

Tytuł pracy doktorskiej: Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Wstęp: Stwardnienie rozsiane (SM) to przewlekła, zapalna choroba ośrodkowego układu nerwowego o wieloczynnikowej etiologii. Proces zapalny powoduje demielinizację tkanki nerwowej co manifestuje się szerokim spektrum objawów klinicznych. Układ wzrokowy może być uszkodzany przez stwardnienie rozsiane na wielu poziomach. Utrata włókien nerwowych siatkówki następuje bardzo wcześnie w przebiegu SM. Zwykle ma to miejsce po pierwszym epizodzie zapalenia nerwu wzrokowego, a w niektórych przypadkach pierwotnie bez jego uprzedniego zajęcia. Jest to odzwierciedleniem sytuacji z centralnego układu nerwowego gdzie istota szara może być uszkodzona wtórnie do zmian istoty białej lub bez jej udziału.

Autofluorescencja dna oka (FAF) jest jednym z najnowszych badań dostępnych w diagnostyce okulistycznej. Polega ono na ekspozycji siatkówki na niebieskie światło o długości 832nm. Szczególnie wrażliwa na działanie tej długości fali jest lipofuscyna. Jest to lizosomalny produkt degradacji metabolitów komórkowych, gromadzący się w aktywnych post-mitotycznych komórkach, takich jak nabłonek barwnikowy siatkówki czy neurony. Źródłem lipofuscyny w nabłonku barwnikowym siatkówki jest fagocytoza zewnętrznych segmentów fotoreceptorów. Dzięki jej zdolności do fluorescencji, to jest, pochłanianiu światła o jednej długości fali oraz emisji światła o innej długości fali, możliwy jest jej pomiar, mówiący pośrednio o stanie metabolicznym siatkówki.

Optyczna koherentna tomografia (OCT) jest nowoczesną, nieinwazyjną, bezkontaktową, techniką obrazowania tylnego odcinka gałki ocznej działającą w oparciu o koherentną interferometrię. Umożliwia otrzymanie in vivo obrazów tomograficznych siatkówki w wysokiej rozdzielczości zbliżonych jakością do preparatów histologicznych. Pozwala na ocenę grubości centralnej siatkówki w wybranych obszarach. Umożliwia również ocenę morfologii wraz z dokładną lokalizacją zmian w poszczególnych warstwach siatkówki.

Okulistyczne badania obrazowe takie jak optyczna koherentna tomografia siatkówki i autofluorescencja dna oka mają teoretycznie tą przewagę nad badaniami przy użyciu rezonansu magnetycznego, że są w stanie wykrywać i monitorować bezpośrednio zmiany aksonalne oraz neuronalne w tkance naturalnie nie posiadającej mieliny jaką jest ludzka siatkówka. Możliwe dzięki temu jest przełożenie tych zmian na klinicznie badane uszkodzenie funkcjonalne układu wzrokowego.

Przedstawiona praca porusza temat możliwości użycia wspomnianych wyżej badań obrazowych do charakterystyki i określenia czynności siatkówki u chorych ze stwardnieniem rozsianym, diagnostyki schorzenia oraz możliwości ich wykorzystania w badaniach klinicznych nad neurodegeneracją, jak i neuroprotekcją.

Cel pracy: Ocena przydatności badania autofluorescencji dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii siatkówki w diagnostyce stwardnienia rozsianego za pomocą: analizy grubości siatkówki w plamce oraz intensywności autofluorescencji dna oka w plamce u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną i wtórnie-postępującą stwardnienia rozsianego oraz porównaniu z grupą kontrolną; oceny związku pomiędzy grubością siatkówki w plamce w badaniu OCT a jej obrazem w badaniu autofluorescencji dna oka; oceny korelacji grubości siatkówki w plamce oraz intensywności autofluorescencji dna oka z wiekiem, płcią, typem choroby, ciężkością choroby, czasem jej trwania oraz stosowanym leczeniem; określenia zależności między zmianami w autofluorescencji dna oka w plamce, a grubością włókien nerwowych siatkówki w badanych grupach.

Materiał i Metody: Badaniami objęto 67 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym 38 ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną oraz 11 z postacią wtórnie-postępującą stwardnienie rozsianego. W ramach grupy kontrolnej przebadano 38 zdrowych ochotników. U każdego pacjenta przeprowadzony został wywiad okulistyczny i neurologiczny oraz badanie okulistyczne składające się z: autorefraktometrii, tonometrii bezkontaktowej, badania najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali, badania dna oka w lampie szczelinowej. W grupie chorych oraz kontrolnej wykonano badanie optycznej koherentnej tomografii centralnej siatkówki i nerwu wzrokowego oraz autofluorescencji dna oka przy pomocy Optical Coherence Tomography/Heidelberg Retinal Angiograph (Spectralis® HRA-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) według odpowiednich protokołów.

Wyniki: We wszystkich kwadrantach grubość siatkówki pacjentów z RRMS i SPMS była istotnie mniejsza od grubości siatkówki osób z grupy kontrolnej. Średnia grubość siatkówki pacjentów z RRMS była istotnie większa od grubości siatkówki pacjentów z SPMS z wyjątkiem obszaru centrum i kwadrantu nosowego. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie współzależności grubości siatkówki z wiekiem, ciężkością choroby ani czasem jej trwania. Różnica w autofluorescencji dna oka mierzonej średnimi wartościami luminancji w strefie \varnothing 1 mm centralnej siatkówki obszaru dołka okazała się istotna statystycznie między pacjentami z RRMS a grupą kontrolną. Obrazy FAF oczu chorych wykazywały

hyperfluorescencję w porównaniu z FAF oczu zdrowych. Autofluorescencja dna oka mierzona średnimi wartościami luminancji w strefie $\varnothing 3$ mm była również istotnie większa u pacjentów z RRMS oraz SPMS w porównaniu z grupą kontrolną. Najlepszym predykatorem stwardnienia rozsianego okazał się parametr zintegrowanej intensywności luminancji w strefie o średnicy $\varnothing 1$ mm, natomiast najlepszym predykatorem postaci SPMS okazała się mediana intensywności luminancji w strefie o średnicy $\varnothing 3$ mm. W grupach chorych grubość siatkówki w strefie centralnej wykazuje silną korelację ujemną z wynikiem badania FAF zarówno w strefie $\varnothing 1$ mm, jak i $\varnothing 3$ mm. Średnia grubość centralnej siatkówki u pacjentów poddanych terapii immunomodulującej była istotnie większa we wszystkich obszarach poza kwadrantem nosowym zewnętrznym, w porównaniu z osobami nieleczonymi. Różnice w badaniu FAF pomiędzy chorymi leczonymi i nieleczonymi były nieistotne statystycznie.

Wnioski: Ocena grubości siatkówki w badaniu OCT oraz ocena intensywności fluorescencji w badaniu FAF mogą stanowić narzędzia pomocnicze w diagnozowaniu zmian neurodegeneracyjnych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub jego podejrzeniem. Uwzględnienie oceny wyników optycznej koherentnej tomografii i autofluorescencji dna oka może również ułatwiać różnicowanie postaci stwardnienia rozsianego. Niezbędne są dalsze badania nad przydatnością OCT oraz FAF do monitorowania postępów choroby, jak i neuroprotekcynego wpływu terapii immunomodulujących w SM.