



**UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

Lek. med. Adriana Chilińska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Klinika Okulistyki, doktorantka w latach 2008-2012

Tytuł pracy doktorskiej: **”Ocena drogi wzrokowej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od przebiegu choroby”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor: **Prof .dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło**

Kierownik Kliniki Okulistyki UM we Wrocławiu

Recenzenci: **dr hab. n. med. Maria Ejma**

Klinika Neurologii UM we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak

Kierownik Kliniki Okulistyki UM w Białymstoku

Wrocław, 15.11.2013

Lek. med. Adriana Chilińska

ul. J. S. Bacha 13/2

50-305 Wrocław

Urodzona 27.08.1980 w Miliczu

Wykształcenie:

XII.2008-II.2013 staż specjalizacyjny w zakresie okulistyki, Katedra i Klinika Okulistyki
Uniwersytet Medyczny im.Piastów Śl.we Wrocławiu

01.XI.2008-31.X.2012 studia doktoranckie Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego,
Uniwersytet Medyczny im.Piastów Śl. We Wrocławiu

2007 studia podyplomowe "Orzecznictwo i ubezpieczenia" Katedra i Zakład Medycyny
Społecznej Akademii Medycznej im.Piastów Śl. we Wrocławiu

1999-2005 wydział lekarski Uniwersytet Medyczny im.Piastów Śl. we Wrocławiu

Przebieg pracy zawodowej:

01.II.2013-praca w poradniach okulistycznych: Wrocławskie Centrum Okulistyczne,
Przychodnia Biomed w Bolesławcu

03.X.2011-31.I.2013 Katedra i Klinika Okulistyki,Uniwersytet Medyczny im.Piastów Śl. we
Wrocławiu

17.I.2011-28-IX.2011 oddział okulistyczny ,The James Cook University Hospital,
Middlesbrough , United Kingdom

01.IX.2008-14.I.2011 Katedra i Klinika Okulistyki,Uniwersytet Medyczny im.Piastów Śl. we
Wrocławiu

04.VI.2007-30.VI.2008 Oddział Okulistyczny z Pododdziałem Okulistycznym Dziecięcym,
SP ZOZ w Świdnicy Regionalny Szpital Specjalistyczny "Latawiec"

01.II.2007-03.VI.2007 Oddział Okulistyczny Specjalistyczny Szpital im.dra
A.Sokołowskiego w Wałbrzychu

24.XII.2007-27.II.2008 Pogotowie Ratunkowe we Wrocławiu

01.X.2005-31.X.2006 staż podyplomowy w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką
SPZOZ we Wrocławiu

Dorobek naukowy:

lek. med. Adriana Chilińska, prof. nzw. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło,
dr n. med. Radosław Kaczmarek,” Postępowanie w stożku rogówki”, Magazyn Lekarza
Okulisty 4(1)2010

“Trudności diagnostyczne w przypadku głębokich nacieków siatkówkowych z obecnością
zapalenia ciała szklanego” prezentacja przypadku 2009

Alice Williams, Adriana Chilińska, George Spaeth “ Long term evaluation of progression in
low pressure glaucoma patients” Wills Eye Institute, Jefferson Medical College, Philadelphia,
PA, plakat ARVO 2010

Małgorzata Piróg-Mulak, Adriana Chilińska, Martyna Pieniążek, “OCT Visante w ocenie
efektów irydotomii laserowej u pacjentów z jaskrą wąskiego kąta” plakat, Międzynarodowe
Sympozjum „ Okulistyka-Nowe Diagnostyki-Nowe Terapie”, Wrocław 28-30.V.2009

WSTĘP

Nerw wzrokowy zawiera zwykle ok. 1,2 mln aksonów, które są włóknami afferentnymi, a każdy z aksonów bierze swój początek w pojedynczej komórce zwojowej siatkówki. Liczba tych włókien wraz z wiekiem zmniejsza się o ok. 5 tys. rocznie, co na przekroju całego życia może dać spadek nawet o 30%. Zarówno utrata aksonów nerwu wzrokowego oraz siatkówki wraz z zaburzeniami przewodnictwa w związku z procesami demielinizacyjnymi w obrębie nerwu II są przyczyną, występującą w części przypadków zapalenia nerwu wzrokowego ON (40-60%) trwałej utraty widzenia. Najczęstszym typem zapalenia nerwu wzrokowego, bo stanowiącym ok. 2/3 przypadków, jest zapalenie pozagałkowe, często będące pierwszym objawem stwardnienia rozsianego. Ryzyko konwersji do klinicznie zdefiniowanego SM (CDSM) po ostrym zapaleniu nerwu wzrokowego jest większe w przypadku stwierdzenia zmian demielinizacyjnych w pierwotnie wykonanym rezonansie magnetycznym. Typowo ON występuje u kobiet poniżej 50 roku życia i charakteryzuje się triadą następujących objawów: jednostronne podostre upośledzenie widzenia rozwijające się w ciągu godzin do 2 tygodni, ból okołoooczodołowy głównie przy poruszaniu gałkami ocznymi w 90% przypadków oraz dyschromatopsje.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, zapalną chorobą demielinizacyjną o nie do końca poznanej etiopatogenezie, najczęściej przybierającą postać nawrotowo-napadową. W zależności od stopnia nasilenia procesu zapalnego oraz demielinizacyjnego dochodzi już od wczesnej fazy zapalenia do różnego stopnia ubytku aksonalnego, a co za tym idzie niepełnosprawności, której stopień określa się przy użyciu skali Kurtzkego.

Pierwsze badania nad zastosowaniem OCT (optycznej koherentnej tomografii) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym odbyły się już w 1999, wskazując na ścieńczenie warstwy włókien nerwowych RNFL, większe w oczach po przebytych zapaleniu pozagałkowym, aczkolwiek obecne również u tych samych pacjentów w oczach zdrowych. Nie wiadomo do końca jaki jest mechanizm spadku grubości RNFL oraz czy możemy na podstawie ubytków aksonalnych w nerwie wzrokowym widzieć odzwierciedlenie ubytku neuronalnego w centralnym układzie nerwowym. Mimo, że tematem tym zajmuje się wielu naukowców bardzo istotne są dalsze badania, gdyż wyniki poszczególnych prac nie zawsze są takie same, aczkolwiek w większości zgodne co do istnienia ścieńczenia warstwy włókien nerwowych n.II u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Niezwykle cenna byłaby możliwość oceny rozwoju choroby,

rokowania oraz monitorowania efektów leczenia neuroprotekcynowego na podstawie prostej analizy RNFL.

Wzrokowe potencjały wywołane VEP są również bardzo ważnym badaniem diagnostycznym, szczególnie w przypadkach trudnych, przebiegających z subklinicznym zapaleniem nerwu, a ich czułość przewyższa czułość badania OCT RNFL. VEP mają bardzo istotne zastosowanie w diagnostyce SM. Latencja ulega wydłużeniu u ponad 80% pacjentów z ostrym zapaleniem nerwu wzrokowego, jej wydłużenie obserwuje się również w subklinicznej formie zapalenia n.II, a także u chorych na SM bez zapalenia n.II w wywiadzie.

Dobrym wskaźnikiem uszkodzenia nerwu wzrokowego, jak również jego braku, który może wskazywać na subkliniczny proces obejmujący nerw wzrokowy, w oku pozornie zdrowym jest obecność względnego defektu źrenicy na światło. Nie jest to badanie pozwalające na postawienie diagnozy stwardnienia rozsianego, jednakże w przypadku SM obserwuje się zwiększone napięcie współczulne oraz dodatnią regulację receptorów muskarynowych na powierzchni limfocytów CD4, co wpływa na krótszy czas redilatacji źrenic u tych pacjentów.

SM jest chorobą w której dochodzi do stałego ubytku neuronalnego co znajduje swoje odzwierciedlenie w postępującym obniżeniu grubości RNFL. Badania VEP ukazują opóźnienie przewodzenia w drodze wzrokowej w postaci nieprawidłowych odpowiedzi z kory wzrokowej, ponadto, szczególnie w połączeniu z oceną źrenic pod kątem obecności RAPD, są cennym narzędziem do wykrywania postaci subklinicznych zapaleń nerwu wzrokowego. Jako, że grubość RNFL jest odzwierciedleniem zmian atroficznych w mózgu, duże nadzieje wiąże się z szerokim zastosowaniem OCT w monitorowaniu przebiegu choroby, a przede wszystkim oceny skuteczności leczenia.

STRESZCZENIE

Cel i założenia pracy:

ocenić warstwę włókien nerwu wzrokowego (RNFL), wzrokowe potencjały wywołane (VEP) oraz względny dośrodkowy defekt źrenicy na światło (RAPD) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM) z zapaleniem i bez zapalenia nerwu wzrokowego (ON) w wywiadzie

Materiał kliniczny i metodyka badań:

Przebadano 60 osób z SM w średnim wieku 45 lat, ze średnim czasem trwania choroby 13 lat. 71,66% osób chorowało na postać nawrotowo-remitującą SM. Przypadki oczu z zapaleniem pozagałkowym stanowiły 61,66% , bez zapalenia 26,66%. Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie ostrości wzroku przy użyciu tablic Snellena, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego przy użyciu metody bezdotykowej air puff, pomiar RNFL za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT), u większości wykonano badanie VEP oraz ocenę RAPD

Wyniki:

Wykorzystując test chi-kwadrat Pearsona otrzymano zależności między ON a normą grubości RNFL w kwadrantach : górnym, dolnym oraz skroniowym. P wartości dla powyższych testów wyniosły odpowiednio : 0,006; 0,004; 0,005, czyli poniżej przyjętego poziomu istotności. W grupie oczu z ON wartości RNFL poza normą miało 59% oczu, na granicy normy 15%. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy stopniem uszkodzenia RNFL a skalą niepełnosprawności EDSSS oraz MSSS. Stosując dokładny test Fishera do oceny zależności wydłużenia czasu latencji załamka P100 od ON uzyskano p-wartość na poziomie 0,04 dla badania VEP 1,0^o oraz 0,007 dla VEP 0,3^o, czyli poniżej przyjętego poziomu istotności, stąd na podstawie tego testu należy odrzucić hipotezę H_0 o niezależności czasu latencji w VEP 1,0^o i 0,3^o od obecności ON. Zależności takich nie obserwuje się dla wartości amplitud załamków P100. Wykorzystując testy chi-kwadrat Yatesa oraz dokładny test Fishera dla tabeli dwudzielczej o zależności RAPD od ON otrzymano p-wartości: 0,002 (Yatesa) oraz 0,001 (Fisher), czyli mniejsze od przyjętego poziomu istotności co przemawia za odrzuceniem hipotezy H_0 , o niezależności RAPD oraz ON. Obecność RAPD stwierdzono tylko w oczach po przebytych ON. Stosując test chi-kwadrat Pearsona do tabeli dwudzielczej określającej zależność RAPD oraz RNFL otrzymano p-wartość na poziomie 0,04, czyli poniżej przyjętego poziomu istotności, można więc powiedzieć że zmienne te są skorelowane. Nie obserwuje się takiej zależności dla RAPD oraz czasu latencji w badaniu VEP. Zaobserwowano korelację między RNFL a czasem latencji w VEP 1,0^o, nie zaobserwowano korelacji między RNFL a czasem latencji w VEP 0,3^o.

Wnioski ogólne:

U pacjentów z SM obserwuje się zmniejszenie grubości RNFL oraz wydłużenie czasu latencji VEP zarówno w oczach z przebytych ON, jak i bez ON. Zauważono korelację pomiędzy RAPD a obecnością ON, nie stwierdzając żadnych przypadków RAPD w oczach bez ON.

Wnioski:

1. W grupie pacjentów z przebytych ON obserwuje się obniżenie liczby RNFL w kwadrantach: górnym, dolnym oraz skroniowym, w kwadrancie nosowym nie notuje się istotnego spadku liczby RNFL
2. W grupie pacjentów bez ON w wywiadzie obserwuje się prawidłową liczbę RNFL (nie uwzględniając podziału na kwadranty) w 56%, w pozostałych przypadkach jest ona obniżona lub na granicy normy. W grupie bez ON w danym oku i jednocześnie nieprawidłowym RNFL 68% miało też wydłużenie czasu latencji w VEP 1,0^o i 28% w VEP 0,3^o. Taka różnica ilości procentowej dla obu wielkości szachownicy najprawdopodobniej wynika z braków danych, szczególnie w badaniach na szachownicy 0,3^o.

Powyższe wyniki ukazujące uszkodzenie RNFL mimo braku ON mogą świadczyć o przewlekłej stałej utracie aksonów w SM niezależnie od ON. Mogą też nasuwać podejrzenie, szczególnie w przypadkach z nieprawidłowym VEP, o subklinicznym zapaleniu w przeszłości.

3. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stopniem uszkodzenia RNFL a stopniem niepełnosprawności w skali EDSS oraz MSSS.

4. Zaobserwowano korelację pomiędzy czasem latencji (wydłużenie) załamków P100 w VEP a obecnością ON nawet długi czas po zapaleniu, co może świadczyć o jego przetrwałym charakterze.

5. Stwierdzono brak korelacji między amplitudą załamków P100 w VEP a obecnością ON, być może unormowała się ona w czasie, brak jest jednak badań wykonanych na początku choroby w trakcie trwania zapalenia by móc to stwierdzić.

6. Zauważono, że w dużym odsetku, bo aż w 60% przy wielkości kątowej szachownicy $1,0^\circ$ i w 52% przy wielkości $0,3^\circ$, czas latencji jest wydłużony również w oczach bez ON w wywiadzie, co przemawia za subklinicznym przebiegiem zapalenia w tych oczach.
7. Zauważono zależność pomiędzy ubytkiem RNFL w kwadrancie skroniowym a wydłużeniem czasu latencji, co zgadza się z faktem iż VEP ukazuje zmiany dotyczące centralnej części siatkówki, a skroniowa część RNFL leży najbliżej plamki. Podobną zależność zaobserwowano dla amplitudy w kwadrantach skroniowym i górnym, ale korelacje te są słabe. Zależności te zanotowano tylko dla szachownicy o wielkości kątowej $1,0^\circ$. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż badanie przy wielkości kątowej szachownicy $0,3^\circ$ jest badaniem oceniającym dokładniej włókna leżące bliżej samego dołka, w związku z tym bardziej oddalone od tarczy n.II
8. Uwzględniając podział na oczy z ON oraz bez ON wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy RNFL a czasem latencji załamek P100 w badaniu VEP $1,0^\circ$ w obu grupach. W badaniu VEP $0,3^\circ$ obserwuje się brak takiej korelacji niezależnie od obecności ON.
9. Stwierdzono korelację pomiędzy RAPD a ON w wywiadzie. RAPD obserwowano w oczach z ON w wywiadzie (nawet wiele lat po zapaleniu) przy jednoczesnym ubytku grubości RNFL po tej samej stronie oraz w oczach, w których ubytek ten był znacznie większy w porównaniu z ubytkiem w oku bez RAPD (również bez ON). Osoby, u których nie stwierdzono RAPD podawały ON w obu oczach, lub występowały u nich symetryczne ubytki w RNFL. U kilku osób mimo asymetrycznego uszkodzenia RNFL nie zaobserwowano RAPD. Były to osoby z wątpliwym ON, ON w obu oczach, jedna osoba przeżyła ON kilka lat wcześniej. Uzyskane zależności zgodne są z faktem, iż RAPD występuje w oczach z uszkodzonym nerwem wzrokowym, nie jest natomiast

obecny mimo znacznego uszkodzenia włókien w przypadku, gdy jest ono symetryczne.

10. Stwierdzono korelację pomiędzy RAPD a RNFL, we wszystkich oczach z RAPD obserwowano uszkodzenie RNFL.