

---

# Optinės koherentinės tomografijos tyrimo vertė sergantiems išsétine skleroze

---

**E. Mockevičiūtė\***

**R. Kizlaitienė\*\***

**V. Budrys\*\***

**R. Strupaitė\*\*\***

**A. Liveikienė\*\*\***

**G. Mamontovaitė\***

**A. Cimbalas\*\*\***

**R. Ašoklis\*\*\***

\**Vilniaus universiteto*

*Medicinos fakultetas*

\*\**Vilniaus universiteto Medicinos*

*fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika;*

*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių kliniką*

*Neurologijos centras*

\*\*\* *Vilniaus universitetu*

*Medicinos fakulteto ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika;*

*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių kliniką*

*Akių ligų centras*

**Santrauka.** Išsétinė sklerozė (IS) – demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kurios metu uždegimas ir neurodegeneracinių procesų CNS sukelia aksonų ir jų mielininio dangalo pažeidimą. Optinės koherentinės tomografijos (OCT) tyrimas atspindi tinklainės nervinių skaidulų sluoksnį (TNSS) ir neurodegeneracinių procesų tinklainėje, būdingus sergantiems IS, pasireiškiančius jau pačioje ligos pradžioje ir ilgainiui sukeliančius progresuojančią negrūtamą paciento negalią. Lietuvoje OCT tyrimas sergantiesiems IS pradėtas taikyti nesenai, pavieniais atvejais ir iki šiol nebuvu atlikti darbų, vertinančių OCT nustatomų tinklainės pokyčių reikšmę IS diagnostikoje, jų ryšį su ligos klinikinėmis ir paraklininėmis charakteristikomis.

**Darbo tikslas.** Įvertinti OCT tyrimo vertę sergantiems išsétine skleroze Lietuvoje.

**Metodika.** 2013 m. lapkričio–2014 m. kovo mėnesiais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Neurologijos centre atliktas prospektivinis tyrimas, kuriami dalyvavo 71 pacientas, sergantis IS. Vertinti epidemiologiniai, klinikiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai duomenys: lytis, amžius, EDSS, oligokloninės juostos, IgG indeksas likvore, regos sukeltieji potencialai (RSP). Akių ligų centre OCT tyrimu įvertintas TNSS ir papilotomakulinio pluoštelio (PMP) storis. Statistinė duomenų analizė atlikti „SPSS 22.0“ programa. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai p neviršijo 0,05.

**Rezultatai.** Sergantys IS: vyrai n = 22 (31 %), moterys n = 49 (69 %), amžiaus vidurkis –  $40,7 \pm 10,7$  metų. EDSS vidurkis –  $3,2 \pm 1,1$  balo. OCT rezultatai: TNSS storio vidurkis (G): dešiniosios akių –  $85,5 \pm 15,6$  m, kairiosios –  $86,3 \pm 13,2$  m. Remiantis T-testu: reikšmingai skyrėsi dešinės ir kairės akių nosinio viršutinio (NS) segmentų vidurkiai  $6,6 \pm 14,7$  m ( $p < 0,05$ ), kitų segmentų vidurkiai reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Labiausiai pažeistas smilkiminis (T) segmentas dešinėje akyje – 84,5 % (n = 60), kairėje – 90,1 % (n = 64). Tarp EDSS ir tinklainės segmentų rasta statistiškai reikšminga neigiamą koreliaciją: dešiniosios akių I ( $r = -0,605$ ;  $p = 0,008$ ), TS ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,04$ ), TI ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,004$ ), T ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,001$ ), PMP ( $r = -0,483$ ;  $p = 0,001$ ), kairiosios akių TS ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,11$ ), TI ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,03$ ), T ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,001$ ), PMP ( $r = -0,369$ ;  $p = 0,002$ ). Tarp dviejų EDSS grupių tinklainės segmentų vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi: 1) EDSS  $> 3$  balai (n = 41; 57,7 %) dešiniosios akių segmentuose S (n = 17; 111, 3  $\pm$  14,3 m;  $p = 0,05$ ); T (n = 41; 62  $\pm$  14,8 m;  $p = 0,001$ ); kairiosios akių – S (n = 17; 113,8  $\pm$  15 m;  $p = 0,04$ ); T (n = 41; 60,8  $\pm$  12,8 m;  $p = 0,005$ ); 2) EDSS  $> 3$  balai (n = 30; 42,3 %) dešiniosios akių – S (n = 15; 99,1  $\pm$  18,5 m;  $p = 0,05$ ); T (n = 30; 49,4  $\pm$  16,5 m;  $p = 0,001$ ); kairiosios akių – S (n = 15; 102,9  $\pm$  13,7 m;  $p = 0,04$ ); T (n = 30; 50,5  $\pm$  19,4 m;  $p = 0,005$ ). Gauta statistiškai reikšminga neigiamą koreliaciją tarp RSP ir OCT tinklainės segmentų storio: dešinėje akyje koreliavę TI ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,01$ ) segmentas, kairėje – PMP segmentas ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,02$ ). Tarp dešinės ir kairės akių tinklainės segmentų ir IgG indekso gauti reikšmingi vidurkijų skirtumai: esant IgG indeksu padidėjimui, apatinio segmento rezultatų vidurkis buvo žemesnis (dešinės –  $107,6 \pm 20,1$  m; kairės –  $106,9 \pm 14,7$  m), lyginant su IgG indeksu norma (dešinės –  $132,6 \pm 21,3$  m; kairės –  $129,9 \pm 19,9$  m).

**Išvados.** OCT tyrimas svarbus vertinant TNSS ir PMP suplonėjimą sergantiems IS ir nurodo negrūtamą tinklainės, galvos smegenų atrofijos progresavimą. Labiausiai pažeidžiamas smilkiminis tinklainės segmentas. Progresuojant negalai TNSS plonėja labiau. Didėjant RSP trukmei, plonėja ir TNSS. Didėjant IgG indeksui, esant imunologiškai aktyvesnei IS, tinklainės segmentai plonėja labiau, kas galimai nurodo ryškesnį negrūtamą ligos progresavimą.

**Raktažodžiai:** išsétinė sklerozė, optinė koherentinė tomografija, išplėstinė negalios skalė (EDSS), regos sukeltieji potencialai.

Neurologijos seminarai 2015; 19(63): 50–58

---

**Adresas:**

Rasa Kizlaitienė

El. paštas rasa.kizlaitiene@santa.lt

## IVADAS

Išsėtinė skleroza (IS) – demielizujanti uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireiškianti recidivuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią [1]. Sergant IS, uždegimas ir neurodegeneracinių procesų CNS sukelia aksonų ir jų mielininio dangalo pažeidimą, kuris aptinkamas jau ankstyvoje ligos stadijoje. Būtent aksonų degeneracija ir yra esminis faktorius, lemiantis neurologinę disfunkciją [2]. Deja, IS etiologiniai veiksnių nėra tiksliai žinomi. Pagal klinikinę eigą IS skirstoma į keturis variantus: recidivuojančią remituojančią (RR), kuri net 50 % sergančiųjų per 10–15 m. pereina į antrinę progresuojančią (AR) ligos eigą. Pirminė progresuojanti (PP) eiga pasižymi progresavimu nuo pat ligos pradžios, o recidivuojančios progresuojančios (RP) eigos metu paumėjimai kartojasi nuolatinio negalios progresavimo fone. Vienas svarbiausių klinikinės būklės progностinių rodiklių yra magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo metu matomi hiperintensiniai baltosios smegmenų medžiagos židiniai, kurie gali kaupoti gadolino preparato kontrastą. Būtent aktyvūs, kontrastą kaupiantys IS židiniai nurodo, kad ligos eiga yra aktyvi. IS diagnostikoje svarbių likvoro ir sukeltyjų potencialų tyrimai, tačiau jie procesų, sukeliančių progresuojančią pacientų negalią, tiesiogiai neparodo [2]. Optinės koherentinės tomografijos (OCT) tyrimas atspindi tinkleinės nervinių skaidulų sluoksnių (TNSS) ir neurodegeneracinių procesų tinkleinėje sergantiems IS. IS diagnostikai OCT pradėta taikyti 1999 m., kai V. Parisi pirmą kartą OCT metodu ištyrė 14 IS sergančių ligonių, persirgusių optiniu neuritu (ON), ir nustatė, kad buvusioje pažeistoje akyje, net visiškai atsistačius regai, TNSS išliko suplonėjęs 46 % daugiau, nei sveikųjų asmenų normalus TNSS storis [3].

Tinkleinė – unikali CNS dalis. TNSS – tolimiausias tinkleinės sluoksnis, kuris sudarytas iš nemielinizuotų ganglinių laštelių aksonų. Svarbi tinkleinės dalis – papilomakulinis pluoštėlis (PMP). Jis ateina iš geltonosios dėmės, *macula*, ir perduoda aksonus tiesiai į smilkinių optinio disko sritį [4]. Šie aksonai susijungia ties optiniu disku ir išeina iš akies iki *lamina cribrosa*. Čia prasideda mielinizuota ganglinių laštelių aksonų dalis. Dėl šios priežasties tinkleinės nervinių skaidulų sluoksnio aksonų degeneracija atspindi demielinizacijos procesą, sergant IS. Aksonų pažeidimus, TNSS ir PMP suplonėjimą galima aptikti naujodant akių vaizdines technologijas, tokias kaip OCT. TNSS ir PMP suplonėjimo klinikinė išraiška – regos sutrikimai: ON, nistagmas, diplopija. Regos sutrikimai net 50 % sergančiųjų IS yra pirminis ligos požymis. Kai kurie regos simptomai gali išlikti, tačiau pasikartojantys ON episodai gali sukelti regos nervo atrofią ir regos praradimą [2, 5–7]. Taigi, idiopatinis demielizujantis ON yra dažnas ir ankstyvas IS klinikinis simptomas, padedantis nustatyti ne tik pradinę ligos stadiją, bet ir progresavimą [8].

OCT – nekontaktinė, medicinoje naudojama vaizdavimo priemonė, pritaikyta tinkleinės ir akies priekinio segmento vaizdavimui. Tyriame naudojama šviesa yra gene-

ruojama superluminescencinio diodo šaltinio. Atispindinti nuo tinkleinės šviesa naudojama išgauti detaliam skerspjūvio ir 3D akies vaizdai [9]. Tai leidžia stebeti TNSS suplonėjimus, randamus IS sergančiųjų akyse po ON ar net nepasireiškus ligos atakoms. Manoma, kad pakitimis sukelia kliniškai nepasireiškiantis aksonų pažeidimas tinkleinėje, regos nerve, regos kryžmėje ar regimajame laide. OCT aparatas – jautrus, nesudėtingas naudoti, pasižymi didelė raiška ir yra svarbus tyrimo metodas oftalmologijoje [10, 11]. Nustatyta, kad TNSS suplonėjimas susijęs su fizine negalia ir su MRT metu randamais CNS atrofiniais pakitimais. Be to, TNSS plonėjimas smarkiai susijęs su amžiumi: trisdešimtais metais TNSS storis yra  $104,4 \pm 7,6$  m, apie septyniasdešimtus metus –  $89,5 \pm 7,5$  m. Lytis įtakos tinkleinės sluoksnių storiiui neturi. Taigi, sergantiems IS OCT tyrimu nustatomas TNSS suplonėjimas. Toks tyrimas yra naudingas stebint ligos progresavimą [9, 12].

OCT tyrimo rezultatuose (1 paveikslėlis) tinkleinė suskirstoma į 4 stambius ir 6 smulkius kvadrantus: S (superior) – viršutinis tinkleinės kvadrantas, I (inferior) – apatinis, T (temporalinis) – smilkiniinis, N (nasalinis) – nosinis. Smulkieji: TS (temporalinis superior) – viršutinis smilkiniinis, NS (nasalinis superior) – nosinis viršutinis, TI (temporalinis inferior) – smilkiniinis apatinis, NI (nasalinis inferior) – nosinis apatinis kvadrantas. PMB – papilomakulinis pluoštėlis. OCT pateikia TNSS storiją aplink optinį diską. Aparatas automatiškai apskaičiuoja tinkleinės storiją. Sveikų žmonių S ir I segmentų TNSS storesnis nei T ir N segmentų [12].

## TYRIMO TIKSLAS

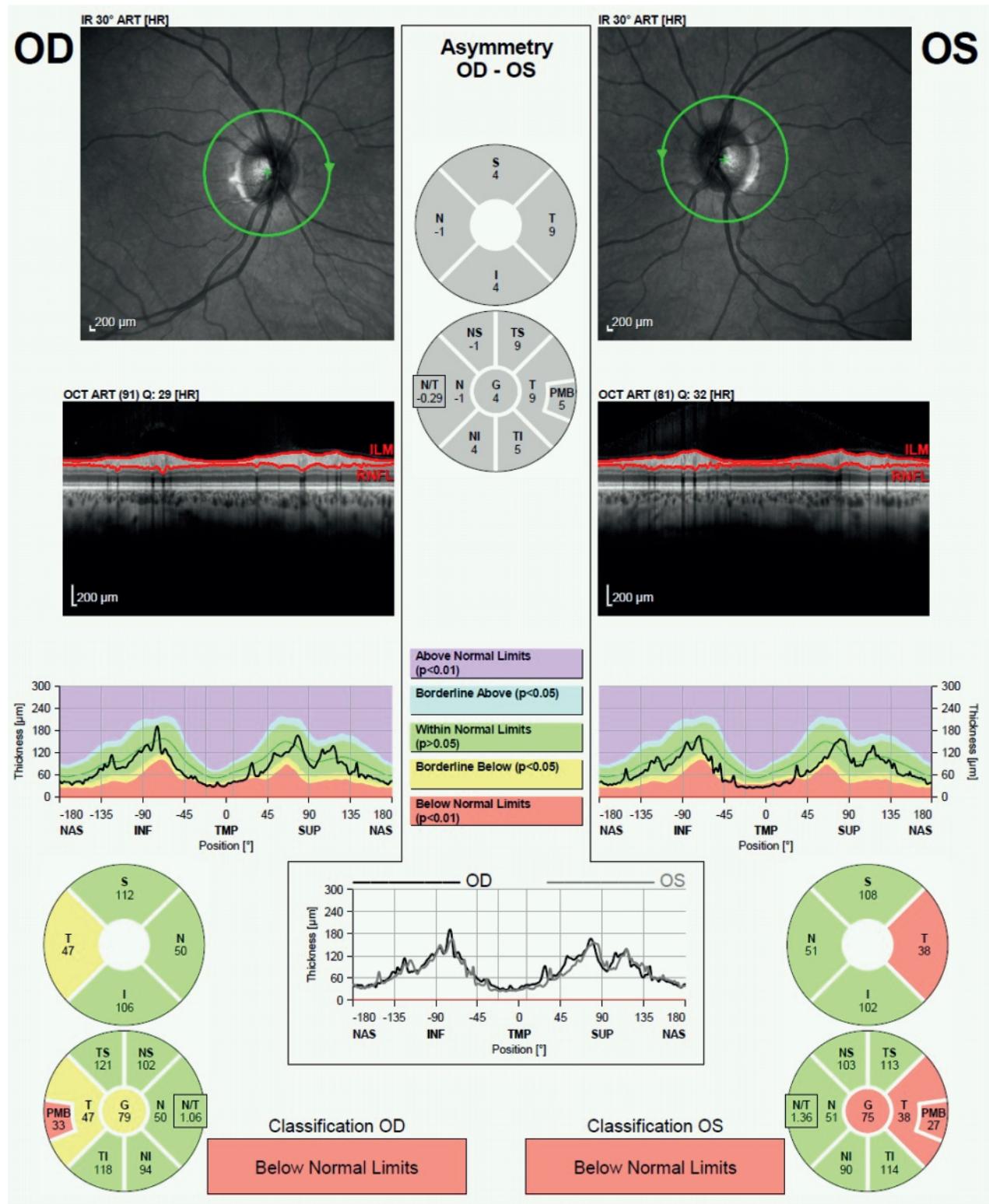
Tyrimo tikslas – įvertinti OCT vertę sergantiems IS, nustatyti ryšį tarp tinkleinės neurodegeneracinių pokyčių ir IS sergančių pacientų klinikinių, epidemiologinių, laboratoriinių, instrumentinių duomenų, neatsižvelgiant į ON klinikinį pasireiškimą.

## TYRIMO OBJEKTAI IR METODIKA

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre ir Akių ligų centre 2013 m. lapkričio–2014 m. kovo mėnesiais gavus VUL Santariškių klinikų etikos komisijos pritarimą Nr. EK-39. Kiekvienas tiriamasis, prieš dalyvaudamas tyriime, pasiraše asmens informavimo ir informuoto asmens dalyvauti tyriime sutikimo formą.

### Tiriameji

Tyriime dalyvavo 71 pacientas, vyresnis nei 18 metų, sergantis patvirtinta IS, remiantis 2010 m. McDonaldo kriterijais. Recidivuojančia remituojančia (RRIS) eiga sirgo 68 pacientai, recidivuojančia progresuojančia (RPIS) –



1 pav. IS ligonio OCT tyrimo rezultatai

Tyrimas atliktas OCT OU axonal režimu. Išvados: stebimas TNSS suplonėjimas temporaliai, ypač PMP: OD – 33 m, OS – 27 m. TNSS, tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, PMP, makulo papilinis pluoštelis. Tyrimą atliko gyd. R. Strupaitė.

2 pacientai, antrine progresuojančia (APIS) – 1 pacientas. IS ligoniai nesirgo gretutinėmis ligomis, kurios galėtų turėti įtakos fizinei negalei ar TNSS bei PMP storiui. Buvo ištirta 49 moterys ir 22 vyrai, jų amžiaus vidurkis –  $40,7 \pm 10,7$  metų. Vidutinė IS trukmė –  $11,5 \pm 8,6$  metų.

Paūmėjimai visu IS laikotarpiu tarp tiriamujų buvo  $3,7 \pm 2,4$  karto. Fizinė negalia pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) buvo  $3,2 \pm 1,1$  balo. Likvore teigiamos oligokloninės juostos nustatytos 47 ligoniams (66 %), IgG indekso

**1 lentelė. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storio vidurkiai: skirtumai dešinėje ir kairėje akyse**

Segmentas	Dešinė akis ( $\mu\text{m}$ )	Kairė akis ( $\mu\text{m}$ )	$p^*$
Viršutinis (S)	$105,6 \pm 17,3$	$108,7 \pm 15,2$	0,18
Apatinis (I)	$120,6 \pm 21,3$	$116,7 \pm 21,2$	0,13
Smilkininis (T)	$56,7 \pm 16,7$	$56,5 \pm 16,6$	0,88
Smilkininis viršutinis (TS)	$119 \pm 23,4$	$120,2 \pm 21$	0,55
Smilkininis apatinis (TI)	$124,6 \pm 26,8$	$125,5 \pm 24,9$	0,74
Nosinis (N)	$68,4 \pm 17,5$	$67 \pm 14,9$	0,37
<b>Nosinis viršutinis (NS)</b>	<b><math>88,7 \pm 20</math></b>	<b><math>95,3 \pm 18,4</math></b>	<b>0,001</b>
Nosinis apatinis (NI)	$101,6 \pm 24,8$	$102,2 \pm 23,1$	0,78
Papilomakulinis pluoštėlis (PMB)	$43,2 \pm 12,2$	$45,8 \pm 23,4$	0,34

\*Reikšmingas skirtumas nurodytas lentelėje; *independent – samples t-test*.

vidurkis buvo  $1,03 \pm 0,54$ , padidėjės IgG indeksas  $1,3 \pm 0,5$  buvo nustatytas 40 pacientų (56 %).

### Tyrimo metodika

Kiekvienam tiriamajam buvo vertinami epidemiologiniai, klinikiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai duomenys: lytis, amžius, diagnozės data, IS trukmė, paūmėjimų skaičius, IS eiga, fizinė negalia EDSS, oligokloninės juostos likvore ir imunoglobulinų IgG indeksas likvore, regos (RP) ir somatosensoriniai sukeltieji (SSSP) potencialai. Duomenys buvo surinkti iš pacientų ligos istorijų ir ambulatorinių kortelių. VULSK Akių ligų centre kiekviename tiriamajam buvo atliktas tinklainės tyrimas OCT aparatui.

Tinklainė buvo tiriana OCT spectralis aparatui (gaminėjas „Heidelberg engineering“). Tai kompleksinis vaizdavimo įrenginys, naudojamas tinklainei ir jos sluoksniams analizuoti. Luminescencinė diodas skleidžia žemo koherentiškumo šviesos spindulius, kurie keliauja į jungtį, kurioje suformuojamos dvi spindulių grupės. Viena spindulių dalis keliauja veidrodžio, kita – tiriamojo audinio link. Atsispindėjė veidrodyje, spinduliai grįžta atgal, kiti spinduliai patenka į aki, juos atspindi tinklainė. Aparatas išanalizuoją spindulių grįžimo laiką. Žinoma, kad spinduliai, atsispindėjė nuo paviršinių tinklainės sluoksnių, turi trumpesnį grįžimo laiką, nei atsispindėjė nuo giliųjų tinklainės sluoksnių [2, 8, 10, 13].

### Statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta SPSS 22.0 programa. Rezultatai laikyti statistiškai patikimi, kai  $p < 0,05$ . Duomenų normalumas buvo tikrinamas taikant Shapiro-Wilk testą. Spearmano koreliacija taikyta koreliuojant OCT rezultatus su IS trukme, fizinės negalios balu EDSS, regos ir piramidinės funkcijos EDSS balu, regos ir somatosensoriniai sukeltasis potencialais. Koreliacijos koeficientas žymėtas r, jo reikšmė galėjo svyruoti tarp -1 ir +1. Koreliacijos tarp tiriamų duomenų nebuvo, kai buvo gaunamas 0. Jeigu reikšmė buvo gauta  $> 0$  – teigama asociacija: jei abu kintamieji didėjo,  $< 0$  – neigama: didėjant vienam kintamajam, kitas

mažėjo. Vidurkiams palyginti tarp dviejų grupių naudotas nepriklausomas t testas: tarp EDSS, tarp tinklainės segmentų storio ir IgG indekso.

### REZULTATAI

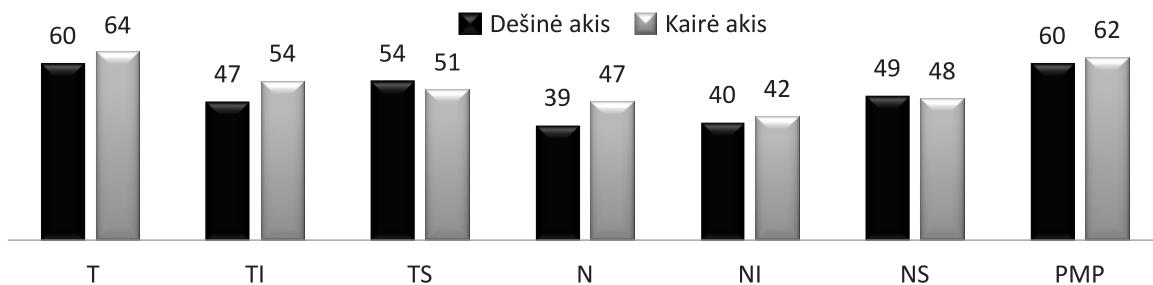
Iš viso buvo ištirtas 71 IS sergantis pacientas. Tiriamujų grupę sudarė 22 vyrai (31 %) ir 49 moterys (69 %), jų amžiaus vidurkis –  $40,7 \pm 10,7$  metų. Amžius, kai pasireiškė pirmieji IS simptomai –  $28,8 \pm 9,9$  metų, vidutinė IS trukmė –  $11,5 \pm 8,6$  metų. Recidyvuojančia remituojančia IS eiga sirgo 68 (95,8 %) tiriamieji, recidyvuojančia progresuojančia – 2 (2,8 %), antrine progresuojančia 1 (1,4 %) tiriamasis. Paūmėjimų skaičius visu IS sirdimo laikotarpiu vidutiniškai buvo  $3,7 \pm 2,4$  karto. Vidutinis EDSS balas tarp tiriamujų buvo  $3,2 \pm 1,1$ . Likvore teigiamos oligokloninės juostos nustatytos 47 ligoniams (66 %), IgG indeksas išsirtas 64 tiriamiesiems (90,1 %), IgG indekso vidurkis –  $1,03 \pm 0,54$ , padidėjės IgG indeksas rastas 40 pacientų (56 %;  $1,3 \pm 0,5$ ). Visiems tiriamiesiems buvo skiriamas ioprastinis ligos eiga modifikuojantis gydymas: dažniausiai – glatiramer acetatas (Copaxone 30 %), taip pat beta interferonas 1a (Rebif 25 %; Avonex 24 %), beta interferonas 1b (Betaferon 13 %; Extavia 4 %), natalizumabas (Tysabri 3 %), mitoxantronas (Onkotrone 1 %).

OCT rezultatai parodė, kad ligonių dešiniosios akių TNSS storio vidurkis:  $85,5 \pm 15,6$  m, kairiosios:  $86,3 \pm 13,2$  m. Reikšmingai skyrėsi dešinės ir kairės akių NS segmentų vidurkiai  $6,6 \pm 14,7$  m ( $p < 0,05$ ), kitų segmentų vidurkiai reikšmingai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) (1 lentelė).

Labiausiai buvo pažeistas T segmentas ir PMP dešinėje ir kairėje akyse. Dešinėje akyje T segmentas ir PMP buvo pažeisti 60 tiriamujų, kairėje akyje – T segmentas 64 ligoniams, PMP – 62 ligoniams (1 lentelė ir 1 diagrama).

Tarp IS trukmės ir OCT rezultatų nustatyta statistiškai reikšminga neigama koreliacija dešinėje ir kairėje akyse, kas rodė, kad, esant didesnei ligos trukmei, TNSS plonėja labiau, ypač T segmente ir PMP (2 diagrama).

TNSS plonėjimas turėjo ryšį su ligonio negalios EDSS balu, t. y. didėjant fiziniai negalai, TNSS plonėjo labiau



1 diagrama. Tinklainės segmentų pažeidimo pasiskirstymas pacientams dešinėje ir kairėje akyse

T – smilkininis; TI – smilkininis apatinis; TS – smilkininis viršutinis; N – nosinis; NI – nosinis apatinis; NS – nosinis viršutinis; PMP – papilomakulinis pluoštėlis.

## 2 lentelė. Koreliacija tarp išsėtinės sklerozės trukmės ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storio

Segmentas	Dešinė akis ( m)	Kairė akis ( m)
Viršutinis (S)	p = 0,01; r = -0,4	p = 0,02; r = -0,4
Apatinis (I)	p = 0,02; r = -0,5	p = 0,006; r = -0,6
<b>Smilkininis (T)</b>	<b>p = 0,002;</b> <b>r = -0,4</b>	<b>p = 0,0001;</b> <b>r = -0,4</b>
<b>Smilkininis viršutinis (TS)</b>	<b>p = 0,002;</b> <b>r = -0,4</b>	<b>p = 0,006;</b> <b>r = -0,3</b>
<b>Smilkininis apatinis (TI)</b>	<b>p = 0,001;</b> <b>r = -0,4</b>	<b>p = 0,003;</b> <b>r = -0,3</b>
Nosinis (N)	p = 0,053; r = -0,2	p = 0,1; r = -0,2
Nosinis viršutinis (NS)	p = 0,08; r = -0,2	p = 0,2; r = -0,2
Nosinis apatinis (NI)	p = 0,48; r = -0,20	p = 0,07; r = -0,2
<b>Papilomakulinis pluoštėlis (PMP)</b>	<b>p = 0,003;</b> <b>r = -0,4</b>	<b>p = 0,0001;</b> <b>r = -0,4</b>

p – statistiškai reikšmingas skirtumas; r – Spearman'o koreliacijos koeficientas.

dešinės ir kairės akių T, TI, TS segmentai ir PMP storis ( $p < 0,05$ ). Progresuojant lagonio negalios, buvo pažeidžiami tie patys abiejų akių tinklainės kvadrantai (3 lentelė).

Vertindami negalios išreikštumą tiriamujų grupėje, nustatėme, kad dažniausias fizinės negalios balas tarp tiriamujų buvo EDSS 3,0 balo ( $n = 17$ ; 24 %). Todėl, atsižvelgdamas į EDSS, išskyrėme į dvi pacientų grupes:

## 4 lentelė. Tinklainės nervinių skaidulų storio vidurkių skirtumai tarp EDSS grupių

EDSS balas	Segmentai	Dešinės akių	p	Kairės akių	p
EDSS 3,0 (N = 41; 57,7 %)	S (superior / viršutinis)	N = 17; 111,3 ± 14,3 m	0,05	N = 17; 113,8 ± 15,01 m	0,04
	T (temporalinis / smilkininis)	N = 41; 62,04 ± 14,8 m	0,001	N = 41; 60,8 ± 12,8 m	0,005
EDSS > 3,0 (N = 30; 42,3 %)	S (superior / viršutinis)	N = 15; 99,1 ± 18,5 m	0,05	N = 15; 102,9 ± 13,7 m	0,04
	T (temporalinis / smilkininis)	N = 30; 49,4 ± 16,5 m	0,001	N = 30; 50,5 ± 19,4 m	0,005

N – imties skaičius; p – statistiškai reikšmingas skirtumas; vidurkis ± SD.

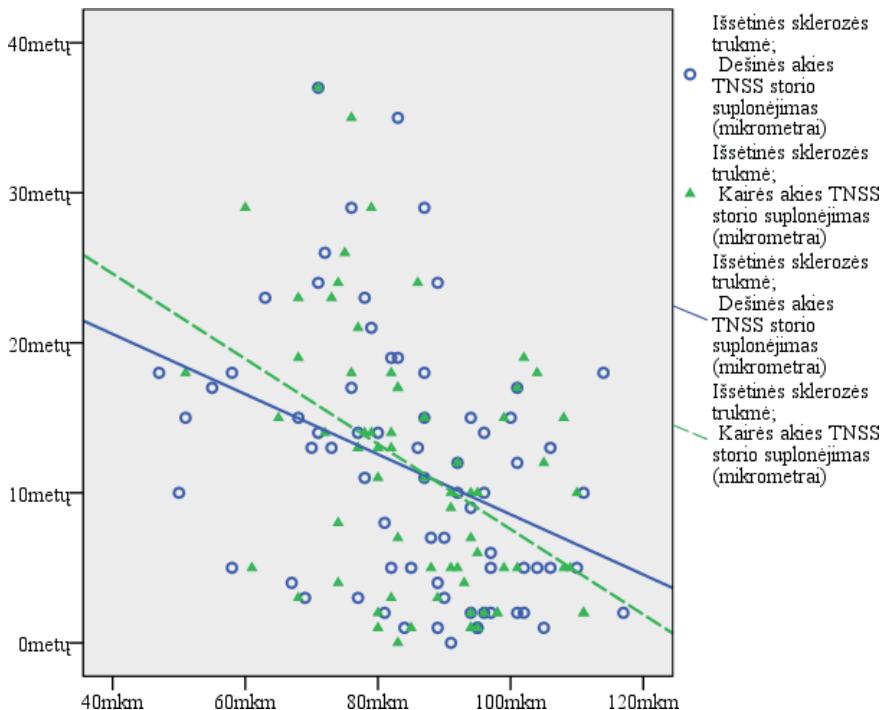
## 3 lentelė. Koreliacija tarp EDSS ir tinklainės segmentų

Tinklainės kvadrantai	Dešinė akis	Kairė akis
T (smilkininis)	N = 71 r = -0,48 <b>p = 0,001</b>	N = 71 r = -0,42 <b>p = 0,001</b>
TS (smilkininis viršutinis)	N = 71 r = -0,34 <b>p = 0,004</b>	N = 71 r = -0,3 <b>p = 0,011</b>
TI (smilkininis apatinis)	N = 71 r = -0,34 <b>p = 0,004</b>	N = 71 r = -0,35 <b>p = 0,003</b>
PMP (papilomakulinis pluoštėlis)	N = 71 r = -0,48 <b>p = 0,001</b>	N = 71 r = -0,37 <b>p = 0,02</b>

N – imties skaičius; r – Spearman'o koreliacijos koeficientas; p – statistiškai patikimas rodiklis.

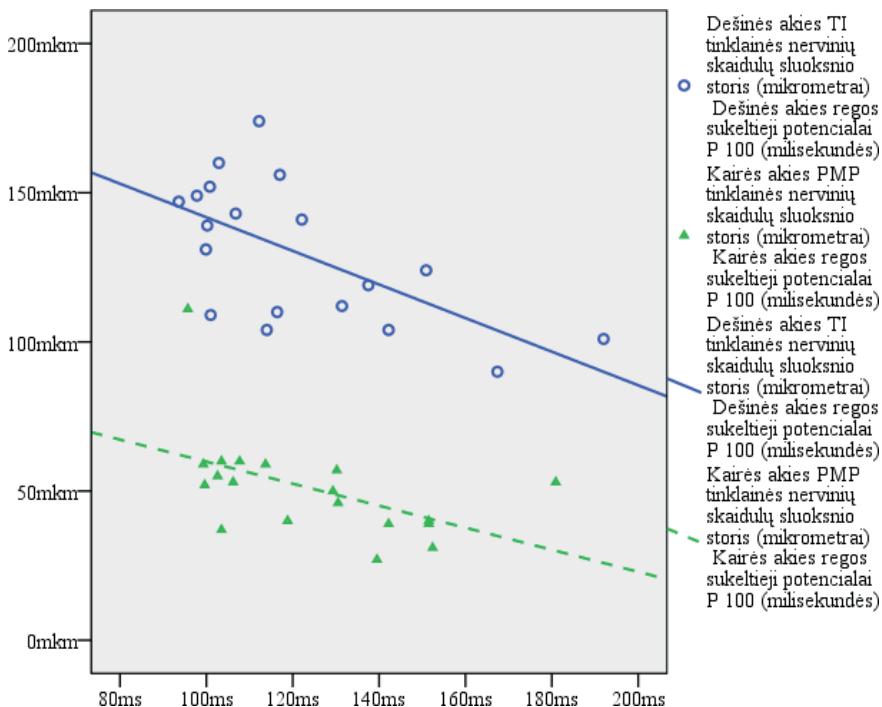
EDSS 3 balai ir EDSS > 3 balai. Gavome rezultatus, kad tinklainės segmentų vidurkiai tarp dviejų EDSS grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi: EDSS > 3,0 balai grupėje tinklainė buvo plonesnė, nei kitoje, mažesnės negalios iki 3,0 EDSS balų, lagonių grupėje. Be to, išskirtose pagal negalios EDSS išreikštumą grupėse nustatėme, kad pažedžiami tie patys akių tinklainės kvadrantai – S ir T. Taip pat OCT gautų rezultatų vidurkiai segmentuose buvo panašūs, lyginant tarp dešinės ir kairės akių (4 lentelė).

Nustatyta koreliacija tarp regos ir piramidinės EDSS funkcijų ir OCT segmentų akyse – didėjant fizinės negalios balui, TNSS plonėjo labiau. Regos EDSS balas koreliavo su dešinės akių PMP segmentu ir kairės akių NS, T ir PMP segmentais, o piramidinės funkcijos balas – su



2 diagrama. Koreliacija tarp išsétinės sklerozés trukmės ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimo

TNSS – tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio storis; mkm – mikrometrai.



3 diagrama. Koreliacija tarp regos sukeltyjų potencialų ir OCT rezultatų

TI – smilkininis apatinis segmentas; PMP – papilomakulinis pluošteli; mkm – mikrometrai; ms – milisekundės.

dešinės akies I, N, NI, T, TS, TI, PMP segmentais, kairės – TS, TI, T ir PMP ( $p < 0,05$ ). Visais atvejais buvo pažeidžiamas PMP ir T segmentas.

Lyginant tinklainės segmentų storį ir IgG indekso padidėjimą ( $> 0,7$ ), reikšmingi vidurkių skirtumai buvo gauti dešiniosios ir kairiosios akies I tinklainės segmentų kvad-

rantuose. Esant IgG indekso padidėjimui, I segmento rezultatų vidurkis buvo mažesnis (dešinės –  $107,6 \pm 20,1$  m; kairės –  $106,9 \pm 14,7$  m), nei lyginant su IgG indekso norma (dešinės –  $132,6 \pm 21,3$  m; kairės –  $129,9 \pm 19,9$  m). Statistiskai reikšminga neigama koreliacija gauta tarp RSP P 100 ir OCT tinklainės segmentų storio dešinės akies PMP – didėjant regos sukeltyjų potencialų P 100 trukmei, TNSS plonėjo labiau (3 diagrama). Tačiau tarp somatosensorinių sukeltyjų potencialų (SSSP) ir TNSS storio statistiskai reikšmingos koreliacijos negauta ( $p > 0,05$ ).

## DISKUSIJA

OCT – daug žadantis tyrimas IS sergantiems pacientams. Jis parodo neurodegeneracijos sukeltą TNSS suplonėjimą, turintį ryšį su negalios progresavimu. Manoma, kad ateityje OCT bus naudojamas ne tik IS diagnostikoje, bet ir gydymo efektyvumui vertinti [6].

Alikta daug studijų, kurios vertina TNSS suplonėjimą po buvusios ON atakos ir lygina TNSS nepasireiškus klinikiniams ON epizodui. Gauti rezultatai parodė, kad, neatsižvelgiant į ON klininių atakas, visiems sergantiems IS tinklainė plonėja greičiau. Be to, net nepasireiškus regos sutrikimo simptomams, stebima aksonų degeneracija. Manoma, kad subklinikinis aksonų netekimas regimajame nerve parodo ankstyvą neurodegeneraciją IS pacientams. Remiantis literatūra, tinklainės pokyčius galima aptikti po 3–6 mėnesių nuo uždegiminių neurodegeneracių procesų pradžios [2]. Tad galima teigti, kad OCT tyrimas galėtų netiesiogiai padėti įvertinti IS metu progre-

suojančią smegenų atrofiją. Mūsų atlirkiam tyime ON įtaka TNSS suplonėjimui vertinama nebuvo. Kiekviename akis analizuota atskirai, kadangi akys gali būti pažeistos skirtiniais, ypač jei buvo pasireiškusioms vienpusės ON atakos.

Tyrimo rezultatai parodė, kad abi akys pažeidžiamos vienodai, kadangi TNSS vidurkiai tarp dešinės ir kairės

akies nesiskyrė. Svarbu atkreipti dėmesį, kad statistiškai reikšmingai skyrėsi NS segmentų vidurkiai. Gavome rezultatus, kad labiausiai pažeidžiamas T segmentas. Šie duomenys sutampa su kitose šalyse atlikų tyrimų rezultatais [6, 7]. Kai kurie autorai teigia, kad, nors T segmentas pažeidžiamas smarkiausiai, ligos eigoje I ir S segmentai plonėja labiau nei T segmentas [6].

Tarp ligos trukmės ir OCT rezultatų nustatėme stiprią koreliaciją. Šie duomenys sutampa su kitų autorių atlikais tyrimais, kurių išvados nurodo, kad, ilgiau sergant IS, tinkleinė plonėja labiau [8, 11, 12]. Buvo rasta patikima koreliacija tarp TNSS suplonėjimo ir negalios, įvertinamos EDSS balu, progresavimo. Mūsų gautais duomenimis, labiausiai negalia koreliavo su T segmentu ir PMP, nei lyginant su kitais tinkleinės segmentais. Šie duomenys sutampa su kitų autorių atlikais tyrimais. Be to, pastebėta, kad dvejų metų laikotarpiu didėjant EDSS balui tinkleinės sluoksniai pažeidžiami labiau [8, 10].

RSP – aukštos diagnostinės reikšmės tyrimas sergantiems IS. Nurodoma, kad P100 bangos latentinis periodas ilgėja, esant demielinizacinėms ligoms, ON atakoms ar kitoms optinėms neuropatioms. Dažniausiai demielinizaciinių procesų metu P 100 bangų latencija pailgėja abiejose akyse, tuo tarpu vienos akių pažeidimai būdingi ON [21]. Literatūros duomenimis, pailgėjės P 100 bangos ilgis koreliuoja su OCT tyrimo metu randamais pakitimais T segmente. Mūsų tyrime P100 bangos ilgis koreliavo su tinkleinės nervinių skaidulų storii TI ir PMP segmentuose. Tačiau kai kurie autorai statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp RSP ir OCT tyrimų rezultatų negauna [6, 7]. Mūsų tyrime RSP buvo atlikti nedidelei tiriamujų grupėi ( $N = 19$ ), tačiau buvo gautas labai logiškas ryšys, nurodantis, kad kuo labiau pažeidžiama tinkleinė, juo labiau nukentėja impulsu sklidimo laikas regos takais. Norėdami įrodyti stipresnes sĄsajas, ateityje tyrimą planuojame pratęsti išplėsdami tiriamujų grupę.

IS ligoniams 80 % SSSP tyrime nustatomas centrinio laidumo laiko prailgėjimas, nurodantis centrinių jutiminių pluoštų pažeidimo požymius, nors pacientai ir neišsako sensorinių simptomų [21]. Todėl, nors mūsų tyrime koreliacijos tarp SSSP ir OCT tyrimo rezultatų nebuvo gauta, reikėtų išplėsti tiriamujų grupes ir pabandyti detaliu ir tipliant kartotinai įvertinti SSSP ir OCT nustatomus TNSS pokyčius.

2012 m. kolegos gydytojai neurologai drauge su oftalmologais iš Latvijos publikavo apžvalginį straipsnį apie OCT tyrimo reikšmę sergantiems IS. Straipsnyje teigianta, kad OCT tyrimas labai gerai atspindi TNSS storio pokyčius ir tinkleinės aksonų degeneraciją IS pacientams. Nors MRT ir laikomas šiuo metu „auksiniu standartu“ IS diagnostikoje, OCT tyrimas daug geriau atspindi tinkleinės subklininę atrofiją nei MRT, o kartotinių OCT tyrimo sąnaudos yra daug mažesnės nei MRT ištyrimo. Be to, OCT tyrimas pravartus, norint diferencijuoti ON epizodus tarp IS ir optinio neuromielito. Kolegos pateikia ir OCT trūkumus, nurodydami, kad TNSS storio suplonėjimas nekoreliuoja su smegenų atrofija. Manoma, kad ilgainiui ligos eigoje smegenų atrofija pasireiška greičiau nei tinkleinės

sluoksniai pažeidimai. Be to, lyginant RSP ir OCT tyrimus, gauta išvada, kad svarbesnis – RSP tyrimas, kuris yra jautresnis aptinkant subklininę ar klinikinę ON epizodą. Straipsnyje teigianta, kad OCT tyrimo jautrumas, aptinkant TNSS suplonėjimą po ON epizodo, buvo 60 %, o RSP – daugiau nei 81 %. Taip pat net 75 % subklininės ON epizodų buvo diagnozuota RSP tyrimu, tuo tarpu OCT tyrimas identifikavo mažiau nei 20 % subklininę ON epizodų [22].

Norėdami išanalizuoti RSP ir OCT tyrimo reikšmę sergantiems IS, Latvijos gydytojai 2013 m. 69 pacientams atliko prospektyvinį tyrimą, kurio išvadose teigianta, kad RSP yra jautresnis tyrimas, nei OCT, patvirtinant ON epizodą. Optinio nervo aksonų pažeidimas diagnozuojamas geriau pasitelkiant RSP amplitudės vidurkį, nei remiantis tik OCT tyrimu. Tačiau kliniškai nepasireiškus ON epizodą paprasčiau nustatyti atliekant RSP kartu su OCT tyrimu [23].

Šiuo metu atliekama nemažai studijų, kuriose lyginami tinkleinės sluoksnio pokyčiai, sergant IS ar optiniu neuromielitu. OCT padeda diferencijuoti šias dvi ligas tarpusavyje, kadangi yra skirtingai pažeidžiamas TNSS storis. Teigianta, kad, sergant optiniu neuromielitu, TNSS plonėja labiau ir difuziškiau, nei lyginant su IS sergancio paciento akimis. Didesnis tinkleinės pažeidžiamumas siejamas su dažnesne ON klinikine išraiška. Sergant optiniu neuromielitu, ON pasireiškia dažniau, nei sergant RR IS klinikine eiga. Be to, sergant IS, dažniau pasitaiko subklininiai ON epizodai, nei optinio neuromielito ligos atveju. Tačiau abiems ligoms būdinga, kad, kliniškai nepasireiškusi ON epizodui, tinkleinė būna plonesnė, nei lyginant su kontrolinės grupės asmenų tinkleinės sluoksnio storii. Galime teigti, kad OCT tyrimas svarbus ne tik IS diagnostikai, bet taip pat diferencinėje diagnostikoje su optiniu neuromielitu [15].

## PRAKTINĖ NAUDA

IS – jaunų, darbingo amžiaus žmonių liga. Vienas iš dažniausių klinikinių ligos išraiškų yra regos sutrikimai, ypač pasireiškiantys ON epizodais. Būtent OCT tyrimas puikiai atspindi TNSS storį ir leidžia aptikti aksonų pažeidimus sergantiems IS. Svarbu, kad tinkleinės sluoksniai atrofija randama net kliniškai nepasireiškusi ON epizodams. OCT tyrimo metu randami tinkleinės TNSS pažeidimai gerai koreliuoja su ligos trukme, klinikiniu ligos variantu, fizine negalia pagal EDSS bei laboratoriinių ir instrumentinių tyrimų duomenimis. Tad OCT tyrimas svarbus, norint vertinti IS ligos eigą ir progresavimą. Be to, ateityje OCT tyrimas bus naudojamas analizuojant paskirto gydymo efektyvumą ar net aiškinantis IS ligos patogenezę. Manome, kad, kompleksiškai taikant klinikinius, instrumentinius ir laboratoriinius tyrimų metodus kartu su OCT, galima patikimiau diagnozuoti IS, geriau numatyti jos eigą, vertinti ligos progresavimą ir taikomo ligos eigą modifikuojančio gydymo efektyvumą.

**Literatūra**

1. Kaubrys G. F., Kizlaitienė R. Išėtinė sklerozė. In: Budrys V., red. Klinikinė neurologija. 2-asis leid. Vilnius: Vaistų žinios, 2009; 277.
2. Petzol A, Polman CH, Schmidt-Erfurth U, et al. The application of optical coherence tomography to quantification of neurodegeneration in multiple sclerosis. 2010; 3-11, 16-41, 42-52.
3. Parisi V, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. Invest Ophthalmology Vis Sci 1999; 40: 2520-7.
4. Kennard C, Leigh RJ. Handbook of clinical neurology. Vol. 102 (3<sup>rd</sup> series). Neuro-ophthalmology. 2011; 3-10.
5. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis detected by optical coherence tomography. Brain: a Journal of Neurology 2011; 134: 518-33.
6. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012; 53(13): 8344-9.
7. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? - A structural and functional evaluation. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2007; 48(12): 5773-81.
8. Vermersch P, Outteryck P, Petzold A. Optical coherence tomography - a new monitoring tool for multiple sclerosis? European Neurological Review 2010; 5(1): 73-7.
9. Heidelberg engineering. <http://www.heidelbergengineering.co.uk/products/spectralis/>
10. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. Current Opinion in Neurology 2010; 23(16): 16-23.
11. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. Neurology 2013; 80: 47-54.
12. Lamirel C, Newman NJ, Biouss V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 2010; 166(12): 978-86.
13. Spectralis. < <http://window2brain.com/> >
14. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nature clinical practice. Neurology 2008; 4(12): 664-75.
15. Feng L, Shen J, Jin X, et al. The evaluation of the retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis with special-domain optical coherence tomography. Ophthalmologica 2013; 230: 116-20.
16. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. Neurology 2009; 73: 303-8.
17. Fatehi F, Shaygannejad V, Mehr LK, et al. Optical coherence tomography versus visual evoked potential in multiple sclerosis patients. Ir J Neurol 2012; 11(1): 12-5.
18. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, October, 2005; doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.040.
19. Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. Investigative Ophthalmology & Visual Science 1999; 40(10): 2332-42.
20. Costello FE, Klistorner A, Kardon R, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of optic neuritis and multiple sclerosis. doi: 10.3928/15428877-20110627-03.
21. Walsh P, Kane N, Butler S, et al. The clinical role of evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(Suppl II): ii16-22. doi: 10.1136/jnnp.2005.068130.
22. Pastare D, Kire I, Laganovska G, et al. Use of optical coherence tomography to monitor multiple sclerosis. A review. Neurologijos seminarai 2012; 16(54): 301-10.
23. Pastare D, Kire I, Erts R, et al. Evaluation of axonal optic nerve damage using visual evoked potentials and optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. Medicina (Kaunas) 2013; 49(11): 474-8.

**E. Mockevičiūtė, R. Kizlaitienė, V. Budrys, R. Strupaitė, A. Liveikienė, G. Mamontovaitė, A. Cimbalas, R. Ašoklis**

### OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY VALUE OF MULTIPLE SCLEROSIS

#### Summary

**Introduction.** Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated inflammatory disease that attacks myelinated axons in the central nervous system (CNS), by destroying the myelin and axons in different brain areas and resulting in a significant physical disability. Optical coherence tomography (OCT) is a technique that is used for measuring the thickness of ocular structures, especially the retinal nerve fiber layers (RNFL), thus OCT provides opportunity to measure neurodegenerative processes in the retina. Unfortunately, in Lithuania, there was no previous study using OCT that allows identify retinal changes in patients with MS. For this reason, the main aim of this study was to investigate whether OCT is a valuable technique to measure multiple sclerosis in Lithuanian population.

**Methods.** We performed a prospective study in the Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos departments of Neurology and Ophthalmology. In this study overall 71 patients with MS were enrolled according to patients epidemiological (gender, age), clinical (EDSS score), instrumental examination (visual evoked potentials) and laboratory examination data (oligoclonal bands and cerebral spinal fluid (CSF) index). All subjects were examined with OCT by measuring RNFL and papillomacular bundle (PMB) thickness. Each eye was considered separately. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 program. P<0.05 was considered significant.

**Results.** In total 142 eyes in 71 patients with MS were evaluated. There were 22 men (31%) and 49 women (69%). The mean age was  $40.7 \pm 10.7$  years. The mean EDSS score was  $3.2 \pm 1.1$ . Average overall RNFL thickness in MS eyes was  $85.5 \pm 15.06$  m in the right eye and  $86.3 \pm 13.2$  m in the left eye. In addition, we compared the right and the left eye segments. We have received a statistically significant difference between the NS segments and their RNFL thickness averages ( $p < 0.05$ ). For all four quadrants temporal segment had been damaged the most. We also examined the relation between RNFL and EDSS. We found a statistically significant negative correlation between EDSS and RNFL thickness in the right and the left eye. In the right eye were damaged I ( $r = -0.605$ ;  $p = 0.008$ ), TS ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.04$ ), TI ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.004$ ), T ( $r = -0.5$ ;  $p = 0.001$ ), PMB ( $r = -0.483$ ;  $p = 0.001$ ) segments. In the left eye were damaged TS ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.11$ ), TI ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.03$ ), T ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.001$ ), PMB ( $r = -0.369$ ;  $p = 0.002$ ) segments. Comparing RNFL thickness between two groups of EDSS 3 score ( $n = 41$ ; 57.7%) and EDSS>3 score

(n=30; 42.3%), significant difference was detected. If EDSS score  $<3$ , damaged segments of the right eye were S (n=17;  $111.3 \pm 14.3$  m; p=0.05); T (n=41;  $62 \pm 14.8$  m; p=0.001); damaged segments of the left eye were S (n=17;  $113.8 \pm 15$  m; p=0.04); T (n=41;  $60.8 \pm 12.8$  m; p=0.005). If EDSS score  $>3$ , damaged segments of the right eye were S (n=15;  $99.1 \pm 18.5$  m; p=0.05); T (n=30;  $49.4 \pm 16.5$  m; p=0.001); damaged segments of the left eye were S (n=15;  $102.9 \pm 13.7$  m; p=0.04); T (n=30;  $50.5 \pm 19.4$  m; p=0.005). There was significant negative correlation between VEP P100 latency and RNFL thickness of the right eye TI segment ( $r=-0.57$ ; p=0.01) and the left eye PMB segment ( $r=-0.52$ ; p=0.02). Comparing the left and right eye segments of the retina and the CSF index, significant difference in the averages was detected. If the CSF index increased, segment I mean RNFL thickness in the right eye ( $107.6 \pm 20.1$  m) and the left eye ( $106.9 \pm 14.7$  m) were lower than compared to the CSF index norm in the right eye ( $132.6 \pm 21.3$  m) and the left eye ( $129.9 \pm 19.9$  m).

**Conclusions.** OCT is an important method in assessing RNFL and PMB thinning in patients with MS. It is known that OCT refers to irreversible progression of the retina and the brain atrophy. Temporal segment is the most vulnerable part of the retina. Importantly, RNFL tend to thin more, when physical disability score is higher. It has been observed that VEP latency was significantly prolonged in patients with MS in comparison to RNFL thinning. The CSF index is increased by immunologically more active multiple sclerosis. We think that more active form of MS may be associated with retinal segments violation. Hence we may conclude that RNFL thinning could be related with irreversible progression of the disease.

**Keywords:** multiple sclerosis, optical coherence tomography, expanded disability status scale (EDSS), visual evoked potentials.

Gauta:  
2014 11 17

Priimta spaudai:  
2014 12 16