wzrokowy. Zmodyfikowane neurony: czopki i pręciki, są jej światłoczułymi receptorami. Siatkówka ludzkiego oka zawiera około 4.6 mln czopków odpowiedzialnych za widzenie barwne i przestrzenne (fotopowe), skupionych głównie w dołeczku i około 92 mln pręcików, które nie występują w dołku, odpowiedzialnych za widzenie zmierzchowe (skotopowe) (39. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE., 1990; 129. Rejdak R. i in., 2020).

Pierwszą warstwą siatkówki są komórki wypełnione melaniną, które tworzą nabłonek barwnikowy (RPE – *Retinal Pigment Epithelium*), absorbujący nadmiar światła wpadającego do oka i zapobiegający rozmywaniu konturów obrazu przez światło odbite wewnątrz oka.

Warstwy siatkówki neurosensorycznej widoczne na przekroju poprzecznym w badaniu histologicznym od wewnątrz do zewnątrz:

- Błona graniczna wewnętrzna (ILM – *Inner Limiting Membrane*)
- Warstwa włókien nerwowych (NFL – *Nerve Fiber Layer*)
- Warstwa komórek zwojowych (GCL – *Ganglion Cell Layer*)
- Warstwa splotowata wewnętrzna (IPL – *Inner Plexiform Layer*)

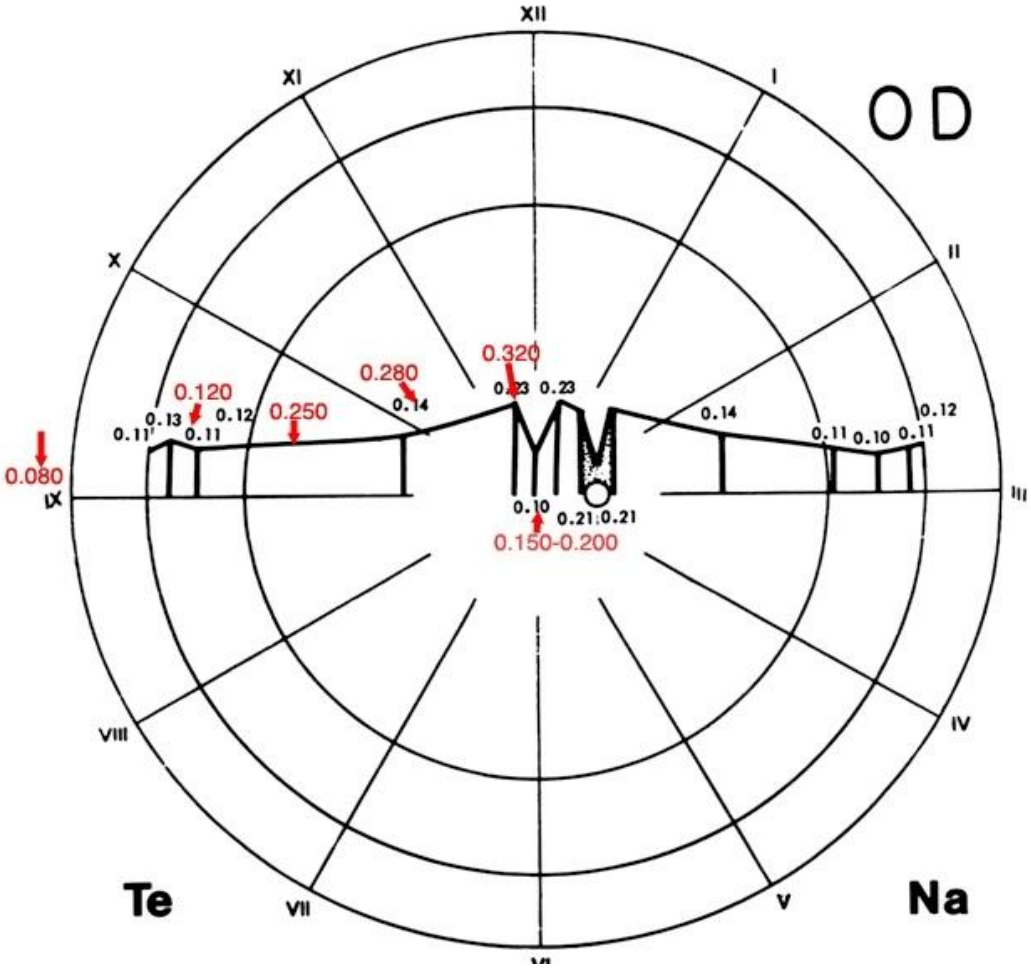
- Warstwa jądrowa wewnętrzna (INL – *Inner Nuclear Layer*)
- Błona graniczna środkowa (MLM – *Middle Limiting Membrane*)
- Warstwa splotowata zewnętrzna (OPL – *Outer Plexiform Layer*)
- Warstwa włókien Henlego (HFL – *Henle's Fibre Layer*)
- Warstwa jądrowa zewnętrzna (ONL – *Outer Nuclear Layer*)
- Błona graniczna zewnętrzna (OLM – *Outer Limiting Membrane*)
- Segmenty wewnętrzne czopków i pręcików (IS - *Inner [Photoreceptor] Segment*)
- Segmenty zewnętrzne czopków i pręcików (OS - *Outer [Photoreceptor] Segment*)



Ryc 2. Szczegółowy schemat omówionych powyżej warstw siatkówki z opisanymi komórkami zaangażowanymi w proces fototransdukcji. Źródło: Sung June Kim – Artificial Vision, Nano Bioelectronics & Systems Research Center, Seul National University

G-biplexiform – zwojowa komórka dwusplotowa; G-small bistratified – zwojowa komórka mała dwuwarstwowa; G-OFF Midget – zwojowa komórka karłowata; G-ON Parasol – podtyp komórki zwojowej ON; Am - komórki amakrynowe; BP-Rod - pręcik; BP-S Cone - czopek; BP OFF Midget- bipolarna komórka karłowata; BP-ON Diffuse – komórka bipolarna ON ; BP-OFF Diffuse – komórka bipolarna OFF; H-I Horisontal - komórka horyzontalna typ I; H-II Horisontal – komórka horyzontalna typ II; Rod - pręcik; Cone – czopek; RPE – nabłonek barwnikowy; Müller cell – komórki Müllera;

Na siatkówce powstaje obraz rzeczywisty, pomniejszony i odwrócony. Jednak, żeby do tego doszło promień światła musi przeniknąć wszystkie warstwy siatkówki docierając do komórek fotoreceptorowych. Rozmieszczenie i zagęszczenie tych komórek nie jest równomierne na całej powierzchni siatkówki – czopki umieszczone są bardziej centralnie z wysokim zagęszczeniem w plamce żółtej, a dokładnie w dołku (łac. *fovea*) (do 140 000/mm2), aż do całkowitej dominacji w dołeczku (łac. *foveola*), w którym nie znajdują się pręciki. W dołku poza czopkami wrażliwymi na czerwone i zielone widmo światła znajdują się również pręciki i komórki Müllera. Gęstość czopków jak i grubość siatkówki maleją w kierunku obwodu. 90% czopków zlokalizowane jest poza obszarem dołeczka.

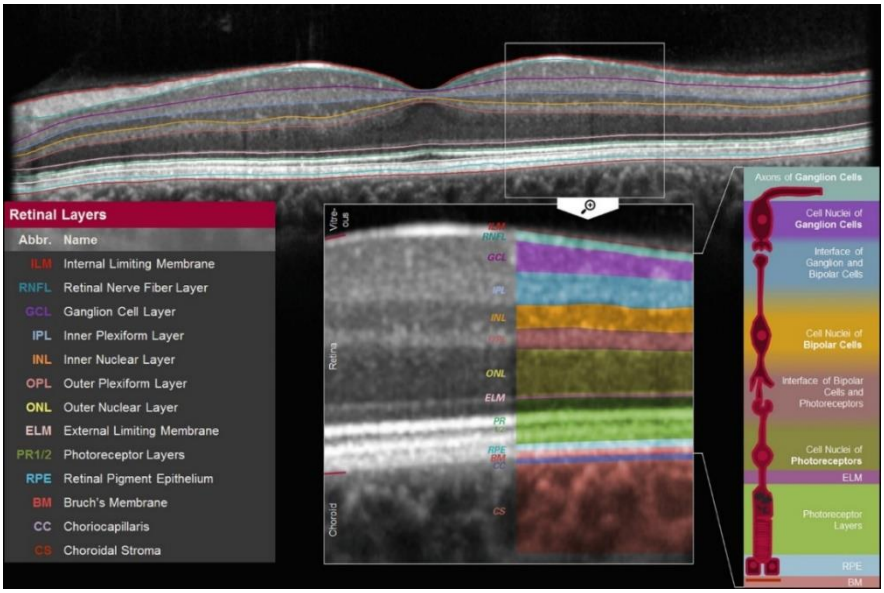


Ryc 3. Schematyczny obraz pokazujących rozkład grubości siatkówki w zależności od odległości od dołeczka. Te – (*temporal*) skroniowy, Na – (*nasal*) nosowy. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11556/figure/ch38facts.F3/

Aksony fotoreceptorów tworzą synapsy z dendrytami komórek dwubiegunowych, czopki głównie w stosunku 1:1 z komórką nazywaną małą komórką dwubiegunową. Pręciki natomiast łączą się konwergentnie w liczbie większej, dochodzącej do 100 z jedną komórką dwubiegunową. W siatkówce oka znajduje się około 100 milionów komórek fotoreceptorowych, a co za tym idzie około milion komórek zwojowych siatkówki (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 129. Rejdak R. i in., 2020).

W ten sposób powstaje połączenie trzech pierwszych neuronów drogi wzrokowej: fotoreceptory (1. neuron) przekazują informacje do komórki dwubiegunowej (2. neuron), która łączy się synaptycznie z komórkami zwojowymi (3. neuron), sumując odpowiedź z komórek dwubiegunowych i amakrynowych, generując potencjał, który zostaje przekazany do ciała kolankowatego grzbietowo-bocznego mózgu. Przekazywanie jest wykonywane drogą nerwu wzrokowego, utworzonego z aksonów komórek zwojowych, tworzących w siatkówce oka warstwę włókien nerwowych NFL (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 129. Rejdak R. i in., 2020).

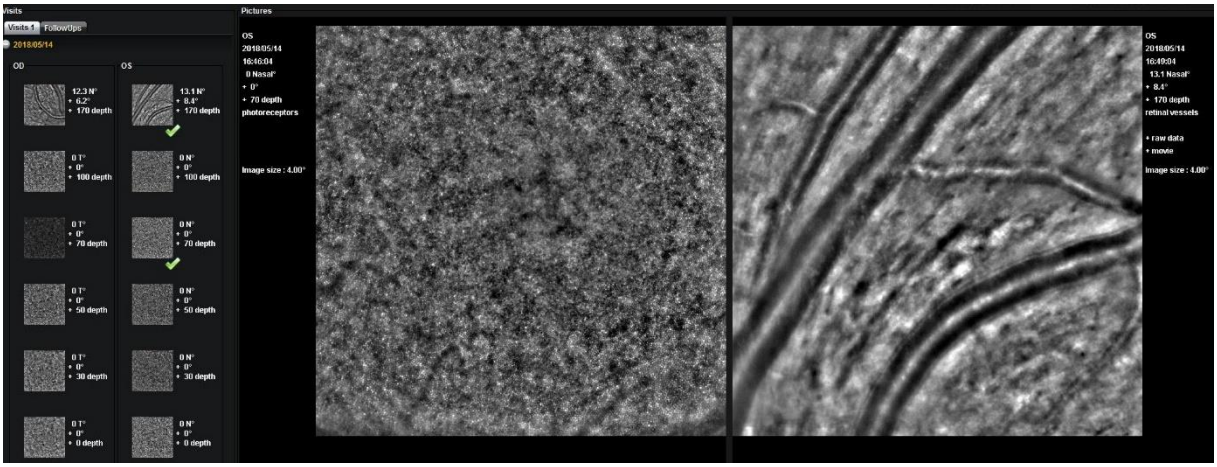
W badaniu OCT jesteśmy w stanie zaobserwować 13 warstw, poza warstwami siatkówki widoczne są również: błona Brucha, choriokapilary i stroma naczyniówki.



Ryc 4. Szczegółowe obrazowanie warstw siatkówki - dołka z użyciem OCT Spectralis. Źródło: Heidelberg Engineering GmbH / Niemcy

Obrazowanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii generuje obraz przekrojowy siatkówki, który umożliwia ocenę grubości, ubytków poszczególnych warstw lub patologii w

jej budowie np. otwór warstwowy/pełnościenny dołka. Nie pozwala jednak na ocenę gęstości warstw, zwłaszcza warstwy fotoreceptorów. Wysoce użyteczne staje się urządzenie RTX 1 - Adaptive Optics Retinal Camera (Imagine Eyes; Orsay / Francja), które wykorzystuje duże powiększenie pozwalając ocenić gęstość, liczbę, kształt i rozmieszczenie czopków. Umożliwia także ocenę grubości ściany oraz światła małych naczyń siatkówki, wychodzących z tętnicy środkowej siatkówki i uchodzących do żyły środkowej siatkówki, zaopatrujących komórki nerwowe zwojowe, amakrynowe i częściowo bipolarne. Pozwala to na ocenę stanu naczyń w przebiegu stwardnienia rozsianego (104. McIlwaine G. i in., 2023), retinopatii cukrzycowej (158. Zaleska-Żmijewska Anna. i in., 2019), czy w nadciśnieniu tętniczym (40. David Rosenbaum i in., 2016).



Ryc 5. Zdjęcia czopków i naczyń siatkówki z użyciem rtx1. Źródło własne

Unaczynienie siatkówki:

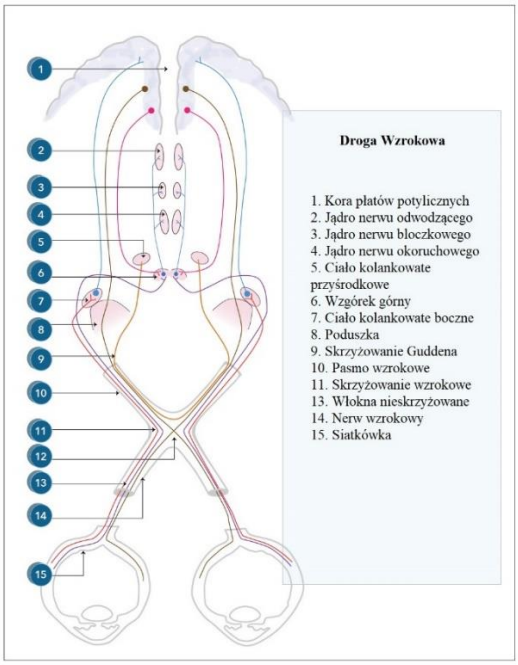
Zewnętrzna, beznaczyniowa warstwa siatkówki jest zaopatrywana pośrednio z krążenia naczyniówki przez sieć choriokapilar, przylegających do nabłonka barwnikowego, budującego zewnętrzną barierę krew / tkanka nerwowa dla naczyniówki (129. Rejdak R. i in., 2020).

Wewnętrzna warstwa siatkówki unaczyniona jest z gałązek pochodzących od tętnicy środkowej siatkówki, odchodzącej od tętnicy ocznej (26. Byszewska A., Rękas M., 2022). Dzieli się ona na 4 gałęzie (skroniową górną i dolną oraz nosową górną i dolną) zaopatrujące adekwatne kwadranty, przebiegając w wewnętrznych warstwach siatkówki podzielonych na 4 warstwy unaczynienia:

1. Promienista okołotarczowa sieć włosowata (w warstwie włókien nerwowych oraz w okolicy tarczy n. wzrokowego)
2. Powierzchowny splot naczyniowy (w warstwie komórek zwojowych)
3. Splot włosowaty – złożony z dwóch łożysk naczyniowych (po obu stronach warstwy jądrowej wewnętrznej)

W badaniu RTX1 można ocenić gałęzie tętnicy środkowej siatkówki, a konkretnie grubość ściany, średnice wewnętrzną i zewnętrzną tętniczek, współczynniki: WLR (*Wall-to-Lumen Ratio* – współczynnik grubości ściany do światła naczynia) oraz WCSA (*Wall–Cross–Section–Area* – powierzchnia przekroju poprzecznego ściany naczynia), wcześniej opisane w badaniu SLDF (*Scanning Laser Doppler Flowmetry*) przez Harazny JM i współpracownicy (59. Harazny JM. i in., 2007).

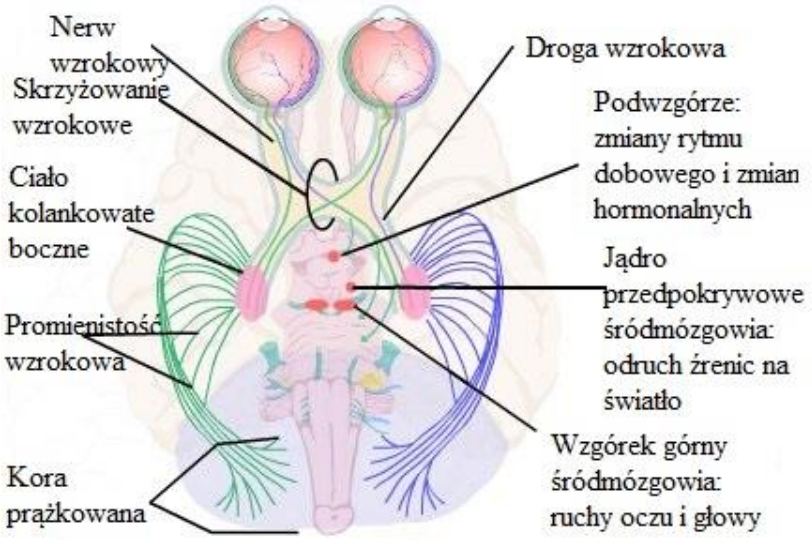
2.2 Budowa drogi wzrokowej



Ryc 6. Schemat przebiegu i składowych drogi wzrokowej. Źródło: https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/31204

Droga wzrokowa:

Droga wzrokowa zbudowana jest z czterech neuronów. Fotoreceptory, komórki dwubiegunowe i komórki zwojowe siatkówki znajdują się w siatkówce. Aksony komórek zwojowych budują nerw wzrokowy, skrzyżowanie wzrokowe i drogę wzrokową. Czwarty neuron znajduje się w ciele kolankowatym bocznym; jego aksony tworzą promienistość wzrokową, a następnie docierają do pierwotnej kory wzrokowej. Aksony nerwu wzrokowego mają swoje zakończenia nie tylko w ciele kolankowatym bocznym. Ich przebieg jest bardziej złożony, dzięki czemu docierają również do wzgórków górnych śródmózgowia, gdzie kontrolują ruchy gałek ocznych oraz głowy. Transdukcja impulsów nerwowych do jądra przedpokrywowego śródmózgowia odpowiada za odruch źrenicy na światło, informacje docierające do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza kontrolują rytm dobowy i dobowe zmiany hormonalne (26. Byszewska A., Rękas M., 2022; 74. Joukal M., 2017).



Ryc 7. Dolna powierzchnia mózgu ilustrująca drogę wzrokową. Źródło: https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter15.html

Otoczone wypustkami nabłonka barwnikowego komórki fotoreceptorowe: czopki i pręciki tworzą pierwszy neuron drogi wzrokowej. Oprócz fotorecepcji pręcików i czopków w siatkówce opisano trzeci rodzaj komórek światłoczułych – komórki zwojowe siatkówki, które po pobudzeniu fotopigmentowej melanopsyny, znajdującej się w ich cytoplazmie, przenoszą informację o poziomie oświetlenia otoczenia do jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza,

gdzie zlokalizowany jest główny stymulator okołodobowy. Biorą także udział w odpowiedzi źrenic na światło (154. Watson B.A., 2014).

Drugim neuronem drogi wzrokowej są komórki dwubiegunowe, których neurocyty tworzą wewnętrzną warstwę jądrową siatkówki. Dendryty komórek dwubiegunowych tworzą synapsy z aksonami pręcików i czopków u ich podstawy. Czopki łączą się z dwoma rodzajami komórek dwubiegunowych: komórkami dwubiegunowymi ON, które są wzbudzane, gdy światło uderza w fotoreceptor i są hamowane w ciemności. Drugi typ komórek dwubiegunowych jest wzbudzany w ciemności i hamowany w świetle. Dlatego nazywa się je dwubiegunowymi komórkami OFF. Pręciki łączą się z komórkami dwubiegunowymi, które ulegają wyłącznie hiperpolaryzacji, gdy fotony światła pobudzają fotoreceptor (24. Burkhardt DA., 2010).

Trzecim neuronem drogi wzrokowej są komórki zwojowe siatkówki w liczbie od 0.7 do 1.5 miliona. (129. Rejdak R. i in., 2020). Dendryty komórek zwojowych stykają się z centrami synaptycznymi ON lub OFF aksonów komórek dwubiegunowych. Komórki zwojowe ON są wzbudzane, gdy światło uderza w środek pola receptywnego i hamowane przez światło na obrzeżach pola receptywnego. To hamowanie, nazywane obocznym. Jest ono przetwarzane przez komórki horyzontalne, zlokalizowane pod fotoreceptorami, będące GABA-ergicznym komórkami modyfikującymi wydzielanie neuroprzekaźnika (glutaminianu) przez fotoreceptory (30. Chaya, T. i in., 2017).

Komórki zwojowe ON i OFF łączą się z komórkami bipolarnymi tego samego typu. W populacji komórek zwojowych możemy odróżnić neurony wielkokomórkowe parasolowate typu M (magnokomórkowe) i drobnokomórkowe typu P (parwokomórkowe). Komórki P mają mniejsze ciała komórkowe, mniej rozległe drzewo dendrytyczne i cieńszy akson niż komórki M. Komórki P są najliczniejsze; stanowią około 80% wszystkich komórek zwojowych siatkówki. Główna różnica w porównaniu z komórkami M polega na tym, że komórki P preferencyjnie transmitują sygnał z fotoreceptorów wyłącznie dla określonej długości fali światła. Oznacza to, że komórki P są specyficzne dla koloru, podczas gdy komórki M nie mają takiej specyficzności, ale przekazują informacje o zmianach kontrastu, czyli ruchu na peryferiach pola widzenia, ich gęstość rośnie peryferyjnie do plamki żółtej. Aksony komórek M i P kończą się odpowiednio na neuronach M i P bocznego ciała kolankowatego. Komórki

poziome (horyzontalne) i amakrynowe modyfikują przesyłane sygnały z fotoreceptorów i komórek bipolarnych do komórek zwojowych (116. Nilsson, Siv F. i in., 2011).

Trzecim rodzajem komórek są mało poznane komórki K znajdujące się pod komórkami M i P. Ich funkcja opiera się prawdopodobnie na fototransdukcji żółto/niebieskich sygnałów chromatycznych, jednak brak jest wystarczających danych by to potwierdzić i wymaga to dalszych badań (74. Joukal. i in., 2017).

Komórki nerwowe budujące siatkówkę są pozbawione mieliny. Mielina otacza nerw wzrokowy dopiero po opuszczeniu oka przez blaszkę sitową (*lamina cribrosa)*. Do siatkówki oka nie dochodzą żadne nerwy autonomiczne.

2.3 Badanie siatkówki oka

Oko, jako jedyna transparentna jednostka anatomiczna organizmu ludzkiego, z użyciem nieinwazyjnych technik umożliwia nieinwazyjny wgląd w jej głąb. W badaniu fizykalnym, z użyciem lampy szczelinowej i specjalnej soczewki, daje to możliwość oceny siatkówki, a dokładnie jej naczyń i powierzchni w celu wykluczenia procesów chorobowych, ale też zmian spowodowanych chorobami układowymi z powikłaniami ocznymi. W badaniu w lampie szczelinowej nie jesteśmy jednak w stanie zobaczyć przekroju siatkówki – w tym przypadku stosowane jest nieinwazyjne badanie OCT. Sama ocena warstw siatkówki w OCT i badaniu fizykalnym nie dostarcza informacji, jakie możemy uzyskać z użyciem rtx1, stosującego metodę optyki adaptatywnej. Rtx1 pozwala na uzyskanie powiększenia tkanki siatkówki w stopniu umożliwiającym ocenę fotoreceptorów – czopków oraz naczyń siatkówki (40. David Rosenbaum i in., 2016; 115. Muthiah MN. i in., 2014).

Dzięki temu możliwe jest nieinwazyjne monitorowanie stanu siatkówki w przebiegu SM, jego leczeniu i ocenie terapii. Co istotne dzięki ocenie naczyń siatkówki, neurodegeneracja siatkówki objawiająca się poprzez zmianę parametrów naczyniowych może być biomarkerem trwającego procesu degradacji ściany naczyń lub jego zatrzymania. Porównywanie parametrów naczyniowych między osobami chorymi, a zdrowymi pozwala na różnicowanie zmian w

przebiegu angiopatii cukrzycowej i nadciśnieniowej. (40. David Rosenbaum i in., 2016; 158. Zaleska-Żmijewska A. i in., 2019)

Badania te dotyczą zmian w obrębie naczyń mikrokrążenia, dając podobne informacje o stanie naczyń, jak nieinwazyjne badania tętnicy szyjnej wspólnej (współczynnika Intima/Media Thickness Lumen Ratio). W chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w SM, parametry krążeniowe mogą odgrywać istotną rolę. Dlatego porównania wartości parametrów ciśnienia tętniczego peryferyjnego i centralnego, a także parametrów elastyczności naczyń i wartości prędkości fali tętna między tętnicą szyjną wspólną, a tętnicą biodrową między grupami chorych i zdrowych również pozwala na ocenę stanu dużych naczyń pod kątem zmian miażdżycowych, czy remodelingowych, mogących pośrednio wpływać na parametry naczyń siatkówki, a co za tym idzie jej prawidłową budowę warstwową (46. Farzan MR. I in., 2022; 75. Jung S. i in., 2019).

Porównanie badania OCT obrazującego grubości warstw siatkówki i ich stanu w zestawieniu z badaniem rtx1, pozwala na stworzenie szerszego obrazu diagnostycznego zaburzeń widzenia u osób dotkniętych stwardnieniem rozsianym przy wykluczeniu możliwych współtowarzyszących chorób naczyniowych.

Zgodnie z moją najlepszą wiedzą nie istnieją obecnie publikacje opisujące takie zestawienie analityczne w SM.

2.4 Nieinwazyjne badania siatkówki oka w stwardnieniu rozsianym

Optyczna koherentna tomografia jest nieinwazyjną metodą używaną w SM, głównie stosowaną do oceny potencjalnych markerów zwyrodnienia komórek zwojowych i komórek bipolarnych siatkówki. Najczęściej badanymi parametrami plamki żółtej są RNFL, GCL, INL i średnia grubość plamki żółtej okołodołkowo (52. Frohman EM. i in., 2005).

Pierwsze urządzenia OCT posiadały technologię domeny czasu umożliwiając pomiar grubości RNFL. W tym momencie ze względu na ograniczenia powyższej technologii, była to jedyna warstwa poddawana analizom. Jednak wraz z pojawieniem się bardziej zaawansowanych urządzeń OCT wykorzystujących domenę widmową pojawiła się możliwość oceny innych warstw siatkówki między innymi warstwy komórek zwojowych. Inne warstwy siatkówki, takie jak warstwa fotoreceptorów i zewnętrzna warstwa jądrowa są ostatnio również przedmiotem badań (21. Britze J. i in., 2018).

Badania pośmiertne wykazały patologie siatkówki również poza ocenianymi warstwami, co wskazuje na to, że zwyrodnienie siatkówki może rozwijać się nie tylko jako konsekwencja zajęcia przedniej części drogi wzrokowej, powodującego retrodegeneracje neuronów, ale sama siatkówka może być celem procesów degeneracyjnych i zwyrodnieniowych. W związku z tym OCT jest coraz częściej stosowaną metodą monitorowania utraty neuronów siatkówki w SM (56. Green AJ. I in., 2010; 123. Özbilen K.T. i in., 2021).

W badaniu OCT tarczy nerwu wzrokowego obserwuje się zmiany w grubości RNFL okołotarczowo u chorych ze stwardnieniem rozsianym, którzy przebyli zapalenie nerwu wzrokowego (ON- *Optic Neuritis*). Ścieńczenie warstwy wystąpiło u 46% procent osób chorych z ON w wywiadzie i u 26% osób chorych bez ON. Część autorów opisuje ścieńczenie warstwy RNFL, wiążąc je z ON, część natomiast twierdzi, że występuje ono niezależnie od przebytego zapalenia nerwu wzrokowego (27. C Lamirel. i in., 2010, 56. Green AJ. i in., 2010; 88. Kucharczuk, J. i in., 2018).

W 2013 roku opublikowano badania pokazujące związek zmian objętości istoty białej i szarej mózgu z okołotarczowym RNFL i GCL u 63 badanych z RRMS. Zmiany GCL i RNFL w siatkówce bez wcześniejszego zapalenia nerwu wzrokowego prezentowały wysoką korelację ze zmianami w mózgu, istotą biała i szarą CNS. Wystąpienie ON prowadziło do pojawienia się dysproporcji pomiędzy tymi strukturami. W 2015 roku autorzy potwierdzili, że zarówno uszkodzenie przedniej części drogi wzrokowej, jak i utrata integralności promienistości wzrokowej powodowały częste objawy zaburzeń widzenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (140. Sinnecker T. i in., 2015; 161. Zimmermann H. i in., 2013).

Wskaźniki atrofii warstwy komórek zwojowych i mózgu (istoty szarej i białej) były silniej powiązane w postępującym stwardnieniu rozsianym niż RRMS. W związku z tym użyteczność kliniczna badania OCT do różnicowania tych dwóch postaci choroby jest istotna (132. Saidha S. i in., 2015).

Dzięki precyzji i powtarzalności pomiarów grubości okołotarczowego RNFL, OCT oferuje wiarygodną ocenę postępu atrofii RNFL. W rezultacie możliwa jest ocena zarówno tempa neurodegeneracji, jak i odpowiedzi na leczenie stwardnienia rozsianego (134. Scheel M. i in., 2014).

Należy podkreślić, że ścieńczenie RNFL nie jest patognomonicznym objawem dla zaniku nerwu wzrokowego, wtórnego do stwardnienia rozsianego, wszystkie rodzaje neuropatii

wzrokowej – niedokrwienne, toksyczne, pourazowe lub zapalne niezwiązane ze stwardnieniem rozsianym – są związane z okołotarczowym przerzedzeniem RNFL (34. Choi SS. i in., 2008).

Kolejnym punktem zainteresowania neurookulistów badających stwardnienie rozsiane jest plamka żółta. Obszar okołodołkowy jest jedyną częścią siatkówki, w której GCL (*Ganglion Cell Layer*) składa się z 5–7 warstw komórek, a nie z pojedynczej warstwy, co ma miejsce w innych częściach siatkówki (88. Kucharczuk, J. i in., 2018; 25. Burkholder BM. i in., 2009). Sprawia to, że ten region może służyć do oceny procesów neurodegeneracyjnych. W badaniach naukowych potwierdzono, że ścieńczenie wewnętrznych warstw siatkówki (RNFL, GCC – kompleks GCL i IPL, warstwy jądrowej wewnętrznej) ma istotny wpływ na zróżnicowany przebieg choroby w SM (127. Ratchford JN. i in., 2009). Biorąc pod uwagę specyficzną histologię siatkówki w okolicy okołodołkowej, założenie, że zmiany grubości siatkówki odzwierciedlają nie tylko utratę włókien nerwowych, ale też warstwy jądrowej komórek zwojowych siatkówki wydaje się prawdopodobne. Niektórzy autorzy twierdzą, że zmniejszenie grubości warstw siatkówki w plamce świadczy o pierwotnym uszkodzeniu obejmującym komórki zwojowe siatkówki i wtórnym uszkodzeniu ich aksonów (10, 11. Balk L. i in., 2014).

W 2012 roku Walter i współpracownicy wykazali, że atrofia GCC powszechnie występująca w pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i NMO (neuromyelitis optica) występuje też u osób bez ON. To wydaje się potwierdzać hipotezę, że proces zwyrodnieniowy w chorobie może powodować zarówno uszkodzenie aksonów, jak i neuronów w obrębie siatkówki, niezależnie od wcześniejszego wystąpienia ON, które w momencie wystąpienia może prowadzić tylko do pogorszenia wcześniej istniejącej patologii. Kolejną obserwacją w tym badaniu był brak obrzęku podczas pozagałkowego ON w obrębie warstwy komórek zwojowych i splotowatej wewnętrznej. Obrzęk zwykle rozwija się w obrębie RNFL w ostrej fazie ON i wpływa na neurodegenerację, co widać w ocenie grubości warstwy okołotarczowej RNFL (152. Walter SD. i in., 2012).

Badania OCT pokazują, że niezależnie od wcześniejszego ON pozagałkowego, każdy przypadek stwardnienia rozsianego powoduje zmniejszenie gęstości okołotarczowego RNFL (50. Fisher JB. i in., 2006). Z czasem trwania choroby nasilenie tych nieprawidłowości wzrasta, co odzwierciedla postępującą degenerację siatkówki, a co za tym idzie komórek zwojowych i włókien nerwowych. Zmiany powyższych parametrów mogą być niewielkie, dlatego

nieinwazyjnie badany wskaźnik, jakim jest ich gęstość, jest wysoce przydatny w ocenie progresji stanu zapalnego i zwyrodnienia w SM i może być dodatkowym markerem do monitorowania leczenia pacjentów głównie z RRMS (84. Kozak I., 2014).

3. CELE PRACY

Głównym celem pracy jest porównanie warstw komórek fotoreceptorowych siatkówki, parametrów morfologicznych tętniczek siatkówki oka mierzonych przy pomocy kamery rtx1 z zastosowaniem nowej technologii optyki adaptywnej oraz wszystkich warstw siatkówki mierzonych przy pomocy OCT, między chorymi ze stwardnieniem rozsianym, a grupą kontrolną z wykluczonym SM.

Cele szczegółowe to:

1. Analiza i porównanie warstwy komórek fotoreceptorowych z użyciem RTX1 u chorych na SM oraz osób z grupy kontrolnej.
2. Analiza i porównanie warstw siatkówki oka zawierających trzy pierwsze neurony drogi wzrokowej z użyciem OCT u chorych na SM oraz osób z grupy kontrolnej.
3. Porównanie wyników pomiarów warstw receptorowych przy zastosowaniu rtx1 i OCT
4. Analiza i porównanie parametrów tarczy nerwu wzrokowego z użyciem OCT u chorych na SM oraz osób z grupy kontrolnej.
5. Analiza i porównanie parametrów tętniczek siatkówki z użyciem RTX1 u chorych na SM oraz osób z grupy kontrolnej.
6. Porównanie badanych parametrów w grupach pacjentów z zaburzeniami widzenia i bez zaburzeń widzenia w wywiadzie i na podstawie wyników badań okulistycznych.

4. MATERIAŁY I METODY BADAŃ

Pacjentów z rozpoznanym SM rekrutowano do badań wśród pacjentów Kliniki Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Osoby do grupy kontrolnej rekrutowano wśród pracowników Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego i Szpitala Uniwersyteckiego w Olsztynie oraz przypadkowych osób chętnych wziąć udział w badaniu, w tym studentów medycyny Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego w Olsztynie.

4.1 Kryteria włączenia do grupy badanej:

1. Wiek badanego od 18 do 75 lat.
2. Zdiagnozowane SM potwierdzone badaniem MRI głowy w przypadku osób chorych
3. Wykluczenie choroby neurologicznej potwierdzone negatywnym wywiadem chorobowym i/lub prawidłowym wynikiem MRI w przypadku osób z grupy kontrolnej.
4. Wykluczenie choroby okulistycznej potwierdzone negatywnym wywiadem chorobowym i/lub dodatkowymi badaniami okulistycznym.

4.2 Kryteria wykluczenia z grupy badanej:

1. Z badania wykluczono osoby bez rozpoznania SM, ale z obecnymi nieprawidłowościami w badaniu MRI.
2. 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 urządzeń, pomiędzy poszczególnymi badaniami nie rozpoznano u nich nowej choroby neurologicznej/okulistycznej, a w przypadku chorych na stwardnienie rozsianie nie doszło do wystąpienia rzutu.

Badania odbywały się w Klinice Okulistycznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie (OCT, Tonometr, Biometr, Autorefraktometr) oraz w Pracowni

Mikro i Makroperfuzji Katedry Fizjologii i Patofizjologii Człowieka UWM w Olsztynie (rtx1, USG tętnicy szyjnej wspólnej, ciśnienie tętnicze peryferyjne i centralne z parametrami elastyczności naczyń i prędkością fali tętna). Badania wykonywano tego samego dnia, jedynie w pojedynczych przypadkach w ciągu tego samego tygodnia.

4.3 Charakterystyka grupy badanej

Badania były wykonywane zgodnie z Dobrą Praktyką Kliniczną i Deklaracją w Helsinkach. Przed przystąpieniem do badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum UWM w Olsztynie w dniu 11.04.2019 (Nr 36/2019). Każdy z badanych został indywidualnie poinformowany ustnie i pisemnie o celach oraz rodzajach wykonywanych badań, wypełnił ankietę oraz wyraził pisemną zgodę na udział w badaniach i udostępnienie dokumentacji medycznej do potrzeb pracy naukowej. Formularz zgody był sporządzany w dwóch egzemplarzach, jeden dla osoby badanej, drugi do dokumentacji badania. Formularz zgody i informacji dla pacjenta, znajdują się w załączniku do pracy doktorskiej. Po podpisaniu przez chorego lub ochotnika z grupy kontrolnej zgody na badanie, badani byli jednoznacznie kodowani. Kod osoby badanej był używany do wprowadzania jednoznacznej identyfikacji do formularzy badań, ankiety z wywiadem, czy tabel wynikowych, bez konieczności używania imienia i nazwiska. Wszelka dokumentacja była przechowywana zgodnie z zaleceniami RODO, na komputerach zabezpieczonych hasłem, w pokojach zamykanych na klucz, a formularze zgody z nazwiskiem osoby badanej i kodem były dodatkowo zabezpieczane w szafie zamykanej na klucz. Do kluczy nikt postronny nie miał dostępu.

Przebadano łącznie 77 osób w wieku od 21 r.ż. do 74 r.ż. w czasie od 25.09.2020 do 31.12.2021 (z przerwą od 01.03.2021 do 01.07.2021 wywołaną pandemią SARS-CoV2). Grupy były podzielone na badanych ze zdiagnozowanym przez neurologa stwardnieniem rozsianym SM(+) potwierdzonym w badaniu MRI głowy, z udokumentowanymi charakterystycznymi objawami oraz na badanych z wykluczonym stwardnieniem rozsianym SM(-) w badaniu MRI głowy (26 osób) lub w wywiadzie, w badaniu neurologicznym (8 osób), powtórzonym po 1-2 lat od badania.

W grupie badanych z rozpoznanym SM zbadano 43 osoby z czego 65,1% stanowiły kobiety (28 osób) oraz 34,9% mężczyźni (15 osób). Czas, który upłynął od postawienia diagnozy wyniósł w grupie SM(+) 7,83 ± 5,13 lat, z medianą 8,0 lat i przedziałem IQR (*inter*

quartil range) 3,0 lata - 25ty percentyl i 11,25 lat - 75ty percentyl. U wszystkich pacjentów z SM wykonano wszystkie badania.

W grupie SM(+) 12 badanych (9 kobiet - 75%) nie podawało w wywiadzie zaburzeń wzrokowych w przebiegu choroby, natomiast 31 badanych (19 kobiet – 61%) zgłaszało występowanie podwójnego lub nieostrego widzenia, zaburzenia widzenia barwnego, drżenie obrazu w wyniku oczopląsu. Zaburzenia te występowały głownie w czasie rzutu choroby. Badanie ostarości wzroku było udostępniane w dokumentacji medycznej dostarczonej przez badanych, ostrości widzenia w całej grupie wynosiły >7/10 według tablicy Snellena przy najlepszej dopasowaniej korekcji okularowej. Zaburzenia te występowały głownie w czasie rzutu choroby. W grupie kontrolnej ostrość widzenia wynosiła u wszystkich badanych 10/10 wg. tablicy Snellena przy najlepszej dopasowanej korekcji okularowej i żadna z badanych osób w tej grupie nie zgłaszała zaburzeń widzenia.

W grupie kontrolnej z wykluczonym SM zbadano 34 osoby z czego 73,5% stanowiły kobiety (23 osoby) oraz 26,5% mężczyźni (9 osób). U wszystkich wykonano badanie czopków i naczyń siatkówki kamerą rtx1, długość gałek oka AL, ciśnienia wewnątrzgałkowego IOP oraz badanie parametrów krążeniowych, natomiast badanie OCT wykonano u 19 osób (13 kobiet - 72,2%).

Średnia wieku wynosiła 36,54 ± 11 lat w grupie kontrolnej oraz 40,16 ±10 lat w grupie badanych ze stwardnieniem rozsianym.

Wszyscy badani wypełniali w obecności badającego ankietę z wywiadem (w Załączniku), zakodowaną indywidualnie z następującymi informacjami:

- Czy chorował/uje Pan/i na następujące choroby: epilepsja, cukrzyca, zaćma, jaskra, inne choroby oczu, jeśli tak to jakie?
- Wprowadzono dane podstawowe takie jak wiek, płeć.
- Wykonano (przez wykwalifikowany personel) pomiary i wprowadzono je do ankiety: waga, wzrost, obwód talii, aktywność fizyczna, SBP/DBP na ręce prawej i lewej, HR.
- Czy Pan/i pali papierosy, pije alkohol lub stosuje inne używki?

- Czy występowały u Pan/i bóle głowy; borelioza; urazy głowy; udar mózgu; choroby zakaźne w dorosłości lub charakterystyczne dla wieku dziecięcego; alergie; nadciśnienie tętnicze; dyslipidemia; choroby neurologiczne?
- Czy przyjmuje Pan/i leki? Jeśli tak to jakie?
- Czy ma Pan/i jakieś uwagi?

W grupie osób ze stwardnieniem rozsianym 74,4% osób brało udział w programach lekowych, pozostałe osoby były leczone doraźnie w momencie wystąpienia rzutu. Wśród osób leczonych programowo 2,3% przyjmowało Alemtuzumab, 2,3% Avonex, 2,3 % Copaxone, 2,3% Betaferol, 2,3% Fingolimod, 13,9% Gelenya, 2,3% Ocrelizumab, 4,6% Ozanimod, 4.6% Solumedrol, 13,9% Tecfidera, 2,3% Teryflunomid, 7,0% Tysabri. 16,6 % badanych przyjmowało leki w badaniach o utajnionych nazwach substancji.

Osoby zdrowe i z SM przyjmowały najczęściej okresowo w równym stopniu różne leki, które nie miały wpływu na wyniki badań, a ich działania niepożądane nie obejmowały narządu wzroku.

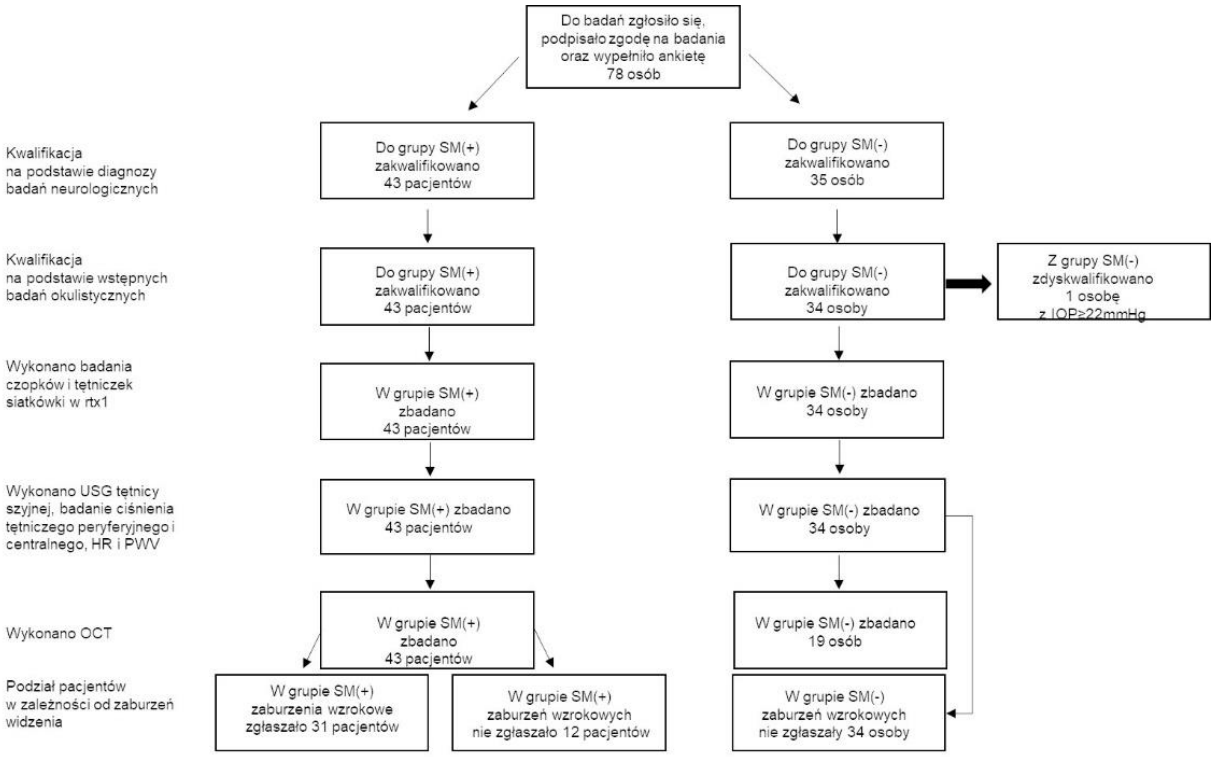
U osób zakwalifikowanych do badań zostały wykonane następujące pomiary:

- Rezonans magnetyczny głowy – w celu wykluczenia zmian demielinizacyjnych lub potwierdzenia SM. Wcześniej potwierdzone i opisane wyniki badań MRI były udostępniane przez wszystkich badanych chorych z SM oraz połowę badanych z grupy kontrolnej. U osób z grupy kontrolnej, u których z powodu pandemii SARS Cov2 wykonanie MRI głowy nie było możliwe, przeprowadzono dwa wywiady wchodzące w skład badania neurologicznego w SM, przed rozpoczęciem badań i ponownie po roku. Na podstawie obu wywiadów wykluczono SM u osób z grupy kontrolnej, u których nie wykonano badania MRI. U osób z grupy kontrolnej, u których MRI głowy wykluczał SM wywiad z badania neurologicznego wykonano tylko raz, przed badaniami.
- Tonometria – wstępne badanie okulistyczne w celu pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego z pomiarem grubości rogówki i wykluczenia nadciśnienia wewnątrzgałkowego ≥22mmHg w oku prawym i lewym.

- Autorefraktometria – wstępne badanie okulistyczne w oku prawym i lewym w celu wykluczenia wysokich wad wzroku (powyżej -6 Dsph, powyżej +6 Dsph), w których może występować degeneracja siatkówki.
- Biometria – wstępne badanie okulistyczne w celu pomiaru długości gałki ocznej prawej i lewej niezbędnego do obliczeń w rtx1 i wykluczenia gałek ocznych o bardzo wysokiej (>26.0 mm) lub bardzo niskiej (<22.0 mm) długości osiowej, które mogą wiązać się ze zmianami degeneracyjnymi siatkówki.
- OCT Plamki – w celu pomiaru grubości siatkówki i poszczególnych warstw włókien nerwowych oka prawego i lewego.
- OCT Tarczy n. II – w celu pomiaru grubości warstwy komórek zwojowych i wykluczenia zmian grubości tej warstwy, mogącym odpowiadać zmianom jaskrowym w oku prawym i lewym.
- Rtx1 z optyką adaptatywną - w celu oszacowania ilości, gęstości, kształtu i rozłożenia komórek fotoreceptorowych w tym wypadku czopków w plamce żółtej oraz badania parametrów morfologii tętniczek siatkówki oka prawego i lewego: średnicy zewnętrznej naczynia (VD – *vessel diameter*), średnicy wewnętrznej naczynia (LD – *lumen diameter*), grubości ściany naczynia (WT – *wall thickness*), obliczanego współczynnika grubości ściany do średnicy wewnętrznej naczynia (WLR – *wall to lumen ratio*) oraz powierzchni ściany naczynia w przekroju poprzecznym (WCSA – *wall cross section area*). Zastosowano skróty tych parametrów powszechnie używane w literaturze i w programie analizującym skany rtx1.
- Badania parametrów ciśnienia tętniczego peryferyjnego na 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 [SphygmoCor® Xcel (Atcor Sydney / Australia)].
- Badania USG parametrów tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej: grubość Intima – Media (IMT), średnica wewnętrzna (LT) oraz współczynnika Intima - Media Thickness Lumen Ratio (IMTLR), w rozkurczu 2 centymetry od rozgałęzienia tętnicy szyjnej wspólnej.
- Uwzględniono wiek, zmierzono wagę, wzrost oraz wyliczono BMI badanych.
- Przed każdym badaniem parametrów krążeniowych badany pozostawał w spoczynku 5-10 minut, koniecznym do wyrównania zmian ciśnień związanych ze zmianami ortostatycznymi ciała.

Z badań wykluczono 1 osobę z grupy kontrolnej, u której wartości IOP wynosiły 24mmH dla oka prawego i 26mmHg dla oka lewego. Zalecono jej dalsze badania u lekarza okulisty w celu wykluczenia jaskry.

Poniżej przedstawiono schematycznie kwalifikację osób badanych do grup SM(+) i SM(-) – grupy kontrolnej, SM(+) z zaburzeniami i bez zaburzeń widzenia oraz liczbę zbadanych osób w każdym z wymienionych powyżej badań.



Ryc.8 Schematyczna ilościowa klasyfikacja pacjentów z SM(+) i osób z grupy kontrolnej do badań z wyszczególnieniem liczbowym wykonanych badań w obu grupach. Źródło własne

Z grupy kontrolnej wykluczono jedną osobę z IOP ≥22mmHg. Grupę SM(+) podzielono na 2 grupy z zaburzeniami wzrokowymi i bez zaburzeń wzrokowych. W grupie kontrolnej nikt nie zgłaszał zaburzeń wzrokowych.

4.4 Metody, techniki i narzędzia badań

Kamera Rtx1 – Optyka adaptatywna



Ryc. 9 Pracownia badania mikroprzepływu w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UWM w Olsztynie. Kamera rtx1 znajduje się w głębi po prawej. Z przodu po prawej widoczne jest urządzenie USG z funkcją Dopplera, po lewej SphygmoCor® Xcel do jednoczesnego badania ciśnienia peryferyjnego i centralnego. W pracowni znajduje się także niewidoczna na zdjęciu waga ze wzrostomierzem. Okna były w czasie badania zaciemnione. Źródło własne

Do badań wykorzystano kamerę rtx1 (*adaptive optics retinal kamera* Imagine Eyes; Orsay / Francja). Optyka adaptatywna (AO) to technologia pierwotnie wykorzystywana w teleskopach do poprawy wydajności systemów optycznych poprzez zmniejszenie efektu zniekształceń czoła fali przy przejściu światła przez atmosferę ziemską. Obrazowanie siatkówki za pomocą AO ma na celu skompensowanie aberracji wyższego rzędu pochodzących z rogówki i soczewki za pomocą odkształcalnego lustra. Głównym zastosowaniem obrazowania siatkówki AO jest ocena gęstości komórek fotoreceptorów, rozmieszczenia i regularności mozaiki w oczach zdrowych i chorych. Oprócz fotoreceptorów techniką AO można również uwidocznić nabłonek barwnikowy siatkówki, warstwę włókien nerwowych siatkówki, ścianę naczyń

siatkówki i blaszkę sitową. Ostatnie zainteresowanie technologią AO w badaniach oczu zaowocowało rosnącą liczbą raportów i publikacji wykorzystujących tę technologię zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (84. Kozak I., 2014). Obecnie obrazowanie oczu jest dokonywane za pomocą mniej doskonałych nośników optycznych, a standardowym badaniem jest badanie w lampie szczelinowej z użyciem specjalnej soczewki. Możliwości dla AO obejmują bardziej szczegółową diagnostykę z opisem niektórych nowych odkryć w makulopatiach i retinopatiach, a także rozszerzenie AO w chorobach systemowych, jak cukrzyca (158. Zaleska-Żmijewska Anna. i in., 2019), czy nadciśnienie tętnicze (40. David Rosenbaum i in., 2016).

AOdetect jest programem wbudowanym w rtx jako narzędzie umożliwiające ocenę morfologii czopków, ich regularności, kształtu, odległości między nimi. Aparat w trakcie badania określa dokładną lokalizację badanego obszaru, co umożliwia powtórzenie badania w danej lokalizacji w kolejnym pomiarze. Program AO artery detect zapewnia nadzorowaną segmentację obrazu do analizy morfologii ścian naczyń krwionośnych.

Rtx1 to kamera konfokalna z odpowiednio zmodyfikowanym współczynnikiem odbicia światła znajdującym się przed powierzchnią ocenianą – inaczej niż w podstawowym mikroskopie, w którym źródło światła znajduje się za badaną tkanką – pozwalającą nieinwazyjnie uzyskać piksel, który odpowiada 1.1 µm x 1.1 µm. Pole siatkówki, jakie urządzenie może zobrazować w ludzkim oku w badaniu wynosi 4° x 4°. Dioda LED o długości fali światła 850nm pozwala uzyskać wyraźny obraz nie tylko komórek fotoreceptorowych, ale także naczyń siatkówki. W związku z indywidualną budową każdej gałki ocznej, światłowrażliwości i filmu łzowego technologie użyte w rtx1 są w pełni zautomatyzowane, odporne na brak współpracy badanego (mruganie). Badania wymagają stosowania mydriatyków wyłącznie w sytuacji zbyt wąskiej źrenicy oka badanego oraz kompensują wadę refrakcji od -12 Dsph do +6 Dsph. Kamera wykonuje 40 zdjęć w czasie 4s, które uśrednia automatycznie do jednego o dużej ostrości, wystarczającej do analiz (71. Imagine Eyes rtx1 AO Brochure).

Badania na rtx1 były wykonywane w pomieszczeniu o stałej temperaturze 23 °C w pozycji siedzącej po 5-10 minutach odpoczynku badanego. W tym czasie przeprowadzano wywiad chorobowo-środowiskowy.



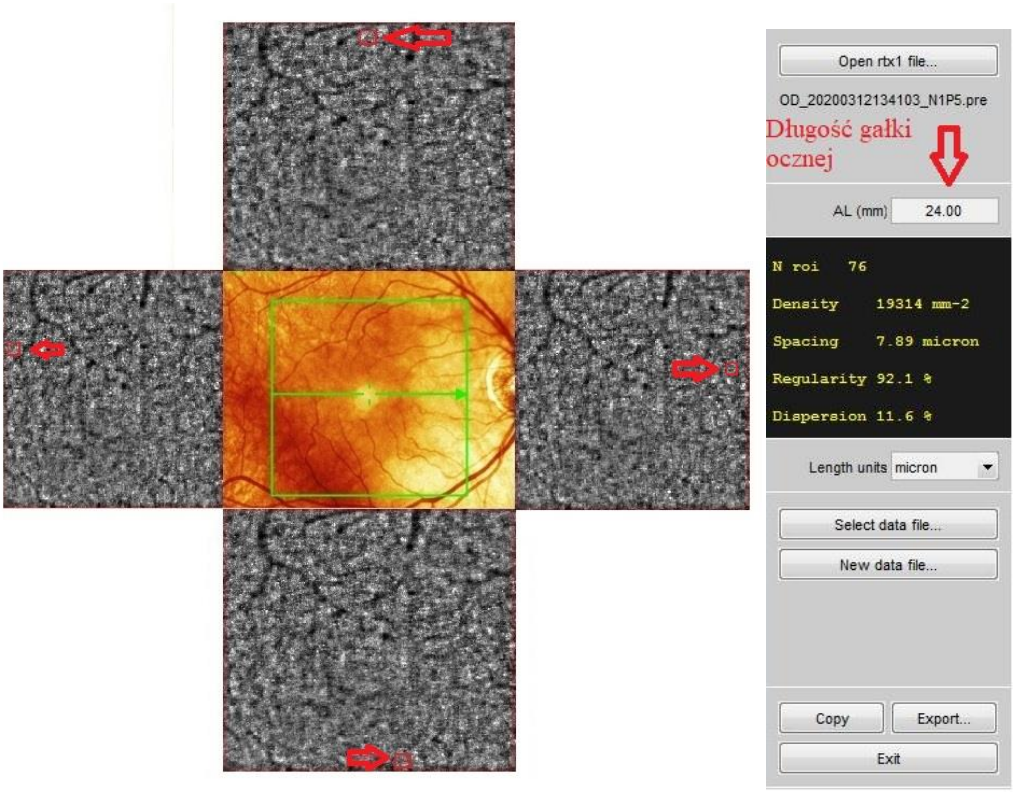
Ryc. 10 Temperatura w gabinecie badawczym. Źródło własne

a) Analiza pomiarów czopków

Czopki mierzono w modusie *photoreceptors* w odległościach 0µm, 30µm, 50µm, 70µm i 100µm od standaryzowanej automatycznie zerowej płaszczyzny pomiarowej, definiującej granicę siatkówki na dnie dołka. Do analiz wybierano płaszczyznę o największej ostrości (najczęściej w odległości 70 µm lub 100 µm) i przy zastosowaniu programu AOdetect badano na niej czopki w okolicy okołodołkowej w 4 pozycjach w największej na obrazie możliwej odległości od centralnej części dołka (łac. *Fovea)* pozwalającej na uzyskanie zadowalającej rozdzielczości: nosowo, skroniowo, górnie i dolnie; w kwadracie 80µm x 80µm wybieranym z płaszczyzny pomiarowej 540 µm - 600 µm i takiej samej szerokości obrazu. Do każdej analizy wprowadzano w odpowiednie pole formularza długość osiową gałki ocznej w mm, mierzoną od szczytu rogówki do bieguna tylnego.

Plamka żółta ma kształt lejka, więc lokalizacja pomiaru nie jest łatwa i wymaga doświadczenia. Jednak wybór najostrzej widocznej powierzchni nie przysparza problemów i co więcej, jak wykazało badanie powtarzalności, jest dobrze powtarzalny i dlatego zdecydowano się na ten sposób wyboru powierzchni do pomiaru czopków.

W moim badaniu pomiary były wybierane do analizy na głębokościach zapewniających najlepszą ostrość obrazu odpowiednio w SM(-): 50 µm (13 oczu prawych, 13 oczu lewych) i 70 µm (2 oczy prawe i 2 oczy lewe), a w SM(+): 50 µm (8 oczu prawych, 4 oczy lewe), 100 (3 oczy prawe, 2 oczy lewe), 70 µm (32 oczu prawych i 37 oczu lewych) od dna dołka.



Ryc 11. Schemat przedstawiający przybliżone miejsca pomiarów czopków z użyciem rtx1 oraz parametry uzyskiwane automatycznie w analizie obrazu. Czerwone strzałki wskazują miejsca pomiarów i wprowadzania długości osiowej gałki oka AL. Źródło własne

W oznaczeniach badanych regionów stosowano najpierw nazwę parametru, potem lokalizację w oku (skroniowo (T), nosowo (N), w części górnej (S), dolnej (I)), a na koniec stronę prawą lub lewą badanego oka - w oku prawym (OP) i oku lewym (OL);
np.: Nroi T OP – liczba czopków w kwadrancie skroniowym w oku prawym.

Badane parametry:

- Nroi – liczba czopków
- SpacingM – metryczne odstępy pomiędzy czopkami
- DensityM – metryczne zagęszczenie czopków
- Regularity w [%] - procentowy udział rozpoznanych czopków o strukturach pięciokątnych i sześciokątnych, uznanych kształt normalnych czopków w tej projekcji

Jednak najważniejszymi parametrami są Nroi oraz Regularity, ponieważ pozostałe parametry są obliczane na ich podstawie.

b) Analiza tętniczek

Do badań wybrano tętniczkę skroniową górną przed drugim rozgałęzieniem przytarczowo w odległości 150-250 µm od standaryzowanej automatycznie zerowej płaszczyzny pomiarowej. Układ naczyniowy siatkówki badano w modusie *retinal vessels*. Analizy dokonywano przy zastosowaniu programu AO artery detect.
W oznaczeniach badanej tętniczki skroniowej górnej stosowano najpierw nazwę parametru, potem stronę badanego oka: w oku prawym (OP) i oku lewym (OL); np: VD OP – zewnętrzna średnica naczynia oko prawe.

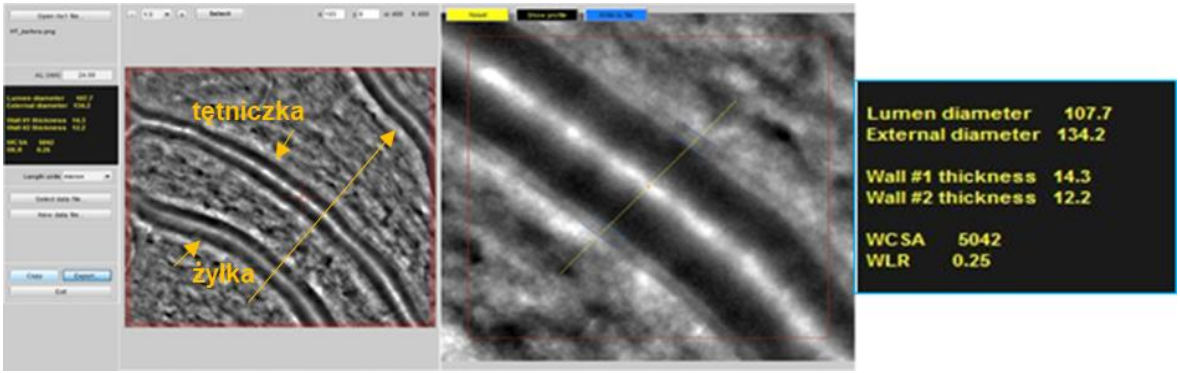
Badane parametry:

- średnica zewnętrzna naczynia (VD – *vessel diameter*)
- średnica wewnętrzna naczynia (LD – *lumen diameter*)
- grubość ściany naczynia (WT – *wall thickness*)
- współczynnik grubości ściany do średnicy wewnętrznej naczynia (WLR – *wall to lumen ratio*)
- powierzchni ściany naczynia w przekroju poprzecznym (WCSA – *wall cross section area*)

Do analizy zastosowano skróty tych parametrów powszechnie używane w literaturze i w programie analizującym skany rtx1. Parametr WT uśredniano z 2 wartości mierzonych po obu stronach naczynia.

Na obrazach 1,2 mm x 1,2 mm, będących uśrednieniem 40 zdjęć wykonanych w czasie 4 sekund (przy tym uśredniemu automatycznie nie tylko wyostrzono granice naczynia, ale też uśredniono zmiany hemodynamiczne naczynia związane z pracą serca) zaznaczano tętniczkę skroniową górną do analizy, wybierając najlepiej widoczne granice obu widocznych ścian naczynia. Wszystkie parametry morfologiczne wyszczególnione na rycinie 11 były obliczane automatycznie przez program do analizy. Wyniki analiz były automatycznie zapamiętywane w plikach tekstowych, możliwych do odczytu w programie Excel bez konieczności ich manualnego wprowadzania do tabeli.

Każda analiza była korygowana przez długość osiową gałki ocznej AL (*axial length*) [mm]. Ponieważ osoby badane z obu grup miały dobrą transparentność obu oczu, pomiary morfologiczne tętniczek nie wymagały manualnej korekcji granic ścian naczynia, co jest w programie AO artery detect możliwe.



Ryc. 12 Przykładowa analiza parametrów morfologicznych tętniczki skroniowej górnej siatkówki oka u zdrowego człowieka. Czerwony pixel ulokowany w środkowej części naczynia na żółtej linii był definiowany jako miejsce pomiaru. Źródło własne.

Ze względu na grubszą mięśniówkę tętniczki mają nieznacznie mniejszą lub porównywalną średnicę jak żyłki i lepiej odbijają światło na nie padające, dając jaśniejszą refleksję światła w części środkowej naczynia.

U wszystkich badanych osób pomiary czopków i tętniczek wykonywano w zaciemnionym pokoju bez użycia farmakologicznej mydriazy, przy naturalnie szerokich źrenicach.

OCT – Optyczna koherentna tomografia

Do badań wykorzystano urządzenie Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH / Niemcy). Optyczna tomografia koherentna jest nieinwazyjną techniką obrazowania przekrojowego tkanek oka. Zwykle wykorzystuje światło w zakresie spektralnym bliskiej podczerwieni, które ma głębokość penetracji tkanki do kilkuset mikronów. Światło rozproszone wstecznie jest mierzone za pomocą zestawu interferometrycznego w celu odtworzenia profilu głębokości próbki w wybranym miejscu. Skanująca wiązka OCT pozwala na uzyskanie obrazów przekrojowych struktury tkanki. Przedstawiono i porównano różne metody techniczne pod względem ich właściwości, takich jak czułość, szybkość obrazowania i głębokość penetracji. Niezależnie od wykonania technicznego, rozdzielczość osiowa i zakres obrazowania systemu OCT są determinowane przez charakterystykę źródła światła i detektora. Połączenie OCT siatkówki z konfokalnym skaningowym oftalmoskopem laserowym umożliwia śledzenie

ruchu podczas akwizycji i ponowne badanie dokładnie tej samej pozycji w dowolnym momencie. Segmentacja cech jest podstawą automatycznych pomiarów głębokości oraz pomiarów standaryzowanych do porównania z normatywnymi bazami danych. Nowe trendy wskazują na zdolność funkcjonalnego OCT do obrazowania przepływu, właściwości polaryzacyjnych tkanki, a nawet właściwości mechanicznych, takich jak elastyczność (5. Aumann S. i in., 2019).
Do analizy uzyskanych obrazów stosowano oprogramowanie Heyex (Heidelberg Engineering GmbH / Niemcy) preistalowane na urządzeniu.

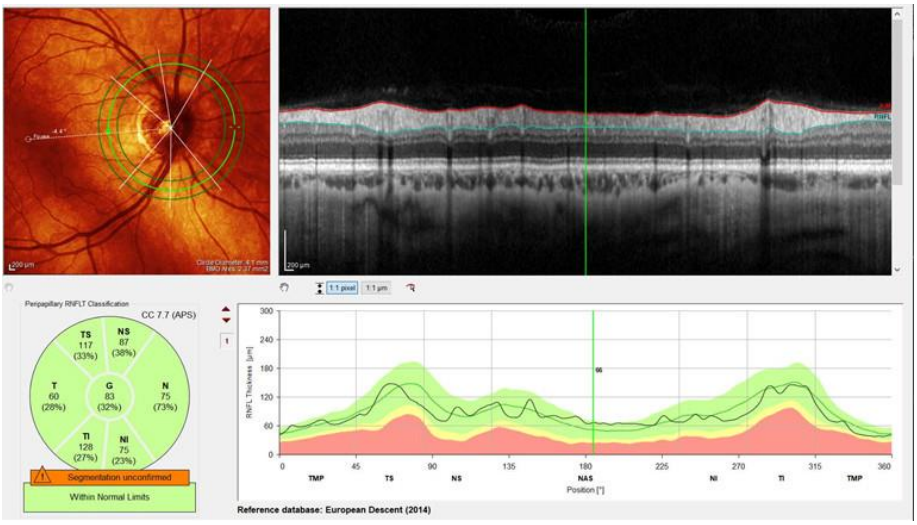
W oznaczeniach badanych regionów stosowo najpierw nazwę parametru, potem lokalizację w oku, a na koniec stronę prawą lub lewą badanego oka: skroniowo (T), nosowo (N), w części górnej (S), dolnej (I), centralnej (G) w oku prawym (OP) i oku lewym (OL); Np. RNFL T OP – grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oka prawego w kwadrancie T.

W badaniu OCT Tarczy wykonywano pomiary w wyliczonej przez OCT Spectralis lokalizacji w tym przypadku 1 mm i 3 mm ETDRS.

W badaniu OCT wykonywano pomiary plamki żółtej w taki sposób by dołeczek znajdował się w centralnej części okręgu pomiarowego 1 mm. Średnie dla poszczególnych warstw były ustalane na podstawie wyliczeń z okręgu pomiarowego 3 mm z użyciem oprogramowania Heyex.

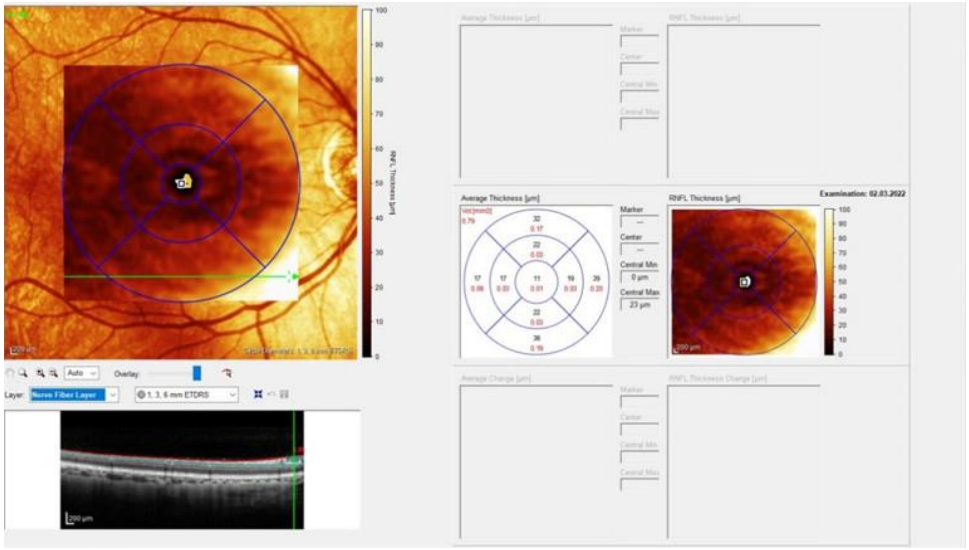
Badane parametry:

OCT Tarczy n. II – grubość warstwy RNFL w segmentach T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).



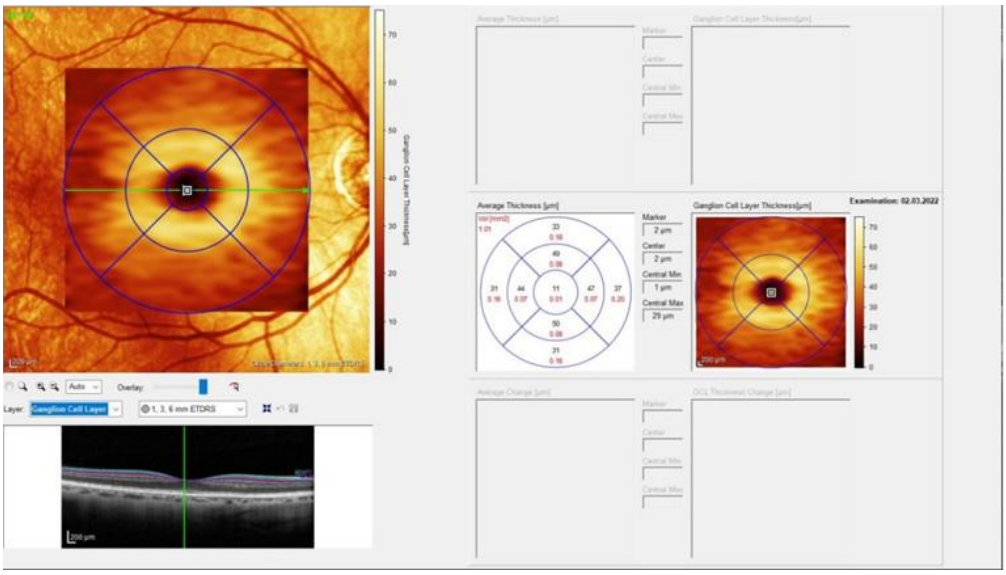
Ryc 13. Obraz tarczy nerwu wzrokowego w OCT Spectralis. Źródło własne

OCT plamki żółtej – grubość warstwy RNFL (*Retina Nerve Fibre Layer*) w segmentach T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).



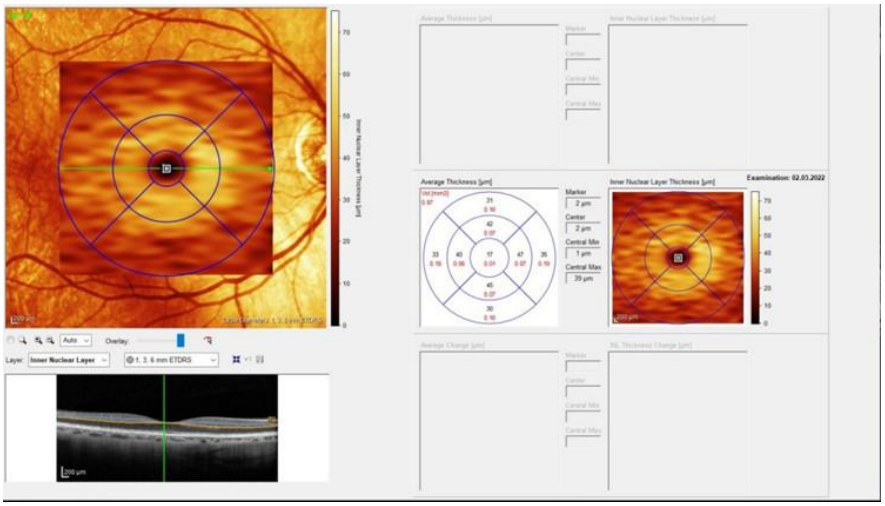
Ryc 14. Obraz RNFL w OCT Spectralis. Źródło własne

GCL (*Ganglion Cell Layer*) w segmentach T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).



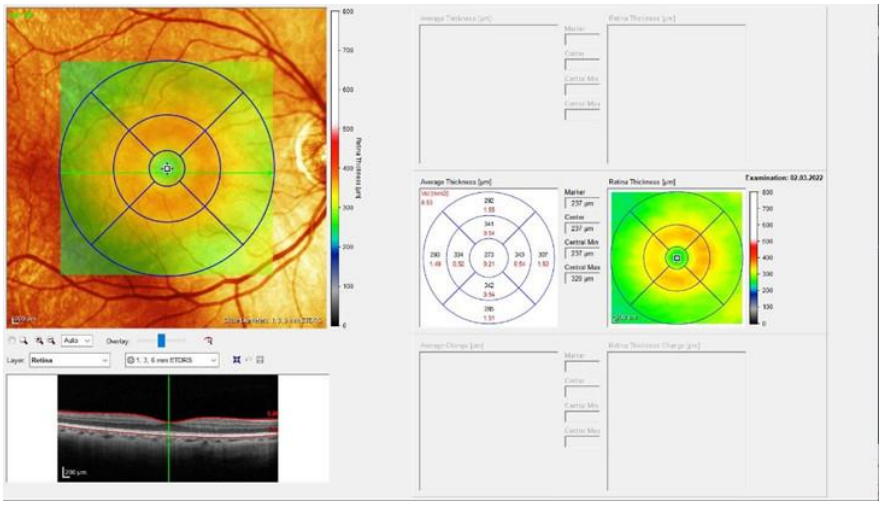
Ryc 15. Obraz GCL OCT Spectralis. Źródło własne

INL (*Inner Nuclear Layer*) w segmentach T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).



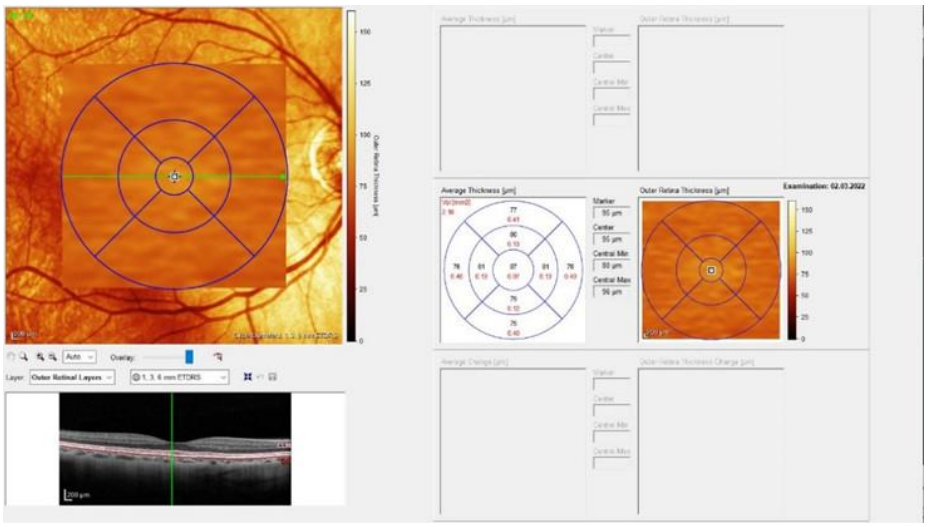
Ryc 16. Obraz INL OCT Spectralis. Źródło własne

Parametr „Retina” – grubość siatkówki okołodołkowo - w segmentach T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).

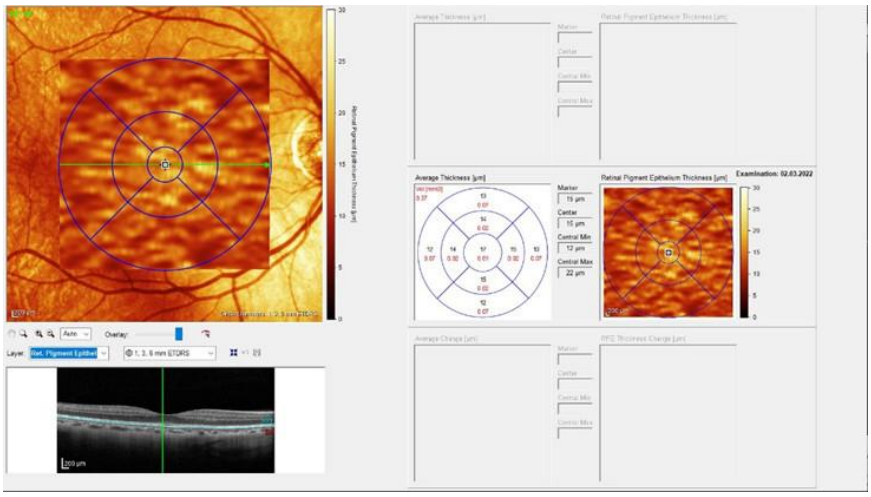


Ryc 17. Obraz Retina OCT Spectralis. Źródło własne

OCTcz - grubość warstwy fotoreceptorów - obliczano ze wzoru: ORL (*outer retinal layers*) – RPE (*retinal pigment epithelium*) = Photoreceptors Layer. W segmentach: T (skroniowym), N (nosowym), S (górnym), I (dolnym) – dla oka prawego (OP) i oka lewego (OL).



Ryc 18. Obraz ORL - Outer Retina Layers OCT Spectralis. Źródło własne



Ryc 19. Obraz RPE – Retina Pigement Epithelium OCT Spectralis. Źródło własne

Pozostałe metody badania użyte w pracy:

1. Tonometr bezkontaktowy typu Air-Puff (Topcon CT-800® - Topcon Medical Co. Ltd / Japonia) - urządzenie umożliwiające pomiar grubości rogówki i ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP – *Intraocular Pressure*). Zasada jego działania opiera się na podwójnej aplanacji pojedynczym strumieniem powietrza, co pozwala na ocenę współczynnika oporu rogówki i jej histerezy (opóźnienie reakcji na czynnik zewnętrzny). Po wykonaniu pomiaru urządzenie dokonuje analizy uwzględniając grubość rogówki i histerezę prezentując wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego.

2. Autokeratorefraktometr (Topcon KR-8800® - Topcon Medical Co. Ltd / Japonia) - urządzenie służące do pomiaru keratometrii (krzywizna rogówki) i wady refrakcji poprzez badanie współczynników załamania światła w ośrodku optycznym. Stosowane jest głównie w diagnostyce wad wzroku, doborze okularów.

3. Biometr (Zeiss IOLMaster 500® - Carl Zeiss Meditec AG / Niemcy) - urządzenie pozwala na pomiar długości gałki ocznej oraz kalkulację służącą do wyznaczenia odpowiedniej soczewki wewnątrzgałkowej używanej podczas operacji usunięcia zaćmy. Biometr wykorzystuje zjawisko interferometrii (interferencja fal elektromagnetycznych) do pomiaru odległości między wierzchołkiem rogówki, a nabłonkiem barwnikowym, obliczając tym samym długość osiową gałki ocznej.

4. SphygmoCor® Xcel (Atcor Sydney / Australia) - złoty standard do nieinwazyjnego pomiaru peryferyjnego i centralnego ciśnienia krwi w aorcie oraz PWV

Parametry peryferyjnego ciśnienia tętniczego krwi mierzono wg. zaleceń ESH (European Society of Hypertension) w pozycji siedzącej po 10 min. odpoczynku. Parametry centralnego ciśnienia krwi w aorcie mierzono nieinwazyjnie po 15 min. odpoczynku w pozycji leżącej, następnie mierzono prędkość fali tętna *Pulse Wave Velocity* (PWV).

Parametry pomiarowe:

SBP – *Systolic Blood Pressure Measured in Brachial Artery* / Skurczowe Ciśnienie Mierzone w Tętnicy Ramiennej

DBP – *Diastolic Blood Pressure Measured in Brachial Artery* / Rozkurczowe Ciśnienie Mierzone w Tętnicy Ramiennej

MAP – *Mean Arterial Pressure Measured in Brachial Artery* / Średnie Ciśnienie Tętnicze Mierzone w Tętnicy Ramiennej

PP – *Pulse Pressure Measured in Brachial Artery* / Ciśnienie Tętna w Tętnicy Ramiennej

HR – *Heart Rate Measured in Brachial Artery* / Wartość Tętna w Tętnicy Ramiennej

SBP_c – *Systolic Blood Pressure Calculated in Aorta* / Ciśnienie Skurczowe Wyliczone w Aorcie

DBP_c – *Diastolic Blood Pressure Calculated in Aorta* / Ciśnienie Rozkurczowe Wyliczone w Aorcie

MAP_c – *Mean Blood Pressure Calculated in Aorta* / Średnie Ciśnienie w Aorcie

PP_c – *Pulse Pressure Calculated in Aorta* / Ciśnienie Tętna w Aorcie

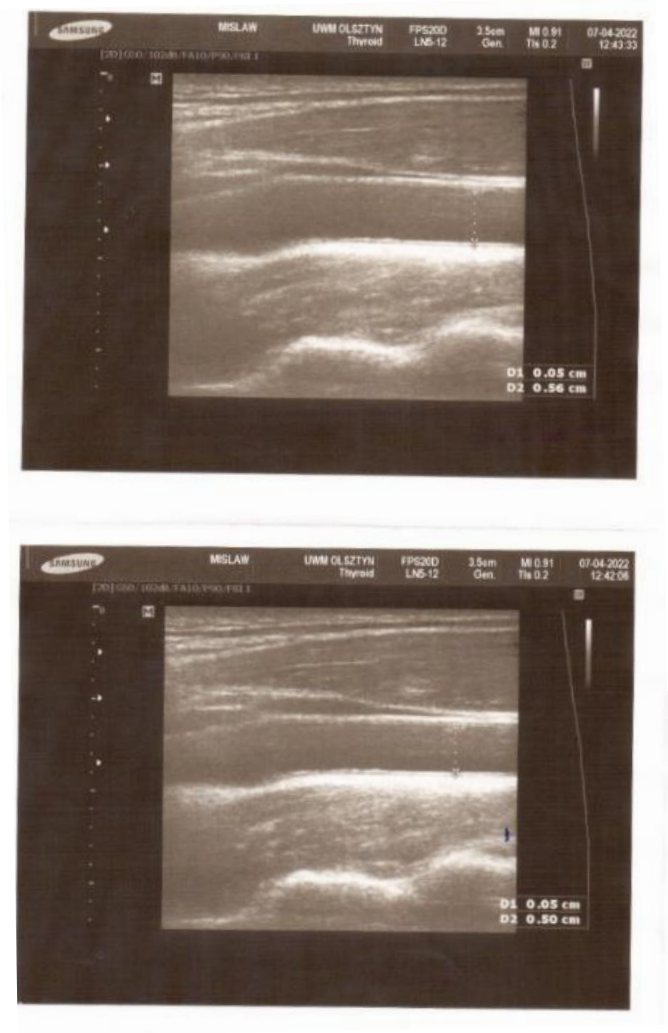
HR_c – *Heart Rate Measured in Brachial Artery During Central Blood Pressure Measurement* / Wartość Tętna w Czasie Pomiaru Prędkości Fali Tętna w Pozycji Leżącej

PWV – *Pulse Wave Velocity* / Prędkość Fali Tętna

APc – *Aortic Augmented Pressure* / Augumentowane Ciśnienie Aorty, różnica pomiędzy dwoma szczytami ciśnienia skurczowego (drugie – pierwsze) mierzonego w aorcie (mmHg), służąca do oceny sztywności naczyń, rosnąca z wiekiem, która ma wpływ na ryzyko wystąpienia chorób sercowo- naczyniowych.

ALx – *Augumentation Index* / Index Augumentacyjny ALx=(Ap/pp)*100%

5. USG (Sonocare R7 Samsung / Korea Płd.) - ultrasonograf z funkcją Dopplera do badania parametrów tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej: grubość Intima – Media (IMT), średnica wewnętrzna (LD) oraz współczynnika Intima - Media Thickness Lumen Ratio (IMTLR), w rozkurczu 2 centymetry od rozgałęzienia tętnicy szyjnej wspólnej



Ryc 20. Obraz USG tętnicy szyjnej wspólnej prawej (u góry) i lewej (na dole). Źródło własne

4.5 Statystyka stosowana w pracy

Wszystkie dane osobiste badanych były kodowane w indywidualnych ID. W tabelach programu Excel (Microsoft Office 2013, Redmont / USA) wpisywano wyniki pomiarów do zakodowanych ID osób badanych.

Analizę statystyczną wykonano przy zastosowaniu programu SPSS V23-28 (IBM SPSS Statistics, Nowy Jork / USA) po imporcie danych z Tabeli Excel do Tabeli SPSS automatycznie. Następnie wykonano badanie rozkładów wartości pomiarowych w teście

Kołmogorowa–Smirnowa. Ponieważ mierzone wielkości nie miały w większości rozkładów normalnych, a te same parametry mierzone w obu grupach badanych miały najczęściej różne typy rozkładów statystycznych, zdecydowano się na porównania w analizie nieparametrycznej dla pomiarów niesparowanych w teście U- Mann Whitney'a, sparowanych w teście Wilcoxon'a, korelacji w teście Spearman'a. Testy te porównują wartości mediany i zastępują testy parametryczne t, które mogą analizować jedynie parametry o rozkładzie normalnym, wykorzystując wartości średnie wyników do porównań. Wykonano również badania korelacji parametrów z uwzględnieniem wieku, płci i BMI.
Jednopróbkowy test chi-kwadrat posłużył do porównań odpowiedzi o przyporządkowanych wartościach logicznych „tak", „nie".

Wszystkie zastosowane testy umożliwiają obliczenie prawdopodobieństwa przypadku stawianej hipotezy, zwanego „istotnością o wartości p". Wartości $p<0.05$ określono istotnymi statystycznie. Wartości p z przedziału od 0,1 do 0,05 uznano za wskaźniki tendencji.

Dla istotnych różnic obliczano różnicę (deltę - Δ) w procentach i wpisywano pod wartością p.

Δ wyliczano:

a) dla porównań grup SM(+) i SM(-):

Δ = (Mediana SM(+) – Mediana SM(-)) * 100 / Mediana SM(-).

b) dla porównań grup SM(+) bez zaburzeń wzroku i SM(-)

Δ = (Mediana SM(+) bez zaburzeń wzroku – Mediana SM(-)) * 100 / Mediana SM(-)

a) dla porównań grup SM(+) bez zaburzeń wzroku i SM(+) z zaburzeniami wzroku

Δ = (Mediana SM(+) z zaburzeniami wzroku – Mediana SM(+) bez zaburzeń wzroku) * 100 / Mediana SM(+) bez zaburzeń wzroku

Do badania powtarzalności pomiarów zastosowano:

1. współczynnik zmienności (CV- *coefficient of variation*), gdzie

CV = odchylenie standardowe * 100% / średnia
Wartości CV < 10% uprawniają na zastosowanie diagnostyczne badanego parametru
w badaniach parametrów sercowo-naczyniowych

2. Badanie rzetelności pomiarów w teście Alfa Cronnbach - parametr korelacji wewnętrznej o wartości >0,9 oznacza bardzo dobrą powtarzalność metody.

5. WYNIKI BADAŃ

5.1 Badania powtarzalności pomiarów czopków metodą rtx1 AO

U 12 osób (6 kobiet / 6 mężczyzn; 6 SM(-) / 6SM(+)) zbadano w 6 prawych i 6 lewych oczach po 3 skany na każde oko, parametry do oceny czopków metodą rtx1 AO.
Analizowano po 3 skany okolicy dołka wybierając dla 3 analiz zawsze tę samą lokalizację po stronie skroniowej z najlepszą ostrością badanych areałów.

Tab 1. Wyniki badania powtarzalności pomiarów parametrów analizy czopków przy zastosowaniu rtx1 AO w modelu test-retest. Badano współczynnik zmienności (CV- *coefficient of variation*) i współczynnik korelacji wewnętrznej Alfa Cronnbach

Badane parametry 12osób x 3scany	CV Średnia [%]	CV Odchylenie Standardowe [%]	Współcznnik Alfa Cronnbach
Nroi	8,36	6,90	0,96
DensityM	8,58	9,93	0,96
SpacingM	3,68	4,49	0,98
Regularity	3,01	2,52	0,92

Zarówno współczynnik zmienności CV, jak i współczynnik korelacji wewnętrznej Alfa Cronnbach wskazują na bardzo dobrą powtarzalność wszystkich zmierzonych parametrów analizujących czopki w siatkówce oka. Dlatego do dalszej analiz wybierano areały o najlepszej ostrości wokół dołka. Analizując osobno oczy prawe i lewe oraz SM(-) i SM(+) uzyskano dla wszystkich badanych parametrów CV < 10%.

Badania powtarzalności parametrów naczyniowych mierzonych przy zastosowaniu rtx1 AO. Dla wszystkich parametrów naczyniowych CV było mniejsze niż 5%, co było w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez Rosenbaum et al. w 2013 roku (130. Rosenbaum D. i in. 2013).

5.2 Porównanie ankiet z wywiadu środowiskowego

Tab 2. Palenie papierosów u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Palenie papierosów	SM (-)	SM (+)	P Test Chi-Kwadrat
N	34	43	
Nie palący	26 (76%)	35 (81,4%)	0,31
Palacz	8 (24%)	7 (16,3%)	0,80

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości palenia papierosów w badanych grupach.

Tab 3. Stosowanie kanabinoidów u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Parametr	SM (-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	1	2,9%	4	9,5%	0,64
Nie	33	97,1%	39	90,5%	0,18

W SM(+) trzykrotnie więcej osób stosowało kanabinoidy niż w grupie kontrolnej, ale w związku z nieliczną grupą osób stosujących kanabinoidy wynik ten był nieistotny.

Tab 4. Spożycie alkoholu (<2 j.a. – jednostek alkoholu) u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Spożycie alkoholu	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Codziennie (<2 j.a.)	10	29,4%	0	0%	<0,001
Okazyjnie	18	52,9%	37	86%	0,022

Abstynent	6	17,7%	6	14%	>0,99

W grupie SM(+) nikt nie zgłaszał codziennej konsumpcji alkoholu, w grupie kontrolnej 28,6% badanych konsumowała alkohol codziennie, jednak w małych ilościach poniżej 2 jednostek alkoholu. Okazyjne spożycie alkoholu deklarowało istotnie więcej osób badanych z stwardnieniem rozsianym niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnicy w liczbie abstynentów w obu grupach.

Tab 5. Aktywność fizyczna u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Aktywność fizyczna	SM(-) N=34		SM(+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± Odchylenie standardowe	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± Odchylenie standardowe	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Aktywność fizyczna (min/tydzień)	204,9 ± 196,2	60,0 (120,0 ÷ 300,0)	398,5 ± 571,4	170,0 (105,0 ÷ 420.0)	0,20

Deklarowana aktywność fizyczna w obu grupach nie różniła obu grup istotnie pomimo niemal dwukrotnie wyższych wyników w grupie z SM. Wysokie odchylenie standardowe było spowodowane pojedynczymi wynikami osób uprawiających sport półzawodowo.

Tab 6. Występowanie nadciśnienia tętniczego u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Parametr	SM (-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	1	2,9%	4	9,3%	0,637
Nie	33	97,1%	39	90,7%	0,180

Leczone	0	0,00%	3	7,0%	-

Obie grupy nie różniły się istotnie występowaniem nadciśnienia tętniczego. Dla celów tych analiz na podstawie wywiadu i przeprowadzenia dodatkowych badań wykluczono u tych chorych powikłania oczne w nadciśnieniu tętniczym.

Tab 7. Występowanie podwyższonej glikemii u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Podwyższona glikemia	SM(-)		SM(+)	
	N	Procentowość	N	Procentowość
Tak	3	8,8%	0	0%
Nie	31	91,2%	43	100%

3 osoby w grupie kontrolnej leczyły zdiagnozowany stan przedcukrzycowy, ale żadna osoba w grupie z SM(+). Dla celów tych analiz na podstawie przedstawionej przez badanych dodatkowej dokumentacji medycznej, wykluczono u tych osób powikłania cukrzycowe wszelkiego typu, zwłaszcza retinopatię cukrzycową. Osób tych nie wykluczono z dalszych badań.

Tab 8. Występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej niewymagającej leczenia u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Dyslipidemia	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	3	8,8%	5	11,6%	0,48
Nie	31	91,2%	37	88,4%	0,63

Występowanie dyspipidemii nie różniło obu porównywanych grup.

Tab 9. Występowanie chorób wieku dziecięcego u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Choroby wieku dziecięcego	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	12	35,30%	13	30,20%	0,84
Nie	22	64,70%	30	69,80%	0,41

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu chorób wieku dziecięcego w grupie osób uczestniczących w tym badaniu.

Tab 10. Występowanie alergii u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Alergie	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	14	41,2%	13	30,2%	0,26
Nie	20	59,8%	31	69,8%	0,85

Alergie w obu grupach występowały z podobną częstością i nie było między nimi istotnych statystycznie różnic.

Tab 11. Występowanie SARS Cov2 u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczyły zbadanych po wybuchu pandemii SARS Cov2

Choroby zakaźne	SM(-)		SM(+)	
	N	Procentowość	N	Procentowość
Tak	5	27,7%	10	23,2%

Nie – po wybuchu pandemii	13	72,3%	33	76,8%

Porownywane grupy nie różniły się znacząco procentowo liczbą zachorowań na SARS Cov2 po wybuchu pandemii przed badaniami. Wyników nie poddano porównaniu w teście Chi-kwadrat, ponieważ część osób z grupy kontrolnej zbadano przed wybuchem pandemii.

Tab 12. Bóle głowy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Bóle głowy	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	13	38,2%	15	34,9%	0,71
Nie	21	61,8%	28	65,1%	0,48

Częstość występowania bólów głowy nie różniła się istotnie w obu porównanych grupach.

Tab 13. Występowanie boreliozy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Borelioza	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	1	2,9%	1	2,3%	0,99
Nie	33	97,1%	42	97,7%	0,42

Częstość występowania boreliozy nie różniła się istotnie w obu porównanych grupach.

Tab 14. Występowanie urazów głowy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Urazy głowy	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	3	8,8%	7	16,3%	0,21
Nie	31	91,2%	36	83,7%	0,71

Urazy głowy były zgłaszane w grupie z SM dwukrotnie częściej niż w grupie kontrolnej, jednakże wynik ten nie był znamienny statystycznie.

Tab 15. Przebyty udar mózgu u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Udar mózgu	SM(-)		SM(+)		P Test Chi-Kwadrat
	N	Procentowość	N	Procentowość	
Tak	0	0%	0	0%	-
Nie	34	100%	43	100%	-

W obu grupach badanych nikt nie przeszedł udaru krwotocznego lub niedokrwiennego.

5.3 Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) i grupy kontrolnej (SM-).

5.3.1 Porównanie wyników badań parametrów klinicznych między badanymi ze stwardnieniem rozsianym a grupą kontrolną

Tab.16 Porównanie parametrów klinicznych między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Parametry kliniczne	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P Test U Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Wiek	36,5 ± 11,1	35,0 (29,0 ÷ 43,0)	40,2 ±9,83	39,0 (33,0 ÷ 47,0)	0,071
BMI	23,6 ± 3,6	22,7 (21,3 ÷ 26,6)	25,1 ±4,9	24,4 (21,7 ÷ 28,4)	0,22
IOPOD	17,4 ± 2,8	17,0 (15,0 ÷ 19,0)	17,8 ± 2,9	18,0 (15,0 ÷ 20,0)	0,39
IOPOS	17,8 ± 3,3	17,0 (15,0 ÷19,0)	17,7 ± 3,2	18,0 (15,0 ÷ 20,0)	0,79
ALOD	23,8 ± 0,9	23,8 (23,2 ÷ 24,5)	23,7 ± 1,4	23,4 (22,8 ÷ 24,3)	0,30
ALOS	23,7 ± 0,9	23,8 (23,0 ÷ 24,4)	23,0 ± 3,8	23,2 (22,7 ÷ 24,1)	0,30
SBP	125,5 ± 13,1	127,0 (113,0 ÷ 133,0)	126,4 ± 16,9	125,0 (118,0 ÷ 138,0)	0,63
DBP	80,7 ± 9,1	84,0 (76,0 ÷ 89,0)	83,9 ± 10,8	85,0 (78,0 ÷ 92,0)	0,11
MAP	96,7 ± 10,8	95,3 (86,7 ÷ 102,7)	98,1 ± 11,2	98,0 (92,0 ÷ 105,3)	0,24

PP	44,7 ± 12,3	43,0 (38,0 ÷ 51,0)	42,5 ± 6,9	41,0 (38,0 ÷ 48,0)	0,57
HR	72,7 ± 9,9	73,0 (64,0 ÷ 73,0)	72,0 ± 8,22	71,0 (65,0 ÷ 78,0)	0,48
SBPc	115,8 ± 14,7	116,0 (104,0 ÷ 122,0)	115,8 ± 12,6	115,0 (108,0 ÷ 128,0)	0,65
DBPc	81,8 ± 9,0	83,0 (74,0 ÷ 88,0)	84,5 ± 10,7	85,0 (78,0 ÷ 92,0)	0,23
MAPc	95,6 ± 10,7	97,0 (87,0 ÷ 104,0)	96,9 ± 12,2	99,0 (90,0 ÷ 107,0)	0,44
PPc	34,0 ± 9,64	32,0 (28,0 ÷ 39,0)	31,3 ± 5,5	30,0 (27,0 ÷ 36,0)	0,31
AP	6,48 ± 7,52	5,00 (2,00 ÷ 11,00)	6,93 ± 5,522	6,00 (3,00 ÷ 11,00)	0,65
Alx	17,7 ± 16,6	19,0 (9,0 ÷ 29,0)	20,77 ± 15,1	21,0 (12,0 ÷ 31,0)	0,56
PWV	6,05 ± 1,36	5,70 (5,10 ÷ 6,70)	6,34 ± 1,23	6,20 (5,70 ÷ 7,60)	0,15
HRc	63,9 ± 8,4	64,0 (59,0 ÷ 67,0)	66,1 ± 8,8	65,0 (59,0 ÷ 72,0)	0,29
IMTp	0,057 ± 0,015	0,050 (0,050 ÷ 0,060)	0,053 ± 0,011	0,050 (0,050 ÷ 0,060)	0,57
IMTl	0,052 ± 0,010	0,050 (0,050 ÷ 0,060)	0,053 ± 0,122	0,050 (0,050 ÷ 0,060)	0,46
LDp	0,542 ± 0,077	0,540 (0,490 ÷ 0,620)	0,546 ± 0,698	0,535 (0,500 ÷ 0,600)	0,98
LDl	0,545 ± 0,072	0,530 (0,510 ÷ 0,580)	0,512 ± 0,080	0,510 (0,473 ÷ 0,56)	0,14

LMTLRp	0,106 ± 0,026	0,097 (0,089 ÷ 0,133)	0,099 ± 0,021	0,099 (0,083 ÷ 0,116)	0,57
IMTLRl	0,972 ± 0,021	0,094 (0,083 ÷ 0,118)	0,107 ± 0,032	0,107 (0,086 ÷ 0,125)	0,15

Oceniane parametry kliniczne nie różniły się w porównywanych grupach SM(+) i grupie kontrolnej.

5.4 Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) a grupą kontrolną (SM-)

5.4.1 Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera.

Tab 17. Porównanie gęstości (metrycznej) komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną. OSt – odchylenie standardowe.

Density Metric – metryczna ocena zagęszczenia czopków w dołku	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
DensityM T OP	24322 ± 6399	25158 (22784 ÷ 28369)	25114 ± 7418	26618 (21392 ÷ 29936)	0,31
DensityM T OL	24685 ± 6746	24970 (21081 ÷ 29314)	25126 ± 7083	27044 (21767 ÷ 30335)	0,57
DensityM S OP	23850 ± 7441	25059 (21620÷27574)	23745 ± 7443	25876 (20882÷ 27917)	0,72
DensityM S OL	24175 ± 4788	24902 (24902 ÷ 26752)	24667 ± 6565	26294 (22493 ÷ 28725)	0,35
DensityM N OP	24807 ± 6537	26351 (20604 ÷ 27025)	25533 ± 6732	27026 (22683 ÷ 30239)	0,57
DensityM N OL	24580	24839	24637	27748	0,27

	± 5676	(20993 ÷ 28766)	± 9180	(19866 ÷ 30884)	
DensityM I OP	23435 ± 7441	25190 (21023 ÷ 27458)	24304 ± 5797	25968 (21229 ÷ 28135)	0,70
DensityM I OL	24593 ± 5160	24369 (20444÷ 29247)	23412 ± 7877	25105 (21667 ÷ 28780)	0,96

Parametr *DensityM* nie różnił się istotnie w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab 18. Porównanie regularności rozmieszczenia komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Regularity – regularności kształtu czopków w dołku	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Regularity T OP	91,53 ± 4,37	92,30 (88,83 ÷ 94,18)	90,11 ± 15,02	92,20 (89,00 ÷ 95,25)	0,51
Regularity T OL	91,55 ± 3,36	91,35 (89,30 ÷ 93,78)	92,65 ± 4,57	93,500 (90,10 ÷ 96,18)	0,087
Regularity S OP	93,84 ± 5,51	94,85 (91,55 ÷ 97,83)	93,79 ± 5,42	94,70 (92,95 ÷ 97,10)	0,90
Regularity S OL	92,33 ± 4,74	93,40 (90,60 ÷ 95,40)	92,35 ± 11,12	95,35 (91,45 ÷ 97,55)	0,089
Regularity N OP	88,95 ± 16,51	91,30 (89,45 ÷ 94,28)	89,98 ± 15,34	92,90 (91,40 ÷ 95,75)	0,072
Regularity N OL	90,98 ± 3,67	91,65 (88,33 ÷ 93,30)	90,22 ± 13,28	93,80 (89,13 ÷ 96,65)	0,088
Regularity I OP	90,08 ± 13,08	93,30 (88,00 ÷ 96,30)	92,07 ± 5,01	92,65 (88,40 ÷ 96,28)	0,86
Regularity I OL	93,84 ± 2,99	93,95 (92,35 ÷ 96,38)	89,85 ± 16,00	93,45 (90,30 ÷ 96,15)	0,53

Parametr *Regularity* nie różnił się istotnie w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab 19. Porównanie rozmieszczenia (metrycznego) komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Spacing Metric – metryczne rozmieszczenie czopków w dołku	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
SpacingM T OP	8,38 ± 0,74	6,95 (6,57 ÷ 7,30)	6,96 ± 1,82	6,75 (6,34 ÷ 7,42)	0,17
SpacingM T OL	7,67 ± 3,64	7,02 (6,44 ÷ 7,64)	10,03 ± 1,89	6,72 (6,35 ÷ 7,48)	0,26
SpacingM S OP	7,33 ± 1,30	6,96 (6,64 ÷ 7,55)	8,96 ± 0,98	6,81 (6,60 ÷ 7,61)	0,74
SpacingM S OL	7,20 ± 0,80	7,00 (6,72 ÷ 7,57)	20,99 ± 0,88	6,78 (6,51 ÷ 7,34)	0,35
SpacingM N OP	19,69 ± 0,70	6,79 (6,39 ÷ 7,76)	18,34 ± 0,71	6,73 (6,36 ÷ 7,40)	0,57
SpacingM N OL	7,20 ± 0,92	7,035 (6,53 ÷ 7,64)	31,55 ± 10,78	6,63 (6,27 ÷ 7,86)	0,61
SpacingM I OP	10,74 ± 0,18	6,96 (6,63 ÷ 7,63)	7,25 ± 1,06	6,85 (6,58 ÷ 7,59)	0,65
SpacingM I OL	7,14 ± 0,78	7,09 (6,43 ÷ 7,73)	9,67 ± 1,69	6,91 (6,49 ÷ 7,46)	0,82

Parametr *SpacingM* nie różnił się istotnie w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab 20. Porównanie liczby czopków w dołku między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Nroi – liczba czopków w dołku	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Nroi T OP	92,28 ± 21,37	95,50 (86,00 ÷ 102,75)	92,32 ± 24,11	99,00 (83,00 ÷ 109,50)	0,63
Nroi T OL	94,03 ± 19,85	96,00 (80,50 ÷ 11,00)	92,08 ± 22,39	99,50 (80,75 ÷ 105,50)	0,72
Nroi S OP	91,00 ± 20,52	96,50 (82,50 ÷ 104,00)	87,15 ± 23,91	93,00 (78,50 ÷ 105,50)	0,59
Nroi S OL	90,09 ± 16,79	92,50 (81,00 ÷ 102,75)	90,58 ± 21,94	93,00 (87,00 ÷ 106,50)	0,53
Nroi N OP	90,78 ± 26,58	98,00 (78,00 ÷ 109,50)	91,32 ± 24,53	99,00 (83,50 ÷ 108,00)	0,89
Nroi N OL	92,63 ± 19,56	97,00 (80,00 ÷ 108,50)	91,48 ± 27,43	101,50 (78,00 ÷ 107,00)	0,72
Nroi I OP	89,35 ± 25,62	93,00 (81,00 ÷ 107,00)	89,35 ± 18,98	94,00 (83,00 ÷ 103,00)	0,67
Nroi I OL	92,44 ± 17,84	91,00 (82,50 ÷ 109,75)	86,53 ± 26,44	94,50 (82,00 ÷ 102,75)	0,67

Liczba czopków w analizowanych kwadrantach nie różniła się istotnie w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej.

5.4.2 Porównanie wyników badań parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki

Tab 21. Porównanie parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki oka mierzonych w Adaptive Optics Retinal Camera między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Pomiary tętniczki skroniowej górnej siatkówki	SM (-) N=34		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
LD OP	96,6 ± 16,0	98,4 (85,9 ÷ 105,6)	91,7 ± 12,5	90,9 (81,9 ÷ 100,9)	0,100
LD OL	98,1 ± 11,6	99,5 (90,2 ÷ 103,3)	90,8 ± 14,6	91,6 (80,8 ÷ 98,3)	**0,011** **Δ: -7,94%**
VD OP	119,0 ± 18,5	122,6 (106,6 ÷ 129,9)	113,7 ± 14,1	122,6 (103,4 ÷ 123,7	0,106
VD OL	121,3 ± 13,4	121,3 (112,7 ÷ 127,9)	112,9 ± 16,4	113,5 (99,2 ÷ 121,8)	**0,016** **Δ: -6,43%**
WT OP	11,19 ± 1,56	11,50 (10,45 ÷ 12,20)	10,97 ± 1,21	10,90 (10,03 ÷ 12,00)	0,34
WT OL	11,56 ± 1,39	11,45 (10,63 ÷ 12,38)	11,02 ± 1,37	11,18 (9,88 ÷ 11,91)	0,16
WLR OP	0,234 ± 0,027	0,230 (0,220 ÷ 0,250)	0,242 ± 0,027	0,240 (0,220 ÷ 0,260)	0,26
WLR OL	0,237 ± 0,026	0,230 (0,220 ÷ 0,258)	0,246 ± 0,033	0,240 (0,230 ÷ 0,270)	0,20
WCSA OP	3856 ± 1040	3971 (3061 ÷ 4341)	3573 ± 781	3550 (2994 ÷ 4122)	0,15
WCSA OL	4020,375 ± 860,94	3890,50 (3445,00 ÷ 4588,50)	3571,50 ± 891,98	3557,50 (2950,25 ÷ 4178,00)	**0,042** **Δ: -8,55%**

Średnice wewnętrzne i zewnętrzne tętniczki skroniowej górnej siatkówki oka lewego były istotnie węższe, a oka prawego tendencyjnie węższe w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobnie powierzchnia przekroju ściany (WCSA) oka lewego była istotnie mniejsza, a prawego nieistotnie mniejsza w SM(+) niż w grupie kontrolnej.

5.4.3 Porównanie wyników badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii u osób ze stwardnieniem rozsianym i grupy kontrolnej

Tab 22. Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS) u SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT Retina – średnia grubość siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Retina T OP	331,3 ± 16,8	333,0 (318,0 ÷ 340,0)	316,2 ± 17,7	318,5 (303,5 ÷ 326,3)	**0,006** **Δ: -4,35%**
Retina T OL	330,1 ± 16,0	330,0 (317,0 ÷ 338,0)	315,6 ± 17,7	316,0 (303,0 ÷ 330,0)	**0,006** **Δ: -4,24%**
Retina S OP	345,4 ± 18,6	345,0 (331,0 ÷ 357,0)	329,5 ± 21,3	332,0 (312,8 ÷ 344,0)	**0,011** **Δ: -3,77%**
Retina S OL	346,3 ± 17,9	343,0 (332,0 ÷ 356,0)	326,5 ± 22,9	326,0 (307,0 ÷ 347,0)	**0,003** **Δ: -4,96%**
Retina N OP	345,3 ± 19,0	346,0 (333,0 ÷ 355,0)	329,7 ± 22,2	327,0 (314,3 ÷ 344,5)	**0,006** **Δ: -5,50%**
Retina N OL	347,3 ± 18,3	347,0 (333,0 ÷ 356,0)	329,3 ± 22,4	328,0 (307,0 ÷ 346,0)	**0,006** **Δ: -5,47%**
Retina I OP	342,7 ± 19,1	343,0 (333,0 ÷ 352,0)	324,5 ± 22,2	327,5 (305,3 ÷ 339,3)	**0,003** **Δ: -4,52%**

Retina I OL	342,5 ± 20,3	340,0 (330,0 ÷ 350,0)	322,2 ± 22,1	321,0 (303,0 ÷ 339,0)	**0,003** **Δ: -5,59%**

Wartości średniej grubości siatkówki w dołku w grupie SM(+) były istotnie mniejsze od grupy kontrolnej o 4-6% w obu oczach we wszystkich lokalizacjach.

Tab 23. Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT RNFL – średnia grubość warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RNFL G OP	10,32 ± 3,09	11,00 (7,00 ÷ 12,00)	11,19 ± 2,81	11,00 (10,00 ÷ 12,25)	0,61
RNFL G OL	11,00 ± 2,26	12,00 (10,00 ÷12,00)	19,36 ± 3,77	11,00 (9,00 ÷ 13,00)	0,79
RNFL T OP	15,89 ± 2,51	16,00 (16,00÷ 17,00)	17,52 ± 2,08	17,00 (17,00 ÷ 18,00)	**0,013** **Δ: 6,25 %**
RNFL T OL	16,32 ± 1,70	16,00 (16,00÷ 17,00)	17,44 ± 2,19	17,00 (16,00 ÷ 18,00)	0,056
RNFL S OP	24,47 ± 2,95	25,00 (22,00÷ 26,00)	22,67 ± 5,60	22,00 (19,00 ÷ 25,00)	**0,024** **Δ: -12,0 %**
RNFL S OL	22,84 ± 3,52	24,00 (19,00÷ 26,00)	21,49 ± 5,47	21,00 (18,00 ÷ 24,00)	0,090
RNFL N OP	19,58	19,00	19,36	19,00	0,25

	± 2,14	(17,00÷ 21,00)	± 3,77	(17,00 ÷ 21,00)	
RNFL N OL	19,11 ± 3,51	21,00 (16,00÷ 22,00)	19,37 ± 4,28	19,00 (17,00 ÷ 21,00)	0,48
RNFL I OP	24,95 ± 4,58	24,50 (22,75÷ 27,25)	22,02 ± 4,56	21,50 (18,00 ÷ 26,00)	**0,004** **Δ: -12,25 %**
RNFL I OL	25,84 ± 4,48	25,00 (23,75÷ 27,00)	21,77 ± 4,44	22,00 (19,00 ÷ 25,00)	**0,036** **Δ: -12,0 %**

Okołodołkowo mierzona grubość warstwy aksonów komórek zwojowych RNFL w lokalizacjach G (centralnej) i N dla obu oczu nie wykazała istotnych różnic między grupami kontrolną i SM(+). W lokalizacji I RNFL w SM(+) mierzone wartości były istotnie niższe niż w SM(-) w obu oczach. W lokalizacji S w oku prawym wartości były istotnie, a w lewym tendencyjnie niższe, natomiast w T wyższe w SM(+) istotnie w oku prawym i tendencyjnie w oku lewym w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab 24. Porównanie średniej grubości warstwy komórek zwojowych w dołku (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT GCL – średnia grubość warstwy komórek jądrowych (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
GCL G OP	13,16 ± 3,08	13,00 (11,0 ÷ 15,0)	13,17 ± 4,88	12,00 (10,0 ÷ 15,3)	0,46
GCL G OL	13,58 ± 3,20	14,00 (12,0 ÷ 15,0)	13,36 ± 6,79	12,00 (10,0 ÷ 14,3)	0,21
GCL T OP	47,53 ± 6,04	48,00 (45,0 ÷ 51,0)	36,69 ± 11,08	39,00 (26,8 ÷ 45,3)	**<0,001** **Δ: -18,75 %**
GCL T OL	45,84 ± 6,29	47,00 (43,0 ÷ 49,0	36,74 ± 10,34	40,00 (27,0 ÷ 45,0)	**0,001** **Δ: -14,90 %**

GCL S OP	55,37 ± 5,51	54,00 (50,0 ÷ 60,0)	43,02 ± 11,26	46,00 (37,5 ÷ 51,0)	**<0,001** **Δ: -14,81 %**
GCL S OL	54,90 ± 6,53	54,00 (51,0 ÷ 58,0)	41,56 ± 13,10	45,00 (34,0 ÷ 52,0)	**<0,001** **Δ: -16,67 %**
GCL N OP	52,21 ± 6,85	50,00 (48,0 ÷ 56,0)	40,69 ± 11,08	43,50 (31,8 ÷ 49,3)	**<0,001** **Δ: -13,00 %**
GCL N OL	53,47 ± 6,29	54,00 (51,0 ÷ 59,0)	10,88 ± 11,83	44,00 (29,0 ÷ 51,0)	**<0,001** **Δ: -18,52 %**
GCL I OP	54,90 ± 5,29	54,00 (51,0 ÷ 58,0)	42,57 ± 10,11	44,00 (32,0 ÷ 50,0)	**<0,001** **Δ: -18,52 %**
GCL I OL	54,95 ± 6,26	54,00 (50,0 ÷ 59,0)	41,98 ± 10,54	46,00 (33,0 ÷ 50,0)	**<0,001** **Δ: -14,82 %**

W obu oczach wartości GCL w lokalizacji G nie różniły się istotnie w SM(+) i grupie kontrolnej. W pozostałych lokalizacjach wartości mierzonego parametru w SM(+) były istotnie niższe o 13 – 18,9% od grupy kontrolnej.

Tab 25. Porównanie średniej grubości warstwy wewnętrznej komórek jądrowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT INL – średnia grubość warstwy jądrowej wewnętrznej okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
INL G OP	15,11 ± 3,73	16,0 (14,0 ÷ 17,0)	20,61 ± 7,36	19,0 (16,0 ÷ 25,0)	**0,001** **Δ: 18,75 %**

INL G OL	15,84 ± 3,48	15,0 (14,0 ÷ 17,0)	19,930 ± 9,30	18,0 (15,0 ÷ 23,0)	0,058
INL T OP	37,16 ± 3,73	37,0 (35,0 ÷ 41,0)	39,05 ± 5,60	38,0 (36,8 ÷ 41,5)	0,18
INL T OL	36,16 ± 4,25	37,0 (33,0 ÷ 40,0)	40,72 ± 4,17	40.0 (38.0 ÷ 44.0)	**0,001** **Δ: 8,11 %**
INL S OP	42,53 ± 6,01	42,0 (38,0 ÷ 46,0)	42,77 ± 4,02	43,0 (40,0 ÷ 45,0)	0,49
INL S OL	42,84 ± 6,32	41,0 (40,0 ÷ 44,0)	41,977 ± 5,36	42,0 (40,0 ÷ 45,0)	0,79
INL N OP	40,74 ± 4,03	40,0 (38,0 ÷ 43,0)	43,81 ± 4,19	43,0 (41,0 ÷ 47,3)	**0,014** **Δ: 7,5%**
INL N OL	39,84 ± 4,88	38,0 (37,0 ÷ 44,0)	42,95 ± 4,34	42,0 (41,0 ÷ 45,0)	**0,026** **Δ: 10,53%**
INL I OP	41,90 ± 5,74	42,0 (38,0 ÷ 46,0)	42,67 ± 4,57	42,0 (40,0 ÷ 45,0)	0,67
INL I OL	41,68 ± 3,67	42,0 (39,0 ÷ 44,0)	42,00 ± 4,78	41,0 (40,0 ÷ 44,0)	0,92

INL S i I nie różniły się istotnie w obu grupach i oczach, grubość warstwy komórek w lokalizacji N w obu oczach była w SM(+) istotnie wyższa, w lokalizacji G była istotnie w oku prawym i tendencyjnie w oku lewym wyższa w SM(+), w lokalizacji T była wyższa w SM(+) istotnie w oku lewym, nieistotnie w oku prawym.

Tab. 26 Porównanie średniej grubości nabłonka barwnikowego okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT RPE – średnia grubość nabłonka barwnikowego (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RPE G OP	16,00 ± 1,76	16,0 (15,0 ÷ 17,0)	15,59 ± 1,89	16,0 (15,0 ÷ 17,0)	0,67
RPE G OL	15,47 ± 2,65	16,0 (15,0 ÷ 17,0)	16,12 ± 1,62	16,0 (15,0 ÷ 17,0)	0,48
RPE T OP	13,95 ± 1,65	14,0 (13,0 ÷ 15,0)	15,33 ± 4,97	14,0 (13,75 ÷ 16,0)	0,19
RPE T OL	15,05 ± 2,51	14,0 (14,0 ÷ 16,0)	14,40 ± 1,68	14.0 (13,0 ÷ 15,0)	0,51
RPE S OP	15,37 ± 2,03	16,0 (14,0 ÷ 16,0)	15,667 ± 2,52	15,0 (14,750 ÷ 16,0)	0,88
RPE S OL	16,21 ± 2,92	15,0 (15,0 ÷ 18,0)	15,16 ± 1,70	15,0 (14,0 ÷ 16,0)	0,31
RPE N OP	15,37 ± 2,27	15,0 (14,0 ÷ 16,0)	15,12 ± 1,71	15,0 (14,0 ÷ 16,0)	0,62
RPE N OL	15,53 ± 2,34	16,0 (14,0 ÷ 17,0)	15,53 ± 2,34	16,0 (14,0 ÷ 17,0)	0,81
RPE I OP	14,26 ± 1,48	15,0 (13,0 ÷ 15,0)	14,48 ± 1,67	15,0 (14,0 ÷ 15,3)	0,53
RPE I OL	14,47 ± 1,50	14,0 (14,0 ÷ 15,0)	15,19 ± 1,72	15,0 (14,0 ÷ 16,0)	0,087

RPE w obu oczach we wszystkich lokalizacjach nie różni się istotnie miedzy SM(+) i grupą kontrolną.

Tab. 27 Porównanie obliczonej grubości warstwy receptorów OCTcz w poszczególnych segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCTcz – grubość warstwy fotoreceptorów siatkówki (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Segment G OP	74,37 ± 5,73	72,0 (70,0 ÷ 79,0)	72,78 ± 4,98	72,0 (70,0 ÷ 79,0)	0,33
Segment G OL	75,26 ± 6,62	75,0 (71,0 ÷ 78,0)	74,14 ± 5,71	75,0 (70,0 ÷ 77,0)	0,38
Segment T OP	67,79 ± 2,67	67,0 (65,0 ÷ 69,0)	67,71 ± 2,99	67,0 (65,0 ÷ 69,0)	0,69
Segment T OL	66,84 ± 3,35	67,0 (66,0 ÷ 68,0)	67,45 ± 2,42	68,0 (66,0 ÷ 69,250)	0,50
Segment N OP	67,95 ± 3,61	68,0 (66,0 ÷ 70,0)	68,29 ± 2,74	68,0 (66,0 ÷ 70,0)	0,63
Segment N OL	67,68 ± 2,40	68,0 (66,0 ÷ 69,0)	67,81 ± 2,40	68,0 (66,0 ÷ 70,0)	0,99
Segment I OP	67,15 ± 3,76	66,0 (65,0 ÷ 67,0)	66,61 ± 2,28	66,0 (65,0 ÷ 69,0)	>0,99
Segment I OL	65,95 ± 2,37	66,0 (65,0 ÷ 67,0)	67,17 ± 3,18	66,0 (65,0 ÷ 69,0)	0,33
Segment S OP	66,47 ± 2,37	66,0 (66,0 ÷ 67,0)	66,90 ± 2,60	66,0 (65,0 ÷ 69,0)	0,42
Segment S OL	66,26 ± 2,35	66,0 (66,0 ÷ 67,0)	67,62 ± 3,55	67,0 (65,0 ÷ 69,250)	0,34

Nie wykazano istotnej różnicy w grubości warstwy fotoreceptorów między SM(+) i grupą kontrolną.

Tab. 28 Porównanie średniej grubości pomiarem linijnym siatkówki w plamce żółtej (w dołku) u badanych SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT Fovea Centralis – grubość siatkówki w dołku	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Fovea Centralis OP	222,2 ± 17,9	220,0 (211,0 ÷ 227,0)	229,7 ± 19,2	224,0 (218,0 ÷ 237,3)	0,102
Fovea Centralis OL	225,3 ± 18,1	222,0 (213,0 ÷ 232,0)	229,7 ± 19,0	230,0 (216,0 ÷ 235,0)	0,29

W obu oczach w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej występowanie zmian grubość w dołku w badaniu OCT Plamki nie wykazały istotnych różnic.

Tab. 29 Porównanie średniej grubości warstwy włókien okołotarczowych n. wzrokowego u badanych SM(+) a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT Tarczy RNFL – średnia grubość warstwy włókien nerwowych okołotarczowo	SM (-) N=19		SM (+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RNFL Tarczy G OP	87,2 ± 8,7	88,0 (81,0÷92,0)	73,7 ± 22,9	78,0 (62,0 ÷ 89,0)	**0,008** **Δ: -11,36%**
RNFL Tarczy G OL	88,1 ± 8,5	86,0 (81,0 ÷ 91,0)	76,4 ± 17,4	77,0 (65,0 ÷ 90,0)	**0,025** **Δ: -10,46%**
RNFL Tarczy TS OP	128,5 ± 17,4	124,0 (117,0÷141,0)	107,4 ± 32,6	110,0 (92,0 ÷ 125,0)	**0,002** **Δ: -11,29%**

RNFL Tarczy TS OL	117,4 ± 17,6	117,0 (110,0÷126,0)	107,7 ± 26,0	107,0 (91,0 ÷ 128,0)	0,107
RNFL Tarczy T OP	66,0 ± 7,6	64,0 (61,0 ÷ 70,0)	50,7 ± 19,0	55,0 (36,0 ÷ 65,0)	**0,001** **Δ: -14,06%**
RNFL Tarczy T OL	63,3 ± 9,1	65,0 (58,0 ÷ 70,0)	50,2 ± 13,0	52,0 (39,0 ÷ 61,0)	**<0,001** **Δ: -20,00%**
RNFL Tarczy TI OP	136,4 ± 14,2	135,0 (125,0÷150,0)	113,4 ± 40,1	121,0 (94,0 ÷ 137,0)	**0,010** **Δ: -10,37%**
RNFL Tarczy TI OL	135,8 ± 17,2	136,0 (131,0÷147,0)	120,4 ± 31,9	123,0 (100,0 ÷140,0)	**0,023** **Δ: -9,56 %**
RNFL Tarczy NS OP	84,9 ± 19,0	83,0 (74,0 ÷ 91,0)	80,1 ± 27,6	78,0 (66,0 ÷ 95,0)	0,60
RNFL Tarczy NS OL	95,3 ± 21,4	92,0 (83,0 ÷ 102,0)	91,3 ± 24,3	96,0 (70,0 ÷ 108,0)	0,69
RNFL Tarczy N OP	73,5 ± 11,6	77,0 (63,0 ÷ 81,0)	61,7 ± 20,3	60,0 (53,0 ÷ 75,0)	**0,007** **Δ: -22,08%**
RNFL Tarczy N OL	70,6 ± 12,3	70,0 (64,0 ÷ 82,0)	63,9 ± 16,5	62,0 (55,0÷ 74,0)	0,065
RNFL Tarczy NI OP	84,9 ± 18,1	86,0 (71,0 ÷ 102,0)	77,8 ± 29, 1	77,0 (62,0 ÷ 98,0)	0,28
RNFL Tarczy NI OL	90,2 ± 17,7	91,0 (78,0 ÷ 103,0)	81,3 ± 26,5	78,0 (63,0 ÷ 102,0)	0,080

We wszystkich segmentach poza NS i NI w oku prawym grubość włókien nerwowych okołotarczowych była znamiennie niższa w grupie chorych na SM. W oku lewym w kwadrantach N i NI RNFLtarczy był w SM(+) tendencyjnie cieńszy niż w SM(-).

5.5 Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym bez zaburzeń wzrokowych (SM+) i grupy kontrolnej (SM-)

5.5.1 Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych

Tab. 30 Porównanie podstawowych pomiarów życiowych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym bez zaburzeń widzenia a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Parametry kliniczne	SM(-) N=34		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Wiek	39,1 ± 12,5	41,0 (31,0 ÷ 49,0)	43,2 ± 9,1	43,0 (38,0 ÷ 48,5)	0,17
BMI	23,6 ± 3,6	23,0 (20,4 ÷ 26,6)	26,4 ± 4,7	27,0 (23,1 ÷ 30,5)	**0,05** **Δ: 17,39 %**
IOPOD	17,4 ± 2,8	17,0 (15,0 ÷ 19,0)	18,1 ± 2,8	18,0 (16,5 ÷ 20,0)	0,23
IOPOS	17,8 ± 3,3	17,0 (15,0 ÷ 19,0)	17,7 ± 3,0	18,0 (16,5 ÷ 19,5)	0,73
ALOD	23,8 ± 0,9	23,8 (23,2 ÷ 24,5)	23,6 ± 1,7	23,1 (22,3 ÷ 24,1)	0,12
ALOS	23,7 ± 0,9	23,8 (23,0 ÷ 24,4)	23,4 ± 1,1	23,1 (22,6 ÷ 24,1)	0,16
SBP	123,4 ± 15,4	122,0 (111,0÷136,0)	124,2 ± 13,6	122,0 (112,5 ÷ 135,0)	0,85
DBP	82,7 ± 7,9	84,0 (76,0 ÷ 89,0)	83,5 ± 11,6	83,0 (77,0 ÷ 90,1)	0,83
MAP	96,3 ± 10,0	99,3 (87,0 ÷103,3)	97,1 ± 12,0	98,0 (89,8 ÷ 106,3)	0,93
PP	40,7 ± 9,5	40,0 (34,0 ÷ 47,0)	40,8 ± 5,4	41,0 (37,0 ÷ 43,0)	0,83
HR	77,6	78,0	71,6	71,0	**0,015**

	± 7,9	(73,0 ÷ 81,0)	± 8,0	(65,0 ÷ 75,0)	**Δ: -8,97 %**
SBPc	116,1 ± 9,0	117,0 (105,0÷126,0)	113,8 ±13,5	112,0 (106,0 ÷ 125,5)	0,71
DBPc	85,4 ± 5,6	86,0 (83,0 ÷ 91,0)	84,5 ±11,6	85,0 (78,0 ÷ 91,0)	0,85
MAPc	98,5 ±7,0	102,0 (93,0÷104,0)	96,4 ±11,5	97,0 (90,5÷104,5)	0,55
PPc	30,7 ±5,8	28,0 (28,0÷35,0)	29,4 ±5,5	30,0 (25,5÷32,5)	0,64
AP	4,82 ±3,06	5,00 (3,00÷6,00)	6,06 ±5,88	4,00 (2,50÷10,00)	0,96
Alx	16,1 ±8,0	16,0 (12,0÷20,0)	18,9 ±16,5	16,0 (10,0÷30,0)	0,75
PWV	6,38 ±1,24	6,70 (5,70÷7,30)	6,40 ±1,01	6,30 (5,70÷7,50)	0,98
HRc	66,7 ±10,7	66,0 (62,0÷71,0)	64,4 ±5,0	63,0 (60,5÷68,0)	0,75
IMTp	0,058 ±0,009	0,055 (0,050÷0,068)	0,054 ±0,008	0,050 (0,050÷0,068)	0,43
IMTl	0,051 ±0,010	0,050 (0,043÷0,058)	0,053 ±0,010	0,050 (0,050÷0,060)	0,68
LDp	0,57 ±0,06	0,58 (0,53÷0,63)	0,58 ±0,07	0,55 (0,53÷0,62)	0,88
LDl	0,54 ±0,07	0,55 (0,50÷0,60)	0,53 ±0,07	0,55 (0,49÷0,59)	0,78
LMTLRp	0,101 ±0,016	0,096 (0,093÷0,108)	0,095 ±0,020	0,093 (0,081÷0,113)	0,43
IMTLRl	0,096 ±0,022	0,095 (0,079÷0,119)	0,102 ±0,026	0,091 (0,082÷0,108)	0,73

W porównaniu parametrów klinicznych SM(+) bez zaburzeń wzroku mieli o 10% istotnie niższe od grupy kontrolnej wartości mediany częstości pracy serca (71 1/min vs. 78 1/min ;

odpowiednio) mierzone w pozycji siedzącej. Mierzone w pozycji leżącej wartości te nie różniły istotnie obu grup. Tendencyjnie, ale na granicy istotności (p=0,05) SM(+) bez zaburzeń wzroku mieli wartości mediany BMI o 15% wyższe niż grupa kontrolna.
Poza tym obie grupy SM(+) bez zaburzeń wzroku i grupa kontrolna nie różniły się wartościami badanych parametrów klinicznych.

5.6. Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) bez zaburzeń wzrokowych i grupą kontrolną (SM -)

5.6.1 Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera

Do porównań wybrano pomiary liczby czopków i ich regularności.

Tab. 31 Porównanie liczby czopków i ich regularności w danym segmencie między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Porównanie liczby i regularności czopków	SM(-) N=34		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
N OP T	89,2 ± 21,5	92,0 (82,0 ÷ 102,0)	93,0 ± 19,3	95,0 (84,8 ÷ 100,8)	0,52
N OP S	91,3 ± 19,2	97,0 (84,0 ÷ 104,0)	89,9 ± 25,6	90,0 (84,3 ÷ 99,0)	0,59
N OP N	89,8 ± 25,6	94,00 (77,0 ÷ 108,0)	92,6 ± 22,2	99,5 (84,8 ÷ 107,5)	0,91
N OP I	89,3 ± 24,0	92,00 (80,0 ÷ 107,0)	89,8 ± 18,5	90,0 (74,0 ÷ 104,3)	0,80
N OL N	94,5	97,0	96,8	100,0	0,91

	± 18,9	(81,0 ÷ 109,0)	± 14,8	(93,5 ÷ 106,0)	
N OL S	94,7 ± 16,6	98,0 (87,0 ÷ 107,0)	96,2 ± 10,1	94,0 (90,3 ÷ 106,3)	0,99
N OL T	95,6 ± 22,4	98,0 (82,0 ÷ 113,0)	98,6 ± 12,2	101,0 (93,0 ÷ 105,3)	0,99
N OL I	94,1 ± 20,5	97,0 (84,0 ÷112,0)	91,5 ± 17,3	95,5 (88,8 ÷104,8)	0,55
Reg OP T	90,9 ± 4,9	91,5 (86,4 ÷ 94,2)	92,2 ± 3,6	90,9 (89,3 ÷ 95,9)	0,64
Reg OP S	94,5 ± 5,0	96,3 (91,7 ÷ 98,1)	94,8 ± 3,3	94,7 (93,3 ÷ 97,1)	0,73
Reg OP N	87,0 ± 21,3	92,0 (89,4 ÷ 93,3)	92,0 ± 5,1	92,3 (91,6 ÷ 95,1)	0,33
Reg OP I	91,1 ± 5,7	91,6 (87,4 ÷ 95,3)	92,5 ± 5,2	93,7 (88,3 ÷ 96,6)	0,42
Reg OL N	91,3 ± 3,3	91,8 (88,7 ÷ 93,3)	93,1 ± 3,6	94,6 (89,1 ÷ 95,5)	0,09
Reg OL S	93,8 ± 3,6	94,4 (92,5 ÷ 96,3)	94,6 ± 3,5	95,1 (92,3 ÷ 97,1)	0,52
Reg OL T	91,8 ± 3,4	92,0 (90,4 ÷ 93,7)	94,7 ± 3,5	95,8 (92,8 ÷ 97,8)	**0,01** **Δ: 4,13 %**
Reg OL I	93,8 ±3,1	94,5 (92,3 ÷ 96,0)	93,3 ±4,5	93,7 (90,9 ÷ 97,1)	0,73

Liczba zmierzonych czopków wokół dołka nie różniła się istotnie w żadnej mierzonej lokalizacji między SM(+) bez zaburzeń widzenia i grupą kontrolną, natomiast regularność czopków jedynie w oku lewym skroniowo od dołka była istotnie większa o 4,1% w SM(+) bez zaburzeń widzenia.

5.6.2. Porównanie wyników parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki

Tab. 32 Porównanie pomiarów tętniczki skroniowej górnej między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Pomiary tętniczki skroniowej górnej siatkówki	SM(-) N=34		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
VD OD	115,4 ±20,0	121,2 (101,0÷128,1)	120,4 ±15,7	123,7 (112,2÷131,2)	0,35
VD OS	118,0 ±11,3	119,5 (110,2÷126,0)	116,2 ±18,4	115,8 (104,8÷132,9)	0,73
LD OD	93,7 ±17,2	96,9 (81,7÷105,5)	97,9 ±13,4	99,6 (88,7÷109,2)	0,38
LD OS	95,5 ±9,1	97,3 (89,0÷100,9)	94,1 ±15,9	93,7 (83,4÷108,8)	0,76
WT OD	10,82 ±1,64	11,23 (9,08÷12,00)	11,29 ±1,40	11,35 (10,36÷12,15)	0,51
WT OS	11,27 ±1,44	11,00 (10,20÷12,30)	11,04 ±1,50	11,20 (9,80÷12,40)	0,66
WLR OD	0,234 ±0,025	0,230 (0,215÷0,260)	0,233 ±0,022	0,235 (0,220÷0,240)	0,99
WLR OS	0,236 ±0,022	0,230 (0,220÷0,250)	0,236 ±0,025	0,235 (0,213÷0,258)	0,94
WCSA OD	3633 ±1086	3903 (2767÷4280)	3917 ±918	4122 (3426÷4459)	0,42
WCSA OS	3812 ±783	3632 (3316÷3441)	3709 ±1017	3676 (3112÷4566)	0,99

SM(+) bez zaburzeń wzroku i grupa kontrolna nie różnili się wartościami badanych parametrów strukturalnych tętniczki skroniowej górnej siatkówki.

5.6.3 Wyniki badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii

Tab. 33 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT Retina – średnia grubość siatkówki w dołku (okrąg 1 mm ETDRS)	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Retina T OP	331,3 ±16,8	333,0 (318,0÷ 340,0)	327,1 ±16,8	326,0 (320,5 ÷ 339,5)	0,66
Retina T OL	330,1 ±16,0	330,0 (317,0÷338,0)	326,6 ±14,1	324,0 (317,0 ÷ 337,0)	0,64
Retina S OP	345,4 ±18,6	345,0 (331,0÷357,0)	345,0 ±16,4	341,0 (333,0 ÷ 357,0)	0,99
Retina S OL	346,3 ±17,9	343,0 (332,0÷356,0)	341,1 ±18,1	340,0 (326,5 ÷ 352,5)	0,42
Retina N OP	345,3 ±19,0	346,0 (333,0÷355,0)	344,1 ±19,7	341,0 (327,0 ÷352,5)	0,59
Retina N OL	347,3 ±18,3	347,0 (333,0÷356,0)	343,2 ±17,1	343,0 (327,5 ÷353,5)	0,49
Retina I OP	342,7 ±19,1	343,0 (333,0÷ 352,0)	338,5 ±19,2	338,0 (329,0 ÷ 351,0)	0,51
Retina I OL	342,5 ±20,3	340,0 (330,0÷ 350,0)	337,0 ±16,4	338,0 (321,0 ÷ 350,0)	0,47

Wartości parametru Retina w SM(+) bez zaburzeń wzroku nie różniły się istotnie z grupą kontrolną we wszystkich lokalizacjach.

Tab. 34 Porównanie średniej grubości średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT RNFL – średnia grubość warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3mm ETDRS)	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RNFL G OP	10,32 ±3,09	11,00 (7,00 ÷ 12,00)	11,88 ±2,98	11,00 (10,00 ÷ 13,00)	0,27
RNFL G OL	11,00 ±2,26	12,00 (10,00 ÷ 12,00)	11,00 ±2,42	12,00 (10,00 ÷ 12,00)	0,99
RNFL T OP	15,98 ±2,51	16,00 (16,00 ÷ 17,00)	17,71 ±1,65	17,00 (17,00 ÷ 18,00)	**0,015** **Δ: 6,25%**
RNFL T OL	16,32 ±1,70	16,00 (16,00 ÷17,00)	17,18 ±2,21	17,00 (16,00 ÷ 17,50)	0,30
RNFL S OP	24,47 ±2,95	25,00 (22,00 ÷ 26,00)	25,41 ±6,28	24,00 (21,00 ÷ 27,50)	0,80
RNFL S OL	22,84 ±3,52	24,00 (19,00 ÷ 26,00)	22,94 ±3,05	23,00 (21,00 ÷ 24,50)	0,83
RNFL N OP	19,58 ±2,14	20,00 (19,00 ÷ 21,00)	20,53 ±3,63	20,00 (17,00 ÷ 23,00)	0,83
RNFL N OL	19,11 ±3,51	21,00 (16,00 ÷ 22,00)	19,65 ±1,84	19,00 (18,00 ÷ 21,50)	0,99
RNFL I OP	24,95 ±4,58	25,00 (23,00 ÷ 28,00)	24,82 ±4,14	26,00 (22,00 ÷ 28,00)	0,98

RNFL I OL	25,84 ±4,48	25,00 (24,00 ÷ 27,00)	23,77 ±2,70	24,00 (22,50 ÷ 25,50)	0,20

Jedynie RNFL okołodołkowo w kwadrancie skroniowym w oku prawym był istotnie o 6% większy w SM(+) bez zaburzeń wzrokowych niż w grupie kontrolnej, poza tym nie stwierdzono istotnych różnic w RNFL między badanymi grupami w żadnej innej lokalizacji.

Tab. 35 Porównanie średniej grubości warstwy jądrowej komórek zwojowych w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT GCL – średnia grubość warstwy jądrowej komórek zwojowych (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
GCL G OP	13,16 ±3,08	13,00 (11,00 ÷ 15,00)	14,00 ±5,45	13,00 (10,50 ÷ 15,50)	0,98
GCL G OL	13,58 ±3,20	14,00 (12,00 ÷ 15,00)	13,06 ±4,12	14,00 (10,00 ÷ 15,00)	0,59
GCL T OP	47,53 ±6,04	48,00 (45,00 ÷ 51,00)	43,12 ±8,53	46,00 (39,00 ÷ 49,00)	0,18
GCL T OL	45,84 ±6,56	47,00 (43,00 ÷ 49,00)	43,29 ±8,16	43,00 (40,50 ÷ 49,00)	0,33
GCL S OP	55,37 ±5,51	54,00 (50,00 ÷ 60,00)	49,88 ±5,85	51,00 (46,00 ÷ 54,50)	**0,019** **Δ: -5,56%**
GCL S OL	54,90 ±6,53	54,00 (51,00 ÷ 58,00)	49,59 ±6,88	49,00 (45,50 ÷ 59,00)	**0,045** **Δ: -9,26%**
GCL N OP	52,21 ±6,85	50,00 (48,00 ÷ 56,00)	47,82 ±8,07	49,00 (43,00 ÷ 53,50)	0,18

GCL N OL	53,47 ±6,29	54,00 (51,00 ÷ 59,00)	47,82 ±6,62	47,00 (42,50 ÷ 53,50)	**0,016** **Δ: -12,96%**
GCL I OP	54,90 ±5,29	54,00 (51,00 ÷ 58,00)	49,35 ±7,33	50,00 (44,50 ÷ 55,50)	**0,023** **Δ: -7,41 %**
GCL I OL	54,95 ±6,26	54,00 (50,00 ÷ 59,00)	48,82 ±7,16	50,00 (45,50 ÷ 54,00)	**0,028** **Δ: -7,41 %**

W obu oczach mediany GCL w lokalizacjach I, S oraz N w oku lewym były istotnie niższe w SM(+) bez zaburzeń wzroku niż w grupie kontrolnej. W pozostałych lokalizacjach wartości mierzonego parametru nie różniły się istotnie w obu grupach.

Tab. 36 Porównanie średniej grubości warstwy wewnętrznej komórek jądrowych w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT INL – Średnia grubość warstwy wewnętrznej komórek jądrowych -okrąg 3mm i 1mm ETDRS	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
INL G OP	15,11 ±3,73	16,00 (14,00÷17,00)	19,94 ±5,89	19,00 (15,50÷25,00)	**0,012** **Δ: 18,75 %**
INL G OL	15,84 ±3,48	15,00 (14,00÷17,00)	18,47 ±5,40	18,00 (15,00÷22,50)	0,107
INL T OP	37,16 ±3,73	37,00 (35,00÷41,00)	38,00 ±6,24	38,00 (35,50÷42,00)	0,42
INL T OL	36,16 ±4,25	37,00 (33,00÷40,00)	41,53 ±4,17	40,00 (38,00÷45,00)	**0,002** **Δ: 8,11 %**
INL S OP	42,53 ±6,01	42,00 (38,00÷46,00)	43,24 ±3,99	43,00 (41,00÷45,50)	0,33

INL S OL	42,84 ±6,32	41,00 (40,00÷44,00)	42,71 ±4,18	43,00 (40,50÷45,00)	0,68
INL N OP	40,74 ±4,03	40,00 (38,00÷43,00)	44,35 ±3,46	44,00 (42,00÷48,00)	**0,010** **Δ: 10,0 %**
INL N OL	39,84 ±4,88	38,00 (37,00÷44,00)	43,59 ±4,61	43,00 (41,00÷47,00)	**0,035** **Δ: 13,16 %**
INL I OP	41,90 ±5,74	42,00 (38,00÷46,00)	42,94 ±4,52	42,00 (41,00÷45,00)	0,62
INL I OL	41,64 ±3,67	42,00 (39,00÷44,00)	42,88 ±4,51	41,00 (40,50÷44,50)	0,71

Istotnie większe wartości mediany INL obserwowano w SM(+) bez zaburzeń widzenia w odniesieniu do osób z grupy kontrolnej zlokalizowano nosowo w obu oczach, skroniowo w oku lewym i w G (lokalizacja centralna dołka) w oku prawym.

Tab. 37 Porównanie średniej grubości warstwy nabłonka barwnikowego w danym segmencie w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT RPE – średnia grubość nabłonka barwnikowego (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RPE G OP	16,00 ±1,76	15,00 (15,00÷17,00)	16,00 ±1,66	16,00 (15,00÷17,00)	0,83
RPE G OL	15,47 2,65±	16,00 (14,00÷18,00)	16,47 ±1,28	16,00 (16,00÷17,50)	0,29
RPE T OP	13,95 ±1,65	14,00 (13,00÷15,00)	16,65 ±7,49	15,00 (14,00÷15,50)	0,11
RPE T OL	15,05	14,00	14,47	14,00	0,75

	±2,51	(14,00÷16,00)	±1,28	(14,00÷15,00)	
RPE S OP	15,37 ±2,03	16,00 (14,00÷16,00)	16,12 ±3,26	15,00 (14,50÷16,00)	0,93
RPE S OL	16,21 ±2,92	15,00 (15,00÷18,00)	15,29 ±1,26	15,00 (14,50÷16,00)	0,43
RPE N OP	15,37 ±2,27	15,00 (14,00÷16,00)	15,59 ±1,54	15,00 (14,50÷17,50)	0,99
RPE N OL	15,53 ±2,34	16,00 (14,00÷17,00)	15,88 ±1,62	16,00 (14,50÷17,00)	0,73
RPE I OP	14,26 ±1,48	15,00 (13,00÷15,00)	14,59 ±1,42	15,00 (14,00÷15,00)	0,53
RPE I OL	14,47 ±1,50	14,00 (14,00÷15,00)	15,29 ±1,31	15,00 (14,50÷16,00)	0,061

Wartości mediany RPE w obu oczach we wszystkich lokalizacjach nie różni się istotnie między SM(+) bez zaburzeń widzenia a osobami z grupy kontrolnej.

Tab. 38 Porównanie obliczanej grubości warstwy fotoreceptorowej we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCTcz – grubość warstwy fotoreceptorowej siatkówki okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Segment G OP	74,37 ± 5,73	72,00 (70,00÷ 79,00)	71,5833 ± 2,60971	71,00 (70,00 ÷ 73,50)	0,26
Segment G OL	75,26 ± 6,62	75,00 (71,00 ÷78,00)	72,50 ± 2,20	72,5 (70,50 ÷ 74,00)	0,70
Segment T OP	67,79	67,00	68,17	69,00	0.75

	± 2,66	(65,00÷ 69,00)	± 2,17	(66,00 ÷ 70,00)	
Segment T OL	66,84 ± 3,35	67,00 (66,00÷ 68,00)	68,33 ± 2,06	69,00 (66,00 ÷ 70,00)	0,70
Segment N OP	67,95 ± 3,61	68,00 (66,00÷ 70,00)	68,08 ± 2,35	69,00 (66,00 ÷ 70,00)	0,88
Segment N OL	67,68 ± 2,40	68,00 (66,00÷ 69,00)	68,33 ± 2,15	68,50 (66,25 ÷ 70,75)	0,61
Segment I OP	67,16 ± 3,76	66,00 (65,00÷ 67,00)	66,50 ± 2,65	66,50 (64,00 ÷ 69,00)	0,40
Segment I OL	65,95 ± 2,37	66,00 (65,00÷ 67,00)	67,33 ± 3,06	67,50 (65,00 ÷ 69,75)	0,59
Segment S OP	66,47 ± 2,37	66,00 (66,00÷ 67,00)	67,17 ± 2,81	67,00 (65,25 ÷ 69,)	0,15
Segment S OL	66,26 ± 2,35	66,00 (66,00÷ 67,00)	67,57 ± 4,03	67,50 (66,00 ÷ 69,75)	0,40

Grubość wyliczonej warstwy fotoreceptorów OCTcz nie różniła obu badanych grup w żadnej lokalizacji w obu oczach.

Tab. 39 Porównanie występowania zmian okołodołkowo oraz centralnie oraz grubości siatkówki w dołku pomiarem liniowym między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

Centralna grubość siatkówki w dołku	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Fovea	222,4	220,0	231,5	224,0	0,081

Centralis OP	±17,9	(211,0÷227,0)	±16,7	(220,5÷242,0)	
Fovea Centralis OL	225,3 ±18,1	222,0 (213,0÷232,0)	232,5 ±19,4	231,0 (216,0÷247,5)	0,22

Centralna grubość siatkówki centralnie w dołku nie różniła się istotnie w oku prawym i lewym u pacjentów z SM bez zaburzeń wzroku w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab. 40 Porównanie średniej grubości okołotarczowych włókien nerwowych n. wzrokowego między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną; OSt – odchylenie standardowe

OCT Tarczy RNFL – średnia grubość warstwy włókien nerwowych okołotarczowo	SM(-) N=19		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RNFL Tarczy G OP	87,2 ± 8,7	88,0 (81,0÷92,0)	70,2 ± 21,5	72,5 (59,0÷83,0)	0,23
RNFL Tarczy G OL	88,1 ± 8,5	86,0 (81,0 ÷ 91,0)	71,7 ± 18,0	69,0 (58,0÷ 86,3)	0,47
RNFL Tarczy TS OP	128,5 ± 17,4	124,0 (117,0÷141,0)	102,5 ± 29,5	100,0 (89,8÷118,3)	0,100
RNFL Tarczy TS OL	117,4 ± 17,6	117,0 (110,0÷126,0)	99,3 ± 98,5	98,5 (83,3÷116,3)	0,88
RNFL Tarczy T OP	66,0 ± 7,6	64,0 (61,0 ÷ 70,0)	46,3 ± 18,9	46,0 (31,5÷59,5)	0,19
RNFL Tarczy T OL	63,3 ± 9,1	65,0 (58,0 ÷ 70,0)	46,0 ± 13,5	41,5 (32,5÷58,8)	**0,030 Δ: -36,15%**
RNFL Tarczy TI OP	136,4 ± 14,2	135,0 (125,0÷150,0)	109,9 ± 33,6	116,5 (92,8÷135,3)	0,32

RNFL Tarczy TI OL	135,8 ± 17,2	136,0 (131,0÷147,0)	112,5 ± 33,0	108,5 (91,0÷132,5)	0,38
RNFL Tarczy NS OP	84,9 ± 19,0	83,0 (74,0 ÷ 91,0)	80,8 ± 27,8	78,0 (69,0÷ 96,0)	0,64
RNFL Tarczy NS OL	95,3 ± 21,4	92,0 (83,0 ÷ 102,0)	86,7 ± 22,9	85,0 (67,8÷105,3)	0,64
RNFL Tarczy N OP	73,5 ± 11,6	77,0 (63,0 ÷ 81,0)	58,7 ± 18,0	58,0 (49,5÷ 69,5)	0,22
RNFL Tarczy N OL	70,6 ± 12,3	70,0 (64,0 ÷ 82,0)	60,7 ± 18,6	56,5 (48,8÷ 71,5)	0,49
RNFL Tarczy NI OP	84,9 ± 18,1	86,0 (71,0 ÷ 102,0)	74,6 ± 28,9	72,0 (57,5÷ 86,0)	0,98
RNFL Tarczy NI OL	90,2 ± 17,7	91,0 (78,0 ÷ 103,0)	76,6 ± 28,3	69,0 (59,0÷ 88,0)	0,83

W obu oczach we wszystkich segmentach w SM(+) bez zaburzeń widzenia w relacji do grupy kontrolnej można zauważyć nieistotnie mniejsze wartości grubości warstwy okołotarczowych włókien nerwowych. Różnica ta była istotna w oku lewym w segmencie T.

5.7 Porównanie wyników badań między osobami ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

5.7.1 Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych

Tab. 41 Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

Parametry kliniczne	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	

Wiek	39,65 ± 10,572	39,00 (32,00 ÷ 47,00)	41,50 ± 7,85	43,50 (35,25 ÷ 47,00)	0,46
Czas od diagnozy SM	8,17 ± 5,41	8,00 (3,00 ÷ 12,00)	7,00 ± 4,47	7,50 (2,00 ÷ 10,75)	0,55
BMI	24,70 ± 4,50	24,44 (22,15 ÷ 27,78)	25,98 ± 5,78	25,59 (20,79 ÷ 31,55)	0,61
IOPOD	17,68 ± 3,09	18,00 (15,00 ÷ 20,00)	18,25 ± 2,34	18,50 (16,00 ÷ 20,00)	0,54
IOPOS	17,68 ± 3,50	18,00 (15,00 ÷ 20,00)	17,75 ± 2,60	17,00 (15,50 ÷ 19,75)	0,87
ALOD	23,82 ± 1,43	23,67 (22,82 ÷ 24,30)	23,42 ± 1,13	23,21 (22,48 ÷ 23,90)	0,45
ALOS	23,61 ± 1,07	23,52 (22,74 ÷ 24,20)	23,54 ± 1,19	23,23 (22,86 ÷ 24,07)	0,73
SBP	128,03 ± 13,03	127,00 (119,00÷138,00)	122,25 ± 12,81	122,50 (110,25÷130,75)	0,24
DBP	85,42 ± 10,29	86,00 (79,00 ÷ 92,00)	79,92 ± 11,58	78,50 (72,75 ÷ 88,50)	0,11
MAP	99,6237 ± 10,6624	100,67 (93,33 ÷ 105,67)	94,03 ± 11,83	93,50 (85,42 ÷ 101,92)	0,15
PP	42,61 ± 7,78	41,00 (36,00 ÷ 50,00)	42,33 ± 4,33	41,00 (38,75 ÷ 46,50)	0,84
HR	72,32 ± 8,58	72,00 (65,00 ÷ 78,00)	71,17 ± 7,48	70,00 (60,00 ÷ 72,00)	0,68
SBPc	117,52 ± 12,37	116,00 (109,00÷128,00)	111,25 ± 12,63	112,50 (102,25÷120,50)	0,25
DBPc	85,84 ± 10,28	86,00 (79,00 ÷ 92,00)	81,08 ± 11,60	79,00 (74,50 ÷ 88,75)	0,18
MAPc	98,19 ± 12,46	101,00 (91,00 ÷ 107,00)	93,50 ± 11,35	94,00 (87,00 ÷ 99,75)	0,19
PPc	31,74 ± 5,785	30,00 (27,00 ÷ 36,00)	30,25 ± 4,60	30,00 (26,00 ÷ 33,75)	0,56

AP	7,16 ± 5,32	6,00 (4,00 ÷ 11,00)	6,33 ± 6,23	5,00 (1,50 ÷ 11,00)	0,52
Alx	21,32 ± 12,62	21,00 (15,00 ÷ 32,00)	19,33 ± 18,87	18,00 (5,25 ÷ 31,00)	0,65
PWV	6,54 ± 1,25	6,50 (6,00 ÷ 7,80)	5,83 ± 1,03	5,70 (5,15 ÷ 6,60)	0,060
HRc	64,83 ± 4,91	64,50 (62,00 ÷ 68,50)	66,55 ± 9,92	65,00 (59,00 ÷ 76,00)	0,70
IMTp	0,052 ± 0,012	0,050 (0.050 ÷ 0,060)	0,056 ± 0,001	0,055 (0,050 ÷ 0,060)	0,32
IMTl	0,053 ± 0,012	0,050 (0,050 ÷ 0,060)	0,054 ± 0,013	0,050 (0,048 ÷ 0,063)	0,76
LDp	0,537 ± 0,062	0,530 (0,500 ÷ 0,593)	0,571 ± 0,088	0,555 (0,495 ÷ 0,643)	0,37
LDl	0,512 ± 0,075	0,520 (0,480 ÷0,560)	0,511 ± 0,099	0,490 (0,428 ÷ 0,640)	0,56
LMTLRp	0,098 ± 0,022	0,097 (0,083 ÷ 0,114)	0,100 ± 0,021	0.097 (0,083 ÷ 0,114)	0,72
LMTLRl	0,106 ± 0,032	0,105 (0,089 ÷ 0,123)	0,109 ± 0,030	0,107 (0,080 ÷ 0,134)	0,96

W grupie badanej SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych nie wykazano istotnych różnic w żadnym z parametrów klinicznych.

5.8 Porównanie wyników badań wykonanych za pomocą urządzeń optycznych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym (SM+) bez zaburzeń wzrokowych i z zaburzeniami wzrokowymi (SM+)

5.8.1 Wyniki badań z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera

Tab. 42 Porównanie liczby czopków i ich kształtu (regularności) w danym segmencie u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

Porównanie liczy czopków i ich regularności	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
N OP T	93,1 ± 20,8	95,0 (88,0 ÷ 106,3)	93,0 ±19,3	95,0 (84,8÷100,8)	0,60
N OP S	89,2 ± 11.7	88,5 (78,8 ÷ 97,5)	89,9 ±25,6	90,0 (84,3÷99,0)	0,49
N OP N	93.3 ± 21,0	97,0 (77,3 ÷ 108,3)	92,6 ±22,2	99,5 (84,8÷107,5)	0,93
N OP I	91,8 ± 18,6	95,5 (83,0 ÷ 104,3)	89,8 ±18,5	90,0 (74,0÷104,3)	0,75
N OL N	89,7 ± 18,2	98,5 (83,0 ÷ 104,3)	96,8 ±14,8	100,0 (93,5÷106,0)	0,18
N OL S	93.3 ± 11,3	93,0 (87,3 ÷ 102,3)	96,2 ±10,1	94,0 (90,3÷106,3)	0,98
N OL T	95,7 ± 11,9	100.0 (87,3 ÷ 105,3)	98,6 ±12,2	101,0 (93,0÷105,3)	0,93
N OL I	87,9 ± 18,8	94,0 (68,50 ÷ 100,0)	91,5 ±17,3	95,5 (88,8÷104,8)	0,75
Reg OP T	91,7 ± 3,4	90,4 (89,3 ÷ 95,3)	92,2 ±3,6	90,9 (89,3÷95,9)	0,33
Reg OL T	93,7 ± 4,0	95,5 (89,7 ÷ 96,3)	92,0 ± 4,8	93,0 (90,1 ÷ 96,0)	0,072

Reg OP S	94,2 ± 3,1	94,0 (92,9 ÷ 96,5)	94,8 ±3,3	94,7 (93,3 ÷97,1)	0,45
Reg OL S	94,8 ± 3,9	90,4 (88,5 ÷ 94,6)	91,3 ± 13,0	95,4 (90,2 ÷ 97,1)	0,57
Reg OP N	92,5 ± 3.9	92.0 (91,7 ÷ 95,0)	92,0 ±5,1	92,3 (91,6 ÷ 95,1)	0,74
Reg OL N	90,9 ± 3,9	90,4 (88,5 ÷ 94,6)	89,9 ± 15,8	94,6 (90,4 ÷ 97,4)	0,38
Reg OP I	92,5 ± 3,6	92,4 (89,2 ÷ 96,1)	92,5 ±5,2	93,7 (88,3 ÷ 96,6)	0,97
Reg OL I	93,1 ± 4,9	93,7 (91,1 ÷ 97,5)	88,4 ± 18,8	93,4 (90,1 ÷ 95,9)	0,59

W grupie badanej SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych nie wykazano istotnych różnic w liczbie i regularności czopków.

5.8.2 Wyniki badania parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki

Tab. 43 Porównanie pomiarów tętniczki skroniowej górnej u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

Pomiary tętniczki skroniowej górnej siatkówki	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
VD OD	124,34 ± 13,84	127,60 (113,98÷ 33,85)	109,26 ± 11,88	108,60 (102,20÷117,60)	**0,002** **Δ: -14,90%**
VD OS	115,93 ± 17,02	115,00 (100,08÷132,88)	111,58 ± 16,29	113,00 (98,10 ÷ 119,80)	0,426
LD OD	101,60 ± 11,69	103,55 (92,48 ÷ 110,35)	87,65 ± 10,53	88,00 (80,70 ÷ 95,45)	**0,003** **Δ: -15,02%**

LD OS	93,89 ± 14,23	92,30 (82,10 ÷ 107,65)	89,51 ± 14,79	91,55 (75,78 ÷ 97,08)	0,44
WT OD	11,38 ± 1,29	11,35 (10,71 ÷ 12,28)	10,81 ± 1,16	10,65 (9,93 ÷ 11,80)	0,16
WT OS	11,01 ± 1,63	11,33 (9,65 ÷ 12,40)	11,03 ± 1,28	11,05 (9,88 ÷ 11,91)	0,79
WLR OD	0,23 ± 0,02	0,23 (0,21 ÷ 0,24)	0,25 ± 0,03	0,25 (0,23 ÷ 0,27)	**0,008** **Δ: 8,69%**
WLR OS	0,23 ± 0,02	0,24 (0,22 ÷ 0,25)	0,25 ± 0,04	0,24 (0,23 ÷ 0,28)	0,17
WCSA OD	4074 ± 857	4171 (3474 ÷ 4589)	3366 ± 657	3463 (2913 ÷ 3784)	**0,011** **Δ: -16,97%**
WCSA OS	3692 ± 1032	3698 (2578 ÷ 4566)	3520 ± 840	3490 (2950 ÷ 4047)	0,52

W grupie SM (+) z zaburzeniami widzenia w oku prawym wykazano istotnie mniejsze wartości parametrów VD, LD, WCSA oraz istotnie większe wartości WLR w porównaniu do SM(+) bez zaburzeń widzenia. Wartości te w oku lewym nie różniły istotnie porównywanych grup pacjentów.

5.8.3 Wyniki badań z użyciem optycznej koherentnej tomografii

Tab. 44 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Retina T OP	327,1	326,0	308.8	310.0	**0,003**

	±16,8	(320,5 ÷ 339,5)	± 14,4	(297,5 ÷ 320,0)	**Δ: -4,91 %**
Retina T OL	326,6 ±14,1	324,0 (317,0 ÷ 337,0)	308,4 ± 16,2	305.5 (294,8 ÷ 327,0)	0,083
Retina S OP	345,0 ±16,4	341,0 (333,0 ÷ 357,0)	319,0 ± 17,6	320.0 (306,5 ÷ 332,0)	**0,008** **Δ: -6,16 %**
Retina S OL	341,1 ±18,1	340,0 (326,5 ÷ 352,5)	317,0 ± 20,8	313.5 (303.5 ÷ 334.0)	0,096
Retina N OP	344,1 ±19,7	341,0 (327,0 ÷ 352,5)	319.8 ± 18,2	320.0 (307.0 ÷ 335.0)	**0,008** **Δ: -6,16 %**
Retina N OL	343,2 ±17,1	343,0 (327,5 ÷ 353,5)	320,2 ± 20,9	313.5 (303.8 ÷ 337.0)	0,12
Retina I OP	338,5 ±19,2	338,0 (329,0 ÷ 351,0)	314,9 ± 14,4	310,0 (302,5 ÷ 329,0)	**0,003** **Δ: -8,28 %**
Retina I OL	337,0 ±16,4	338,0 (321,0 ÷ 350,0)	312.5 ± 20.1	307.5 (297.0 ÷ 333.3)	0,10

Średnia grubość siatkówki w dołku była mniejsza w SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi niż w SM(+) bez zaburzeń wzrokowych we wszystkich lokalizacjach w oku prawym istotnie, w oku lewym z wyraźną tendencją.

Tab. 45 Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT RNFL – średnia grubość warstwy włókien nerwowych okołodołkowo (okrąg 1 i 3mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
RNFL G OP	11,88	11,00	10.72	11.00	0,99

	± 2,98	(10,00 ÷ 13,00)	± 2.638	(9.50 ÷ 12.00)	
RNFL G OL	11,00 ± 2,42	12,00 (10,00 ÷ 12,00)	10.73 ± 3.46	10.50 (8.00 ÷ 13.00)	0,13
RNFL T OP	17,71 ± 1,65	17,00 (17,00 ÷ 18,00)	17,40 ± 2.35	17.00 (16.00 ÷18.00)	0,49
RNFL T OL	17,18 ± 2,21	17,00 (16,00 ÷ 17,50)	17,615 2.19	17.50 (16.75 ÷19.00)	0,39
RNFL S OP	25,41 ± 6,28	24,00 (21,00 ÷ 27,50)	20.68 ± 4,28	21.00 (17.50 ÷22.00)	**0,010** **Δ: - 12,50 %**
RNFL S OL	22,94 ± 3,05	23,00 (21,00 ÷ 4,50)	20,54 ± 6,48	19.00 (16.75 ÷22,25)	0,32
RNFL N OP	20,53 ± 3,63	20,00 (17,00 ÷ 23,00)	18,56 ± 3,72	18.00 (17.00 ÷20.00)	**0,046** **Δ: -10,00 %**
RNFL N OL	19,65 ± 1,84	19,00 (18,00 ÷ 21,50)	19.19 ± 5,34	18.00 (17.00 ÷ 9,25)	0.18
RNFL I OP	24,82 ± 4,14	26,00 (22,00 ÷ 28,00)	20.12 ± 3,83	19,0 (17.00 ÷23.00)	**0.015** **Δ: -26,92 %**
RNFL I OL	23,77 ± 2,70	24,00 (22,50 ÷ 25,50)	20,46 ± 4.89	19.00 (17.00 ÷24.00)	0,17

Okołodołkowo średnia grubość warstwy włókien nerwowych RNFL była w grupie SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi istotnie cieńsza w oku prawym i tendencyjnie cieńsza w oku lewym w lokalizacjach S, N i I w porównaniu do SM(+) bez zaburzeń wzrokowych. W pozostałych lokalizacjach nie znaleziono istotnych różnic między porównywanymi grupami.

Tab. 46 Porównanie średniej grubości warstwy GCL we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT GCL – średnia grubość warstwy komórek zwojowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
GCL G OP	14,00 ± 5,45	13,00 (10,50 ÷ 15,50)	13,16 ± 4.47	12.00 (9.00 ÷15.50)	**0,030** **Δ: -7,69%**
GCL G OL	13,06 ± 4,12	14,00 (10,00 ÷ 15,00)	13,56 ± 8,21	12.00 (9.00 ÷ 14.00)	0,56
GCL T OP	43,12 ± 8,53	46,00 (39,00 ÷ 49,00)	32,32 ± 11,31	33.00 (24,00 ÷42,50)	**0,001** **Δ: -28,26%**
GCL T OL	43,29 ± 8,16	43,00 (40,50 ÷ 49,00)	32,46 ± 9,42	29.00 (24.00 ÷41,50)	0,11
GCL S OP	49,88 ± 5,85	51,00 (46,00 ÷ 54,50)	38,36 ± 11.74	41.00 (29.00 ÷47.50)	**0,012** **Δ: -19,61%**
GCL S OL	49,59 ± 6,88	49,00 (45,50 ÷ 59,00)	36,308 ± 13,6199	36.00 (29.00 ÷49.25)	0,24
GCL N OP	47,82 ± 8,07	49,00 (43,00 ÷53,50)	35,84 ± 10,29	34.00 (26,50 ÷45,50)	**0.014** **Δ: -30,61%**
GCL N OL	47,82 ± 6,62	47,00 (42,50 ÷ 53,50)	30,31 ± 12,36	33.00 (24.75 ÷47,25)	0,30
GCL I OP	49,35 ± 7,33	50,00 (44,50 ÷ 55,50)	37,960 ± 9,1719	40.00 (29.00 ÷45.00)	**0,015** **Δ: -20,00%**
GCL I OL	48,82 ± 7,16	50,00 (45,50 ÷ 54,00)	37,46 ± 10.02	35.00 (27.75 ÷47.50)	0,36

GCL – średnia grubość warstwy komórek zwojowych okołodołkowo była w grupie SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi istotnie cieńsza w oku prawym i nieistotnie cieńsza w oku lewym w wszystkich lokalizacjach w porównaniu do SM(+) bez zaburzeń wzrokowych.

Tab. 47 Porównanie średniej grubości warstwy INL we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm EDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT INL – średnia grubość warstwy Wewnętrznej komórek jądrowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
INL G OP	21,083 ± 4,0778	21,00 (18,25 ÷ 25,00)	20,42 ± 8,35	19,00 (15,00 ÷ 24,00)	0,27
INL G OL	18,750 ± 4,96	18,00 (15 ÷ 22,00)	20,39 ± 10,55	18,00 (14,00 ÷ 23,00)	0,99
INL T OP	37,58 ± 4.01	37,00 (35,25 ÷ 39,50)	39,63 ± 6,19	38,00 (37,00 ÷ 43,500)	0.31
INL T OL	40,08 ± 4,17	40,00 (38,00 ÷ 43,75)	40,97 ± 4,21	40,00 (38,00 ÷ 25,00)	0,73
INL S OP	42.25 ± 3.62	42500 (40,00 ÷ 44,00)	42,97 ± 4,21	44,00 (39,75 ÷ 45,00)	0,42
INL S OL	42.83 ± 3,8099	43,00 (40,25 ÷ 45,00)	41,65 ± 5,87	42,00 (38,00 ÷ 45,00)	0,62

INL N OP	43,483 ± 3,26	43,00 (41,25 ÷ 47,00)	43,900 ± 4,55	43,00 (40,75 ÷ 47,25)	0,97
INL N OL	42,333 ± 4,10	43,00 (39,50 ÷ 46,50)	43,194 ± 4,47	42,00 (41,00 ÷ 45,00)	0,92
INL I OP	40,917 ± 3.32	41,00 (39 ,25÷ 43,50)	43,37 ± 4,85	42,00 (40,00 ÷ 45,00)	0,19
INL I OL	41,50 ± 4.23	41,00 (40,00 ÷ 44,75)	42,19 ± 5,03	42,00 (40,00 ÷ 44,00)	0,54

Mierzone okołodołkowo INL – średnia grubość warstwy wewnętrznej bipolarnych komórek jądrowych - nie różniła się istotnie między badanymi grupami w obu oczach w żadnej z badanych lokalizacji.

Tab. 48 Porównanie średniej grubości warstwy RPE we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT RPE – średnia grubość nabłonka barwnikowego okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
RPE G OP	15,77 ± 2,10	16,00 (15,00 ÷ 17,25)	16,42 ± 1,16	16,00 (16,00 ÷ 17,00)	0,48
RPE G OL	15,97 ± 1,80	16,00 (15,00 ÷ 17,00)	16,50 ± 1,00	16,50 (16,00 ÷ 17,00)	0,26
RPE T OP	15,67 ± 5,83	14,00 (13,00 ÷ 16,00)	14,500 ± 1,18	14,00 (14,00 ÷ 15,00)	0,90
RPE T OL	14,26 ± 1,83	14,00 (13,00 ÷ 15,00)	14,75 ± 1,22	14,00 (14,00 ÷ 16,00)	0,20

RPE S OP	15,77 ± 2,89	15,00 (15,00 ÷ 16,00)	15,17 ± 1,11	15,00 (14,00 ÷ 16,00)	0,51
RPE S OL	15,10 ± 1,87	15,00 (14,00 ÷ 17,00)	15,33 ± 1,23	15,50 (14,25 ÷ 16,00)	0,72
RPE N OP	15,03 ± 1,88	15,00 (14,00 ÷ 16,25)	15,33 ± 1,23	15,00 (14,25 ÷ 16,00)	0,53
RPE N OL	15,74 ± 2,28	16,00 (14,00 ÷ 17,00)	15,83 ± 1,80	15,500 (14,25 ÷ 16,75)	0,98
RPE I OP	14,33 ± 1,86	14,50 (13,00 ÷ 16,00)	14,83 ± 1,03	15,00 (14,00 ÷ 15,00)	0,48
RPE I OL	15,16 ± 1,83	15,00 (14,00 ÷ 16,00)	15,25 ± 1,48	16,00 (14,00 ÷ 16,00)	0,71

Wyniki badania średniej grubości nabłonka barwnikowego nie wykazały istotnych różnic pomiędzy pacjentami z SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych.

Tab. 49 Porównanie obliczanej grubości warstwy fotoreceptorowej OCTcz we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT fotoreceptory – grubość warstwy fotoreceptorów siatkówki okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS)	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Segment G OP	71,58 ± 2,61	71,00 (70,00÷73,50)	73,28 ± 5,65	72,00 (70,00 ÷ 75,00)	0,25

Segment G OL	72,50 ± 2,20	72,50 (70,50 ÷ 74,00)	74,80 ± 6,54	72,5000 (70,00 ÷ 77,00)	0,61
Segment T OP	68,17 ± 2,17	69,00 (66,00 ÷ 70,00)	67,52 ± 3,28	67,00 (65,00 ÷ 70,00)	0,69
Segment T OL	68,33 ± 2,06	69,00 (66,00 ÷ 70,00)	67,10 ± 2,50	67,00 (66,00 ÷ 69,00)	0,14
Segment N OP	68,08 ± 2,35	69,00 (66,00 ÷ 70,00)	68,38 ± 2,92	68,00 (66,00 ÷ 70,00)	0,87
Segment N OL	68,33 ± 2,146	68,50 (66,25 ÷ 70,75)	67,60 ± 2,50	67,5000 (66,00 ÷ 70,00)	0,39
Segment I OP	66,50 ± 2,65	66,50 (64,00 ÷ 69,00)	66,66 ± 2,16	66,00 (65,00 ÷ 69,00)	0,74
Segment I OL	67,33 ± 3,06	67,50 (65,00 ÷ 69,75)	67,10 ± 3,28	66,00 (65,75 ÷ 68,25)	0,57
Segment S OP	67,17 ± 2,81	67,00 (65,25 ÷ 69,00)	66,79 ± 2,81	66,00 (65,00 ÷ 69,00)	0,70
Segment S OL	67,57 ± 4,03	67,50 (66,00 ÷ 69,75)	67,57 ± 4,03	66,00 (65,00 ÷ 69,25)	0,38

W grupach SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych nie wykazano istotnych różnic w obliczanej grubości warstwy fotoreceptorów OCTcz w żadnym z segmentów badanych w obu oczach.

Tab. 50 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku pomiarem liniowym w dołku u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi; OSt – odchylenie standardowe

OCT Fovea Centralis – grubość siatkówki w dołku	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	
Fovea Centralis OP	227,0 ± 18,2	223,0 (217,5÷ 227,0)	236,5 ± 20,8	233,0 (217,5÷ 231,5)	0,19
Fovea Centralis OL	225,3 ± 18,1	223,0 (217,5÷ 231,5)	229,1 ± 19,2	231,0 (213,0÷ 235,0)	0,77

W grupach SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych nie wykazano istotnych różnic w grubości siatkówki w centralnej części dołka plamki żółtej.

Tab. 51 Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołotarczowo u badanych pacjentów z SM(+) z zaburzeniami i bez zaburzeń wzrokowych; OSt – odchylenie standardowe

OCT Tarczy RNFL – średnia grubość warstwy okołotarczowych włókien nerwowych	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷ 75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc ÷ 75perc)	
RNFL Tarczy G OP	79,1 ± 24,66	80,00 (69,00 ÷ 93,50)	70,19 ± 21,46	72,50 (59,00 ÷ 83,00)	**0,024** **Δ: -9,38 %**
RNFL Tarczy G OL	83,77 ± 12,65	81,00 (76,50 ÷92,50)	71,65 ± 18,00	69,00 (58,00 ÷ 86,25)	0,27

RNFL Tarczy TS OP	115,00 ± 36,44	118,00 (109,00÷127,50)	102,50 ± 29,48	100,00 (89,75÷118,25)	**0,025** **Δ: -15,25%**
RNFL Tarczy TS OL	120,53 ± 22,66	123,00 (101,00÷132,50)	99,31 ± 98,50	98,50 (83,25÷116,25)	0,074
RNFL Tarczy T OP	57,35 ± 17,57	63,00 (45,00 ÷ 66,50)	46,31 ± 18,93	46,00 (31,50 ÷ 59,50)	**<0,001** **Δ: -26,98%**
RNFL Tarczy T OL	55,59 ± 9,29	58,00 (49,50 ÷ 63,00)	46,00 ± 13,4996	41,50 (32,50 ÷ 58,75)	**0,043** **Δ: -28,45%**
RNFL Tarczy TI OP	118,82 ± 49,04	128,00 (108,00÷146,50)	109,85 ± 33,58	116,50 (92,75÷135,25)	**0,014** **Δ: -8,98 %**
RNFL Tarczy TI OL	132,35 ± 26,86	133,00 (112,00÷144,00)	112,54 ± 33,02	108,50 (91,00÷ 32,50)	0,13
RNFL Tarczy NS OP	78,88 ± 27,99	80,00 (63,50 ÷ 96,50)	80,85 ± 27,82	78,00 (69,00÷ 96,00)	0,45
RNFL Tarczy NS OL	98,53 ± 25,41	96,00 (70,50 ÷ 122,50)	86,65 ± 22,86	85,00 (67,75÷105,25)	0,48
RNFL Tarczy N OP	66,41 ± 23,14	64,00 (57,50 ÷ 76,50)	58,65 ± 18,00	58,00 (49,50 ÷ 69,50)	0,076
RNFL Tarczy N OL	68,88 ± 11,62	64,00 (61,00 ÷ 77,50)	60,69 ± 18,56	56,50 (48,75 ÷ 71,50)	0,51
RNFL Tarczy NI OP	74,62 ± 28,88	72,00 (57,50 ÷ 86,00)	74,62 ± 28,88	72,00 (57,50 ÷ 86,00)	0,27
RNFL Tarczy NI OL	76,58 ± 28,28	69,00 (59,00 ÷ 88,00)	76,58 ± 28,28	69,00 (59,00 ÷ 88,00)	0,67

Średnia grubość warstwy okołotarczowych włókien nerwowych w obu oczach poza lokalizacją NI była cieńsza u pacjentów z SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi w porównaniu do SM(+) bez zaburzeń wzrokowych w oku prawym istotnie w lokalizacjach G, TS, T i TI i w T w oku lewym. W lokalizacjach NS i N różnice te nie były istotne lub wykazywały tendencję. W lokalizacji NI wartości te nie różniły się w obu grupach i oczach.

5.8.4 Analizy uśrednionych wyników pomiarów badanych parametrów

Do dalszych analiz uśredniono wyniki pomiarów ze wszystkich badanych lokalizacji w obu oczach.

Tab. 52 Skróty uśrednionych parametrów zastosowanych w analizie

Uśredniony parametr	**Zastosowany skrót**
Liczby czopków (*Nroi*) mierzona w rtx1	NSum
Kształt (*regularity*) czopków mierzony w rtx1	RegSum
Średnia grubość warstwy aksonów komórek zwojowych okołotarczowo mierzona w OCT	RNFLTarczySum
Średnia grubość warstwy aksonów komórek zwojowych okołodołkowo mierzona w OCT	RNFLSum
Średnia grubości siatkówki w dołku mierzona w OCT	RetinaSum
Średnia grubość warstwy wewnętrznej komórek zwojowych GCL okołodołkowo oraz centralnie mierzona w OCT	GCLSum
Średnia grubość warstwy wewnętrznej komórek jądrowych INL okołodołkowo oraz centralnie mierzona w OCT	INLSum
Średnia grubość warstwy komórek barwnikowych okołodołkowo oraz centralnie mierzona w OCT	RPESum
Średnia grubość obliczanej warstwy fotoreceptorowej okołodołkowo oraz centralnie (liczona z różnicy grubości ORL i RPE) mierzona w OCT	OCTczSum
Średnica zewnętrzna tętniczki górnej siatkówki mierzona w rtx1	VDSum
Średnica wewnętrzna tętniczki górnej siatkówki mierzona w rtx1	LDSum

Grubość ściany tętniczki górnej siatkówki mierzona w rtx1	WTSum
WLR tętniczki górnej siatkówki mierzona w rtx1	WLRSum
WCSA tętniczki górnej siatkówki mierzona w rtx1	WCSASum

Tab. 53 Porównanie uśrednionych wartości badanych parametrów ze wszystkich lokalizacji i obu oczu między badanymi grupami w rtx1 AO i OCT; OSt – odchylenie standardowe

Uśrednione wyniki pomiarów	SM(-) N=34 dla wyników rtx1 N=19 dla wyników OCT		SM(+) N=43		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
NSum	91,5 ± 17,6	97,8 (85,0 ÷ 103,9)	89,1 ± 21,6	96,4 (81,0 ÷ 94,5)	0,71
RegSum	91,6 ± 4,64	92,5 (90,9 ÷ 94,2)	90,9 ± 8,7	93,5 (91,1 ÷ 94,5)	0,31
RNFLTarczySum	94,3 ± 9,4	96,6 (87,4 ÷ 99,9)	82,6 ±19,6	84,1 (68,2 ÷95,7)	**0,011** **Δ: -12,94%**
RNFLSum	18,91 ±1,81	19,30 (17,30÷ 20,45)	18,32 ± 2,35	18,00 (16,8÷19,50)	0,19
RetinaSum	341 ± 17	339 (328 ÷ 351)	324 ± 19	325 (306 ÷337)	**0,002** **Δ: -4,12%**
GCLSum	44,59 ± 4,16	43,30 (41,20 ÷48,5)	35,08 ± 8,06	37,00 (29,40÷42,40)	**<0,001** **Δ: -14,55%**
INLSum	35,38 ± 2,98	35,90 (33.70 ÷37,00)	37,58 ± 3,16	36,80 (35,40 ÷39,20)	**0.018** **Δ: 2,51%**

RPESum	15,1684 ± 1,35	15,30 (14,30 ÷6,10)	15,28 ± 1,36	15,20 (14,40 ÷16,4)	0,80
OCTczsum	68,57 ± 2,62	68,50 (67,00 ÷69,70)	68,64 ± 2,03	69,15 (66,85 ÷ 69,9)	0,80
VDsum	120,3 ± 11,3	121,4 (111,2 ÷128,1)	113,1 ±13,0	113,8 (102,4 ÷121,6)	**0,021** **Δ: -6,26%**
LDsum	97,4 ± 9,8	99,4 (89,9 ÷104,1)	91,1 ± 11,4	90,7 (81,9 ÷ 98,8)	**0,013** **Δ: -8,75%**
WTSum	11,41 ± 1,11	11,18 (10,77 ÷12,05)	11,02 ±1,14	11,26 (10,19 ÷11,73)	0,31
WLRSum	0,236 ± 0,022	0,233 (0,221 ÷0,249)	0,245 ± 0.026	0,240 (0,225 ÷0,271)	0,18
WCSASum	3953 ± 687	3838 (3492 ÷ 4344)	2953 ± 688	3579 (3028 ÷4065)	**0,047** **Δ: -6,74%**

Uśrednione wyniki badanej w rtx1 liczby czopków i ich kształtów nie wykazały istotnych różnic między SM(+) i osób z grupy kontrolnej. Również obliczana z grubości warstwy ORL i RPE mierzonych w OCT i uśredniona grubość warstwy receptorowej OCTczSum nie różniła istotnie obu grup. W badaniu OCT w grupie SM(+) zmierzono istotnie niższe wartości niż u osób z grupy kontrolnej dla: uśrednionej grubości warstwy aksonów komórek zwojowych okołotarczowo RNFLTarczysum, uśrednionej grubości siatkówki w dołku RetinaSum oraz uśrednionej grubości warstwy wewnętrznej zwojowych komórek jądrowych mierzonych okołodołkowo oraz centralnie GCLSum. Natomiast uśredniona grubość warstwy wewnętrznej bipolarnych komórek jądrowych INLSum w SM(+) była istotnie większa niż w grupie kontrolnej. Pozostałe parametry siatkówki mierzone w OCT nie różniły się między SM(+) i grupą kontrolną. Obie uśrednione średnice tętniczek skroniowych górnych siatkówki VDSum i LDSum oraz WCSASum były istotnie mniejsze w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tab. 54 Porównanie uśrednionych wartości badanych w rtx1 AO i OCT parametrów ze wszystkich areałów i oczu między badanymi z grupy kontrolnej i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych; OSt – odchylenie standardowe

Uśrednione wyniki pomiarów	SM(-) N=34 dla wyników rtx1 N=19 dla wyników OCT		SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
NSum	91,5 ± 17,6	97,8 (85,0 ÷ 103,9)	91,7 ± 12,9	94,0 (81,5÷99,3)	0,73
RegSum	91,6 ± 4,64	92,5 (90,9 ÷ 94,2)	92,9 ± 1,8	93,2 (91,6÷93,8)	0,52
RNFLTarczySum	94,3 ± 9,4	96,6 (87,4 ÷ 99,9)	91,6 ± 14,9	80,3 (63,3÷95,5)	0,059
RNFLSum	18,91 ±1,81	19,30 (17,30÷20,45)	19,23 ± 1,78	19,30 (17,75÷20,43)	0,76
RetinaSum	341 ± 17	339 (328 ÷ 351)	336 ± 16,6	329 (324÷348)	**0,021** **Δ: -2,95%**
GCLSum	44,59 ± 4,16	43,30 (41,20 ÷48,5)	39,58 ± 2,98	39,45 (33,68÷44,48)	**0,015** **Δ: -8,89%**
INLSum	35,38 ± 2,98	35,90 (33.70÷37,00)	37,09 ± 2,90	36,55 (35,48÷44,47)	0,66
RPESum	15,1684 ± 1,35	15,30 (14,30 ÷6,10)	15,39 ± 0,92	15,20 (14,60÷16,00)	0,97
OCTczsum	68,57 ± 2,62	68,50 (67,00÷69,70)	68,58 ± 1,93	69,10 (66,98÷69,73)	0,67
VDsum	120,3 ± 11,3	121,4 (111,2÷128,1)	120,1 ± 13,5	123,4 (110,3÷132,2)	0,88
LDsum	97,4 ± 9,8	99,4 (89,9 ÷104,1)	97,8 ± 11,3	99,5 (90,4÷108,7)	0,89

WTSum	11,41 ± 1,11	11,18 (10,77÷12,05)	11,19 ± 1,28	11,31 (9,96÷12,28)	0,55
WLRSum	0,236 ± 0,022	0,233 (0,221÷0,249)	0.251 ± 0,026	0,230 (0,218÷0,244)	0,43
WCSASum	3953 ± 687	3838 (3492 ÷ 4344)	3448 ± 645	4117 (3166÷4590)	0,077

W porównaniu uśrednionych wartości parametrów między grupą kontrolną i SM(+) bez zaburzeń wzrokowych istotne różnice stwierdzono dla parametrów GCLSum i w RetinaSum, gdzie w SM(+) bez zaburzeń wzroku wartości były niższe niż w grupie kontrolnej.

Tab. 55 Porównanie uśrednionych wartości badanych w rtx1 AO i OCT parametrów ze wszystkich areałów i oczu między badanymi SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych. OSt – odchylenie standardowe

Uśrednione wyniki pomiarów	SM(+) bez zaburzeń wzrokowych N=12		SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi N=31		P U-test Mann Whitney
	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	Średnia ± OSt	Mediana IQR (25perc. ÷75perc.)	
NSum	91,7 ± 12,9	94,0 (81,5÷99,3)	88,0 ± 24,3	96,9 (79,3 ÷ 103,7)	0,71
RegSum	92,9 ±1,83	93,2 (91,6÷93,8)	90,1 ± 10,2	93,7 (90,8÷95,1)	0,31
RNFLTarczySum	91,6 ± 14,9	89,9 (84,8÷98,8)	79,1 ± 20,3	80,3 (63,3÷95,5)	**0.011** **Δ: -10,67%**
RNFLSum	19,23 ± 1,78	19,30 (17,75÷20,43)	17,97 ±2,48	17,70 (16,40 ÷ 19,00)	**0,049** **Δ: -8,29 %**
RetinaSum	336 ± 17	329 (324÷349)	319 ± 18	321 (304÷334)	**0,002** **Δ: -2,43%**

GCLSum	39,58 ± 2,98	39,45 (33,68÷44,48)	33,34 ± 7,99	36,00 (24,10÷40,80)	**>0,001** **Δ: -8,75%**
INLSum	37,09 ± 2,90	36,55 (35,48÷44,48)	37,77 ± 3,28	37,00 (35,30÷39,2)	0.18
RPESum	15,39 ± 0,92	15,20 (14,60÷16,00)	15,24 ± 1,51	15,20 (14,20÷16,50)	0,80
OCTczsum	68,58 ± 1,93	69,10 (66,98÷69,73)	68,66 ± 2,10	69,35 (66,68÷70,08)	0.80
VDsum	120,1 ± 13,5	123,4 (110,3÷132,2)	110,3 ± 11,82	111,5 (102,0÷119,6)	**0,021** **Δ: -9,67%**
LDsum	97,7 ± 11,3	99,5 (90,4÷108,7)	88,4 ± 10,5	89,1 (81,4 ÷ 96,9)	**0,013** **Δ: -10,45%**
WTSum	11,19 ± 1,28	11,31 (9,96÷12,28)	10,95 ± 1,09	11,12 (10,19÷11,51)	0.31
WLRSum	0.251 ± 0.026	0,230 (0,218÷0,224)	0.251 ± 0,026	0,250 (0,225÷0,276)	0,18
WCSASum	3883 ± 647	4117 (3166÷4590)	3448 ± 644	3456 (3000÷3919)	**0,047** **Δ: -16,05%**

Porównanie uśrednionych parametrów między obiema grupami pacjentów z SM(+) z zaburzeniami i bez zaburzeń wzrokowych wykazało bardzo podobne różnice procentowe w uśrednionych wartościach grubości warstw komórek zwojowych zarówno na poziomie neurocytów (GCLSum), jak i aksonów wokół tarczy nerwu wzrokowego (RNFLTarczySum) i okołodołkowo RNFLSum, przy czym pacjenci z SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi mieli te warstwy istotnie cieńsze. Również średnia grubość siatkówki w dołku była u tych pacjentów istotnie cieńsza.

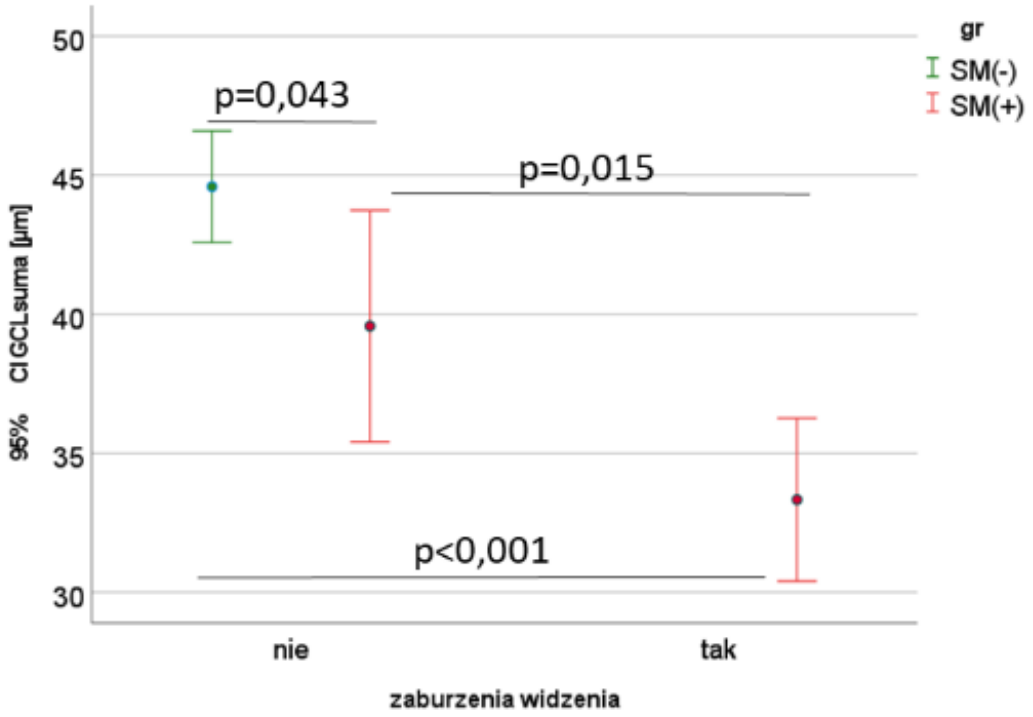
W porównaniu parametrów mierzonych w tętniczkach siatkówki jednoznacznie ujawniły się różnice obu średnic tętniczek, zarówno wewnętrznej LDSum, jak i zewnętrznej VDSum istotnie niższe w grupie SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Ani grubości ścian, ani WLR nie różniły istotnie porównywanych grup pacjentów, jednak powierzchnia przekroju ścian tętniczek WCSA była o 16% mniejsza u pacjentów z SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi.

5.9. Graficzne przedstawienie parametrów różniących istostnie badane grupy

5.9.1. Porównanie uśrednionych wartości parametrów różniących istotnie badane grupy

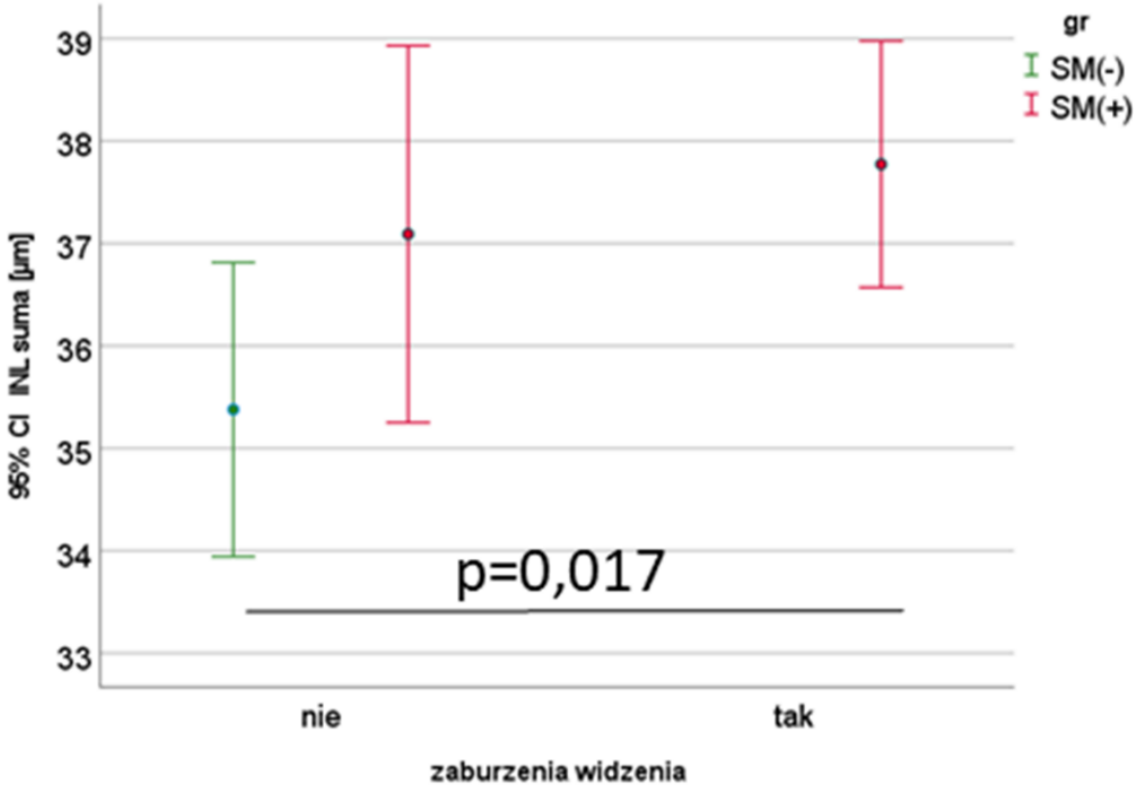
Istotne różnice między grupami badanych osób zestawiono graficznie ilustrując 95% przedziału ufności (granice linii wertykalnych pod i nad słupkiem) i wartości mediany (punkt środkowy) uśrednionych parametrów w grupach: kontrolnej, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i w SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Parametry, w których nie stwierdzono istotnych różnic między grupami nie zilustrowano graficznie, z wyjątkiem parametrów związanych z oceną pierwszego neuronu – w przypadku badania rtx1 uśredniona liczba czopków NSum, w przypadku badania OCT uśredniona, wyliczona grubość warstwy OCTczSum.

Na wykresie prezentującym różnice warstwy jądrowej komórek zwojowych – III neuronu drogi wzrokowej ujawniła się istotna różnica między grupą kontrolną i SM(+) bez zaburzeń wzrokowych. W grupie SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi wartości grubości GCL były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej i SM(+) bez zaburzeń wzrokowych. Żaden inny parametr nie oddaje tak jednoznacznie ubytków komórek zwojowych siatkówki oka w SM, jak uśrednione GCL.



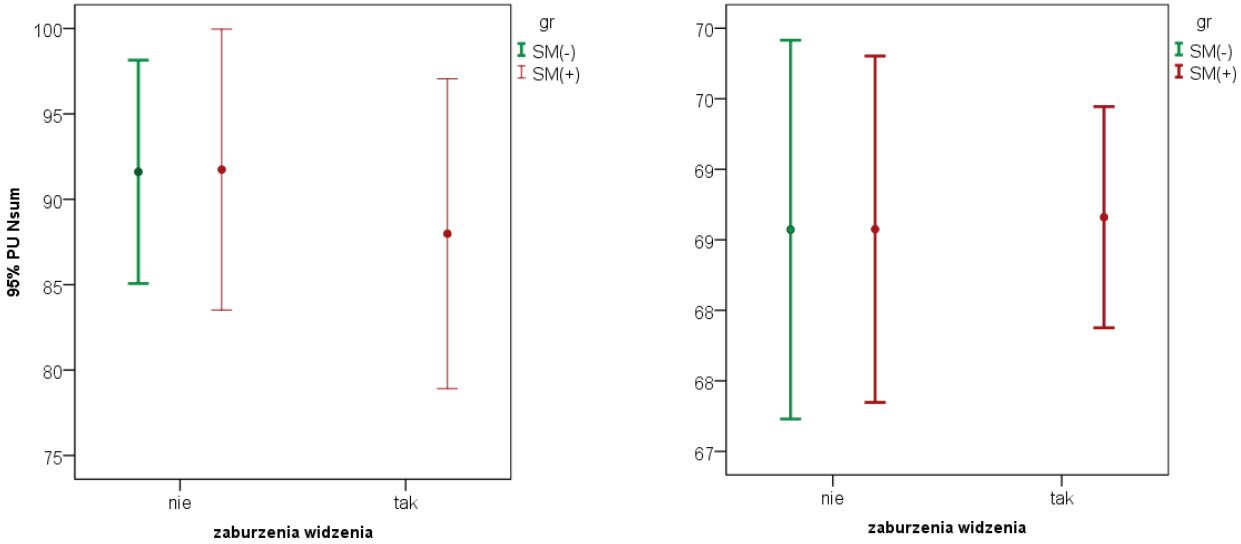
Ryc. 21 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy GCL między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Inaczej niż warstwa jądrowa komórek zwojowych, warstwa wewnętrzna komórek jądrowych INL i – II neuronu drogi wzrokowej wskazała w porównaniu do grupy kontrolnej na istotnie większe uśrednione wartości w grupie SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi i nieistotnie większe wartości w SM(+) bez zaburzeń wzrokowych.



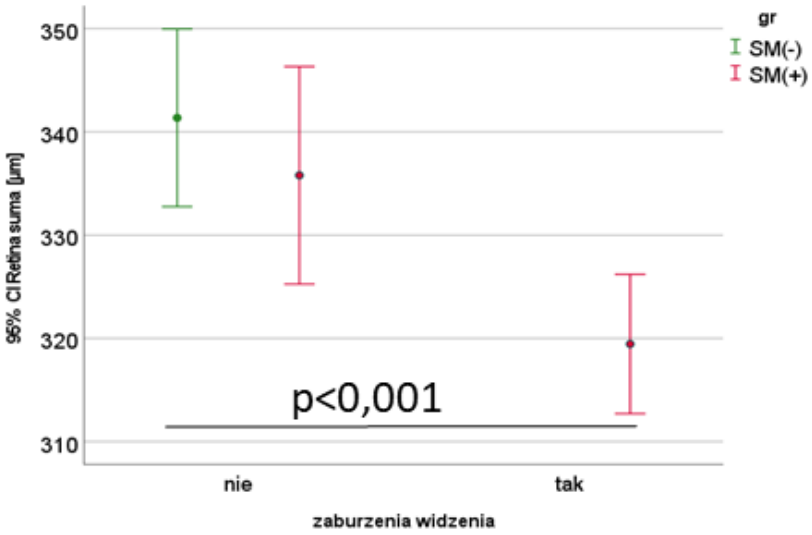
Ryc. 22 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy INL między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Natomiast nie wykryto istotnych różnic w wyniku badania zarówno uśrednionej liczby czopków w rtx1 oraz w uśrednionej obliczonej grubości warstwy OCTcz badanej w OCT, które w tym badaniu reprezentują I neuron drogi wzrokowej, między grupą kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi.



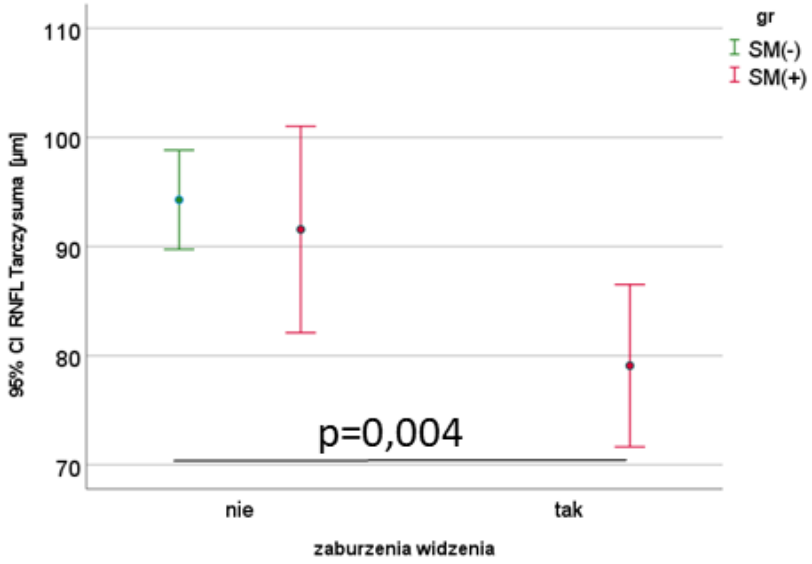
Ryc. 23 Porównanie uśrednionych wartości liczby czopków NSum badanej w rtx1 (po lewej) oraz uśrednionej obliczanej grubości warstwy OCTczSum (po prawej) między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Nie wykryto istotnych różnic badanych parametrów między porównywanymi grupami. Źródło własne

Uśredniona grubość siatkówki w dołku była istotnie mniejsza w SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi niż w grupie kontrolnej, natomiast w SM(+) bez zaburzeń wzrokowych grubość tej warstwy prezentowała porównywalne wartości jak w grupie kontrolnej.



Ryc. 24 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy Retina między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Podobnie, jak grubość warstwy jądrowej komórek zwojowych grubość warstwy aksonów komórek zwojowych w tarczy nerwu wzrokowego była istotnie cieńsza w SM(+) z zaburzeniami widzenia w odniesieniu do grupy kontrolnej. W tej warstwie nie stwierdzono jednak istotnych różnic między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a pozostałymi grupami.

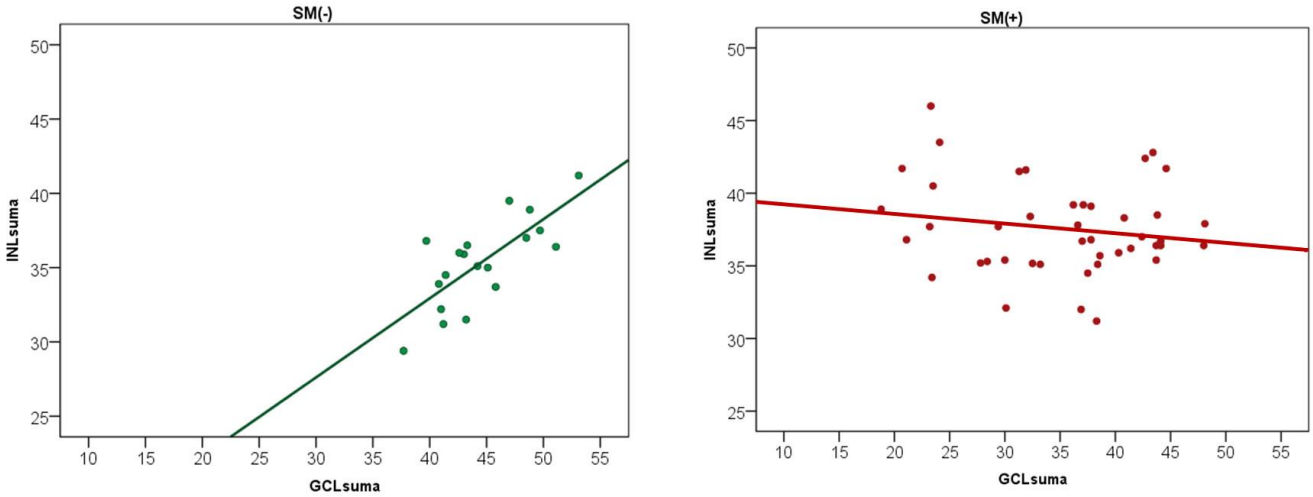


Ryc. 25 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy RNFL tarczy między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

5.9.2 Korelacje uśrednionych wartości badanych parametrów

5.9.2.1 Korelacja między uśrednionymi wartościami grubości warstw wewnętrznych komórek jądrowych INL i zwojowych GCL mierzonych w OCT w grupie kontrolnej i SM (+)

Istotna i wysoka (r=0,74 i p<0,001) fizjologiczna korelacja między uśrednionymi grubościami warstw określających drugi (INLsuma) i trzeci (GCLsuma) neuron drogi wzrokowej u osób z grupy kontrolnej w żaden sposób nie została odzwierciedlona u osób z SM(+), gdzie takiej korelacji nie stwierdzono.



Ryc. 26 Korelacja uśrednionych grubości warstw INLsum i GCLsum w grupie kontrolnej po lewej po lewej: **r=+0,74, p<0,001** i SM (+) po prawej: **r=-0,174, p=0,27**; Źródło własne

5.9.2.2 Korelacje Spearman’a wieku i czasu trwania stwardnienia rozsianego od postawienia diagnozy z mierzonymi w pracy parametrami

Tab. 62 Korelacje Spearman’a wieku i czasu trwania stwardnienia rozsianego od postawienia diagnozy z mierzonymi w pracy uśrednionymi parametrami

Uśrednione wyniki pomiarów	Wiek dla całej badanej grupy			Czas trwania SM od postawienia diagnozy w SM(+)		
	r	p	n	r	p	n
NSum	-0,324	**0,005**	77	-0,018	0,88	43
RegSum	-0,203	0,083	77	0,095	0,42	43
RNFLTarczySum	-0,20	0,12	62	-0,363	**0,004**	43
RNFLSum	-0,078	0,55	62	-0,26	**0,042**	43
RetinaSum	-0,158	0,22	62	-0,337	**0,029**	43
GCLSum	-0,173	0,18	62	-0,337	**0,029**	43
INLSum	0,135	0,30	62	0,284	**0,012**	43
RPESum	-0,135	0,31	62	0,014	0,92	43
OCTczSum	-0,353	**0,005**	62	0,089	0,50	43
VDSum	-0,21	0,067	77	-0,326	**0,035**	43
LDSum	-0,232	**0,047**	77	-0,267	0,087	43
WTSum	-0,041	0,73	77	-0,343	**0,026**	43
WLRSum	0,247	**0,034**	77	0,107	0,36	43
WCSASum	-0,147	0,212	77	-0,343	**0,026**	43

Tab. 63 Korelacje Spearman'a wieku z mierzonymi w pracy uśrednionymi parametrami w grupach SM(+) i grupie kontrolnej

Uśrednione wyniki pomiarów	Wiek SM(-)			Wiek SM(+)		
	r	p	n	r	p	n
NSum	-0,28	**0,12**	34	-0,37	**0,015**	43
RegSum	-0,09	0,62	34	-0,328	**0,034**	43
RNFLTarczySum	-0,36	0,14	19	-0,15	0,34	43
RNFLSum	0,011	0,96	19	-0,059	0,71	43
RetinaSum	0,011	0,96	19	0,09	0,56	43
GCLSum	-0,34	0,17	19	-0,11	0,49	43
INLSum	-0,23	0,37	19	0,19	0,22	43
RPESum	-0,23	0,35	19	-0,07	0,65	43
OCTczSum	-0,55	**0,018**	19	-0,29	0,061	43
VDSum	-0,21	0,25	34	-0,12	0,45	43
LDSum	-0,31	**0,09**	34	-0,10	0,54	43
WTSum	0,22	0,24	34	-0,09	0,59	43
WLRSum	0,53	**0,002**	34	0,085	0,59	43
WCSASum	-0,05	0,80	34	-0,084	0,60	43

W całej grupie badanej, a także w SM(+) i grupie kontrolnej z wiekiem korelowała istotnie uśredniona liczba czopków NSum mierzona przy pomocy rtx1. Uśredniona regularność struktury czopków mierzona przy pomocy rtx1 korelowała z wiekiem jedynie w grupie SM(+). Podobnie z wiekiem korelowała istotnie w całej badanej grupie i grupie kontrolnej, a tendencyjnie w SM(+) obliczana warstwa OCTczSum. Parametry naczyniowe: LDSum i WLRSum korelowały istotnie z wiekiem u wszystkich badanych osób oraz w grupie kontrolnej, przy czym LDSum dodatnio a WLRSum ujemnie. W SM(+) korelacji parametrów naczyniowych z wiekiem nie stwierdzono.

W grupie SM(+) nie z wiekiem a z czasem trwania SM korelowały parametry mierzone w OCT: RNFTarczySum, RetinaSum, GCLSum, które wykazały ujemną korelację z czasem trwania SM oraz INLSum, który korelował dodatnio z czasem trwania SM. W SM(+)

stwierdzono też istotne ujemne korelacje czasu trwania SM od diagnozy z parametrami morfologicznymi tętniczek: VDSum, WTSum i WCSASum.

W grupie SM(+) zbadano dodatkowo korelację czasu trwania choroby od postawienia diagnozy, kontrolowaną przez wiek, płeć, MAP i IOP. W tym modelu czas trwania choroby od postawienia diagnozy istotnie korelował ujemnie z uśrednioną grubością warstwy jądrowej komórek zwojowych GCLSum: **r= -0,316; p= 0,027; n=43** oraz tendencyjnie z uśrednioną grubością siatkówki w dołku RetinaSum: r=-0,316; p=0,053; n=43. W tym modelu żadne uśrednione wartości parametrów tętniczek nie korelowały z czasem trwania SM.

W modelu badania korelacji kontrolowanych przez wiek, płeć, IOP, MAP i lata trwania SM w grupie SM(+) zbadano również korelacje uśrednionych parametrów z BMI. Poniżej przestawiono wartości istotnych korelacji BMI z GCLSum, RNFLTarczySum i WLR oraz tendencję w korelacji BMI z RetinaSum w grupie SM(+):

GCLSum: r= 0,414; p= 0,012; n=42

RNFLTarczySum: r=0,449; p=0,006; n=42

RetinaSum: r= 0,325; p= 0,053; n=42

oraz negatywną korelację z **WLR: r= -0,331; p= 0,048; n=42**

W grupie SM(-) nie znaleziono w powyższym modelu korelacji BMI z mierzonymi w OCT i rtx1 parametrami siatkówki oka.

6. DYSKUSJA

W przebiegu stwardnienia rozsianego u pacjentów dochodzi do wielu neurologicznych zaburzeń procesów widzenia. Objawy ze strony narządu wzroku są związane z upośledzeniem pracy mięśni gałkoruchowych w przebiegu neuropatii, ale także spowodowane patologicznymi zmianami drogi wzrokowej. Poddanie analizie parametrów morfologicznych siatkówki z użyciem dobrze poznanej nieinwazyjnej metody OCT, stosowanej do badania siatkówki oka w zestawieniu z nową nieinwazyjną metodą badania za pomocą kamery rtx1AO warstwy czopków i morfologii tętniczek siatkówki, pozwala na oszacowanie nieodwracalnych uszkodzeń pierwszych trzech neuronów czuciowych siatkówki oraz ustalenie ich korelacji z innymi parametrami klinicznymi.

Pewną trudnością było wybranie modelu badania czopków. Wybrałem metodę wyboru na różnych głębokościach mierzonych automatycznie od dna dołka czterech pól wokół dołka: skroniowo, nosowo, górnie i dolnie. Do analiz wybierałem obrazy z różnych głębokości i pola z najlepszą subiektywnie ocenioną ostrością badanych czopków. Wykazałem, że przyjęty przeze mnie model badania parametrów opisujących warstwę czopków jest wysoce powtarzalny.

Szczególnie ważne w badaniach neuropatii jest uwzględnienie wpływu układu krążenia. Choroby układu krążenia znacznie przyczyniają się do neuropatii w siatkówce oka. Częstość występowania czynników ryzyka angiopatii nadciśnieniowej, czy angiopatii cukrzycowej jest bardzo wysoka. Dlatego w porównaniach badanych grup uwzględniłem porównanie badanych parametrów układu krążenia pacjentów z SM i grupy kontrolnej z wykluczonym SM, zarówno na poziomie dużych, jak i małych naczyń oraz ich parametrów funkcjonalnych. Badani pacjenci z SM nie różnili się od grupy kontrolnej parametrami badanymi w układzie krążenia. Obie badane grupy nie różniły się także wartościami ciśnienia wewnątrzgałkowego i długości gałek, co również mogłoby mieć znaczenie, jako czynniki ryzyka neurodegeneracji siatkówki.

W porównaniu klinicznych parametrów krążeniowych jedynie grupa SM(+) bez zaburzeń wzroku miała istotnie niższe od grupy kontrolnej wartości mediany częstości pracy serca (71 1/min vs. 78 1/min ; odpowiednio) mierzone w pozycji siedzącej. Wartości niższej akcji serca mogły być spowodowane lekami przyjmowanymi przez pacjentów. Mierzone w pozycji leżącej wartości te nie różniły istotnie obu grup. Poza tym osoby SM(+) i osoby z grupy kontrolnej nie różniły się wartościami badanych parametrów klinicznych.

Porównując parametry charakteryzujące układ krążenia nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami SM(+) i SM(-) w: SBP, DBP, MAP, PP oraz HR na tętnicy ramiennej. Również nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach ciśnienia centralnego: SBP_c, DBP_c, MAP_c, PP_c, HR_c. .Porównywane grupy nie różniły się także parametrami, które wskazywałyby na różnice elastyczności naczyń: ALx, APc i PWV. Między SM(+) a grupą kontrolną nie stwierdzono istotnych różnic morfologicznych w tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej, mierzonych w rozkurczu 2 cm od *Bulbus caroticus* tętnicy szyjnej wewnętrznej przed rozgałęzieniem.

Zakwalifikowane osoby z grupy kontrolnej z wykluczonym SM były odpowiednią grupą do porównań, ponieważ osoby te nie różniły się od pacjentów z SM w porównanych parametrach klinicznych, w tym krążeniowych, procentowej liczbie kobiet oraz w badanych elementach wywiadu środowiskowego z wypełnionej ankiety. Średni wiek chorych i grupy kontrolnej nie różnił się istotnie w obu grupach i pokrywał się z czasem życia, w którym najczęściej rozpoznawane jest SM. Należy jednak wspomnieć, że wszyscy pacjenci zostali przebadani metodą rtx1, natomiast 62 osoby, w tym 43 pacjentów z SM również metodą OCT, co umożliwiło dogłębną analizę porównawczą drogi wzrokowej w siatkówce oka w grupach SM(+) i grupie kontrolnej. Należy dodać, że u wszystkich 19 osób z grupy kontrolnej, u których wykonano badanie OCT, wykluczono SM jednoznacznie po wykonaniu badania MRI. Brak możliwości wykonania MRI głowy u 8 z pozostałych 15 osób z grupy kontrolnej, u których wykonano wszystkie pozostałe badania poza OCT, wynikał z powodu restrykcji związanych z pandemią Sars-CoV2. U tych 8 osób wykluczono SM na podstawie wywiadu i badania neurologicznego. W trakcie badań wystąpiła pandemia Sars-CoV2, co miało negatywny wpływ na frekwencję osób zgłaszających się na badania. Poza tym istniała w tym czasie konieczność wykonania odpłatnie testu PCR, żeby móc wejść na teren szpitala, co uniemożliwiło 15 osobom badanie OCT. Nie chcąc narażać pacjentów i wolontariuszy na możliwość zarażenia się tym wirusem m.in. w środkach komunikacji miejskiej w cyklu badań wystąpiły przerwy.

Badana grupa z SM ze względu na czas trwania choroby reprezentowała SM na wielu etapach tej choroby.

Badani przyjmowali różne leki w przebiegu chorób populacyjnych, między innymi leczyli łagodne nadciśnienie tętnicze, czy nieznacznie podwyższony poziom glikemii, co nie miało wpływu na wyniki badań, a ich działania niepożądane nie obejmowały narządu wzroku.

W grupie osób ze stwardnieniem rozsianym 74,4% osób brało udział w programach lekowych, pozostałe osoby były leczone doraźnie w momencie wystąpienia rzutu. Wśród osób leczonych programowo 2,3% przyjmowało Alemtuzumab, 2,3% Avonex, 2,3 % Copaxone, 2,3% Betaferol, 2,3% Fingolimod, 13,9% Gelenya, 2,3% Ocrelizumab, 4,6% Ozanimod, 4.6% Solumedrol, 13,9% Tecfidera, 2,3% Teryflunomid, 7,0% Tysabri. 16,6 % pacjentów przyjmowało leki w badaniach o utajnionych nazwach substancji. Z powodu tak dużego zróżnicowania terapii indywidualnych pacjentów uznano, że ewentualny wpływ zdefiniowanych terapeutyków na wyniki badań nie był możliwy do wykazania statystycznego, jednak przedstawia realną sytuację pacjentów z SM. To zróżnicowanie terapeutycznie uniemożliwiło jakiekolwiek porównania wpływu terapii na wyniki badań. Dlatego w analizach pominięto ten aspekt uznając, że jest to jedyny możliwy sposób na porównanie wyników badań pacjentów z SM z grupą kontrolną. Jednak problem wpływu terapii na badane parametry pozostaje otwarty.

Dyskusja na temat wyników uzyskanych z wywiadu środowiskowego i chorobowego, którym była wypełniana przez każdego pacjenta ankieta:

Wyniki uzyskane z wywiadu środowiskowego służyły jedynie do porównania grup SM(+) i grupy kontrolnej, a nie do badania wpływu tych czynników na rozwój SM.

Palenie papierosów

W mojej grupie badanych nie stwierdziłem istotnych różnic w aktywnym paleniu papierosów między SM(+) i grupą kontrolną. Niemniej jednak nikotynizm jest znanym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, który ma poważny wpływ na układ odpornościowy, układ nerwowy i organizm jako całość. Uznaje się, że palenie wpływa negatywnie na pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przez cały naturalny przebieg choroby, a także prawdopodobnie zmniejsza skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (62. Hedstrom AK. i in., 2016).

Ścieżki zaangażowane w palenie papierosów powinny być dalej analizowane, aby zrozumieć mechanizmy, dzięki którym palenie pogarsza rokowanie w SM. Prozapalne i neurotoksyczne skutki palenia papierosów mogą być wspólne dla innych ekspozycji środowiskowych, takich jak zanieczyszczenia środowiska czy ekspozycja na rozpuszczalniki

organiczne. Również z perspektywy globalnej należy dążyć do zmniejszenia rozpowszechnienia palenia papierosów (128. Rebolleda G. i in., 2015).

Kanabinoidy

W grupie badanej stosowanie kanabinoidów deklarowało 4 osoby z SM (9,5%) i 1 osoba bez SM (2,9%), co wskazuje na czterokrotnie większą konsumpcję kanabioidów u osób chorych. W związku z niedużą grupą osób badanych w teście Chi kwadrat wynik ten był nieistotny, a analiza częstości stosowania kanabinoidów byłaby obarczona zbyt dużym błędem wnioskowania. Wyniki przedstawiono w celu zwrócenia uwagi na stosowanie przez pacjentów z SM kanabinoidów, co w przypadku dużych badań populacyjnych mogłoby nabrać istotności.

Istnieje coraz więcej przesłanek sugerujących, że konopie indyjskie i poszczególne kanabinoidy mogą być skuteczne w tłumieniu niektórych objawów stwardnienia rozsianego, czy uszkodzenia rdzenia kręgowego, w tym spastyczności i bólu. Dowody kliniczne pochodzą z badań, aczkolwiek z udziałem niewielkiej liczby chorych. Badania te wykazały, że zawarte w konopiach indyjskich delta (9)-tetrahydrokannabinol i nabilon mogą powodować obiektywną i/lub subiektywną ulgę w spastyczności, bólu, drżeniu i nokturii u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub urazem rdzenia kręgowego. Dowody kliniczne były poparte wynikami eksperymentów na modelach zwierzęcych stwardnienia rozsianego (124. Pertwee RG., 2002). Niektóre z tych eksperymentów przeprowadzonych na myszach z przewlekłym nawracającym eksperymentalnym alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (CREAE) dostarczyły mocnych dowodów na to, że wywołane kannabinoidami zmniejszenie drżenia i spastyczności jest pośredniczone przez receptory kannabinoidowe, zarówno CB(1), jak i CB(2). Stężenia endokannabinoidów, podwyższone w mózgach i rdzeniach kręgowych myszy CREAE ze spastycznością i zgodnie z tą obserwacją, spastyczność wykazywana przez myszy CREAE można złagodzić przez inhibitory transportu błony endokannabinoidowej lub hydrolizę enzymatyczną (124. Pertwee RG., 2002).

Alkohol

W moich obu grupach badanych SM(+) i grupie kontrolnej spożycie alkoholu było porównywalne. Stwierdzono, że w grupie chorych nikt z badanych nie spożywał alkoholu codziennie, a w grupie kontrolnej było to niemalże 30% badanych. Absolutna liczba abstynentów w obu grupach była porównywalna. Natomiast okazyjne spożycie alkoholu deklarowało istotnie więcej chorych, co pozostaje w zgodzie z opracowaniem Wanga i

współpracowników. Obecnie istnieje niewiele publikacji na temat konsumpcji alkoholu w powiązaniu ze stwardnieniem rozsianym. Na podstawie aktualnej epidemiologii zostały opublikowane badania, których wyniki nie potwierdzają jednoznacznie większej tendencji do spożywania i rozwoju nadużywania alkoholu w SM. Z drugiej strony obniżenie nastroju i częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych mogą sugerować zwiększoną tendencję do spożywania alkoholu w tej grupie. W przypadku umiarkowanego spożycia alkoholu wykazano niewielkie działanie ochronne przed rozwojem stwardnienia rozsianego, natomiast w przypadku nadużywania konsumpcji alkoholu dochodziło do nasilenia zmian neurodegeneracyjnych i objawów z nimi związanymi. Powszechnym problemem, mimo dużego przekroju i reprezentatywności badań, jest obarczenie dużym błędem takich badań, ze względu na pozostawienie w kwestionariuszu przez część ankietowanych tego pytania bez odpowiedzi (153. Wang i in. 2014; 160. Zhu i in. 2015).

Aktywność fizyczna

Deklarowana aktywność fizyczna w obu grupach badanych w tej pracy nie różniła się istotnie pomimo niemal dwukrotnie wyższej aktywności fizycznej w grupie z SM. Było to spowodowane podawaniem w grupie SM uprawiania sportu półzawodowo przez pojedyncze osoby, co potwierdziło wysokie odchylenie standardowe tego parametru.

Porównanie aktywności fizycznej w grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym z grupą osób zdrowych w publikacjach naukowych wykazuje na mniejszą aktywność fizyczną u osób obciążonych chorobą. Prawdopodobnie jest to spowodowane postępującą niepełnosprawnością ruchową, która powoduje niechęć pacjenta do stosowania zaleceń rehabilitacyjnych lub uprawiania sportu amatorsko (111. Motl i in. 2005).

Nadciśnienie tętnicze i praca serca

W grupie badanych w tej pracy 3 osoby z grupy kontrolnej chorowały na nadciśnienie tętnicze, a w grupie z SM 5 osób. Nie stanowiło to istotnych statystycznie dysproporcji, natomiast istotna okazała się różnica w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W grupie osób bez SM nikt nie leczył choroby nadciśnieniowej, natomiast 3 osoby z nadciśnieniem tętniczym i SM były objęte terapią. Dla celów tych analiz na podstawie wywiadu i przeprowadzenia dodatkowych badań wykluczono u tych osób powikłania oczne nadciśnienia tętniczego. Wszystkim osobom, u których stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze zalecono

konsultacje z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej w celu dalszej diagnostyki.

Jedynie w porównaniu parametrów klinicznych SM(+) bez zaburzeń wzroku mieli istotnie niższe od SM (-) wartości mediany częstości pracy serca mierzonej w pozycji siedzącej. Wartości niższej akcji serca mogły mieć różne przyczyny - przyjmowane przez pacjentów leki lub niższa spoczynkowa akcja serca w związku z uprawianym sportem. Mierzone w pozycji leżącej wartości te nie różniły istotnie obu grup. Poza tym w porównaniu częstości pracy serca w SM(+) i grupie kontrolnej oraz SM(+) z zaburzeniami i bez zaburzeń widzenia takich różnic nie stwierdzono. Liczba pacjentów z SM(+) bez zaburzeń widzenia była niewielka i nie można wykluczyć, że miało to wpływ na przypadkowość uzyskanego wyniku.

W badaniu elektronicznym historii chorób 37 milionów pacjentów w USA zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych ze stwardnieniem rozsianym niezależnie od wieku, płci czy rasy. Podkreślono, że u osób chorych dodatkowo obciążonych nadciśnieniem tętniczym występuje wyższe ryzyko szybszego wystąpienia niepełnosprawności ruchowej, zaburzeń ze strony narządu wzroku i zaburzeń depresyjnych. Zwraca to uwagę na konieczność kompleksowych badań, leczenia i kontroli tego leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (20. Briggs i in. 2021).

Cukrzyca

W grupie osób badanych w tej pracy cukrzyce typu I i II nie występowały u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, natomiast w grupie osób bez SM 3 osoby przyjmowały leki z powodu stanu przedcukrzycowego. Dla celów dalszych analiz na podstawie przeprowadzenia dodatkowych badań i wywiadu wykluczono u nich powikłania cukrzycowe wszelkiego typu, zwłaszcza retinopatię cukrzycową. W mojej grupie pacjentów z SM można wykluczyć zwiększone ryzyko występowania cukrzycy typu II w SM, co było sugerowane we wcześniejszych badaniach (70. Hussein W I., Reddy, SS., 2006).

Występowanie cukrzycy typu I w stwardnieniu rozsianym według publikacji naukowych może stanowić jedynie przypadkowe wystąpienie tych dwóch chorób autoimmunologicznych (70. Hussein W I., Reddy, SS., 2006).

Choroby mięśni spowodowane demielinizacją lub przyjmowaniem przez pacjentów ACTH i glikokortykosteroidów mogą powodować występowanie cukrzycy typu II w SM z występującymi w obu tych chorobach zaburzeniami metabolicznymi: nieprawidłowy metabolizm tłuszczów, wapnia i witaminy D. Przedstawiono również dowody na zaburzenia

struktury mieliny z powodu zmian poziomu glukozy, ale powiązanie tego ze stwardnieniem rozsianym jest jedynie hipotetyczne (70. Hussein W I., Reddy, SS., 2006).

Dyslipidemia

W mojej badanej grupie zaburzenia gospodarki lipidowej zgłosiły 3 osoby z grupy bez stwardnienia rozsianego i 5 osób z rozpoznanym SM. Nie stanowiło to istotnej statystycznie różnicy, więc prawdopodobnie wpływ dyslipidemii na wystąpienie SM w mojej grupie badanej był nieznaczący.

Zhornitsky i wsp. opisują w SM podwyższone stężenia krążącego LDL, utlenionego LDL, cholesterolu całkowitego i apolipoproteiny B, co związane jest z niekorzystnymi wynikami klinicznymi i MRI w tej grupie pacjentów. Sugeruje się nawet, że zmiany w lipidogramie mogą być w przyszłości rozważane jako biomarker w SM. Dodatkowo autorzy badania opisali, że występowanie chorób mających negatywny wpływ na naczynia krwionośne, w tym dyslipidemii, zwiększa ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego u osób z predyspozycjami (159. Zhornitsky i in., 2016).

Choroby wieku dziecięcego

Analizując częstość występowania chorób wieku dziecięcego w mojej grupie badanej nie stwierdziłem istotnej statystycznie różnicy w występowaniu wymienionych chorób, co potwierdziło badania Bager'a P. i współpracowników z 2004 roku na temat wpływu chorób wieku dziecięcego na wystąpienie SM w wieku dorosłym. W przypadku badań na grupach populacyjnych różnice mogłyby być zauważalne ze względu na infekcyjne czynniki ryzyka wystąpienia SM.

W związku z infekcyjnymi czynnikami ryzyka SM postawiono hipotezę, że choroby wieku dziecięcego mogą prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej w życiu dorosłym i zwiększyć ryzyko wystąpienia SM. Bager w przeprowadzonych w Danii badaniach dzieci analizował wpływ wystąpienia chorób zakaźnych typowych dla wieku dziecęcego na późniejsze wystąpienie stwardnienia rozsianego. Opisane przez Duńczyków wyniki sugerują, że odra, różyczka, świnka, ospa wietrzna, krztusiec i szkarlatyna nawet jeśli zostały nabyte w późnym dzieciństwie, nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia stwardnienia rozsianego w późniejszym życiu (8. Bager P., 2004).

Alergie

W moich badaniach alergie w obu grupach występowały z podobną częstością i nie było między nimi istotnych statystycznie różnic - Na podstawie wyników przeglądu systematycznego wykonanej w 2010 roku metaanalizy, nie ma dowodów potwierdzających związek między alergiami a SM (110. Monteiro i in. 2010).

Choroby zakaźne

W mojej pracy przebycie pewnie zdiagnozowanej choroby zakaźnej SARS Cov2 po wybuchu pandemii wykazało brak statystycznie istotnych różnic w procentowej częstości zachorowań z powodu tego zakażenia między SM(+) i grupą kontrolną. Jednakże czas od przebycia tej choroby był zbyt krótki, żeby można było wyciągać wnioski na temat wpływu zakażenia tym wirusem na wystąpienie SM. Poza pewnie zdiagnozowanym zakażeniem SARSCov2 jedynie zakażenie krętkami *Borrelia sp*. było udokumentowane diagnostycznie i w obu grupach tylko po jednej osobie miało zdiagnozowaną wcześniej boreliozę, co uniemożliwiło jakiekolwiek analizy porównawcze.

Opublikowane w 2000 roku badania Chmielewskiej-Badora i wsp. przedstawiały przebadanych testem ELISA na obecność przeciwciał anty-Borrelia burgdorferi sensu lato 769 dorosłych pacjentów neurologicznych hospitalizowanych w poradniach i szpitalach na Lubelszczyźnie w latach 1997-2000. Stwierdzono w nich istotną statystycznie (p=0,042) zależność między klinicznie potwierdzonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, a dodatnim odczynem serologicznym z antygenem Borrelia. Dziesięciu spośród 26 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (38,5%) wykazało dodatnią reakcję serologiczną na Borrelia, podczas gdy wśród ogółu badanych pacjentów neurologicznych częstość wyników dodatnich była dwukrotnie mniejsza (19,4%). Wynik sugeruje, że stwardnienie rozsiane może być często związane z zakażeniem Borrelia sp. (33. Chmielewska-Badora i wsp. 2000).

Badania Diebold i wsp. badali wpływ zakażeń HEV (Hepatitis E Virus) na SM i nie sugerowali zwiększonej częstości występowania ostrych zakażeń lub chroniczności w SM. Wg. autorów badania epidemiologiczne u pacjentów leczonych immunomodulująco są potrzebne do dalszego zbadania przebiegu choroby HEV i objawów pozawątrobowych (41. Diebold i in. 2019).

Bóle głowy

W mojej grupie badanych występowanie bólu głowy nie różniły istotnie obu porównywanych grup.

Badania Gebhardta i wsp. pokazały, że bóle głowy mogą być wczesnym objawem choroby, często rozpoznawanym jako migrena, występującym u młodych osób, dlatego ważnym jest wykonanie diagnostyki MRI głowy w celu wczesnego wykluczenia SM, gdy zmiany zapalne zachodzą najszybciej (53. Gebhardt i in. 2019).

Bóle głowy nie są jednak specyficznym objawem charakteryzującym SM i mogą mieć bardzo różne źródła, a także są objawem subiektywnym o indywidualnej sensoryce i indywidualnym progu bólu, przez co nie można jednoznacznie porównywać ich między osobami bez SM a chorymi z powodu SM (53. Gebhardt i in. 2019).

Urazy głowy

Urazy głowy były zgłaszane w mojej grupie z SM dwukrotnie (7 osób) częściej niż w bez SM (3 osoby), jednakże w teście Chi kwadrat wartość p nie wykazała istotności tych różnic. Można tu jednak zauważyć podobną sytuację, jak w przypadku stosowania kanabioidów. W grupie osób, które przebyły uraz głowy p jest dużo niższe niż w grupie, które go uniknęły. Można zatem podejrzewać, że w przypadku większej liczby badanych uraz głowy z obrażeniami mózgu mógłby mieć istotny wpływ na rozwój SM w późniejszym życiu. Dodatkową możliwą przyczyną większej częstości występowania urazów głowy u osób ze stwardnieniem rozsianym jest postępująca niepełnosprawność ruchowa, w wyniku której chorzy częściej ulegają upadkom wiążącym się z urazem głowy.

Dane z poprzednich lat pokazują sprzeczne wyniki dotyczące związku między stwardnieniem rozsianym, a wcześniejszym urazem głowy i mózgu. Badanie Kang i Lin z 2012 roku miało na celu określenie ryzyka wystąpienia SM po urazowym uszkodzeniu mózgu, przy użyciu badania kohortowego na dużą skalę. W tym badaniu wykorzystano dane retrospektywne z Narodowej Bazy danych, dotyczących ubezpieczeń zdrowotnych. Łącznie zidentyfikowano i uwzględniono 72 765 pacjentów z urazem głowy w kohorcie badawczej, a jako grupa kontrolna 218 295 losowo wybranych osób zostało dopasowanych do kohorty badawczej pod względem płci i wieku. Każdy pacjent był obserwowany indywidualnie przez okres 6 lat, żeby zidentyfikować tych, którzy otrzymali późniejszą diagnozę SM. Pacjenci z urazami głowy mieli większą częstość występowania SM w okresie 6 lat od urazu niż grupa porównawcza (0,055%

w porównaniu z 0,037% odpowiednio). Po wykluczeniu osób, które zmarły z przyczyn niezwiązanych ze stwardnieniem rozsianym, wynika, że pacjenci po urazie głowy są bardziej narażeni na wystąpienie SM w ciągu 6-letniego okresu obserwacji (Kiang, Lin 2012).

Udar mózgu

W moich badaniach w obu grupach SM i kontrolnej nikt nie przeszedł udaru krwotocznego lub niedokrwiennego.

Hong i wsp. przeprowadzili systematyczny przegląd mający na celu oszacowanie częstości występowania udaru mózgu dowolnego typu spośród osób ze stwardnieniem rozsianym. Badacze analizowali wiek i płeć, w szerszym stopniu niż we wcześniejszych badaniach. Ponieważ istnieje wiele niewiadomych korelacji pomiędzy stwardnieniem rozsianym i udarem, wyniki badania powinny być traktowane ostrożnie. Autorzy pracy postawili wniosek, że osoby ze stwardnieniem rozsianym są bardziej narażone na udar mózgu, zwłaszcza niedokrwienny, niż osoby bez SM (68. Hong i in., 2019).

Dyskusja wyników uzyskanych z użyciem rtx1 AORC i OCT Spectralis u osób SM (-) i SM (+):

Porównanie wyników badania czopków i parametrów naczyniowych metodą AORC

W porównaniach SM(+) vs. grupa kontrolna, jak również SM(+) z zaburzeniami widzenia vs. SM(+) bez zaburzeń widzenia, a także SM(+) bez zaburzeń widzenia vs. grupa kontrolna nie stwierdzono istotnych różnic wyników badania czopków w żadnych mierzonych lokalizacjach, w obu oczach, w żadnym ze zmierzonych parametrów pomiarowych.

W wykonanych przez mnie badaniach średnica i światło tętniczek, w tym przypadku gałęzi skroniowej górnej tętnicy środkowej siatkówki w miejscu wyjścia z tarczy n. II przed drugim rozgałęzieniem były mniejsze w SM niż w przypadku osób bez SM. W przypadku grubości ściany naczynia nie wykazano różnic pomiędzy grupą ze stwardnieniem rozsianym, a grupą kontrolną. W przypadku parametru WLR także nie było różnic pomiędzy grupami. WCSA było mniejsze u chorych w porównaniu do grupy kontrolnej, podobnie jak w przypadku

średnicy i światła naczynia po lewej stronie, co prawdopodobnie wynikało ze zmniejszenia parametrów LD i VD (114. Murphy, O. C.i in. 2019).

Nie opublikowano (wg. mojej najlepszej wiedzy) wyników opisujących zmiany naczyń siatkówki mierzonych w rtx1 w przebiegu stwardnienia rozsianego. W opublikowanych badaniach można znaleźć informacje na temat korelacji pomiędzy spadkiem grubości RNFL okołotarczowego, wiekiem pacjenta, długością trwania choroby, a całkowitą średnicą naczyń siatkówki, średnią średnicą naczyń siatkówki oraz ich liczbą. Badania te były wykonywane metodą OCT, która ze względu na poprzeczne przedstawienie siatkówki ma swoje ograniczenia uniemożliwiające dokładną ocenę niektórych parametrów naczyń. Potencjalną przyczyną różnic parametrów naczyń w moich badaniach mógł być spadek grubości warstw komórek zwojowych GCL i ich aksonów RNFL w SM, co powoduje mniejsze zapotrzebowanie na składniki odżywcze w siatkówce oka. W badaniach z 2016 roku opisano związek pomiędzy zmniejszonymi przepływami w naczyniach znajdujących się w okolicy tarczy nerwu wzrokowego w przypadku obniżenia gęstości GCL, ale także RNFL (15. Bhaduri, B.i in. 2016). Pozostawiono jednak do dalszych analiz dynamiczny przepływ krwi oraz strukturę naczyń ze względu na ograniczenia technologiczne. W tej sytuacji wysoce użyteczną metodą zastosowaną w wykonanych przeze mnie badaniach jest rtx1, który wykonuje nieinwazyjnie zdjęcie naczynia w bardzo dużym powiększeniu *en face*, co pozwala na nieinwazyjną ocenę parametrów takich jak: grubość ściany naczynia, średnica naczynia, średnica światła naczynia, ale również współczynnik grubości ściany do światła naczynia (WLR), jak i powierzchnię przekroju ściany naczynia (WCSA) opisanych po raz pierwszy przez Harazny i inni w 2007 w pomiarach z zastosowaniem nieinwazyjnej technologii skaningowej laserowej dopplerowskiej flowmetrii (SLDF - *Scanning Laser Doppler Flowmetry*) (59. Harazny JM. i in, 2007).

W porównaniu parametrów krążeniowych tylko morfologia tętniczek mikrokrążenia siatkówki oka różniła się istotnie między SM(+) a grupą kontrolną. Grubość IMT i IMTLR naczyń tętnicy szyjnej wspólnej, badane po obu stronach, nie różniła się między badanymi chorymi z SM i grupą kontrolną. Parametry kliniczne takie jak wiek, BMI, IOP, PWV czy wartości ciśnienia tętniczego mierzone peryferyjnie i centralnie w aorcie, nie różniły się w obu grupach. Dlatego prawdopodobną przyczyną różnic między grupą kontrolną i SM(+) mogą być następcze zaburzenia związane z degradacją mieliny na poziomie mózgowych dróg wzrokowych, które powodują śmierć komórek zwojowych siatkówki oka i obniżają

zapotrzebowanie z układu mikrokrążenia na poziomie fizjologicznej lokalnej autoregulacji przepływu krwi w siatkówce oka.

Wartości średniej grubości siatkówki w dołku (Retina), mierzonej w okręgu 1 mm z użyciem OCT Spectralis, u wszystkich pacjentów z grupy SM(+) były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej we wszystkich segmentach. Zgodnie z opublikowanymi badaniami w oczach pacjentów ze stwardnieniem rozsianym występuje preferencyjne ścieńczenie w centralnej względem obwodowej części plamki żółtej (88. Kucharczuk, J. i in. 2018). Grubość warstwy siatkówki w dołku jest prawdopodobnie zależna od histologicznego rozmieszczenia warstwy włókien nerwowych i komórek zwojowych siatkówki w obszarze wokół dołka i wydaje się być szczególnie informatywna o neurodegeneracji i ubytkach tej warstwy w oczach pacjentów z SM bez historii zapalenia nerwu wzrokowego (78. Kang, J.-H. i in. 2019).

Średnia grubość warstwy włókien pochodzących od komórek zwojowych okołodołkowo i centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) - RNFL w lokalizacji centralnej i nosowej dla obu oczu nie różniła się istotnie między grupami: kontrolną i SM(+). W SM(+) w obu oczach, w segmencie dolnym RNFL było istotnie mniejsze w obu oczach natomiast w skroniowym istotnie większe w SM(+).

W obu oczach nie tylko w porównaniu SM(+) i grupy kontrolnej mediany grubości warstwy GCL w segmencie górnym, nosowym, dolnym były istotnie cieńsze w SM(+), ale też w porównaniu grupy kontrolnej i SM(+) bez zaburzeń wzroku osoby z SM miały tę warstwę komórek istotnie ścieńczoną. Wynik ten jest bardzo istotny, ponieważ wskazuje, że pacjenci mogą mieć ubytki w III neuronie drogi wzrokowej i zupełnie nie zdawać sobie sprawy z postępującej ślepoty. Wyniki te pokrywają się z wcześniej opublikowanymi badaniami (Noro Psikiyatr Ars. 2021).

Z mojej analizy korelacji uśrednionych z obu oczu i wszystkich lokalizacji parametrów pomiarowych wynika, że ścieńczenie uśrednionego GCLSum w SM nie wynika z wieku pacjenta, a jednoznacznie jest zależne od czasu trwania choroby - jej patomechanizmów związanych z następczym zanikaniem komórek zwojowych z powodu uszkodzeń mieliny ich aksonów w przebiegu drogi wzrokowej. Jest to istotnym argumentem za jak najwcześniejszym badaniem OCT i stosowaniem skutecznych terapii w SM z ewentualnym uwzględnieniem ocznych biomarkerów aktywności choroby.

Uśrednione GCLSum to nie jedyny parametr, który istotnie różni grupę kontrolną i SM(+) bez zaburzeń widzenia, ponieważ grubość warstwy jądrowej komórek zwojowych w okolicach dołka jest w grupie SM(+) bez zaburzeń widzenia istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej. Jest to natomiast jedyny parametr, który prawdopodobnie pokazuje w jak dużym rozmiarze warstwa komórek zwojowych wokół dołka zanika bezobjawowo, co uwidacznia się w porównaniu SM(+) bez zaburzeń widzenia i grupy kontrolnej. Podobnie badani SM(+) z zaburzeniami widzenia mają istotnie niższe wartości uśrednionych segmentów GCL w obu oczach w porównaniu do badanych SM(+) bez zaburzeń widzenia.

Uśredniona grubość warstwy komórek zwojowych GCLSum wskazuje wyraźnie, że w SM pacjenci niezależnie od zaburzeń widzenia mają istotnie zależną od czasu trwania choroby, ale nie od wieku, neurodegenerację III neuronu drogi wzrokowej. Istotność różnic między SM(+) bez zaburzeń widzenia a grupą kontrolną świadczy o tym, że u pacjentów z SM komórki zwojowe siatkówki oka ulegają zanikowi w przebiegu choroby, nie dając objawów ze strony narządu wzroku. Różnica ta jest na tyle duża, że wymaga poważnego podejścia w terapii SM już w początkowym stadium choroby.

Dodatkowym potwierdzeniem na selektywne zanikanie komórek zwojowych, czyli III neuronu drogi wzrokowej w siatkówce oka jest wysoka i istotna fizjologiczna korelacja grubości uśrednionych warstw GCLSum i INLSum w grupie kontrolnej i brak takiej korelacji u chorych.

Z badań kontrolowanych (wiekiem, płcią, średnim ciśnieniem tętniczym, IOP i czasem trwania SM od postawienia diagnozy) korelacji na uśrednionych wynikach pomiaru grubości GCLSum wynikło ciekawe spostrzeżenie, że im wyższe BMI u pacjentów z SM(+), tym grubsza warstwa GCLSum. Można zgodzić się z tym, że BMI nie jest najlepszym parametrem określającym otyłość ze względu na zawyżone wartości u wysportowanych mężczyzn z wysoko rozwiniętą tkanką mięśniową, ale w grupie, w której liczba kobiet znacznie przeważa jest powszechnie stosowany w tym celu. Nie mniej jednak w SM(+) im wyższe było BMI pacjentów, tym grubość GCLSum była większa. Czy lekka nadwaga, którą stwierdzono w SM(+) działa w SM neuroprotekcyjnie, tego na podstawie moich badań nie można wnioskować. Tym bardziej, że z badań u dzieci wyniki te były wręcz odwrotne, otyłość podnosiła ryzyko wcześniejszego wystąpienia SM (69. Huppke B i in., 2019). Nie mniej jednak taka korelacja została w ramach tej pracy stwierdzona.

Ubytki komórek zwojowych w SM przy normalnych wartościach IOP w pewnym stopniu przypominają neurodegenerację w jaskrze z normalnym ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Z tego powodu można sugerować, że w przypadku innych pojedynczych, niecharakterystycznych objawów pacjenci z podejrzeniem jaskry normalnego ciśnienia powinni być skonsultowani neurologicznie w kierunku SM (np. MRI głowy), a nie jak do tej pory tylko pacjenci z rozpoznanym SM są konsultowani okulistycznie w kierunku jaskry.

Analiza wewnętrznej warstwy wewnętrznej komórek jądrowych INL wykazała, że w SM(+) wartości te były istotnie wyższe w oku prawym i tendencyjnie w oku lewym w lokalizacji centralnej i nosowej od tych wartości w porównaniu do grupy kontrolnej, podobnie jak w badaniach opublikowanych przez Balk LJ i wsp. (10, 11. Balk LJ. i in.2014).

Dane z 2019 roku opublikowane przez Balk LJ i in. pokazują, że wzrost objętości INL jest związany z zapaleniem nerwu wzrokowego w przebiegu SM (MSON - *Multiple Sclerose Optic Neuritis*) i występowaniem nawrotów klinicznych, co pokrywa się z uzyskanymi przeze mnie wynikami. Zmiany objętości INL mogą być przydatne jako marker wyniku aktywność choroby zapalnej w badaniach leczenia MSON i SM. Długookresowe, wieloośrodkowe badanie również pokazało pogrubienie INL, mierzone za pomocą OCT w domenie spektralnej. Najprawdopodobniej odzwierciedla to zaburzenia funkcjonalne komórek bipolarnych toczące się w reakcji na zapalenie nerwu wzrokowego. Pogrubiający się w SM INL może odzwierciedlać pewien stopień globalnej aktywności choroby, ponieważ występowanie nawrotów klinicznych w jakimkolwiek układzie funkcjonalnym było istotnie związane z późniejszym wzrostem INL (10, 11. Balk LJ. i in.2014).

Porównania grupy między SM(+) a grupą kontrolną i mediany INL u pacjentów z SM bez zaburzeń widzenia w odniesieniu do grupy kontrolnej pokrywają się z opublikowanymi wcześniej badaniami (58. K Gugleta, i in. 2008).

Brak jest dostępnych badań na temat zmian grubości warstwy nabłonka barwnikowego – RPE w stwardnieniu rozsianym. Według uzyskanych przeze mnie wyników w obu oczach we wszystkich lokalizacjach średnia grubość RPE nie różniła się istotnie miedzy SM(+) i grupą kontrolną.

Analiza OCT w badaniu BEAMS opublikowanym w The Belfast Eye and Multiple Sclerosis Study powiela wcześniej zgłoszone zmniejszenie grubości wewnętrznych warstw siatkówki. Jednak po raz pierwszy pokazane zostało znaczne pogrubienie warstwy

fotoreceptorów w OCT, utratę zewnętrznych segmentów czopków na obrazach z AO u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wyniki te podkreślają potencjalne zaangażowanie zewnętrznej siatkówki w patofizjologię zmian stwardnienia rozsianego, które mogą stać się markerem do monitorowania postępu choroby. Było to badanie z małą liczbą osób w grupie pacjentów. W przeciwieństwie do powyższego badania moje wyniki nie pokazały istotnych różnic w obliczonej grubości warstwy fotoreceptorów OCTcz w badaniu OCT u pacjentów SM(+) i grupy kontrolnej, jak równie w badaniu liczby czopków w rtx1 AORC (103. McIlwaine SG. i in., 2022).

W oczach pacjentów ze stwardnieniem rozsianym występuje preferencyjne ścieńczenie do centralnej części dołka (58. K. Gugleta i in. 2013). W odróżnieniu do badań opublikowanych wcześniej opisujących wzorzec zmniejszania grubości siatkówki w dołku, w wykonanych przeze mnie badaniach średnia grubość siatkówki mierzona centralnie linijnie w dołku nie różniła się istotnie pomiędzy grupami badanymi. Mierzone w OCT parametry okręgami ETDRS 1mm i 3mm wskazywały natomiast na istotnie wyższy odsetek ubytków w warstwach siatkówki. Podobna sytuacja występowała przy pomiarach RNFL okołotarczowego w badaniu OCT. Największe nasilenie zmian spośród grup badanych miały osoby z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym, u których w przebiegu choroby występowały zaburzenia ze strony narządu wzroku. Natomiast w obu oczach w SM(+) występowanie zmian morfologicznych w OCT Spectralis dołka w porównaniu do grupy kontrolnej było istotnie wyższe.

Okołotarczowo w RNFL tarczy nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami SM(+) i grupą kontrolną jedynie po stronie nosowej, poza tym we wszystkich innych lokalizacjach wartości RNFL tarczy były istotnie niższe w SM(+) niż grupie kontrolnej. Poza tym w ujęciu procentowym u SM(+) ubytki występowały częściej we wszystkich lokalizacjach mierzonego OCT Tarczy niż w grupie kontrolnej. Odzwierciedla to zanik komórek zwojowych w siatkówce oka w SM(+) zgodnie z opublikowanym podsumowaniem badań w wielu ośrodkach przez Kucharczuk J. i wsp. (88. Kucharczuk i in. 2018).

W badaniu przeprowadzonym przez Al-Mujaini w 2021 roku oceniono łącznie 51 oczu z grupy SM i 50 oczu z grupy kontrolnej. Uzyskany wynik przedstawił zmniejszenie średniej grubości RNFL u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z zapaleniem nerwu wzrokowego MSON w okresie obserwacji podczas, gdy nie zaobserwowano znaczącego ścieńczenia RNFL u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym bez zapalenia nerwu wzrokowego. Niemniej jednak wartości RNFL u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

(76,79 μm w porównaniu z 93,72 μm odpowiednio) niezależnie od obecności/nieobecności zapalenia nerwu wzrokowego ON były istotnie mniejsze (2. Al-Mujaini i in. 2021).

Zmniejszenie grubości warstw GCL mierzonej wokół dołka plamki żółtej i RNFL mierzonej wokół tarczy nerwu wzrokowego w SM, wskazują na uogólniony zanik III neuronu w siatkówce oka w tej chorobie. Jest to najprawdopodobniej w pełni uzależnione od zmian neurodegeneracyjnej w obrębie mózgowej części aksonów komórek zwojowych i przez to zmiany te mogą mieć najprawdopodobniej bardzo różną lokalizację i rozmiar. Jednakże oba parametry wskazują na zanik tej samej warstwy komórek zwojowych, inaczej jednak niż w jaskrach, gdzie najczęściej neurodegeneracja ma przyczynę wewnątrz gałki oka (np. przez zbyt wysokie IOP), w SM stany demielinizcja odbywa się w mózgu, nie w siatkówce. Komórki neuronów drogi wzrokowej nie mają w części siatkówkowej mieliny wokół aksonów, dopiero po wyjściu nerwu wzrokowego poza gałkę aksony te stają się zmielinizowane (117. Niżankowska M.H. 2007).

Liczba zmierzonych czopków okołodołkowo nie różniła się istotnie w żadnej mierzonej lokalizacji między SM(+) i grupą kontrolną. Regularność badanych czopków w SM(+) była istotnie większa skroniowo i tendencyjnie nosowo w oku lewym. Różnice te jednak były niewielkie i mieściły się w granicach błędu pomiarowego (<5%). Wyniki przedstawione w pracy pokazują, że uśrednione Noi i Regularity nie ulegają zmianie z czasem od postawienia diagnozy SM, ale ich liczba zmniejsza się istotnie z wiekiem, w SM(+) szybciej niż w grupie kontrolnej. Poza tym w badanych grupach nie stwierdzono różnic w liczbie i regularności badanych czopków w rtx1 między pacjentami z SM i grupą kontrolną. Wykazano też brak zmian obliczonej grubości warstwy komórek fotoreceptorowych OCTcz z czasem trwania SM.

Dyskusja wyników badań uzyskanych z użyciem rtx1 AORC i OCT Spectralis u osób SM (+) z zaburzeniami widzenia i SM (+) bez zaburzeń widzenia:

W badanej grupie kontrolnej i chorych z bez zaburzeń widzenia obserwowałem w badaniu morfologii tętniczek wyższy WLR w SM(+), który prawdopodobnie mógł być zależny od reaktywnego spadku średnicy wewnętrznej tętniczek na skutek zaniku tkanki, którą te naczynia odżywają. Jednakże wielkość tych zmian była nieznaczna. Naczynia te nie różniły się grubością ściany, a jej powierzchnia przekroju WCSA w SM była istotnie mniejsza. LD, a następczo VD prawdopodobnie obniżają się pośrednio z powodu neurodegeneracji siatkówki w przebiegu następstwa neurodegeneracyjnych procesów zapalnych w SM.

Wyniki badań przeprowadzonych w 2016 roku przez Basanta Bhaduri i in. wykazują zmiany ilościowe w całkowitej średnicy i liczbie naczyń krwionośnych siatkówki w oczach z SM. Chociaż przyczyny tego nie są pewne, porównanie z pomiarami GCL autorzy sugerują, że nie jest to wtórna zmiana w odpowiedzi na utratę GCL. Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić odkrycia i zbadać implikacje i biologiczne podstawy zmniejszonej średnicy i liczby naczyń krwionośnych w SM. Wykonane przez Basanta Bhaduri i in. badania były wykonane z użyciem OCT z opcją Angio. Idealnym uzupełnieniem tych pomiarów byłoby skonfrontowanie ich z wynikami uzyskanymi z użyciem rtx1. Wreszcie, potrzebne są dodatkowe badania w celu ustalenia, czy te zmieniające się wskaźniki dotyczące naczyń krwionośnych można wykorzystać jako wczesne wskaźniki postępu choroby w SM (15. Bhaduri B. i in. 2016).

Liczba zmierzonych z użyciem rtx1 czopków okołodołkowo nie różniła się istotnie w żadnej mierzonej lokalizacji między SM(+) bez zaburzeń widzenia i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Regularność badanych czopków w SM(+) bez zaburzeń widzenia SM (+) z zaburzeniami widzenia nie wykazała istotnych różnic. Wyniki przedstawione w pracy pokazują, że uśrednione Noi i Regularity nie różnią się pomiędzy grupami SM (+) z oraz bez zaburzeń wzrokowych. Wykazano też brak różnic grubości obliczanej warstwy komórek fotoreceptorowych OCTcz z czasem trwania SM.

W badaniu OCT średniej grubości siatkówki w dołku u SM(+) bez zaburzeń widzenia w obu oczach w porównaniu do SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi nie wykazały istotnych różnic. Natomiast w pomiarach okołodołkowo różnic między pacjentami z SM i osobami z grupy kontrolnej w odróżnieniu od badań opublikowanych w 2016 przez Bhaduri i wsp. grupami nie wykazano. Grubości w każdym kwadrancie, średniej grubość siatkówki w dołku i pomiar liniowy przez dołek nie wykazały różnic (15. Bhaduri B. i in. 2016).

Badane za pomocą nowoczesnej kamery rtx1, umożliwiającej nieinwazyjną wizualizację komórek czopków, I neuronu drogi wzrokowej i przedstawione w pracy wyniki pokazują, że uśrednione NoiSum i RegularitySum nie korelują z czasem od postawienia diagnozy SM, ale ich liczba zmniejsza się istotnie z wiekiem, w SM(+) szybciej niż SM (-), jednak w drugiej grupie nieistotnie. Poza tym w badanych grupach nie stwierdzono różnic w regularności badanych czopków, jak również wykazano brak korelacji uśrednionej liczby czopków mierzonych w rtx1 oraz uśrednionej grubości warstwy komórek fotoreceptorowych z czasem trwania SM.

7. WNIOSKI

Większa część chorych na SM w przebiegu choroby lub jako jej pierwszy objaw doświadcza zaburzeń widzenia, które w miarę trwania choroby prowadzą do upośledzenia widzenia lub jego całkowitej utraty. Niepełnosprawność ruchowa w połączeniu z zaburzeniami widzenia prowadzi do szybszego braku samodzielności dotkniętych stwardnieniem rozsianym.

Wyniki przeprowadzonych badań pokazują neurodegeneracyjne zmiany warstw siatkówki, w których znajdują się pierwsze trzy neurony drogi ruchowej, ale przy zachowaniu warstwy komórek fotoreceptorowych – czopków. Pomimo badania na różnych etapach choroby, od wczesnego rozpoznania do długo trwającego procesu neurodegeneracji w SM warstwa czopków nie ulega zmianie. Wykazano natomiast, że nie, jak wcześniej zakładano, proces degeneracyjny siatkówki zachodzi niezależnie od wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego, głównie w pozagałkowej postaci, a wystąpienie ON może prowadzić tylko do postępu zaawansowania zmian w przednim odcinku drogi wzrokowej.

Analiza wyników wykazała, że zmiany zachodzą niezależnie od wywiadu środowiskowego i chorobowego. Żaden z czynników nie wpływał również na wystąpienie zmian w komórkach fotoreceptorowych, które pozostawały w stanie niezmienionym tak, jak w grupie kontrolnej.

Uzyskane wyniki badań pozwalają stwierdzić, że komórki fotoreceptorowe będące odbiornikiem bodźców wzrokowych pozostają niezmienione w odróżnieniu do warstw siatkówki odpowiadających za fototransdukcję tych bodźców, co z tym idzie nie jest możliwe przekazanie obrazów widzianych do ośrodka widzenia znajdującego się w CNS.

Wyniki badań pozwalają na postulowanie, że zachowanie warstwy receptorowej siatkówki oka w SM może stanowić szansę w przyszłości do częściowej lub całkowitej odbudowy przewodzenia bodźców do kory wzrokowej i uzyskanie poprawy widzenia u chorych ze zmianami neurodegeneracyjnymi narządu wzroku w stwardnieniu rozsianym.

Wyniki te pokazują również, że najbardziej narażona na neurodegenrację jest warstwa komórek zwojowych siatkówki oka. Badania rtx1 w mojej grupie badanej wykluczają zanikanie czopków w przebiegu SM do ok. 20 lat od postawionej diagnozy. Pewne dyskretne zmiany kształtu czopków u pacjentów z SM(+) i zaburzeniami widzenia wskazują, że w dalszym przebiegu SM możliwa jest następcza degeneracja również czopków. Jest to jednak kolejna

hipoteza badawcza na przyszłość i wymaga oceny w dużych grupach homogennych terapeutycznie pacjentów, szczególnie z późnym rozpoznaniem choroby.

Badanie czopków przy pomocy kamery rtx1 może być ważnym uzupełnieniem powszechnie stosowanej metody pomiaru grubości wszystkich warstw siatkówki - OCT, ponieważ w badaniu OCT ubytki w warstwie fotoreceptorów, zbudowanej z pojedynczej warstwy komórek wymagają innego podejścia do analizy uzyskanego obrazu niż w rtx1. W tej sytuacji nie grubość warstwy, a prawdopodobnie jej kontrast ulegną zmianie w neurodegenracji fotoreceptorów. Dlatego badanie liczby czy regularności czopków jest w takich przypadkach dokładniejsze.

Chorzy obciążeni SM mają świadomość postępującej niepełnosprawności ruchowej, ale często nie zdają sobie sprawy z powagi powikłań ocznych pojawiających się w SM ze względu na ich początkowo ustępujący charakter. Mimo złudnego ustępowania zaburzeń ostrości widzenia wywołanych uszkodzeniami siatkówki, są one postępujące, aż do wysokiego upośledzenia łącznie z całkowitą utratą widzenia. Dlatego uważam badania siatkówki oka za istotne w diagnostyce SM, a też kontroli terapii oraz do opracowania i kontroli odpowiednich metod poprawy jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w przyszłości.

7.1 Podsumowanie

Badane za pomocą nowoczesnej kamery rtx1 z optyką adaptywną, umożliwiającej nieinwazyjną wizualizację komórek czopków - I neuronu drogi wzrokowej – i przedstawione w pracy wyniki wskazują na brak różnic między liczbą czopków i ich regularnością u pacjentów z SM w porównaniu do osób z grupy kontrolnej bez SM. Uśrednione wartości Noi i Regularity nie korelują z czasem od postawienia diagnozy SM, ale ich liczba zmniejsza się istotnie z wiekiem, w SM(+) szybciej niż SM (-), jednak w drugiej grupie nieistotnie.

Podobny brak różnic między badanymi grupami SM(+) i SM(-) wyników uzyskanych za pomocą OCT stwierdzono w obliczanej warstwie fotoreceptorów OCTcz. Uśredniona grubość OCTcz również korelowała z wiekiem, ale nie z czasem trwania SM.

Za pomocą OCT stwierdzono zmiany w warstwie II neuronu drogi wzrokowej, które manifestowały się istotnym pogrubieniem warstwy jądrowej komórek bipolarnych INL w SM(+) w porównaniu do SM(-), sugerującym patofizjologiczne procesy w tej warstwie. Zmiany te korelowały z czasem od postawienia diagnozy. Natomiast największe istotne ścieńczenie warstw w badaniach III neuronu, zarówno warstwy jądrowej komórek zwojowych GCL, jak i warstw aksonów tych komórek mierzonych okołodołkowo (RNFL) i okołotarczowo

(RNFLTarczy) stwierdzono w grupie SM(+) w porównaniu do SM(-). Zmiany te korelowały z czasem od postawienia diagnozy SM.

W badaniu tętniczek skroniowych górnych siatkówki w rtx1 wykazano mniejsze średnice, zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną tych naczyń w SM(+) w porównaniu do grupy kontrolnej. Sugeruje to reaktywne ograniczenie objętości krwi, zaopatrującej III neuron u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

8. STRESZCZENIE/SUMMARY

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 kontrolną przy użyciu nowych technologii rtx1 i OCT. 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 poprawęarametrów 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 grupą obciążonych stwardnieniem rozsianym do badań nad zmianami morfologii siatkówki oka w przebiegu SM. Średni wiek 43 zbadanych chorych to 40,2 ± 9,83 lat, a 34 osób z grupy kontrolnej to 36,5 ± 11,1 lat, co pokrywa się 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 wybrana grupa kontrolna była odpowiednia dla badanej grupy pacjentów z SM dla porównań parametrów morfologicznych siatkówki oka. Badana była grupa chorych na wielu etapach choroby i różnym czasie jej trwania.

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 rozsianie 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. 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 czopków w dołku na głębokościach zapewniających najlepszą ostrość wykonywanego obrazu podzielone na segmenty górny, dolny, skroniowy i nosowy. 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 kontrolną. Analizy dokonane były pomiędzy grupami SM(+), grupą kontrolną, SM(+) bez

zaburzeń wzrokowych i grupą kontrolną 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.

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 rozgałęzienia tętnicy szyjnej wspólnej.

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 mogłyby być zmiany raczej ich kształtu (*Regularity*) niż liczby, jednak wymagałoby to badań na homogennej terapeutycznie 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 w pierwszych latach po postawieniu diagnozy daje nadzieję, że zatrzymanie neurodegeneracji trzeciego neuronu drogi wzrokowej daje szansę na utrzymanie całej aferentnej drogi wzrokowej, o ile zostanie włączona odpowiednia terapia.

Summary:

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the nervous system that leads to degeneration of this system. It has multiple potential etiologies and is characterized by autoimmune pathogenesis. The disease is characterized by progressive neurodegeneration, which results in damage to motor neurons and can also affect other systems, including the visual organs.

Depending on the specific subtype of the disease, it can exhibit either a very fast or slow progression, leading to limitations in the patient's mobility. Visual organs are frequently affected, which further complicates the functioning of the patients.

A significant majority of individuals with multiple sclerosis (MS) experience visual disturbances, either associated or not with optic neuritis. As the disease progresses, irreversible vision loss can occur, which, combined with physical disabilities, leads to the inability to function effectively in their environment, resulting in the isolation of the patient. This hastens the complete social disconnection of the patient from their social life and the ability to perform basic daily activities. Therefore, analyzing the morphological parameters of the eye's retina allows for the interpretation of the quality of impairments, their progression over time, and the identification of new biomarkers for monitoring disease progression and treatment.

Until now, a comprehensive analysis of the morphological parameters of the eye's retina in patients with MS has not been undertaken, compared to a control group, using new technologies such as rtx1 and OCT. It is crucial to attempt to systematize the retinal changes in individuals with MS who have experienced visual disturbances, including optic neuritis (ON), and those who have not. Undertaking these actions is important and justified because their results will help identify new biomarkers of disease progression and potential treatments, such as stem cell transplantation, which could improve the morphological parameters of the retina, visual acuity, and enhance the overall quality of life for patients.

The main objective of the doctoral thesis was to conduct a thorough analysis of the morphological parameters of the retina in individuals with multiple sclerosis, with a specific emphasis on photoreceptor cells known as cones. These cells play a crucial role in capturing visual stimuli from the external environment. Additionally, the study investigated other parameters that could offer insights into the non-invasive monitoring of the disease's progression, even though multiple sclerosis affects the entire body.

The participants in my research group consisted of individuals burdened with multiple sclerosis, specifically focusing on studying the morphological changes in the retina during the course of the disease. The average age of the 34 persons in the control group was 36.5 ± 11.1 years, while in the group of 43 patients with multiple sclerosis, it was 40.2 ± 9.83 years. This age range aligns with the typical age of onset for the diagnosis of MS. Among the participants in the study group, 70% were women. The composition of the study group was similar to that described in scientific studies and included individuals participating in therapeutic programs conducted by neurologists. Consequently, it can be stated that the study group in which my research was conducted was suitable for comparing the morphological parameters of the eye's retina between individuals with MS(+) and the control group. The study group included patients at various stages of the disease over the course of its duration.

The patients underwent non-invasive examinations using the devices mentioned in the methodology. Between individual examinations, no new neurological or ophthalmic diseases were diagnosed in the participants. Additionally, in the case of patients with multiple sclerosis, there were no occurrences of relapses during the study.

In the assessment of parameters using OCT Spectralis, the following measurements were taken in both eyes: average retinal thickness in the fovea using cross-sectional measurement, averaged retinal thickness values in the fovea within a 1mm circle encompassing the fovea, averaged thickness values of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner nuclear layer (INL), and photoreceptors within a 3mm circle encompassing the fovea, divided into upper, lower, temporal, and nasal segments. Values below or above those standardized in the device were considered abnormal. Analyses were conducted between the groups of MS (+) and MS (-), MS (+) without visual disturbances and MS (-), MS (+) with visual disturbances and MS (-), as well as between MS (+) with visual disturbances and MS (+) without visual disturbances.

In the assessment of parameters using rtx1 - AORC, measurements were taken in both eyes for the cones in the fovea at depths ensuring the best sharpness of the displayed image. These measurements were divided into upper, lower, temporal, and nasal segments. Additionally, the upper temporal artery was examined to obtain values such as outer and inner vessel diameter, vessel wall thickness, calculated vessel wall thickness to inner vessel diameter ratio, and vessel wall surface area in cross-sectional view. All these values were compared between the group of individuals with multiple sclerosis and the control group. Comparative

analyses were conducted between various subgroups, including individuals with multiple sclerosis (SM+), the control group, individuals with multiple sclerosis without visual disturbances (SM+ without visual disturbances) and the control group, as well as between individuals with multiple sclerosis with visual disturbances (SM+ with visual disturbances) and those without visual disturbances (SM+ without visual disturbances).

For the assessment of clinical parameters, values of peripheral arterial blood pressure were measured in the brachial artery and central aorta, including systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), pulse pressure (PP), and heart rate (HR). Additionally, parameters related to the elasticity of large blood vessels and the pulse wave velocity between the common carotid artery and the femoral artery were measured.

For the evaluation of parameters in the common right and left carotid arteries, measurements were taken for Intima-Media Thickness (IMT), inner diameter (LT), and Intima-Media Thickness Lumen Ratio (IMTLR), 2 centimeters below the bifurcation of the common carotid artery during diastole.

The results of the conducted research analyzing the morphological parameters of the eye's retina indicate that in patients with multiple sclerosis, there are no changes in the photoreceptor layer despite existing changes in other layers of the retina. The observed alterations in the internal and external diameters of the upper temporal arteries in the retina did not influence the number of examined cones, but rather were the result of neurodegenerative changes occurring in other retinal layers. A parameter that could potentially indicate functional changes in cones could be their shape (regularity) rather than their quantity, but this would require studies on a homogeneously large group of patients, especially those diagnosed at an advanced stage of multiple sclerosis.

The study also demonstrated that certain parameters measurable in OCT Spectralis, primarily related to ganglion cell layer and axons, could serve as biomarkers of disease activity and treatment effectiveness, as similarly reported in literature.

These findings allow for the postulation that appropriate types of treatment (e.g., using stem cells) may have a chance to halt neurodegenerative changes in multiple sclerosis, provided that effective therapies are implemented promptly before inflammatory states of the optic nerve

axons lead to the death of ganglion cells. The observed lack of significant deficits in the photoreceptor and inner nuclear layers in the early years after diagnosis offers hope that stopping the neurodegeneration of the third neuron of the visual pathway provides an opportunity to preserve the entire afferent visual pathway, provided appropriate therapy is administered.

Piśmiennictwo

1. Alcubierre, R., Sánchez-Dalmau, B. F., Muñoz, S.: Multiple sclerosis in ophthalmology: Beyond optic neuritis. Medicina Clínica 2020; 24, 155(2): 70-76.
2. Al-Mujaini A.S., Al-Mujaini M.S., Sabt B.I.: Retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis with and without optic neuritis: a four-year follow-up study from Oman. BMC Ophthalmol 2021; 21, 391.
3. Araman C, van Gent ME, Meeuwenoord NJ, et al. Amyloid-like behavior of site-specifically Citrullinated myelin oligodendrocyte protein (MOG) peptide fragments inside EBV-infected B-cells influences their cytotoxicity and autoimmunogenicity. Biochemistry 2019; 58: 763–775.
4. Ascherio A., 2013: Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2013; 13:3–9.
5. Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019; Chapter 3.
6. Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I.: Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. Ther Clin Risk Manag. 2016; 19; 12:261-72.
7. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuron. 2018; 97(4): 742-768.
8. Bager P.: Childhood infections and risk of multiple sclerosis. Brain 2004; 127(11): 2491–2497.
9. Baldassari LE, Salter AR, Longbrake EE, Cross AH, Naismith RT. Streamlined EDSS for use in multiple sclerosis clinical practice: Development and cross-sectional comparison to EDSS. Mult Scler. 2018; 24(10): 1347-1355.
10. Balk L. i in.: Disease course heterogeneity and OCT in multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20: 1198–206.

11. Balk L.J. i in: Retinal inner nuclear layer volume reflects inflammatory disease activity in multiple sclerosis; a longitudinal OCT study. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019; 5(3): 2055217319871582.

12. Banda U.H., Stelton Ch.,Yeh S.: Characteristics of Multiple Sclerosis Associated. Investigative Ophthalmology & Visual Science September 2016; 57.

13. Bergamaschi, R.: Prognostic factors in multiple sclerosis. International review of neurobiology 2007; 79, 423-447.

14. Betscher E.: Analiza zaburzeń funkcji poznawczych i zmian morfologicznychnspoidła wielkiego w stwardnieniu rozsianym. Rozprawa Doktorska, WIML, Warszawa 2008.

15. Bhaduri, B. i in.: Detection of retinal blood vessel changes in multiple sclerosis with optical coherence tomography. Biomedical Optics Express 2016; 7(6): 2321.

16. Blair HA. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. Drugs. 2019 Dec;79(18):1965-1976.

17. Bonek R., Betscher E., Krzystanek E., Mycko M., Rejdak K., Stwardnienie rozsiane. Od chemokin do przeciwciał monoklonalnych, 2022; 13,15: 19-20.

18. Bonek R., Maciejek Z.: Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. Aktualności neurologiczne 2009; 9: 116-125.

19. Boneschi M. F.i in.: Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (5).

20. Briggs FBS., Hill E., Abboud H.: The prevalence of hypertension in multiple sclerosis based on 37 million electronic health records from the United States. European Journal of Neurology 2021; 28(2): 558-566.

21. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye (Lond). 2018; 32(5): 884-888.

22. Brola W., Sobolewski P., Flaga S. i in. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. Neurol Neurochir Pol. 2017; 51: 82-85.

23. Bsteh G.i in.: Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. PLoS One. 2016; 11(7).

24. Burkhardt DA.: Contrast processing by ON and OFF bipolar cells. Vis Neurosci. 2011; 28(1):69-75.

25. Burkholder BM. i in.: Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66: 1366–72.

26. Byszewska A., Rękas M.: Neurookulistyka BCSC, Edra Urban & Partner, Wrocław 2022, 11-22, 25-30, 250-251, 414-419.

27. C Lamirel , N J Newman, V Biousse.: Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 2010 Dec; 166(12): 978-86.

28. Calugaru L. Calugaru G.T. Calugaru O.M.: Evoked Potentials in Multiple Sclerosis Diagnosis and Curr Health Sci J 2016;42(4):385-389.

29. Camp S.J.,Stevenson V.L.,Thompson A.J. i in.: A longitudinal study of congition in primary progressive multiple sclerosis. Brain 2005; 128: 2891-2898.

30. Chaya, T. i in.: Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. Sci Rep 2017; 7, 5540.

31. Chidrawar, S. et al. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. Clin. Exp. Immunol. 2009; 155: 423–432.

32. Chirapapaisan Ni in.: Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. Doc Ophthalmol 2015; 130: 25–30.

33. Chmielewska-Badora J., Cisak E., J Dutkiewicz J.: Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. Ann Agric Environ Med. 2000; 7(2): 141-3.

34. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL i in.: Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: 2103–19.

35. Cohen J.A., Rae-Grant A.: Stwardnienie rozsiane. Poradnik, wyd. polskie Maciejek Z. (red). Item Publishing, Warszawa 2012: 7-11, 43-57.

36. Coles A.J. i in: Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings.Neurology 2017; 89(11): 1117-1126.

37. Confavreux C., Vukusic S.: Age at disability milestones in multiple sclerosis, Brain 2006; 129: 770-782.

38. Costello F., Burton J.M.: Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? Eye Brain. 2018; 10: 47–63.

39. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE.: Human photoreceptor topography. J Comp Neurol. 1990; 292(4): 497-523.

40. David Rosenbaum I in: Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics. J Hypertens 2016; 34(6): 1115-22.

41. Diebold, M. i in.: Hepatitis E virus infections in patients with MS on oral disease-modifying treatment. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation 2019; 6(5): 594.

42. Dobson R., Giovannoni G.: Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol 2019;26(1): 27-40.

43. Donner S., Fischer J., Müller F.: Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019; 3.

44. Edan G., Kappos L., Montalbán X. i wsp.; BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014; 85: 1183–1189.

45. Farez, M. F. et al.: Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. 2015; 162(6): 1338–1352.

46. Farzan M. R. I in.: Carotid intima-media thickness measurements in patients with multiple sclerosis. Ann Med Surg (Lond). 2022; 75:103348.

47. Feroze KB, Wang J.: Internuclear Ophthalmoplegia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722999.

48. Filippi M. i in.: Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain. 2019;142(7):1858-1875.

49. Filippi M., Bar-Or A., Piehl F. I in. Multiple Sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4(1).

50. 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.

51. Friedemann Paul i in: Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A 3-year prospective multicenter study. Annals of Clinical and Translational Neurology 2021; 8(12): 2235–2251.

52. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2005; 4(2): 111-21.

53. Gebhardt, M., Kropp, P., Hoffmann, F., Zettl U. K.: Headache in the course of multiple sclerosis: a prospective study. Journal of Neural Transmission 2019; 126(2): 131-139.

54. Ghasemi N, Razavi S., Nikzad BE.: Sc2 Cell J. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy 2017; 19(1): 1–10.

55. Giovannoni G.i in.: Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. Mult Scler Relat Disord 2017; 12: 70– 78.

56. Green AJ. i in.: Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. Brain 2010; 133: 1591–601.

57. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. Ann Neurol 2018; 83: 13–26.

58. Gugleta K. i in.: Pattern of Macular Thickness Changes Measured by Ocular Coherence Tomography in Patients with Multiple Sclerosis. Klin Monbl Augenheilkd 2008; 225(5): 408-412.

59. Harazny JM. i in.: Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. Hypertension. 2007 Oct;50(4):623-9.

60. Harel A., Katz-Sand I.: Treatment Strategies in Multiple Sclerosis. Handbook of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis 2017; 67–97.

61. Hart ´t, BA KYS, Morandi E, et al. EBV infection and multiple sclerosis: lessons from a marmoset model. Trends Mol Med 2016; 22: 1012–1024.

62. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. Mult Scler. 2016; 22: 1021–1026.

63. Hedstrom, A. K. i in.: Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. Neurology 2014; 82: 865–872.

64. Hedstrom, A. K. i in.: Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. Ann. Neurol.: 2011; 70: 733–741.

65. Henry G.L. i in.: Stany nagłe w neurologii. Od objawu do rozpoznania, wyd. I, PZWL, 2015; 376.

66. Herden L, Weissert R. The Impact of Coffee and Caffeine on Multiple Sclerosis Compared to Other Neurodegenerative Diseases. Front Nutr. 2018; 5:133.

67. Hollenbach JA., Oksenberg JR.: The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. J Autoimmun 2015; 64: 13–25.

68. Hong Y. i in.: Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurology 2019; 19(1).

69. Huppke B i in.: Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. JAMA Neurol. 2019; 76(10): 1157–1165.

70. Hussein W I., Reddy, SS.: Prevalence of Diabetes in Patients With Multiple Sclerosis. Diabetes Care 2006; 29(8), 1984–1985.

71. Imagine Eyes rtx1 AO Brochure; https://www.imagine-eyes.com/wp-content/uploads/M-DCP-022-g-rtx1-AO-camera-brochure.pdf.

72. Jacobs L.D. i in.: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 898–904.

73. Jia X, Madireddy L, Caillier S. i in.: Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 2018; 84: 51– 63.

74. Joukal M.: Anatomy of the Human Visual Pathway. Springer. 2017.

75. Jung S. i in.: Evidence of neurodegeneration in individuals with only mildly elevated blood pressure. J Hypertens. 2019; 37(12): 2389-2397.

76. Justyńska A.: Zmiany okulistyczne w przebiegu stwardnienia rozsianego. Przegląd okulistyczny. 2011; 2 (40).

77. Kale N.: Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. Eye and Brain 2016; 8: 195-201.

78. Kang J.H., Lin H.C.: Increased Risk of Multiple Sclerosis after Traumatic Brain Injury: A Nationwide Population-Based Study. Journal of Neurotrauma, 2012; 29(1): 90–95.

79. Kapcica-Topoczewska K., Brola W., Fudala M. i in. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. Mult Scler Relat Disord. 2018; 21: 51-55.

80. Kobelt G, Thompson A, Berg J. i in. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler 2017; 23: 1123– 1136.

81. Koch MW. i in.: Global transcriptome profiling of mild relapsing–remitting versus primary progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol 2018; 25: 651– 658.

82. Kochar P.S., Kumar Y, Sharma P, Kumar V, Gupta N, Goyal P. Isolated medial longitudinal fasciculus syndrome: Review of imaging, anatomy, pathophysiology and differential diagnosis. Neuroradiol J. 2018; 31(1): 95-99.

83. Korsen M. i in.: Cladribine exposure results im a sustained modulation of cytokine response in human peripheral blood mononuclear cells. PloS ONE 2015; 10:e0129182.

84. Kozak I.: Retinal Imaging Using Adaptive Optics Technology. Saudi Journal of Ophthalmology 2014; 28(2): 117–22.

85. Kozubski W., Liberski P.: Neurologia. Warszawa. PZWL, 2006; 33, 113-114.

86. Kremenchutzky M., Rice G.P.A., Baskerville J. I wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. Brain 2006; 129: 584-594.

87. K-T Tsang B, Macdonell R.: Multiple sclerosis- diagnosis, management and prognosis. Australian family physician 2011; 40(12), 948-955.

88. Kucharczuk J., Maciejek Z., Sikorski B.L.: Optical choherence tomography in diagnosis and monitoring multiple sclerosis. Neurol Neurochir Pol 2018; 52: 140-149.

89. Lalive PH. i in.: Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. CNS Drugs. 2011; 25(5): 401-14.

90. Lang HLE., Jacobsen H., Ikemizu S. i in.: A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. Nat Immunol 2002; 3: 940– 943.

91. Losy J., Adamczyk-Sowa M., Bartosik-Psujek H. i in. Stwardnienie rozsiane, Wydanie II, 2019; 6: 83.

92. Losy J., Adamczyk-Sowa M., Bartosik-Psujek H. i in. Stwardnienie rozsiane, Wydanie II, 2019; 5: 70-72.

93. Losy J., Adamczyk-Sowa M., Bartosik-Psujek H. i in. Stwardnienie rozsiane, Wydanie II, 2019; 6; 137-139.

94. Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i wsp.: Leczenie stwarnienia rozsianego. Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12(2): 80–95.

95. Lublin, F.D. i in Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83, 278–286.

96. Luchicchi A., Preziosa P., Hart B.: Inside-Out vs Outside-In Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis Front. Cell. Neurosci.; 2021, 15.

97. Magyari M., Sorensen P.S. The changing course of multiple sclerosis rising incidence change in geographic distribution, disease course, and prognosis. Curr Opin Neurol. 2019; 32(3): 320-326.

98. Mancinelli CR, Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology. Ther Clin Risk Manag. 2021; 17: 765-776.

99. Manousaki D, Dudding T, Haworth S. i in.: Low-frequency synonymous coding variation in CYP2R1 has large effects on vitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Am J Hum Genet 2017; 101: 227– 238.

100. Marco Kaufmann i in.: Factors associated with time from first-symptoms to diagnosis and treatment initiation of Multiple Sclerosis in Switzerland. Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical October-December. 2018; 1–10.

101. Massa, J., O'Reilly, E. J., Munger, K. L., Ascherio, A.: Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. Mult. Scler.2019; 19: 53–58.

102. Massimo F. I in.: Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 8,4(1): 43.

103. McIlwaine S.G i in.: Loss of Cone Outer-segments and Thickening of Photoreceptor Layers in Multiple Sclerosis: The Belfast Eye and Multiple Sclerosis Study. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2022; 63: 4437 – F0116.

104. McIlwaine S.G i in: Reduced cone density is associated with multiple sclerosis. Ophthalmology Science. 2023; 100308.

105. Miki Y. Magnetic resonance imaging diagnosis of demyelinating diseases: An update. Clin Exp Neuroimmunol. 2019; 10(S1): 32-48.

106. Miller AE. An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag. 2021 Oct;11(5):387-409.

107. Moghaddam V.K I in.: Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease. BMC Neurol 2021;1;21(1):145.

108. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. PLoS Med 2016; 13.

109. Montalban X. i in.: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376(3): 209-220.

110. Monteiro, L. i in.: Association between allergies and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Acta Neurologica Scandinavica 2010; 123(1): 1–7.

111. Motl RW., McAuley E., Snook E. M.: Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal 2005; 11(4), 459–463. doi:10.1191/1352458505ms1188oa.

112. Moutsianas L., Jostins L., Beecham AH. i in.: Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nat Genet 2015; 47: 1107– 1113.

113. Muraro PA, Pasquini M., Atkins HL. i in.: Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. JAMA Neurol 2017; 74: 459– 469.

114. Murphy O. C. i in.: Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. Multiple Sclerosis Journal 2020; 26(7):815-828.

115. Muthiah MN. i in.:Cone photoreceptor definition on adaptive optics retinal imaging. Br J Ophthalmol. 2014; 98(8): 1073-9.

116. Nilsson, Siv F. E. i in.: Adler's Physiology of the Eye. Elsevier Health Sciences. Saunders. 2011.

117. Niżankowska M. H.: Okulistyka. Podstawy kliniczne. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007: 126.

118. Oh J., Vidal-Jordana, Montalban X. Multiple Sclerosis: Clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018; 31: 752-759.

119. Olsson, T., Barcellos, L. F., Alfredsson, L.: Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology 2016; 13(1): 25–36, 187.

120. Ontaneda D.: Progressive Multiple Sclerosis. CONTINUUM (Minneap Minn). 2019; 25(3): 736-752.

121. Optic Neuritis Study Group: The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurology. 1997; 49(5): 1404-13.

122. Optic Neuritis Study Group: Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final Optic Neuritis Treatment Trial Followup. Arch Neurool 2008; 65: 727-732.

123. Özbilen K.T. i in., 2021: Detailed Evaluation of Macular Ganglion Cell Complex in Patients with Multiple Sclerosis. Noro Psikiyatr Ars. 2021; 58(3): 176–183.

124. Pertwee RG.: Cannabinoids and multiple sclerosis. Pharmacol Ther. 2002; 95(2): 165-74.

125. Pirko I., Noseworthy J.H.: Demielynating disorders of central nervous system, [w:] Goetz Ch.G.: Textbook of clinical neurology, Sunders, Philadelphia, 2003: 1062-1070.

126. Potemkowski A.: Optic neuritis as the initial manifestation of multiple sclerosis. Klin. Oczna 2000; 102: 95-98.

127. Ratchford JN. i in.: Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. Neurology 2009; 73: 302–8.

128. Rebolleda G. i in.: OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology, Saudi Journal of Ophthalmology, 2015; 29,1: 9-25.

129. Rejdak R., Rękas M.: Siatkówka i ciało szkliste. Wydawnictwo Edra Urban & Partner. Wrocław 2020.

130. Rosenbaum D. i in.: Imaging of retinal arteries with adaptative optics, feasibility and reproducibility. Ann Cardiol Angeiol 2013; 62(3): 184-8.

131. Rosso, M., Chitnis, T.: Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis. JAMA Neurology JAMA Neurol 2020; 1,77(2): 245-253.

132. Saidha S. i in.: Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. Ann Neurol 2015; 78: 801–13.

133. Scalfari A. i in.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain 2010; 133: 1914–29.

134. Scheel M. i in.: Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. Mult Scler 2014; 20: 1904–7.

135. Scott L.J. Octan glatirameru: zastosowanie leku u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego oraz w celu opóźnienia wystąpienia klinicznie jawnego stwardnienia rozsianego. CNS Drugs 2013; 27: 971–988.

136. Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006: 84-121.

137. Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane-kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Polski Przegląd Neurologiczny 2005; 1, 3.

138. Serra A, Chisari C.G., Matta M.: Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment. Front Neurol. 2018; 9: 31.

139. Simpson S. Jr., Blizzard L., Otahal P. I in. Latitude is significantly associated with the prewalence of multiple sclerosis: a meta-analisys. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82: 1132-1141.

140. Sinnecker T. i in.: Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study. Eur Radiol 2015; 25: 122–31.

141. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. Neurol Ther 2018; 7: 59– 85.

142. Siva A.: Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. A current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2018; 36: 69-117.

143. Solomon A.J.: Diagnosis, Diefferential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. CONTINUUM (Mineap Minn) 2019; 25(3): 611-635.

144. Stamenković M., Obradović D.: Retinal periphlebitis in patients with multiple sclerosis PMID: 21899173 DOI: 10.2298/vsp1107544s).

145. Stojanov O.: Charles Bonnet syndrome PMID: 29320624 DOI: 10.2298/VSP150321140S.

146. Tafti D., Ehsan M., Xixis KL.: Multiple Sclerosis 2022; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/?report=reader.

147. Thompson A J., Banwell, Brenda L. i in. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the Mc Donald criteria. The Lancet Neurology. 2018; 17(2):162–173.

148. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. i in. Multiple sclerosis. Lancet. 2018; 391(10130): 1622-1636.

149. Traboulsee AL, Li DK. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. Adv Neurol. 2006; 98:125-46.

150. Uhthoff W.: Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1890; 21: 55-116, 303-410.

151. Vitor Breseghello Cavenaghi. i in.: Characterization of the first symptoms of multiple sclerosisin a Brazilian center: cross-sectional study; Sao Paulo Med J. 2017; 135(3): 222-5.

152. Walter SD. i in.: Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. Ophthalmology 2012; 119: 1250–7.

153. Wang, YJ i in.: The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. Neurological Sciences, 2014; 36(2), 189–196.

154. Watson B.A.: A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. J Vis 2014 Jun 30;14(7):15.

155. Wehner NG. i in.: Immunotoxicity profile of natalizumab. J Immunotoxicol. 2009; 6(2):115-29.

156. Wilhelm H., Schabet M.: The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis: 26396053 PMCID: PMC4581115 DOI: 10.3238/arztebl.2015.0616)

157. Zadeh A.R. i in.: Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2019;11(4):105-114.

158. Zaleska-Żmijewska A. i in.: Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging of Photoreceptors and Retinal Arteries in Patients with Diabetic Retinopathy. J Diabetes Res 2019; 17.

159. Zhornitsky S. i in.: Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016 5, 53–65.

160. Zhu T. i in.: Association between alcohol consumption and multiple sclerosis: a meta-analysis of observational studies. Neurological Sciences 2015; 36(9): 1543–1550.

161. Zimmermann H. i in.: Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. Mult Scler 2013; 19: 443–50.

Spis rycin

Ryc 1. Zdjęcie plamki żółtej dna oka. Źródło własne

Ryc 2. Szczegółowy schemat omówionych powyżej warstw siatkówki z opisanymi komórkami zaangażowanymi w proces fototransdukcji. Źródło: Sung June Kim – Artificial Vision, Nano Bioelectronics & Systems Research Center, Seul National University

Ryc 3. Schematyczny obraz pokazujących rozkład grubości siatkówki w zależności od odległości od dołeczka. Te – (*temporal*) skroniowy, Na – (*nasal*) nosowy. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11556/figure/ch38facts.F3/

Ryc 4. Szczegółowe obrazowanie warstw siatkówki - dołka z użyciem OCT Spectralis. Źródło: Heidelberg Engineering GmbH / Niemcy

Ryc 5. Zdjęcia czopków i naczyń siatkówki z użyciem rtx1. Źródło własne

Ryc 6. Schemat przebiegu i składowych drogi wzrokowej. Żródło: https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/31204

Ryc 7. Dolna powierzchnia mózgu ilustrująca drogę wzrokową. Źródło: https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter15.html

Ryc.8 Schematyczna ilościowa klasyfikacja pacjentów z SM(+) i osób z grupy kontrolnej do badań z wyszczególnieniem liczbowym wykonanych badań w obu grupach. Źródło własne

Ryc 9. Pracownia badania mikroprzepływu w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UWM w Olsztynie. Kamera rtx1 znajduje się w głębi po prawej. Z przodu po prawej widoczne jest urządzenie USG z funkcją Dopplera, po lewej SphygmoCor® Xcel do jednoczesnego badania ciśnienia peryferyjnego i centralnego. W pracowni znajduje się także niewidoczna na zdjęciu waga ze wzrostomierzem. Okna były w czasie badania zaciemnione. Źródło własne

Ryc. 10 Temperatura w gabinecie badawczym. Źródło własne

Ryc. 11 Schemat przedstawiający przybliżone miejsca pomiarów czopków z użyciem rtx1 oraz parametry uzyskiwane automatycznie w analizie obrazu. Czerwone strzałki wskazują miejsca pomiarów i wprowadzania długości gałki oka. Źródło własne

Ryc. 12 Przykładowa analiza parametrów morfologicznych tętniczki skroniowej górnej siatkówki oka u zdrowego człowieka. Czerwony pixel ulokowany w środkowej części naczynia definiuje miejsce pomiaru. Źródło własne

Ryc 13. Obraz tarczy nerwu wzrokowego w OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 14. Obraz RNFL w OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 15. Obraz GCL OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 16. Obraz INL OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 17. Obraz Retina OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 18. Obraz ORL - Outer Retina Layers OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 19. Obraz RPE – Retina Pigement Epithelium OCT Spectralis. Źródło własne

Ryc 20. Obraz USG tętnicy szyjnej wspólnej prawej (u góry) i lewej (na dole). Źródło własne

Ryc. 21 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy GCL między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Żródło własne

Ryc. 22 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy INL między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Ryc. 23 Porównanie uśrednionych wartości liczby czopków NSum badanej w rtx1 (po lewej) oraz uśrednionej obliczanej grubości warstwy OCTczSum (po prawej) między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Nie wykryto istotnych różnic badanych parametrów między porównywnymi grupami. Źródło własne

Ryc. 24 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy Retina między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Ryc. 25 Porównanie uśrednionych wartości grubości warstwy RNFL tarczy między grupami: kontrolną, SM(+) bez zaburzeń wzrokowych i SM(+) z zaburzeniami wzrokowymi. Źródło własne

Ryc. 26 Korelacja uśrednionych grubości warstw INLsum i GCLsum w grupie kontrolnej **r=+0,74, p<0,001** i SM (+) **r=-0,174, p=0,27**; Źródło własne

Spis tabel

Tab 1. Wyniki badania powtarzalności pomiarów parametrów analizy czopków przy zastosowaniu rtx1 AO w modelu test-retest. Badano współczynnik zmienności (CV-*coefficient of variation*) i współczynnik korelacji wewnętrznej Alfa Cronnbach

Tab 2. Palenie papierosów u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Tab 3. Stosowanie kanabinoidów u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 4. Spożycie alkoholu (<2 j.a. – jednostek alkoholu) u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do grupy kontrolnej

Tab 5. Aktywność fizyczna u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 6. Występowanie nadciśnienia tętniczego u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 7. Występowanie podwyższonej glikemii u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 8. Występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej niewymagającej leczenia u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 9. Występowanie chorób wieku dziecięcego u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 10. Występowanie alergii u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 11. Występowanie SARS Cov2 u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Wyniki dotyczyły zbadanych po wybuchu pandemii SARS Cov2

Tab 12. Bóle głowy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu osób z grupy kontrolnej

Tab 13. Występowanie boreliozy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab 14. Występowanie urazów głowy u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu osób z grupy kontrolnej

Tab 15. Przebyty udar mózgu u badanych osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób z grupy kontrolnej

Tab.16 Porównanie parametrów klinicznych między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 17. Porównanie gęstości (metrycznej) komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 18. Porównanie regularności rozmieszczenia komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 19. Porównanie rozmieszczenia (metrycznego) komórek fotoreceptorowych w dołku między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 20. Porównanie liczby czopków w dołku między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 21. Porównanie parametrów tętniczki skroniowej górnej siatkówki oka mierzonych w Adaptive Optics Retinal Camera między SM(+) a grupą kontrolną

Tab 22. Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS) u SM(+) a grupą kontrolną

Tab 23. Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u SM(+) a grupą kontrolną

Tab 24. Porównanie średniej grubości warstwy komórek zwojowych w dołku (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną

Tab 25. Porównanie średniej grubości warstwy wewnętrznej komórek jądrowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną

Tab. 26 Porównanie średniej grubości nabłonka barwnikowego okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) a grupą kontrolną

Tab. 27 Porównanie obliczonej grubości warstwy receptorów OCTcz w poszczególnych segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u badanych SM(+) a grupą kontrolną

Tab. 28 Porównanie średniej grubości pomiarem linijnym siatkówki w plamce żółtej (w dołku) u badanych SM(+) a grupą kontrolną

Tab. 29 Porównanie średniej grubości warstwy włókien okołotarczowych n. wzrokowego u badanych SM(+) a grupą kontrolną

Tab. 30 Porównanie podstawowych pomiarów życiowych u osób z rozpoznanym stwardnieniem rozsianym bez zaburzeń widzenia a grupą kontrolną

Tab. 31 Porównanie liczby czopków i ich regularności w danym segmencie między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 32 Porównanie pomiarów tętniczki skroniowej górnej między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 33 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 34 Porównanie średniej grubości średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 35 Porównanie średniej grubości warstwy jądrowej komórek zwojowych w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 36 Porównanie średniej grubości warstwy wewnętrznej komórek jądrowych w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 37 Porównanie średniej grubości warstwy nabłonka barwnikowego w danym segmencie w danym segmencie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 38 Porównanie obliczanej grubości warstwy fotoreceptorowej we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 39 Porównanie występowania zmian okołodołkowo oraz centralnie oraz grubości siatkówki w dołku pomiarem liniowym między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 40 Porównanie średniej grubości okołotarczowych włókien nerwowych n. wzrokowego między SM(+) bez zaburzeń wzrokowych a grupą kontrolną

Tab. 41 Porównanie podstawowych pomiarów parametrów klinicznych u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 42 Porównanie liczby czopków i ich kształtu (regularności) w danym segmencie u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 43 Porównanie pomiarów tętniczki skroniowej górnej u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 44 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku (okrąg 3mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 45 Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołodołkowo (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 46 Porównanie średniej grubości warstwy GCL we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 47 Porównanie średniej grubości warstwy INL we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm EDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 48 Porównanie średniej grubości warstwy RPE we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 49 Porównanie obliczanej grubości warstwy fotoreceptorowej OCTcz we wszystkich segmentach okołodołkowo oraz centralnie (okrąg 1 i 3 mm ETDRS) u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 50 Porównanie średniej grubości siatkówki w dołku pomiarem liniowym w dołku u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM+) bez i z zaburzeniami wzrokowymi

Tab. 51 Porównanie średniej grubości warstwy włókien nerwowych okołotarczowo u badanych pacjentów z SM(+) z zaburzeniami i bez zaburzeń wzrokowych

Tab. 52 Skróty uśrednionych parametrów zastosowanych w analizie

Tab. 53 Porównanie uśrednionych wartości badanych parametrów ze wszystkich lokalizacji i obu oczu między badanymi grupami w rtx1 AO i OCT

Tab. 54 Porównanie uśrednionych wartości badanych w rtx1 AO i OCT parametrów ze wszystkich areałów i oczu między badanymi z grupy kontrolnej i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych

Tab. 55 Porównanie uśrednionych wartości badanych w rtx1 AO i OCT parametrów ze wszystkich areałów i oczu między badanymi SM (+) z zaburzeniami wzrokowymi i SM (+) bez zaburzeń wzrokowych

9. ZAŁĄCZNIKI:

1. Formularz świadomej zgody pacjenta na badania

Formularz świadomej zgody ID **..……**

Imię i Nazwisko (drukowanymi literami) …… ……..... Data urodzenia..... kobieta☐ mężczyzna☐ PESEL ……....	Kontakt Tel……..... Adres…….…..…… ….…….....……. …….

Po zapoznaniu się z informacją i po rozmowie z badaczem na temat badania klinicznego: „*Analiza parametrów morfologicznych siatkówki oka z użyciem Adaptive Optics Retinal Camera i Optical Coherence Tomography u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym”,*
świadomie i dobrowolnie
wyrażam zgodę na udział w powyższym programie badawczym, w tym na przeprowadzenie u mnie badań opisanych w Informacji dla Pacjenta oraz na przetwarzanie moich danych osobowych związanych z udziałem w badaniu klinicznym.

Wyrażam zgodę na udostępnienie swoich danych osobowych wyłącznie do celów realizacji niniejszego badania zgodnie z obowiązująca w Polsce ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 10 maja 2018 roku (Dziennik Ustaw 2018 poz.1000). Mam prawo do wglądu w moje dane osobowe zebrane w trakcie badania, a w przypadku zauważenia jakichkolwiek niezgodności, mam prawo do ich poprawienia.

Mój udział w badaniu klinicznym jest dobrowolny, co oznacza, że mam prawo wycofać się z badania w dowolnym czasie bez podania przyczyny i bez żadnych konsekwencji.

Olsztyn, dnia…… ……..……

podpis Pacjenta

Olsztyn, dnia…… ……..……

podpis osoby uzyskującej zgodę w badaniu

Podpisano dwa oryginały formularza świadomej zgody, jeden zachowuje lekarz przeprowadzający badanie w aktach ośrodka, a drugi otrzyma pacjent wraz z Informacją dla Pacjenta.

2. Informacja dla pacjenta

Informacja dla Pacjenta

ID…….

W celu zobrazowania stanu naszego mózgu w diagnostyce neurologicznej wykorzystuje się badania obrazowe: tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny. Badania te nie obrazują jednak pojedynczych komórek nerwowych, które ulegają degeneracji w stwardnieniu rozsianym.

Dzięki specjalnej kamerze wykorzystującej technikę *adataptive optics*, możemy zajrzeć **nieinwazyjnie** do oka pacjenta i uwidocznić komórki nerwowe - fotoreceptory oraz drobne naczynia zaopatrujące siatkówkę oka. Zmiany w budowie tych małych struktur pozwalają nam na wyciąganie wniosków dotyczących stanu naszego układu nerwowego. Podobnym badaniem do oceny morfologii siatkówki jest również **nieinwazyjne** badanie jej mikrostruktur z użyciem kamery OCT, wykorzystującej technologię *optycznej koherencyjnej tomografii*.

Katedra Patofizjologii Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego prowadzi badania z wykorzystaniem nowoczesnej kamery do oceny fotoreceptorów siatkówki oka u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane i u pacjentów nie obciążonych tą chorobą. Ustalenie związku pomiędzy strukturą siatkówki oka a obrazem klinicznym stwardnienia rozsianego oraz czasem trwania choroby mogłoby w przyszłości przyczynić się do nowoczesnego leczenia tej ciężkiej choroby.

Badanie jest adresowane ***do pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego oraz do osób zdrowych***. Jest całkowicie nieinwazyjne, bezbolesne i obejmuje ocenę oczu za pomocą urządzenia rtx1 – kamery z zastosowaniem technologii adaptatywnej optyki. Badanie obejmuje również wykonanie pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego z użyciem tonometru bezdotykowego i morfologii siatkówki oka przy pomocy kamery OCT. W tracie badania zmierzymy Panu/ Pani również ciśnienie tętnicze i tętno, dokonamy ultrasonograficznej oceny tętnicy szyjnej.

<u>Co Pan/Pani zyskuje przystępując do naszego badania?</u>

Wykonamy dokładną analizę morfologii siatkówki oka i w razie potrzeby skierujemy Pana/Panią do lekarza specjalisty.

---

3. Ankieta z wywiadem medycznym

ID : ……

Olsztyn, dnia……..

Epilepsja: NIE ☐ TAK ☐

Cukrzyca: NIE ☐ TAK ☐

Zaćma: NIE ☐ TAK ☐

Jaskra NIE ☐ TAK ☐

Inne choroby oczu NIE ☐ TAK ☐ jakie …… rok…..… leczone TAK ☐

wiek : …… lat płeć: kobieta☐ mężczyzna☐

waga…… kg wzrost……. m

obwód talii……. cm

palenie tytoniu: nigdy ☐

aktywne ☐ …./dzień od ….lat;

nie pali ☐ …..lat, palił …./dzień ….lat;

alkohol: nigdy ☐

sporadycznie ☐

codziennie ☐

inne używki:……

Aktywność fizyczna: …… minut / tydzień

SBP/DBP ręka prawa…….……. mmHg HR……/min

SBP/DBP ręka lewa …… mmHg HR……/min

SBP/DBP ręka ….. …… mmHg HR……/min

Bóle głowy: NIE ☐ TAK ☐

Zdiagnozowana borelioza NIE ☐ TAK ☐ rok…….

Wcześniejsze urazy głowy NIE ☐ TAK ☐ rok…….

Udar mózgu NIE ☐ TAK ☐ rok…….

Przebyte choroby zakaźne: NIE ☐ TAK ☐ jakie ……. rok……

Alergie: NIE ☐ TAK ☐ jakie …….

Nadciśnienie tętnicze NIE ☐ TAK ☐ od kiedy ..…… leczoneTAK ☐

Dyslipidemia NIE ☐ TAK ☐ od kiedy ..…… leczone TAK ☐

Choroby neurologiczne NIE ☐ TAK ☐ jakie …… rok…… leczone TAK ☐

Przyjmowane leki NIE ☐ TAK ☐

Jeżeli TAK jakie i od kiedy

……..

……..

……..

Uwagi:

……..

……..

……..

……..

……..

……..

……..

……..

……..

……..

……

miejscowość data podpis badającego