Daina Pastare

**AFERENTO REDZES CEĻU IZPĒTE
NEIRODEĢENERATĪVU
PROCESU ANALĪZEI
PACIENTIEM AR MULTIPLO SKLEROZI**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2016

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Daina Pastare

AFERENTO REDZES CEĻU IZPĒTE
NEIRODEĢENERATĪVU
PROCESU ANALĪZEI
PACIENTIEM AR MULTIPLO SKLEROZI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr.med. profesors **Andrejs Millers**

Dr.med. profesore **Guna Laganovska**

Rīga, 2016

ANOTĀCIJA

Multiplā skleroze ir hroniska autoimūna demielinizējoša un neurodeģeneratīva centrālās nervu sistēmas saslimšana. Pasaulē ir vairāk nekā divi miljoni pacientu ar multiplo sklerozi, un šī slimība ir biežākais netraumatiskas invaliditātes cēlonis gados jauniem cilvēkiem.

Kaut gan multiplā skleroze ir plaši pētīta, tās patoģenēze vēl aizvien nav skaidra. Turklāt šī slimība nav pilnībā izārstējama un tās gaita katram individuālam pacientam nav prognozējama. Ir nepieciešami bioloģiskie marķieri, ar kuru palīdzību iedalīt pacientus, prognozēt un monitorēt slimības gaitu, kā arī paredzēt un kontrolēt terapijas efektivitāti.

Multiplā skleroze bieži rada redzes traucējumus. Promocijas darbs “Aferento redzes ceļu izpēte neurodeģeneratīvu procesu analīzei pacientiem ar multiplo sklerozi” veltīts aferento redzes ceļu kā multiplās sklerozes klīniskā modeļa izpētei. Būtiska aferento redzes ceļu priekšrocība ir tā, ka tie ir pieejami detalizētai un tiešai strukturālai un funkcionālai izpētei. Aferentie redzes ceļi akūta redzes nerva neirīta gadījumā reprezentē akūtu centrālās nervu sistēmas bojājumu, bet subklīniskas, hroniskas retinopātijas un optiskas neirītas gadījumā ataino difūzu hronisku bojājumu.

Promocijas darba mērķis bija izpētīt aferento redzes ceļu izmaiņu nozīmīgumu multiplās sklerozes radītu neurodeģeneratīvu procesu izvērtējumā.

Pētniecības darbā tika veikti neiroloģiski, oftalmoloģiski un radioloģiski izmeklējumi 76 pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi ar un bez redzes nerva neirīta pazīmēm anamnēzē.

Pētījuma rezultāti liecina, ka pacientiem ar multiplo sklerozi ir ar iepriekšēju klīnisku redzes nerva iekaisuma epizodi nesaistītas izmaiņas aferentajā redzes sistēmā. Šīs izmaiņas ir gan funkcionālas, gan strukturālas, un vērojama to savstarpēja korelācija. Turklāt neurodeģeneratīvas izmaiņas aferentajā redzes sistēmā korelē ar slimības ilgumu, invaliditātes pakāpi, kā arī demielinizējošu perēkļu skaitu un lokalizāciju galvas smadzenēs un galvas smadzeņu atrofiju. Pētījumā noteikta labākā metode klīniska redzes nerva neirīta apstiprināšanai, kā arī izstrādāts modelis tīklenes nervu šķiedru slāņa bojājuma prognozēšanai, izmantojot funkcionālas izmeklēšanas metodes. Noskaidrots, ka aferento redzes sistēmu raksturojošus parametrus iespējams izmantot, lai iegūtu informāciju par subklīniski noritošiem neurodeģeneratīviem procesiem.

ANNOTATION

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system. There are more than two million multiple sclerosis patients in the world, and it is the most common cause of non-traumatic disability in young people.

Despite extensive research, the pathogenesis of multiple sclerosis is still not clear. In addition, this disease is not fully curable and its progress for each individual patient is unpredictable. There is increasing need for biological markers with the purpose to categorize patients, to predict and monitor the course of the disease, as well as to intend and monitor the effectiveness of treatment.

Multiple sclerosis often causes visual disturbances. The doctoral thesis “Use of afferent visual pathway for analysis of neurodegenerative processes in multiple sclerosis patients” is devoted to investigation of the afferent visual pathway as a clinical model of multiple sclerosis. Significant advantage of the afferent visual pathway is that it is available for detailed and direct structural and functional studies. Afferent visual pathway in the case of acute optic neuritis represents an acute central nervous system lesion, but in the subclinical, chronic retinopathy and optic neuropathy cases it represents a diffuse, chronic damage caused by multiple sclerosis.

The aim was to study the significance of changes in afferent visual pathway regarding the evaluation of neurodegenerative processes caused by multiple sclerosis.

In the research neurological, ophthalmologic and radiological examinations for 76 relapsing-remitting multiple sclerosis patients with and without optic neuritis signs in history were conducted.

The research results indicate that there are detectable changes in the afferent visual system in multiple sclerosis patients unrelated to previous clinical optic neuritis episode. These changes are both functional and structural, and their mutual correlation is observed. In addition, neurodegenerative changes in the afferent visual system are correlated with disease duration, degree of disability, as well as the number and the localization of demyelinating lesions in the brain, and brain atrophy. In the study the best method of clinical optic neuritis approval was established, as well as the model of the retinal nerve fiber layer damage prediction was developed using functional investigation methods. It was elucidated that the afferent visual system characterizing parameters can be used to obtain information on the subclinical neurodegenerative processes.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS	8
Problēmas aktualitāte.....	8
Darba zinātniskā un praktiskā novitāte.....	9
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums	9
Ētiskie aspekti.....	9
Darba mērķis.....	10
Darba uzdevumi.....	10
Darbā izvirzītās hipotēzes.....	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	11
1.1. Multiplā skleroze.....	11
1.1.1. Epidemioloģija	11
1.1.2. Etioloģija	12
1.1.3. Patoģenēze	13
1.1.4. Norise un biomarkieri.....	18
1.1.5. Diagnostika un klīniskās pazīmes	21
1.1.6. Redzes nerva neirīts.....	23
1.2. Aferentie redzes ceļi.....	24
1.3. Funkcionāli aferento redzes ceļu izmeklējumi.....	27
1.4. Strukturāli aferento redzes ceļu izmeklējumi.....	29
2. MATERIĀLS UN METODES	33
2.1. Pacientu grupas un atlase	33
2.1.1. Iekļaušanas kritēriji.....	33
2.1.2. Izslēgšanas kritēriji.....	34
2.2. Pētījuma metodes	34
2.3. Datu statistiskā analīze	43
3. REZULTĀTI	46
3.1. Pētījuma grupu demogrāfiskais raksturojums	46
3.2. Slimības ilguma un pacienta neiroloģiskā stāvokļa raksturojums.....	48
3.3. Funkcionālie redzes sistēmas parametri	50
3.3.1. Redzes asums.....	50
3.3.2. Redzes izraisītie potenciāli	51
3.3.3. Krāsu redzes izmaiņas	57

3.3.4. Redzes lauku izmaiņas.....	58
3.4. Strukturāli redzes sistēmas parametri.....	59
3.4.1. Redzes nerva diska nobālējums <i>fundus oculi</i> apskatē	59
3.4.2. Tīklenes nervu šķiedru slāņa mērījumi ar optisko koherences tomogrāfiju.....	59
3.4.3. Redzes nerva demielinizācija un demielinizējošu perēkļu skaits magnētiskās rezonanses izmeklējumā....	63
3.5. Aferento redzes sistēmu un slimību raksturojošo rādītāju savstarpējā saistība	64
4. DISKUSIJA.....	81
4.1. Funkcionālas aferento redzes ceļu izmaiņas	81
4.2. Strukturālas aferento redzes ceļu izmaiņas	83
4.3. Turpmāko pētījumu virzieni	89
5. SECINĀJUMI	91
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	92
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	93
PATEICĪBAS	95
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	96
PIELIKUMI.....	103
1. pielikums. Ētikas komitejas lēmums	104
2. pielikums. Redzes izmeklējumu anketa	105
3. pielikums. Magnētiskās rezonanses izmeklējuma anketa	106
4. pielikums. Izvērstā invaliditātes statusa skala.....	107
5. pielikums. Izvērstās invaliditātes statusa skalas izvērtējuma veidlapa	117

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ANCOVA	– kovariatīvo dispersiju analīze (<i>analysis of covariance</i>)
ANOVA	– dispersijas analīze (<i>analysis of variance</i>)
AUC	– laukums zem līknes
CC	– ar korekciju (<i>cum correctione</i>)
CNS	– centrālā nervu sistēma
DNS	– dezoksiribonukleīnskābe
EDSS	– Izvērstā invaliditātes statusa skala (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FLAIR	– magnētiskās rezonanses izmeklējuma sekvence (<i>fluid attenuated inversion recovery</i>)
FS	– funkcionālā sistēma
HLA	– cilvēka leikocītu antigēns (<i>human leukocyte antigen</i>)
IFN	– interferons
IL	– interleikīns
IQR	– starpkvartiļu izkliedes amplitūda (<i>interquartile range</i>)
J	– Joudena indekss
KIS	– klīniski izolēts sindroms
M	– vidējais aritmētiskais
MANOVA	– kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīze (<i>multivariate analysis of variance</i>)
Me	– mediāna
MHC	– audu saderības komplekss
mm	– mikrometrs
mV	– milivolts
MPR	– magnētiskās rezonanses izmeklējuma multiplanāras rekonstrukcijas
MRI	– magnētiskās rezonanses izmeklējums
ms	– milisekunde
MS	– multiplā skleroze
N	– kopējais skaits
NPV	– paredzamā negatīvā vērtība
OCT	– optiskā koherences tomogrāfija
OD	– labā acs
OS	– kreisā acs

p	–	ticamības koeficients
PPMS	–	primāri progresējoša multiplā skleroze
PPV	–	pozitīva paredzamā vērtība
PRMS	–	progresējoši recidivējoša multiplā skleroze
r	–	Pīrsona korelācijas koeficients
RNFL	–	tīklenes nervu šķiedru slānis
RNFLN	–	tīklenes nervu šķiedru slānis nazālajā kvadrantā
RNFLT	–	tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
RNN (–)	–	acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē
RNN	–	redzes nerva neirīts
RNN (+)	–	acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē
ROC līkne	–	lēmumu pieņemšanas līkne (<i>receiver operating characteristic</i>)
RRMS	–	recidivējoši remitējoša multiplā skleroze
r _s	–	Spīrmena rangu korelācijas koeficients
SC	–	bez korekcijas (<i>sine correctione</i>)
SD	–	standartnovirze (<i>standard deviation</i>)
Se	–	sensitivitāte
Sp	–	specifiskums
SPMS	–	sekundāri progresējoša multiplā skleroze
T1	–	T1 uzsvērti attēli magnētiskās rezonanses izmeklējumā
T2	–	T2 uzsvērti attēli magnētiskās rezonanses izmeklējumā
Th	–	T līdzētājšūnas
TI	–	ticamības intervāls
TNF	–	tumora nekrozes faktors
VEP	–	redzes izraisītie potenciāli
φ	–	dihotomiskais koeficients

IEVADS

Problēmas aktualitāte

Multiplā skleroze (MS) ir biežākais netraumatiskas invaliditātes cēlonis gados jauniem cilvēkiem, un pasaulē ir vairāk nekā 2,3 miljoni pacientu ar MS (*Browne et al.*, 2014; *WHO*, 2008).

MS patoģenēze vēl aizvien nav pilnīgi skaidra. MS ilgstoši tika uzskatīta par primāri demielinizējošu centrālās nervu sistēmas (CNS) saslimšanu, tomēr nesen pētījumos noskaidrots, ka neurodeģeneratīviem procesiem un aksonālam bojājumam MS patoģenēzē ir svarīgāka loma par demielinizāciju (*Siffrin et al.*, 2010; *Zipp and Aktas*, 2006). Pierādīts, ka neurodeģeneratīvs process pacientiem ar MS rodas agrīni, vēl pirms klīnisko pazīmju attīstības, un ir galvenais faktors, kas nodrošina progresējošas invaliditātes un smadzeņu atrofijas veidošanos (*Bruck*, 2005; *Fisniku et al.*, 2008).

MS gaita ir ļoti mainīga un grūti prognozējama. Vēl joprojām nav noskaidroti faktori, kas ietekmē izteikto slimības variabilitāti un pāreju no recidivējoši remitējošas uz terapijas rezistentu un progresējošu fāzi. Turklāt MS nav pilnībā izārstējama un pieejamā terapija galvenokārt balstīta uz iekaisuma procesa mazināšanu, taču maz ietekmē neurodeģeneratīvus procesus (*Fiona Costello*, 2013). Pieaug nepieciešamība pēc neiroprotektīvas terapijas un bioloģiskiem marķieriem, ar kuru palīdzību prognozēt un monitorēt slimības gaitu, klasificēt pacientus, kā arī paredzēt un kontrolēt terapijas efektivitāti (*Fernandez*, 2013).

MS bieži skar redzes sistēmu. Piecpadsmit līdz divdesmit procentiem pacientu redzes traucējumi ir klīniski noteiktas MS pirmā pazīme, un gandrīz 70% pacientu ar MS slimības laikā attīstās akūts redzes nerva neirīts (RNN) (*Di Maggio et al.*, 2014). Aferento redzes ceļu modelis ir piemērots klīniskais modelis MS un neiroprotektīvu medikamentu izpētei. Aferentie redzes ceļi akūtas RNN epizodes gadījumā reprezentē akūtu, fokālu CNS bojājumu, bet subklīniskas, hroniskas retinopātijas un optiskas neiropātijas gadījumā ataino difūzu, hronisku CNS bojājumu.

Būtiska aferento redzes ceļu priekšrocība ir tā, ka tie ir pieejami detalizētai un tiešai strukturālai (ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI) un optiskās koherences tomogrāfijas (OCT) metodi) un funkcionālai izpētei (ar redzes izraisīto potenciālu (VEP) metodi, nosakot redzes asumu, krāsu redzi un redzes laukus). Šīs izmeklēšanas metodes pieļauj dažādu, savstarpēji saistītu procesu, piemēram, iekaisuma, demielinizācijas, aksonāla bojājuma un neurodeģenerācijas, izpēti.

Pēdējo gadu laikā veikti daudzi pētījumi par aferento redzes ceļu izmaiņām pacientiem ar MS, taču to rezultāti ir ļoti pretrunīgi un grūti salīdzināmi. Šajā pētījumā tika analizētas aferento redzes ceļu pētīšanas iespējas pacientu ar MS neurodeģeneratīvo procesu izpētei.

Darba zinātniskā un praktiskā novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā veikts padziļināts pētījums par aferento redzes ceļu izmaiņām un izmeklēšanas iespējām pacientiem ar multiplo sklerozi.
2. Pirmo reizi Latvijā noteiktas precīzas redzes izraisīto potenciālu metodes rādītāju robežvērtības.
3. Pētījumā iegūti dati par iespējām diagnosticēt subklīnisku aferento redzes ceļu bojājumu un ieteikta labākā metode tā noteikšanai.
4. Iegūti jauni dati par iespējām prognozēt strukturālu tīklenes nervu šķiedru slāņa bojājumu, izmantojot funkcionālas izmeklēšanas metodes.
5. Pētījuma rezultāti paver iespēju labāk izprast aferento redzes ceļu strukturāli funkcionālas izmaiņas un nākotnē izmantot tās kā bioloģiskus marķierus pacientu ar multiplo sklerozi neurodeģeneratīvu procesu raksturošanai.

Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbam ir šāda struktūra: ievads, darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, izmantotās literatūras saraksts. Darba apjoms ir 119 lappuses, ieskaitot 11 tabulas, 52 attēlus un 5 pielikumus. Literatūras saraksts ietver 121 nosaukumu.

Promocijas darba autore veikusi pacientu neiroloģisko un neirofizioloģisko izmeklēšanu, apkopojusi, sistematizējusi un analizējusi veikto izmeklējumu rezultātus.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (1. pielikums).

Darba mērķis

Izpētīt aferento redzes ceļu izmaiņu nozīmīgumu multiplās sklerozes radītu neurodeģeneratīvu procesu izvērtējumā.

Darba uzdevumi

1. Izvērtēt pacientu ar multiplo sklerozi, kam ir / nav redzes nerva neirīts anamnēzē, neiroloģisko stāvokli, izmantojot Izvērsto invaliditātes statusa skalu (EDSS – *Expanded Disability Status Scale*).
2. Analizēt pacientu ar multiplo sklerozi, kam ir / nav redzes nerva neirīts anamnēzē, oftalmoloģiskā stāvokļa raksturojumu, nosakot redzes asumu, *fundus oculi* stāvokli, krāsu redzi un redzes laukus.
3. Noteikt redzes izraisīto potenciālu metodes robežvērtības un izvērtēt P 100 latenci un N 75/P 100 amplitūdu pacientiem ar multiplo sklerozi, kam ir / nav redzes nerva neirīts anamnēzē.
4. Ar optiskās koherences tomogrāfijas metodi izpētīt tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu un fokāla defekta lokalizāciju pacientiem ar multiplo sklerozi, kam ir / nav redzes nerva neirīts anamnēzē.
5. Analizēt demielinizējošu perēkļu skaitu, izvietojumu un aktivitāti, kā arī galvas smadzeņu atrofiju magnētiskās rezonanses izmeklējumā pacientiem ar multiplo sklerozi, kam ir / nav redzes nerva neirīts anamnēzē.
6. Statistiski analizēt iegūtos datus un noteikt klīnisko, funkcionālo un strukturālo izmaiņu iespējamo savstarpējo korelāciju un analizēt samazināta tīklenes nervu šķiedru slāņa ietekmējošos faktorus.

Darbā izvirzītās hipotēzes

1. Analizējot aferentos redzes ceļus, iespējams diagnosticēt subklīnisku multiplās sklerozes radītu neurodeģeneratīvu procesu pacientiem bez iepriekš pārciesta redzes nerva neirīta.
2. Aferentajos redzes ceļos konstatējamās neurodeģeneratīvās izmaiņas korelē ar klīniskiem, radioloģiskiem un funkcionāliem rādītājiem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Multiplā skleroze

Multiplā skleroze ir hroniska autoimūna un neurodeģeneratīva centrālās nervu sistēmas saslimšana, kuru raksturo iekaisums, demielinizācija un primāra vai sekundāra aksonāla deģenerācija (*Trapp et al.*, 1998).

1.1.1. Epidemioloģija

MS prevalences un incidences dati dažādos reģionos un populācijās ir ļoti atšķirīgi, kas netieši apstiprina MS etioloģijas relatīvu saistību ar ģenētiskiem un vides faktoriem (*Kingwell et al.*, 2013). MS ir biežāk sastopama mērenajās klimata joslās, saslimstībai mazinoties virzienā uz ekvatoru, tomēr pēdējo gadu epidemioloģiskajos pētījumos šī hipotēze tiek apstrīdēta (*Alonso and Hernan*, 2008).

Populāciju migrācijas pētījumi pierāda, ka, mainot dzīvesvietu pirmspubertātes vecumā no augstāka riska uz zemāka riska reģionu vai pretēji, indivīda risks saslimt ar MS attiecīgi mainās, taču dzīvesvietas maiņa pēc pubertātes vecuma MS risku neietekmē, kas norāda uz agrīna vides faktora ietekmi slimības attīstībā (*Birnbaum*, 2009).

Eiropas reģionā MS prevalence ir augsta, $\geq 30/100\,000$ (*Kurtzke*, 2000), ziemeļu valstīs pārsniedzot pat $200/100\,000$ (*Tienari, Sumelahti, Rantamaki, and Wikstrom*, 2004).

Latvijā vērojama samērā augsta MS slimības izplatība ar prevalenci $60\text{--}100/100\,000$ (*Browne et al.*, 2014). 2014. gadā Latvijā reģistrēti 1884 pacienti ar MS (Slimību profilakses un kontroles centra dati).

Vidējā sieviešu un vīriešu attiecība recidivējoši remitējošas MS gadījumā ir 2 līdz 3 : 1, kas norāda uz ģenētisku un hormonālu faktoru ietekmi uz MS attīstības risku. Primāri progresējošas MS gadījumā sieviešu un vīriešu attiecība sasniedz 1 : 1 (*Birnbaum*, 2009).

Vairāku metaanalīžu rezultāti pierāda, ka MS incidencei ir tendence pieaugt un tas lielā mērā ir saistāms ar MS incidences pieaugumu sievietēm.

Eiropā incidences rādītāji ir vidēji 4,3 jauni saslimšanas gadījumi gadā uz $100\,000$ iedzīvotāju. Jāpiebilst, ka augstākā incidence ir vidēji 20–40 gadu vecumā (*Pugliatti et al.*, 2006).

Lai arī saslimšanas smagums un slimības progresēšanas ātrums ir ļoti variabls, vidējais dzīves ilgums pēc saslimšanas sākuma ir 30 gadi (*Remington, Brownson, and Wegner*, 2010). Kaut gan dzīvildze ir salīdzinoši gara, MS rada agrīnu darba spēju zudumu, nozīmīgu ilgtermiņa invaliditāti un dzīves kvalitātes pasliktināšanos. Aptuveni pusei pacientu ar MS 15

gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas ir nepieciešams atbalsts staigājot (*Debouverie, Pittion-Vouyovitch, Louis, Guillemin, and Group, 2008; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, and Weinshenker, 2000*).

Līdz šim veiktajos epidemioloģiskajos pētījumos atspoguļoti labvēlīgas prognozes klīniskie aspekti, un tie ir: sieviešu dzimums, agrāks saslimšanas sākums, redzes nerva neirīts vai izolēti sensorie simptomi saslimšanas brīdī, liels intervāls starp pirmo un otro paasinājumu, nenozīmīga invaliditāte piecus gadus pēc saslimšanas sākuma, nelielas izmaiņas vai normāla MRI atrade saslimšanas sākumā. Turpretim uz nelabvēlīgu prognozi var norādīt: vīrieša dzimums, lielāks vecums un multifokāls klīniski izolēts sindroms, kā arī CNS eferentās daļas iesaiste saslimšanas sākumā, daudz paasinājumu pirmajos 2–5 saslimšanas gados un pirmajā MRI konstatēts liels skaits demielinizējošu perēkļu (*Fernandez, 2013*).

Tiek uzskatīts, ka, sasniedzot EDSS kopvērtējumu 4, invaliditātes progresija notiek neatkarīgi no sākotnējiem prognostiskajiem faktoriem (*Confavreux, Vukusic, Moreau and Adeleine, 2000*). Pēc Slimību profilakses un kontroles centra datiem 2014. gadā Latvijā reģistrēti 637 pacienti ar EDSS ≥ 4 .

Vairākos pētījumos kā prognostisks faktors analizēts laiks, kurā pacienta EDSS kopvērtējums sasniedz 6, taču iegūtie rezultāti invaliditātes progresijai ir ļoti variabli, no 15 (*Weinshenker and Ebers, 1987*) līdz 28 (*Tremlett, Paty, and Devonshire, 2006*) gadiem.

1.1.2. Etioloģija

Kaut gan veikti daudzi pētījumi, MS etioloģija un patogēnētiskie mehānismi vēl aizvien nav pilnībā skaidri. Tiek uzskatīts, ka MS ir heterogēna, multifaktoriāla saslimšana, kuras gadījumā infekciozi aģenti ģenētiski predisponētam indivīdam rada imūnās sistēmas disregulāciju un CNS bojājumu. Pacienta ar MS pirmās pakāpes radiniekiem ir 10–25 reizes lielāks risks saslimt ar MS, nekā tas ir vidēji populācijā (*Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy (2nd Edition), 2012*). Pētījumi, kurā iesaistīti dvīņi, pierāda, ka MS konkordance starp monozigotiskiem dvīņiem var sasniegt pat 30–40%, savukārt dizigotiskiem dvīņiem saslimšanas risks ir mazāks (*Birnbaum, 2009*).

Ar MS iespējamu attīstību tiek saistīts Audu saderības komplekss (*Major histocompatibility complex – MHC*). Primāri MS attīstības iespējamība tika saistīta ar DR gēna polimorfismu (HLA-DR15 haplotips 6p21.3 hromosomā, DRB* 1501 alēle), kas nosaka gan imūnu, gan regulatoru ietekmi. Taču nesenu ne-HLA gēnu, kā arī to nukleotīdu polimorfisma pētījumi pierāda, ka MS ir poligēna ģenētiski determinēta saslimšana, ar kuras attīstības risku saistītas vairāk nekā 57 DNS sekvences (*Network-based multiple sclerosis pathway analysis with GWAS data from 15,000 cases and 30,000 controls, 2013*). Šobrīd ir skaidrs, ka nepastāv

viens ar MS risku saistīts gēns, taču ir pierādījumi, ka ģenētiskās izmaiņas saistītas ar slimības smagumu, veidu un reakciju uz imūnmodulējošu terapiju (Birnbäum, 2009).

Pierādīta vairāku vides faktoru, piemēram, samazināta saules staru daudzuma, D vitamīna, stresa, diētas, smēķēšanas un infekciju, ietekme uz MS attīstības risku. Par infekciju nozīmi MS attīstībā liecina dažādu mikroorganismu antivielu klātbūtne serumā vai cerebrospīnālajā šķidrumā un augsti to titri pacientiem ar MS, salīdzinot ar populāciju, kā arī dažādu vīrusu spēja izraisīt demielinizējošu encefalomiēlītu cilvēkiem un dzīvniekiem eksperimentālos modeļos. Izvirzītas divas hipotēzes par mikroorganismu saistību ar MS. Prevalences hipotēze pieņem, ka MS izraisa patogēns, kurš ir biežāk sastopams rajonos ar augstu MS prevalenci. Turpretī higiēnas hipotēze pieņem, ka mikroorganismu un parazītu būtiska iedarbība bērnībā rada pastāvīgu iedarbību uz imūno sistēmu un noturīgu aizsardzību pret saslimšanu ar MS un citām autoimūnām slimībām pieaugušo vecumā. Higiēnas hipotēze šobrīd tiek uzskatīta par ticamāku, jo tā labāk izskaidro ģeogrāfisko MS izplatību, kā arī izskaidro prevalences palielināšanos uzlabotu higiēnas apstākļu un riska izmaiņu dēļ migrācijas apstākļos (*Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy (2nd Edition)*, 2012). Tiek uzskatīts, ka lielākā nozīme MS etioloģijā ir sinerģiskai ģenētisku un infekciozu faktoru mijiedarbībai.

1.1.3. Patogēnēze

MS attīstības pamatā ir sklerotiskas plātnītes veidošanās CNS baltajā un pelēkajā vielā. Plātnīte rodas dažādu patoloģisku procesu kumulatīvas ietekmes dēļ. Šie procesi ir: iekaisums, demielinizācija, oligodendrocītu bojāeja, aksonāls un neironāls bojājums (neirodeģenerācija), remielinizācija un astrocitoze (Geurts, Stys, Minagar, Amor, and Zivadinov, 2009).

Sākotnēji tika uzskatīts, ka pastāv tikai viena veida patogēnētisks CNS bojājuma mehānisms, tomēr šobrīd uzskata, ka katram pacientam vienlaikus attīstās dažādi bojājuma veidi, dažādā pakāpē veidojoties demielinizācijai, remielinizācijai, oligodendrocītu un aksonālam bojājumam (Compston and Coles, 2008). Populārākā MS attīstības hipotēze ir, ka sistēmiska infekcija ir nozīmīgs riska faktors autoimūna procesa uzsākšanai, kā arī MS paasinājuma izraisīšanai. Izpratne par MS imunopatogēnēzi lielā mērā gūta no eksperimentāla autoimūna encefalomiēlīta (EAE) pētījumiem, kuros dzīvnieku modeļos tiek inducēta CNS demielinizācija, izmantojot perifēru imūnizāciju ar miēlīna proteīna komponentiem.

Lai arī MS sākums parasti nav precīzi nosakāms, tiek uzskatīts, ka aktīva sistēmiska iekaisuma reakcija var noteikt slimības sākuma fāzi ar autoreaktīvu CD 4⁺ T limfocītu starpniecību, kuri ir specifiski miēlīna autoantigēniem. Infekcija var radīt T šūnu aktivāciju,

vai arī tās var tikt aktivētas molekulāras mimikrijas rezultātā, notiekot reakcijai starp endogēnu proteīnu (piemēram, mielīna bāzes proteīnu) un patogēnu eksogēnu proteīnu (virālu vai bakteriālu antigēnu). Ģenētiski predisponētam indivīdam, iedarbojoties ārējās vides antigēnam, slimība sākas ar pastiprinātu autoreaktīvu limfocītu migrāciju, šķērsojot asins–smadzeņu barjeru. Migrācijas procesā T limfocīts mijiedarbojas ar vaskulāras šūnas adhēzijas molekulām, kuras tiek ekspresētas uz kapilāru endotēlija šūnu virsmas. Šajā procesā tiek izdalītas un piedalās arī vairākas adhēzijas molekulas, hemokīni un matricas metaloproteināzes. Pēc iekļūšanas CNS autoreaktīvs, perifērijā aktivēts T limfocīts var tikt reaktivēts ar autoantigēna peptīdiem smadzeņu parenhīmā, saistoties ar MHC II klases molekulām, kuras ekspresē lokāla antigēnu prezentējoša šūna (dendrītiska šūna, makrofāgs un B šūna). Sākas iekaisuma reakcijas kaskāde, izdaloties citokīniem un hemokīniem, tiek piesaistītas arī papildu iekaisuma šūnas, T limfocīti, monocīti un B šūnas, kā arī notiek mikroglijas un makrofāgu aktivācija, radot mielīna apvalka bojājumu. Lokāla iekaisuma reakcija un demielinizācija rada sekvestrētu mielīna autoantigēnu papildus izdali, kas ir autoreaktīvo T limfocītu mērķis. CNS glijas šūnu aktivācija rada turpmāku iekaisuma reakciju, pat neturpinoties eksogēnu iekaisuma šūnu infiltrācijai. EAE modelis pierāda, ka CD4+ T līdzētājšūnas-1 (Th-1) izdala proiekaisīgus citokīnus, piemēram, interferonu gamma, interleikīnu-2 (IL-2) un tumora nekrozes faktoru- α (TNF- α), kas ir noteicošie faktori iekaisuma procesa veidošanā, piedaloties arī CD4+ T līdzētājšūnām-17 (Th-17), kuras sekretē IL-17. CD4+ T līdzētājšūnas-2 (Th-2) sekretē interleikīnus 4, 5 un 10, un tiek uzskatīts, ka tām ir regulatora loma Th-1 šūnu nodrošināta bojājuma ierobežošanā. MS patoģenēzē iesaistītas arī CD8+ T šūnas, kas rada aksonālu bojājumu, tieši iedarbojoties uz MHC I/antigēnu ekspresējošām šūnām, piemēram, neironiem un oligodendrocītiem.

Nesen pierādīta arī B šūnu loma MS patoģenēzē, kas, iespējams, tiek nodrošināta ar autoantivielu sekrēciju un antigēnu prezentāciju T šūnām. B šūnu klātbūtni apstiprina arī MS perēkļu patoloģiskā heterogenitāte, meningeāla iekaisuma esamība un B šūnu folikuliem līdzīgu struktūru esamība subpiālos kortikālos perēkļos. Lai arī demielinizācija ir pamata process MS patoģenēzē, veidojas arī agrīns aksonāls bojājums, kas rada invaliditātes progresiju. Precīzi demielinizācijas un aksonāla bojājuma mehānismi vēl nav pilnībā zināmi, iespējams, tie rodas mielīna, oligodendrocītu un aksonu tieša bojājuma dēļ, iedarbojoties CD4+ un CD8+ T limfocītiem, aktivētai mikroglijai un / vai antivielām, kā arī netiešā ceļā, iedarbojoties proiekaisuma citokīniem, piemēram, IL-1 β , TNF- α , slāpekļa oksīdam un matricas metaloproteināzēm (*Garg and Smith, 2015*). Izmaiņas nātrija kanālos arī tiek uzskatītas par svarīgu neurodeģenerācijas komponenti (*Waxman, 2008*).

CNS iekaisuma hipotēzi atbalsta MS klīniskais un patoloģiskais raksturojums, kas vērojams arī citām autoimūnām saslimšanām. MS speciālisti turpina diskusijas par slimības patoģenēzi, un ir apkopoti pierādījumi par iekaisīgiem un deģeneratīviem procesiem CNS (1.1. tabula).

1.1. tabula

Multiplās sklerozes imunopatoģenēze (*Immunology and Immune System Disorders: Multiple Sclerosis: Causes, Diagnosis and Management, 2012*)

Iekaisums / demielinizācija	Deģenerācija
<ol style="list-style-type: none"> 1. Autoreaktīvu CD4+ T limfocītu, B šūnu un plazmas šūnu uzkrāšanās MS perēkļos. 2. CD8+T limfocītu, γ, δ T limfocītu un makrofāgu invāzija parenhīmā. 3. Ektopiski meningeāli B šūnu folikuli. 4. Th-1 un Th-17 atbildes aktivācija; TNF-α, TNF-β, IFN-γ, IL-12, IL-2, IL-17 produkcija. 5. Hemokīnu, limfotoksīnu, matricas metaloproteināzes produkcija. 6. Oligoklonālu IgG antivielu produkcija likvorā. 7. Vienlaicīga citu autoimūnu saslimšanu attīstība. 8. MRI iekaisīga aktivitāte (kontrastvielas uzkrāšanās). 9. Reakcija uz imūnmodulējošu terapiju. 10. Akūta eksperimentāla autoimūna encefalomiēlīta modelis. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktivēti astrocīti un mikroglia. 2. Reaktīvu produktu veidošanās, ekscitotoksicitāte, autoantivielu produkcija. 3. Aksonāls bojājums, kas nav saistīts ar iekaisuma reakciju. 4. Oligodendrocītu apoptoze. 5. Amiloīda prekursora proteīna uzkrāšanās aktīvos perēkļos. 6. Aksonāla deģenerācija akūtos perēkļos. 7. Aksonālas densitātes samazinājums baltajā vielā ārpus MS perēkļiem. 8. Mitohondriju DNS oksidatīvs bojājums. 9. Traucēta mitohondriju enzīmu kompleksu aktivitāte. 10. Ar komplimentu saistīta citotoksicitāte. 11. Ar slāpekļa oksīdu saistīta citotoksicitāte. 12. CNS atrofija un T1 hipointensi perēkļi MRI. 13. N-acetilaspārtāta samazinājums smadzeņu baltajā vielā ārpus perēkļiem. 14. Hroniska eksperimentāla autoimūna encefalomiēlīta modelis; CD8+ limfocīti.

Aksonāla bojājuma agrīna attīstība un saistība ar neatgriezenisku neiroloģisku defektu pierādīta, analizējot pacientu ar MS smadzeņu audus pēc nāves (*Trapp et al., 1998*). Izvirzīta hipotēze, ka aksonālo audu deģenerācija notiek, kombinējoties neirodeģeneratīviem procesiem “no ārpusēm” un “no iekšpusēm” (*Geurts et al., 2009*) (1.1. attēls).

1.1. attēls. MS neurodeģenerācijas modeļi (Geurts *et al.*, 2009)

- A. Neurodeģenerācija “no ārpuses”, iekaisīga demielinizācija sākotnēji skar mielīna apvalku un sekundāri rada aksona tūsku un deģenerāciju. Mikroskopijas attēlā ar bultiņām norādīti daļēji demielinizēti aksoni.
- B. Neurodeģenerācija “no iekšpusēs”, notiek selektīva aksonāla deģenerācija, pēc kuras sekundāri veidojas demielinizācija. Mikroskopijas attēlā pacienta ar MS muguras smadzenes, kurās mielīns krāsots zaļā, bet aksonālie audi (neurofilamenti) – sarkanā krāsā. Ar bultiņām norādīti mielīna apvalki, bez aksona tā iekšienē, t. s. mielīna ovoīdi.

Lai arī aksonāls bojājums ir izteiktāks aktīvos iekaisuma perēkļos, vienlaikus turpinās arī neatkarīgi noritošs aksonāls bojājums hroniskos, neaktīvos perēkļos, kā arī smadzeņu baltajā un pelēkajā vielā ārpus perēkļiem. Pelēkās vielas atrofija attīstās neatkarīgi no MS perēkļiem un ir saistīta ar invaliditātes, noguruma un kognitīvu traucējumu progresiju (Calabrese *et al.*, 2010). Nesen veiktā pētījumā noskaidrots, ka neurodeģeneratīvs process kortikospinālajā traktā sākas ļoti agrīni, pirms klīnisko pazīmju attīstības, un ir tieši saistīts ar invaliditātes attīstību un progresiju (Compston and Coles, 2008).

Pacientu ar MS neironu šūnu bojājuma precīzs mehānisms vēl joprojām nav pilnībā noskaidrots (Fiona Costello, 2013). Iespējams, CNS neurodeģenerācija notiek gan anterogrādas, gan retrogrādas aksonālas transsinaptiskas deģenerācijas dēļ (Gabilondo *et al.*, 2014). Šis fenomens ir dokumentēts aferentos redzes ceļos, kur transsinaptiskas deģenerācijas dēļ *corpus geniculatum laterale* šūnas var tikt bojātas gan tīklenes, gan redzes nervu vai redzes trakta, gan *radiatio optica* vai redzes garozas bojājuma dēļ. Retrogrādas transsinaptiskas deģenerācijas gadījumā tīklenes atrofija var rasties, ja MS perēkļi skar *radiatio optica* vai redzes garozu (Uggetti *et al.*, 1997). Vienlaikus, iespējams, norit anterogrāds process vai

Valeriāna tipa deģenerācija, kas distāli no neirona šūnas bojājuma vietas rada aksona deģenerāciju, t. i., pēc pārciesta redzes nerva iekaisuma transsinaptiska deģenerācija rada redzes garozas bojājumu (*Kanamori, Catrinescu, Belisle, Costantino, and Levin, 2012*).

Remielinizācija ir agrīna MS raksturojoša pazīme, kas aktīvi norit slimības iekaisuma procesa laikā. To nodrošina oligodendrocītu prekursors CNS, kas migrē uz MS perēkļiem un spēj remielinizēt bojāto aksonu mielīna slāni. Remielinizācija atjauno impulsa plūsmu pa nervu šķiedrām un palielina aksonālo audu veselumu. Remielinizācija netieši norāda uz CNS atjaunošanās spēju, un 20% pacientu ar MS sākotnēji notiek demielinizējošu perēkļu pilnīga remielinizācija (*Fiona Costello, 2013*).

Tiek uzskatīts, ka mehānismi, kas rada recidivējošo (domājams, iekaisīgo) slimības fāzi un progresējošo (domājams, neurodeģeneratīvo) fāzi, ir atšķirīgi. Detalizēta MS attīstība vēl joprojām nav noskaidrota, un, ņemot vērā slimības izteikto fenotipisko variabilitāti, izvirzītas šādas patoģenēzes hipotēzes:

1. CNS iekaisums ir galvenais patoģenētiskais mehānisms.
2. Neurodeģenerācija ir primārais mehānisms, pēc kura sekundāri attīstās iekaisuma process.
3. Vienlaikus notiek CNS iekaisuma un neurodeģenerācijas attīstība.
4. CNS iekaisuma reakcija izraisa neurodeģeneratīvus procesus (*Fiona Costello, 2013*).

MS patoģenētisko procesu saistība ar slimības klīnisko gaitu atspoguļota 1.2. attēlā.

1.2. attēls. MS patoģenēzes saistība ar klīnisko gaitu
(adaptēts no *Compston and Coles, 2002*)

MS sākas ar recidivējoši remitējošu gaitu – paasinājumi mijas ar remisijām. Ar laiku remisijas kļūst nepilnīgas, slimība norit sekundāri progresējošā fāzē, neiroloģiskais defekts neatjaunojas un pakāpeniski progresē. Sākotnēji recidīvi un remisijas saistīti ar T limfocītu nodrošinātu iekaisuma aktivitāti, kuru var konstatēt MRI, izmantojot kontrastvielu (dzeltenā krāsa). Vienlaikus un, iespējams, neatkarīgi no autoimūnām reakcijām notiek neirodeģeneratīvs process (violetā krāsa), kas rada smadzeņu tilpuma samazināšanos (atrofija: sarkanā krāsa).

Pastāv neatbilstība starp slimības aktivitāti CNS un klīniskajām pazīmēm, norādot uz iespējamu klīnisko sliekšni (pārtraukta līnija).

Patoloģiskā atrade: perivaskulārs iekaisums (1) rada akūtu aksonālu šķērsbojājumu (2) un mikroglijas radītu mielīna bojājumu ar pastāvīgi noritošu demielinizāciju (3) un remielinizāciju (4). Hronisks iekaisums rada turpmāku aksonālu bojājumu (5) un gliozī (6). Šajā attēlā nav atspoguļota primāri progresējoša MS, kuras gadījumā ir izteikta aksonāla deģenerācija ar / bez iepriekšējas iekaisuma fāzes.

1.1.4. Norise un biomarkēri

Klīniski izolēts sindroms (KIS) ir pirmā neiroloģisku simptomu klīniskā epizode, kura ilgst vismaz 24 stundas, un to rada iekaisīgi demielinizējošs process CNS (*Miller, Chard, and Ciccarelli, 2012*). KIS simptomi parasti saistīti ar redzes nervu, smadzeņu stumbra vai muguras smadzeņu bojājumu.

Pastāv vairāki MS klīniskie fenotipi. Vidēji 85% pacientu slimība sākas ar recidivējoši remitējošu (RRMS) gaitu. RRMS raksturo paasinājumi ar klīnisko pazīmju attīstību, pēc kuriem novēro pilnīgu vai daļēju atveseļošanos. Šos klīniskās stabilitātes periodus sauc par remisiju. Periodos starp paasinājumiem slimība neprogresē.

Aptuveni 50% pacientu ar sākotnēju RRMS 15–20 gadu laikā pēc saslimšanas sākuma pakāpeniski pāriet sekundāri progresējošā MS (SPMS). SPMS gadījumā notiek pakāpeniska slimības progresija ar vai bez paasinājumiem. Paasinājumu ir mazāk, un pēc tiem novēro nepilnīgu neiroloģisko funkciju atjaunošanos, jo ir samazinājies remielinizācijas potenciāls un turpinās aksonālo audu bojāeja, radot invaliditāti (*World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology, Volume 5: Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*, 2006).

Vidēji 10–15% pacientu novēro primāri progresējošu MS (PPMS) norisi. Šajā gadījumā slimība pakāpeniski progresē no saslimšanas sākuma bez paasinājumiem. PPMS attīstību biežāk novēro vīriešiem, un tā parasti attīstās pacientiem pēc 40 gadu vecuma. Turklāt pacientiem ar PPMS sākotnēji bieži attīstās progresējoša mielopātija, bet redzes nervu bojājums nav tipiska klīniskā atrade (*McDonnell and Hawkins*, 2002).

Salīdzinoši nesen ir izdalīta arī progresējoši recidivējoša MS (PRMS) gaita, kuras gadījumā vērojama progresējoša slimības norise no saslimšanas sākuma ar paasinājumiem un slimības progresēšanu starp paasinājumiem. Šī diagnoze netiek bieži lietota, un klīniskajā praksē PRMS ne vienmēr var atšķirt no PPMS un SPMS.

Iespējama arī labdabīga slimības gaita, kuras gadījumā pacientam saglabājas funkcijas visās neiroloģiskajās sistēmās un neveidojas nozīmīga invaliditāte 10–15 gadus pēc saslimšanas sākuma, un to dēvē par benignu (labdabīgu) MS.

Savukārt par malignu (ļaundabīgu) MS uzskata strauji progresējošu saslimšanu, kas rada nozīmīgu invaliditāti vairākās neiroloģiskajās sistēmās vai nāvi neilgi pēc saslimšanas sākuma (*World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology, Volume 5: Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*, 2006). MS klīniskās norises varianti atspoguļoti 1.3. attēlā.

1.3. attēls. MS klīniskā norise (adaptēts no *Cavone and Chiarugi, 2012*)

Lai arī klīnikā plaši tiek lietoti apzīmējumi RRMS, SPMS un PPMS, tiem ir tikai aprakstoša nozīme, kas nesniedz informāciju par notiekošiem patobioloģiskiem procesiem, kuri nosaka konkrēta fenotipa attīstību. Patlaban nav noskaidroti faktori, kas rada MS progresijas un terapijas efektivitātes izteikto daudzveidību. Tiek uzskatīts, ka MS progresija ir no vecuma atkarīgs faktors (*Kremenichutzky, Rice, Baskerville, Wingerchuk, and Ebers, 2006*). Tomēr pastāv arī pierādījumi, ka laika periods un pacienta vecums, kurā tiek sasniegts noteikts invaliditātes līmenis, nav atkarīgi no slimības paasinājumiem un iekaisuma intensitātes CNS, bet ir atsevišķi noritošu procesu rezultāts (*Confavreux et al., 2000*). Šis aspekts ir ļoti svarīgs, jo mūsdienās pielietotā MS terapija tiek balstīta uz pretiekaisuma efektu CNS, bet trūkst neiroprotektīvas terapijas.

MS gaitu un reakciju uz terapiju konkrētam pacientam prognozēt nav iespējams, tāpēc liela uzmanība tiek veltīta šīs slimības bioloģiskajiem marķieriem. Bioloģiskie marķieri ir izmērāmi bioloģiski indikatori, kuri palīdz sekot slimības gaitai un prognozēt tās turpmāko attīstību.

Mūsdienās pie populārākajiem MS bioloģiskajiem marķieriem pieder klīniska recidīvu novērošana un izvērtēšana ar dažādām skalām (EDSS u. c.) un magnētiskās rezonanses attēlu analizēšana, kuros var izvērtēt demielinizējoša procesa izplatību un lokalizāciju. Papildus tiek veikti daudzi pētījumi ar potenciāliem bioloģiskiem marķieriem serumā un likvorā, taču to klīniskā nozīme vēl nav skaidra (*Fernandez, 2013*).

Samērā nesen tika izvirzīta jauna hipotēze, kas piedāvā analizēt aferentos redzes ceļus kā MS klīnisko modeli, kā arī tika atklāts jauns, potenciāli nozīmīgs bioloģiskais marķieris – tīklenes nervu šķiedru slāņa izmeklēšana ar optisko koherences tomogrāfiju (*Fiona Costello, 2013*).

1.1.5. Diagnostika un klīniskās pazīmes

Kaut gan diagnostiskās tehnoloģijas attīstās un patogēnēze tiek padziļināti izprasta, MS tiek diagnosticēta klīniski, izmantojot Makdonalda 2010. gadā izstrādātos kritērijus un iegūstot pierādījumus par demielinizējošu perēkļu izplatību laikā un telpā, kā arī izslēdzot alternatīvas diagnozes (1.2. tabula).

Ja Makdonalda diagnostiskie kritēriji ir izpildīti un nav labāka skaidrojuma klīniskajai atradei, diagnoze ir “MS”. Ja pastāv aizdomas, bet kritēriji nav pilnībā izpildīti, diagnoze ir “iespējama MS”. Ja cita diagnoze labāk izskaidro klīnisko atradi, diagnoze ir “nav MS”.

1.2. tabula

Makdonalda 2010. gadā izstrādātie MS diagnostiskie kritēriji (Chris H. Polman et al., 2011)

Klīniskās izpausmes	Papildus nepieciešamie kritēriji MS diagnozes noteikšanai
≥ 2 paasinājumi ^a ; objektīvi klīniski pierādījumi par ≥ 2 perēkļiem vai objektīvs klīnisks pierādījums 1 perēklim ar anamnēzē apstiprinātu paasinājumu ^b	Nav ^c
≥ 2 paasinājumi ^a ; objektīvs klīnisks pierādījums 1 perēklim	<i>Izplatība telpā:</i> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 T2 perēkļi vismaz 2 no 4 MS raksturīgajās lokalizācijās CNS (periventrikulāri, jukstakortikāli, infratentoriāli vai muguras smadzenēs)^{d,e}; vai gaida nākamo paasinājumu^a, kas norāda uz citu CNS lokalizāciju
1 paasinājums ^a ; objektīvs klīnisks pierādījums ≥ 2 perēkļiem	<i>Izplatība laikā:</i> <ul style="list-style-type: none"> vienlaikus vēro kontrastvielu krājošus un kontrastvielu nekrājošus perēkļus; vai jauni T2 un / vai kontrastvielu krājoši perēkļi atkārtotā MRI izmeklējumā neatkarīgi no tā veikšanas laika, salīdzinot ar sākotnējo izmeklējumu; vai gaida otru klīnisko paasinājumu^a
1 paasinājums ^a ; objektīvs klīnisks pierādījums 1 perēklim (klīniski izolēts sindroms)	<i>Izplatība telpā un laikā:</i> <i>Izplatība telpā:</i> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 T2 perēkļi vismaz 2 no 4 MS raksturīgajās lokalizācijās CNS (periventrikulāri, jukstakortikāli, infratentoriāli vai muguras smadzenēs)^{d,e}; vai gaida nākamo paasinājumu^a, kas norāda uz citu CNS lokalizāciju; un <i>Izplatība laikā:</i> <ul style="list-style-type: none"> vienlaikus vēro asimptomātiskus kontrastvielu krājošus un kontrastvielu nekrājošus perēkļus; vai jauni T2 un / vai kontrastvielu krājoši perēkļi atkārtotā MRI izmeklējumā neatkarīgi no tā veikšanas laika, salīdzinot ar sākotnējo izmeklējumu; vai gaida otru klīnisko paasinājumu^a

Klīniskās izpausmes	Papildus nepieciešamie kritēriji MS diagnozes noteikšanai
PPMS (progresējoša slimības norise no saslimšanas sākuma)	<p>Slimība progresē 1 gadu (retrospektīvi vai prospektīvi) un pastāv vismaz 2 no 3 šādiem kritērijiem^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pierādījums par izplatību telpā galvas smadzenēs pamatojas uz ≥ 1 T2^d perēkļiem MS raksturīgajās lokalizācijās (periventrikulāri, jukstakortikāli, infratentoriāli); – pierādījums par izplatību telpā muguras smadzenēs pamatojas uz ≥ 2 T2^d perēkļiem muguras smadzenēs; – pozitīva likvora atrade (oligoklonālās ķēdes un / vai paaugstināts IgG indekss)

^a Paasinājums – pacienta ziņots vai objektīvi novērots notikums, kas ir raksturīgs akūtam iekaisīgi demielinizējošam CNS notikumam. Šis notikums ir patlaban vai par to ir anamnēzes dati, un tas ilgst vismaz 24 stundas bez infekcijas vai drudža pazīmēm. Paroksizmaļiem simptomiem (patlaban vai anamnētiski) jāizpaužas atkārtotu epizožu veidā, ar kopējo ilgumu vismaz 24 stundas. Pirms MS diagnozes noteikšanas jābūt vismaz vienam paasinājumam, kuru apstiprina neiroloģiskā izmeklēšana, redzes izraisīto potenciālu izmaiņas pacientiem ar redzes traucējumiem vai MRI konstatējams CNS demielinizējošs perēklis, kura lokalizācija atbilst anamnētiski ziņotajiem neiroloģiskajiem simptomiem.

^b MS klīniskā diagnoze, kas balstīta uz objektīviem klīniskiem pierādījumiem par 2 paasinājumiem, ir drošāka. Vismaz vienam paasinājumam jābūt objektīvi apstiprinātam.

^c Papildu izmeklējumi nav nepieciešami.

^d Kontrastvielu krājoši perēkļi nav nepieciešami.

^e Simptomātiski perēkļi nav jāņem vērā pacientiem ar smadzeņu stumbra vai muguras smadzeņu sindromiem.

Invaliditātes progresiju un klīnisko simptomu smagumu izvērtē, izmantojot EDSS skalu.

Pacientiem ar MS raksturīgiem klīniskajiem simptomiem biežāk pielietotie para-klīniskie izmeklējumi ir šādi:

- radioloģiskie izmeklējumi – MRI galvas un muguras smadzenēm;
- cerebrospinalā šķidruma analīze – oligoklonālu IgG antivielu noteikšana;
- redzes izraisītie potenciāli (*Immunology and Immune System Disorders: Multiple Sclerosis: Causes, Diagnosis and Management*, 2012).

MS gadījumā vēro izteiktu klīnisko pazīmju dažādību. Slimības gaita ir grūti prognozējama un lielā mērā atkarīga no demielinizējošu perēkļu lokalizācijas un skaita, kā arī jaunu perēkļu veidošanās. Demielinizējošiem perēkļiem ir tendence veidoties redzes nervos, periventrikulāri smadzeņu baltajā vielā, smadzenīšu kājiņās, smadzeņu stumbrā un muguras smadzenēs. Lielākā daļa MS klīnisko simptomu ir nespecifiski, un bieži nepieciešams laiks no pirmo simptomu parādīšanās līdz izmeklējumu veikšanai un diagnozes noteikšanai (*World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology, Volume 5: Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*, 2006). Biežākie MS klīniskie simptomi ir pusložu bojājuma simptomi, piemēram, jušanas un motorie traucējumi (parēzes, paralīzes), kā arī afektīvi (biežāk depresija) un kognitīvi traucējumi. Pacientiem ar MS retos gadījumos attīstās epileptiskas lēkmes.

Demielinizējošiem perēkļiem veidojoties smadzenītēs, attīstās kustību koordinācijas traucējumi, trīce un dizartriska runa. Smadzeņu stumbra bojājuma gadījumā pacientam var attīstīties dubultošanās, acu ābolu kustību traucējumi, nistagms, galvas reibonis, runas un rīšanas traucējumi. Muguras smadzeņu iesaistes gadījumā pacientiem var attīstīties parēzes, jušanas traucējumi, kā arī spasticitāte, urīnpūšļa, zarnu darbības traucējumi un erektila disfunkcija. Pacientiem ar MS raksturīgi arī citi simptomi, piemēram, patoloģisks nogurums, sāpes un karstuma nepanesība (*Compston and Coles, 2002; 2008*). Viena no tipiskākajām MS klīniskajām pazīmēm ir redzes traucējumi redzes nerva neirīta dēļ.

1.1.6. Redzes nerva neirīts

Redzes nerva neirīts parasti ir vienpusējs (95% gadījumu) un subakūts, simptomiem progresējot dažu dienu laikā. Redzes nerva neirīts parasti izraisa redzes zudumu nervu aptverošā mielīna apvalka un arī aksonāla bojājuma dēļ. Galvenie RNN simptomi ir pēkšņs pilnīgs vai daļējs redzes zudums vai neskaidra redze. Redzes nerva neirītam raksturīgi redzes lauka defekti ar skotomu veidošanos, retāk vēro monokulāru hemianopsiju. Raksturīgi krāsu redzes traucējumi. Aptuveni 90% pacientu attīstās fotofobija un sāpes aiz acu ābola, kas pastiprinās pie acu kustībām redzes nerva iestiepuma dēļ. Dažkārt novēro arī kustību fotopsijas. Vidēji trešdaļai pacientu fundoskopijā redzama redzes nerva diska tūska ar neskaidrām robežām (papillāta gadījumā) un pēc 4–6 nedēļām var vērot redzes nerva diska nobālējumu, īpaši temporālajā daļā, kas norāda uz demielinizētām nervu šķiedrām (*Fiona Costello, 2013*). Bieži redzes nerva disks oftalmoskopiski ir bez patoloģijas (retrobulbārā neirīta gadījumā). Akūtās fāzes laikā bojājuma pusē vēro aferentu zīlītes defektu (traucēta tiešā, bet saglabāta sadraudzīgā zīlītes reakcija uz gaismu), kas parasti izzūd atveseļošanās fāzē. Lielākā daļa redzes funkciju atjaunojas 6 nedēļu laikā, taču pakāpeniska atveseļošanās turpinās vismaz 6 mēnešus. Pacientiem ar MS un esošu vai iepriekš pārciestu redzes nerva neirītu raksturīgs *Uhthoffa* fenomens, kura gadījumā pacients sūdzas par pasliktinātu redzi, pat pārejošu aklumu, kurš attīstās karstuma ietekmē un izzūd, pacientam uzturoties vēsumā. Tiek uzskatīts, ka šis fenomens attīstās daļēji demielinizētajā redzes nervā vadīšanas bloka dēļ, kuru provocē paaugstināta temperatūra. Redzes nervu demielinizācijas dēļ novēro arī *Pulfricha* efektu, kura gadījumā pacients lineāru kustību kļūdaini uztver tā, it kā tā notiktu elipses veidā. Šis fenomens rodas, kad notiek impulsa vadīšanas aizture vienā redzes nervā, salīdzinot ar otru (*World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology, Volume 5: Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist, 2006*).

Izmeklējot pacientu, kam ir izolēts RNN, veicot MRI un novērojot demielinizējošus perēkļus galvas smadzenēs, pastāv augsts risks, ka pacientam turpmāk attīstīsies MS. Aptuveni

pusei pacientu ar RNN pirmo reizi veicot MRI, šādus perēkļus atrod. Vispārējais MS attīstības risks 5 gadus pēc RNN epizodes ir 30% neatkarīgi no sākotnēji konstatētiem perēkļiem MRI. Pacientiem ar RNN un bez demielinizējošiem MRI perēkļiem arī pastāv MS attīstības risks (16%), bet tas ir mazāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem MRI konstatē 3 vai vairāk demielinizējošus perēkļus (51%) (*Beck et al., 2004; The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial, 1997; Voss, Raab, Trebst, and Stangel, 2011*). Tomēr izpētīts, ka 44% pacientu, kam nebija demielinizējošu perēkļu RNN epizodes laikā, pēc 10 gadiem MS neattīstīsies (*Beck et al., 2003*).

Pēc RNN ārstēšanas pētījuma datiem pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā MRI tika novēroti divi vai vairāki baltās vielas perēkļi, intravenoza metilprednizolona ievadīšana ievērojami samazināja MS attīstības risku pirmajos divos gados, bet šis pozitīvais efekts netika novērots piecus gadus pēc RNN epizodes vai vēlāk (*The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial, 1997*).

1.2. Aferentie redzes ceļi

Aferentie redzes ceļi sākas tīklenē ar pirmo neironu, kas ir bipolāra šūna un atrodas iekšējā graudainajā slānī. Šīm šūnām ir divi izaugumi, no kuriem viens kontaktē ar nūjiņām un vālītēm, bet otrs veido sinapses ar ganglionāro šūnu dendrītiem. Viena bipolāra šūna kontaktē ar vairākām nūjiņām, bet vālīte – tikai ar vienu bipolāro šūnu. Tīklenes iekšējo retikulāro slāni veido bipolāro un ganglionāro neirocītu sinapses. Ganglionārās šūnas veido ganglionāro slāni. Nemielinizēti ganglionāro šūnu aksoni veido tīklenes nervu šķiedru slāni (*retinal nerve fiber layer – RNFL*), kas, sakopojoties kūlītī, veido redzes nerva disku un redzes nervu (1.4. attēls) (*Baumane, 2008*).

1.4. attēls. Tīklenes šķērsgrīzums (adaptēts no Trobe, 2001)

Gaisma tiek absorbēta ar fotopigmentiem nūjiņās (R) un vāļītēs (C) un rada elektriska signāla pārneši uz bipolarām šūnām (B), kuras savienojas ar ganglija šūnām (G). Savukārt tās depolarizējoties rada darbības potenciālus, kuri tiek novadīti uz *corpus geniculatum laterale*, visdusmadzenēm un *hypothalamus*. Mazas (parvocelulāras) ganglija šūnas nodrošina redzes asumu un krāsu redzi, bet lielas (magnocelulāras) ganglija šūnas nodrošina kustības uztveri. Horizontālas šūnas (H) un amakrīna šūnas (A) izmaina impulsa pārvadi, lai uzlabotu redzes kontrastu. Millera šūnas (M) ir glijas šūnas, kas aizsargā signāla pārvadi.

Redzes nervs iegūst mielīna apvalku *lamina cribrosa* rajonā, un katras acs RNFL veidojas no aptuveni 1,2 miljoniem ganglija šūnu aksonu. RNFL nesatur mielīna apvalku, un tā bojājums jāanalizē kā tīklenes ganglionāro šūnu aksonāls bojājums. Savukārt redzes nervs satur mielīna apvalku, tāpēc ir pakļauts MS iekaisīgi demielinizējošam procesam līdzīgi kā jebkurš cits baltās vielas rajons CNS (Fiona Costello, 2013). Apmēram 3–4 mm temporāli no redzes nerva diska atrodas neliels padziļinājums – makula. Makulas centrālā bedrīte – foveola – ir visplānākā tīklenes daļa, jo to veido tikai fotoreceptori, un šajā rajonā notiek vislabākā redzes diskriminācija. Nervu šķiedras, kas iet no tīklenes foveolārajām šūnām, koncentrējas t. s. papilomakulārajā kūlītī (Baumane, 2008).

Otrais neirons sniedzas no ganglionārā slāņa līdz *corpus geniculatum laterale*, kas atrodas *thalamus*. Trešais neirons sniedzas no *corpus geniculatum laterale* līdz redzes garozai. Lai izprastu struktūras un funkcijas savstarpējo saistību, jāņem vērā, ka aferentos redzes ceļus veido tīklene, redzes nervi, *chiasma opticum*, *tractus opticus*, *corpus geniculatum laterale*,

radiatio optica un redzes garoza. Shematisks aferento redzes ceļu modelis atspoguļots 1.5. attēlā.

1.5. attēls. Shematisks aferento redzes ceļu attēls (adaptēts no *Fiona Costello, 2013*)

Ņemot vērā vēl aizvien grūti izprotamo un neskaidro slimības patoģenēzi, kā arī nepieciešamību pēc neiroprotektīvas terapijas pacientiem ar MS, aferentie redzes ceļi var tikt izmantoti kā neinvazīvi pieejama vieta dažādu patoloģisku mehānismu izpētei. Aferentajiem redzes ceļiem ir šādas priekšrocības:

1. Konstatējot redzes nerva iesaisti, iespējama demielinizējoša perēkļa papildu diagnostika, uzskatot RNN par MS klīnisku paasinājumu un precīzi lokalizējot perēkļa vietu CNS.
2. Iespējams precīzi definēt RNN kā MS paasinājuma sākumu un izvērtēt funkcijas uzlabošanas dinamiku.
3. Iespējama strukturālas un funkcionālas integritātes parametru sasaiste. Aferentie redzes ceļi ir CNS daļa, kurai *in vivo* iespējami precīzi struktūras mērījumi (ar MRI un OCT metodi), kā arī funkcijas mērījumi (redzes asums, krāsu redze, redzes lauku perimetrija, redzes izraisītie potenciāli).
4. Kopsakarības, kas vērojamas aferentajos redzes ceļos, – akūta RNN epizode, demielinizācija, aksonāls bojājums un remielinizācija, – atspoguļo līdzīgas izmaiņas CNS.

5. Pētot aferentos redzes ceļus, iespējama dinamiska dažādu MS patoģenēzi ietekmējošu faktoru identificēšana, un izmaiņas aferenajos redzes ceļos var tikt vērtētas kā MS norises bioloģisks marķieris (*Abalo-Lojo et al.*, 2014; *Balk et al.*, 2014; *Bock et al.*, 2010; *Fiona Costello*, 2013; *Di Maggio et al.*, 2014; *Herrero et al.*, 2012; *Sakai, Feller, Galetta, Galetta, and Balcer*, 2011).

1.3. Funkcionāli aferento redzes ceļu izmeklējumi

Redzes asums ir acs spēja atšķirt sīkas detaļas no liela attāluma vai izšķirt divus punktus zem minimāla redzes leņķa – minimālā attālumā vienu no otra. Par labu redzes asumu uzskata redzes asumu, ko decimālskaitļa izteiksmē apzīmē ar 1,0 (ekvivalents 20/20) (*Baumane*, 2008). Teorētiski redzes asums mēra makulas funkciju, tomēr praktiski tas norāda uz visu aferento redzes ceļu strukturāli funkcionālo veselumu. 89,5% pacientu RNN epizode saistīta ar samazinātu redzes asumu saslimšanas sākumā. Izmantojot lielāko redzes nerva neirīta ārstēšanas pētījuma datubāzi, konstatēts, kas redzes asumam ir prognostiska nozīme un tā mērījumi tūlīt un 1 mēnesi pēc RNN epizodes norāda uz redzes asuma prognozi 6 mēnešus vēlāk. Gadījumos, ja 1 mēnesi pēc RNN pacienta redzes asums nerasniedz 0,4, ar lielu varbūtību nopietni redzes traucējumi saglabāsies arī 6 mēnešus pēc akūtās epizodes (*Fiona Costello*, 2013). Turklāt, ja pacientam ir bijusi RNN epizode kā klīniski izolēts sindroms, redzes asuma atjaunošanās noris sliktāk tiem pacientiem, kuriem vēlāk attīstīsies klīniski noteikta MS (*Beck et al.*, 2004).

RNN pacientiem bieži novēro akūtus krāsu redzes traucējumus, kas vēlāk mazinās. *Villoslada* u. c. autori savos pētījumos novēroja, ka krāsu redzes funkcija salīdzinoši vairāk nekā redzes asums ir saistīta ar tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu pacientiem ar MS. Tika pierādīts, ka pastāv cieša korelācija starp krāsu redzi, RNFL biezumu un papilomakulārā kūlīša biezumu (*Villoslada, Cuneo, Gelfand, Hauser, and Green*, 2012). Turklāt pacientiem ar MS novēro progresējošus krāsu redzes traucējumus, kas gandrīz divas reizes ātrāk attīstās, pieaugot pacienta vecumam, salīdzinot ar veseliem indivīdiem (*Moura et al.*, 2008).

Redzes lauku pārbaude tiek uzskatīta par vienu no svarīgākajām izmeklēšanas metodēm, kas sniedz nozīmīgu informāciju par aferento redzes ceļu funkcionālo veselumu no tīklenes līdz redzes garozai. Izpētīts, ka 66,2% pacientu ar RNN saslimšanas sākumā novēro difūzus redzes lauku defektus RNN skartajā acī. Līdzīgus redzes lauku defektus konstatē arī otrajā, RNN neskartajā acī 6,2% gadījumu. Interesanti, ka, veicot pacientu ilgstošu novērošanu, konstatēts, ka 15 gadus pēc RNN epizodes 39,5% pacientu saglabājas redzes lauku defekti RNN skartajā acī, bet RNN neskartajā acī redzes lauku defektu biežums

pieaug un attīstās 26,2% pacientu. Tipiskākie redzes lauka defekti ir paracentrālas skotomas un arkveida defekti (*Keltner et al.*, 2010). Redzes lauku izmeklēšanai izmanto datorizēto redzes lauku perimetriju, taču viens no būtiskākajiem šī izmeklējuma trūkumiem ir MS radīta noguruma izraisīta redzes disfunkcija. Tika pētītas redzes lauka perimetrijas rezultātu atšķirības veseliem indivīdiem un pacientiem ar MS, veicot šo testu atkārtoti vienas dienas laikā, un noskaidrots, ka pacientiem ar RNN novēro izteiktu rezultātu dažādību, kura nav saistīta ar diennakts periodu (*Wall et al.*, 1998).

Redzes izraisītie potenciāli (VEP) ir elektroencefalogrāfiskas aktivitātes potenciāli, kas iegūti, veicot pierakstu no galvas smadzeņu redzes garozas projekcijas vietām, veicot redzes stimulāciju ar “šaha lauciņa” veida attēlu (*Odom et al.*, 2010). VEP veidojas postsinaptisko potenciālu kombinētas aktivācijas rezultātā, un potenciālu lielums norāda uz funkcionējošu aferento šķiedru daudzumu, kuras sasniedz redzes garozu. Tiek mērīta darbības potenciāla pārvade pa redzes nerviem, *chiasma opticum*, *tractus opticus*, *radiatio optica* līdz smadzeņu garozai pakauša daivā. VEP metode ir noderīga, lai gūtu informāciju par redzes nervu funkciju, taču sniedz maz informācijas par retrohiazmāliem bojājumiem. Tiek uzskatīts, ka VEP rodas primārajā un sekundārajā redzes garozā (Brodmana 17. un 18. lauks), galvas smadzeņu pakauša daivā. Pacientiem ar RNN samazināta VEP amplitūda norāda uz elektriska potenciāla palēninātu pārvadi, vadīšanas bloku un aksonālas pārvades traucējumiem. Savukārt paaugstināta VEP amplitūda pēc RNN epizodes norāda uz iekaisuma un tūskas mazināšanos un impulsa vadīšanas atjaunošanos, kā arī, iespējams, sinaptiskās aktivitātes paplašināšanos redzes ceļos (*You, Klistorner, Thie, and Graham*, 2011). Palēnināta impulsa vadīšana, kas izpaužas kā pagarināta VEP latence, ir saistīta ar demielinizāciju un ir viena no agrīnākajām RNN pazīmēm, kas vēlāk var mazināties, domājams, remielinizācijas dēļ (*Klistorner et al.*, 2008). Veicot pētījumus ar VEP un OCT metodi, vairāki autori pacientiem ar MS konstatējuši dažādu parametru savstarpēju korelāciju (*Almarcegui et al.*, 2010; *Fatehi, Shaygannejad, Mehr, and Dehghani*, 2012; *Fisher et al.*, 2006; *Garcia-Martin et al.*, 2011; *Klistorner et al.*, 2009; *Matsunaga et al.*, 2012; *Tugcu et al.*, 2013). Kā apstiprinājumu aksonu slāņa iesaisti pie RNFL biezuma izmaiņām *Trip* un kolēģi (*Trip et al.*, 2005) pierādīja, ka RNFL biezums labāk korelē ar redzes izraisīto potenciālu amplitūdu (kas norāda uz aksonālo audu funkciju) nekā ar latenci, kas ir mielīna apvalka integritātes atspoguļojums. VEP un OCT rezultātu savstarpējā saistība norāda uz nepieciešamību vienlaikus veikt gan strukturālus, gan funkcionālus aferento redzes ceļu izmeklējumus, tādējādi sekojot demielinizācijas – remielinizācijas procesam, kas varētu būt īpaši nozīmīgi, pārbaudot neiroprotektīvu medikamentu efektivitāti (*Fiona Costello*, 2013).

1.4. Strukturāli aferento redzes ceļu izmeklējumi

Redzes nerva apskate ar oftalmoskopu, izmeklējot *fundus oculi*, un MRI ilgstoši bija vienīgie redzes nervu strukturālie izmeklējumi, kurus veicot ir iespējams gūt informāciju par redzes nerva demielinizāciju un arī aksonālu atrofiju.

Daudz precīzāka redzes nerva struktūras izpētes metode ir optiskā koherences tomogrāfija, kas izstrādāta, lai iegūtu un apstrādātu optisku signālu, radot augstas izšķirtspējas bioloģisku audu trīsdimensiju attēlus. OCT ir interferometriskā tehnika, kuras darbībā izmanto ļoti plaša spektra infrasarkanās gaismas avotu, kas emitē vairāk nekā 100 nm viļņa garuma diapazonā un sasniedz submikrometra izšķiršanas spēju. Ar šo metodi ir iespējams radīt 1 līdz 2 mm attēlus zem bioloģisko audu virsmas, turklāt nav nepieciešama bioloģiskā parauga sagatavošana un attēlus var iegūt bez tieša kontakta. Ar to var gūt arī informāciju, kas pielīdzināma acs biopsijai *in vivo*. Tīklene ir vienīgā vieta cilvēka organismā, kur iespējams apskatīt aksonālos audus tieši, turklāt tīklenē aksonus nesedz mielīna apvalks. Pētot tīklenes nervu šķiedru slāni, iespējams izpētīt dažādu citu ar demielinizāciju nesaistītu, faktoru ietekmi uz neurodeģeneratīviem procesiem. RNFL biezuma izmaiņas interpretējamās kā anterogrādi radīts aksonāls bojājums vai arī kā retrogrāda deģenerācija retrobulbāra redzes nerva bojājuma dēļ (*Fiona Costello*, 2013). Jāņem vērā, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums fizioloģiski samazinās ar vecumu, radot zemāku redzes asumu. Turklāt RNFL ir ļoti jutīga struktūra un dažādi procesi (iekaisums, asinsvadu slimības, augsts intraokulārais spiediens, intraokulārā spiediena izmaiņas un hipoksija) var izraisīt tā apoptozi (*Ziemssen and Ziemssen*, 2013).

Metodes papildu ieguvums ir OCT spēja nodrošināt precīzi lokalizētus izmeklējumus un iespēja pēc noteikta laika izmeklēt tīklieni precīzi iepriekš veiktā izmeklējuma zonā. Šī OCT īpašība ļauj veiksmīgi izmantot šo tehniku pētījumos atkārtoti un iegūt priekšstatu par dinamiskām MS pacientu tīklenes izmaiņām (*Ziemssen and Ziemssen*, 2013).

Tīklenes struktūras, kuras var izmeklēt ar OCT metodi, redzamas 1.6. attēlā

1.6. attēls. Tīklenes šķēsgriezuma attēls, kas iegūts ar OCT
(adaptēts no www.heidelbergengineering.com)

Pirmo reizi par OCT tehnoloģijas izmantošanu pacientiem ar MS tika ziņots 1999. gadā. Šajā pētījumā tika iekļauti 14 pacienti ar MS pēc RNN epizodes, kas tika salīdzināti ar 14 atbilstoša vecuma kontroles indivīdiem. Visiem pētījuma dalībniekiem tika veikti un salīdzināti RNFL biezuma mērījumi. Izrādījās, ka RNFL biezums pacientiem ar MS bija par 46% mazāks RNN skartajās acīs, salīdzinot ar kontroles personām, un par 28% mazāks, salīdzinot ar konkrētā pacienta otru aci. Pārsteidzošs bija fakts, ka ar MS slimo pacientu acīm, kurām nekad nav bijis RNN, arī konstatēja RNFL biezuma samazinājumu par 26%, salīdzinot ar veselu personu acīm (*Parisi et al.*, 1999).

Pēc dažiem gadiem tika veikts novērojuma pētījums pacientiem ar MS un pacientiem ar klīniski izolētu sindromu, kuriem bija bijusi viena RNN epizode. Šajā pētījumā tika veikta pacientu novērošana 1 līdz 9 gadus pēc RNN epizodes. Līdzīgi kā iepriekš publicētajos *Parisi* un līdzautoru rezultātos, tika atrasts par 33% plānāks RNFL biezums ar MS slimo pacientu acīs, salīdzinot ar atbilstošo kontroles grupu, un 27% samazinājums, salīdzinot RNN skarto un it kā veselo aci. Tādējādi tika izvirzīta hipotēze, ka ar MS slimo pacientu it kā veselās acīs faktiski bija ievērojami skāris patoloģisks process. Turklāt šajos pētījumos tika atrastas nozīmīgas sakarības starp RNFL biezumu un redzes asumu, redzes laukiem, krāsu redzi un redzes izraisīto potenciālu amplitūdu (*Parisi et al.*, 1999; *Trip et al.*, 2005).

No vairākiem pētījumiem iegūti pierādījumi, ka aksonu atrofija tīklenes nervu šķiedru slānī korelē ar redzes invaliditāti, izmantojot zema kontrasta burtu asuma testu (*low-contrast letter acuity chart*) (*Baier et al.*, 2005; *Fisher et al.*, 2006). Aksonālu deģenerāciju varētu paredzēt acīs, kas pārcietušas RNN, bet papildus konstatēts, ka zema kontrasta burtu asuma

testa rezultāti atspoguļo RNFL biezuma samazināšanos arī ar MS slimo pacientu acīs, kuras nav pārcietušas RNN. Zema kontrasta burtu asuma testa rezultāti nozīmīgi korelēja ar vispārējo vidējo RNFL biezumu ar MS slimo pacientu acīs, un izmaiņas par katru līniju šajā testā atbilda RNFL biezuma izmaiņām par 4 mkm (*Fisher et al.*, 2006).

Ir veikti pētījumi, kuros konstatēta klīniski nozīmīgu redzes lauku izmaiņu korelācija ar RNFL biezumu. Konstatēts, ka gadījumā, ja RNFL biezums ir mazāks par 75 mkm, notiek neatgriezeniska redzes lauku defektu attīstība, neraugoties uz to, ka redzes asums saglabājas (*F. Costello et al.*, 2006). Pēc šo autoru rezultātiem jāsecina, ka redzes lauka defekti var būt pat informatīvāks redzes funkcijas rādītājs nekā redzes asums ar MS slimiem pacientiem pēc RNN epizodes un, izmantojot RNFL mērījumus, iespējams paredzēt neatgriezenisku redzes disfunkciju.

Pacientiem ar MS analizējot RNFL biezumu un makulas tilpumu atkarībā no slimības gaitas (RRMS, SPMS vai PPMS), novērots, ka šie rādītāji būtiski korelē ar redzes asumu, zema kontrasta redzes asumu un izmaiņām redzes laukos visu MS formu gadījumos (*Henderson et al.*, 2008). Turklāt izpētīts, ka RNFL samazinājums ir izteiktāks pacientiem ar SPMS un atrofijas pakāpe norāda uz slimības progresiju (*F. Costello, Hodge, Pan, Freedman, and DeMeulemeester*, 2009). Šajā jautājumā ir vēl daudz neskaidrību, jo pacientiem ar PPMS un benignu MS RNFL biezums ir salīdzinoši neskarts (*Balk et al.*, 2014).

Pretrunīgi dati iegūti, arī analizējot neirofizioloģisku testu rezultātu korelācijas ar RNFL biezumu. Daži autori konstatējuši VEP latences korelāciju ar RNFL biezumu (*Fatehi et al.*, 2012; *Wang et al.*, 2010), taču citos pētījumos korelācija iegūta tikai ar VEP amplitūdu (*Trip et al.*, 2005).

Arī dati par slimības ilguma un klīniskās invaliditātes korelāciju ar RNFL biezumu nav nepārprotami. Dažos pētījumos vidējais RNFL biezums samazinājās, pieaugot vispārējiem neiroloģiskiem traucējumiem un bija būtiski saistīts ar EDSS rezultātu un slimības ilgumu (*Sepulcre et al.*, 2007). Turpretim dažos citos pētījumos ir pierādīts, ka RNFL biezums korelē ar slimības ilgumu, bet ne EDSS kopvērtējumu (*Moghaddasi, Hosseini Nasab, Shirali, and Soltan Sanjari*, 2011; *Pueyo et al.*, 2008). Veikti arī pētījumi, kuros konstatēts, ka RNFL biezumu slimības ilgums neietekmē (*Serbecic et al.*, 2010).

Nesen veikti pētījumi, kuros pierādīta samazināta RNFL biezuma saistība ar galvas smadzeņu atrofiju (*Gordon-Lipkin et al.*, 2007), kā arī atrofiju *thalamus* rajonā (*Zivadinov et al.*, 2014), redzes garozas (*Gabilondo et al.*, 2014) un *radiatio optica* (*Sinnecker et al.*, 2014) rajonā MRI izmeklējumā, kas rosina domāt par transsinaptisku aksonālu deģenerāciju.

Konstatētas arī OCT metodes iespējas atšķirt RNN etioloģiju klīniski neskaidrās situācijās un palīdzēt diferencēt MS un optisku neiromielītu (*Park, Kim, and Oh, 2014*).

Literatūras avotos ir daudz pierādījumu par subklīnisku redzes sistēmas iesaisti pacientiem ar multiplo sklerozi, taču dati par to ietekmējošiem faktoriem un patogēnētiskiem mehānismiem ir pretrunīgi un nav pilnībā skaidri.

Latvijā pirmo reizi veikts padziļināts pētījums par subklīnisku redzes sistēmas bojājumu pacientiem ar multiplo sklerozi, identificētas labākās metodes tā diagnostikai, kā arī izveidots modelis strukturāla bojājuma prognozēšanai.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pacientu grupas un atlase

Šķērsriezuma pētījumā tika iekļauti 76 pacienti ar recidivējoši remitējošu MS, kuri tika iedalīti divās grupās:

- 1) pacienti ar MS un redzes nerva neirītu anamnēzē;
- 2) pacienti ar MS bez redzes nerva neirīta pazīmēm anamnēzē.

Pacientu ar MS grupā, kam ir redzes nerva neirīts anamnēzē, tika atsevišķi analizētas RNN skartās acis (apzīmētas ar RNN (+)) un arī otras – RNN neskartās – acis (apzīmētas ar RNN (-)).

Kontroles grupā tika iekļauti 28 atbilstoša vecuma un dzimuma veseli, spontāni atlasīti indivīdi. Pacienti ar MS tika piesaistīti no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Multiplās sklerozes centra laikposmā no 2011. gada oktobra līdz 2014. gada aprīlim. Visiem pētījumā iekļautajiem indivīdiem klīniskā neiroloģiskā un oftalmoloģiskā stāvokļa izvērtēšana tika veikta P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas un Oftalmoloģijas klīnikā. Magnētiskās rezonanses izmeklējumi tika veikti P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūtā, un izmeklējuma rezultātus interpretēja MS diagnostikā specializējies sertificēts radiologs.

Redzes nerva neirīta esamība anamnēzē tika izvērtēta, pamatojoties uz redzes nerva neirīta klīniskajām pazīmēm un simptomiem (*The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group, 1991*). Daļai pacientu ar MS redzes nerva neirīta epizode bija dokumentēta. Daļa ar MS slimo pacientu turpināja sāktu pirmās līnijas imūnmodulējošo (interferonu beta 1a, interferonu beta 1b vai kopaksonu) terapiju.

2.1.1. Iekļaušanas kritēriji

Pētījumā iekļauti pacienti, kuriem:

- apstiprināta RRMS diagnoze, kas balstīta uz Makdonalda 2010. gadā izstrādātajiem kritērijiem;
- pagājuši ≥ 6 mēneši pēc unilaterāla RNN epizodes, lai nodrošinātu laiku remielinizācijai un retrogrāda deģenerācijai;
- pagājušas ≥ 30 dienas pēc kortikosteroīdu terapijas, lai nodrošinātu laiku medikamenta pretiekaisuma darbībai.

2.1.2. Izslēgšanas kritēriji

Pacienti, kuriem ir:

- akūta RNN klīniskā aina;
- KIS, SPMS, PPMS, PRMS diagnoze;
- refrakcijas traucējumi, kas pārsniedz ± 6 dioptrijas;
- neirosarkoidoze, CNS limfoma, neirosifiliss, cukura diabēts u. c. saslimšanas, kuras var skart aferento redzes sistēmu;
- oftalmoloģiskas saslimšanas – glaukoma, išēmiska optiska neiropātija, redzes ceļu trauma anamnēzē u. c.;
- nespēja piedalīties redzes sistēmas un MRI izmeklējumos.

2.2. Pētījuma metodes

Izmeklējumos iegūtie dati tika atzīmēti pētījuma anketās (sk. 2. pielikumu “Redzes izmeklējumu anketa” un 3. pielikumu “Magnētiskās rezonanses izmeklējuma anketa”).

Multiplās sklerozes diagnoze tika noteikta, balstoties uz Makdonalda 2010. gadā izstrādātajiem kritērijiem (*Chris H. Polman et al.*, 2011).

Lai izvērtētu pacienta ar MS neiroloģisko stāvokli, tika lietota vienota klīniskās izmeklēšanas sistēma. Pacienta ar MS standartizētai, kvantitētai neiroloģiskajai izmeklēšanai izmantoja Kurtckes funkcionālo sistēmu (FS) un Izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) kopvērtējumu (sk. 4. pielikumu “Izvērstā invaliditātes statusa skala” (EDSS) un 5. pielikumu “EDSS izvērtējuma veidlapa”) (*Kurtzke*, 1983). Lai iegūtu EDSS kopvērtējuma skaitli, izmeklējumi tika veikti redzes, smadzeņu stumbra, piramidālajā, smadzenīšu, jušanas, zarnu un urīnpūšļa, kā arī augstākās nervu darbības funkcionālajās sistēmās. EDSS kopvērtējums no 0 līdz 3,5 ir balstīts uz detalizētu FS neiroloģisko izmeklēšanu, savukārt, sākot no 4, balstīts uz pārvietošanās spēju vērtējumu.

Piecdesmit pacientiem ar MS tika veikts MRI izmeklējums galvas smadzenēm ar 1,5 T magnētiskā lauka stipruma MRI aparātu SIEMENS MAGNETOM AVANTO 1.5 T. Tika veikti MRI izmeklējumi FLAIR sekvencē (*fluid attenuated inversion recovery*) 3D ar multiplanārām rekonstrukcijām (MPR) aksiāli un / vai sagitāli, koronāli, T1 uzsvērtos attēlos 3D (T1 3D IR) ar MPR rekonstrukcijām aksiāli un / vai sagitāli, koronāli. Pacientiem ar MS tika intravenozi ievadīta kontrastviela – 0,5 mmol/ml aktīvās vielas 0,2 ml/kg. Pēc kontrastvielas ievades tika nogaidītas 10 minūtes, lai tiktu vizualizēts aktīvs, kontrastvielu krājošs perēklis. Tika veikti izmeklējumi T2 uzsvērtos attēlos aksiāli 4 mm un T2 uzsvērtos

attēlos FS (*fat suppressed*) redzes nerviem koronāli 3 mm, ietverot *chiasma opticum*. Vērtējot MRI rezultātus, tika analizēts demielinizējošu perēkļu skaits, lokalizācija, aktīvu, kontrastvielu krājošu perēkļu un galvas smadzeņu atrofijas esamība. Iegūtie rezultāti tika atzīmēti pētījuma anketā (sk. 3. pielikumu “Magnētiskās rezonanses izmeklējuma anketa”). MRI izmeklējums pacientam ar MS un kreisā redzes nerva demielinizācijas pazīmēm atspoguļots 2.1. attēlā.

2.1. attēls. MRI izmeklējums, T2 uzsvērts attēls koronālā plaknē

Attēls no pētījumā iesaistītā pacienta izmeklējuma

Klīniski izvērtējot oftalmolģisko stāvokli, visiem pētījuma dalībniekiem atsevišķi katrai acij tika veikti šādi redzes izmeklējumi.

1. **Redzes asuma noteikšana ar redzes asuma testa burtiem**, izmantojot Snelena tabulu, kas novietota 6 metru (20 pēdu) attālumā no pacienta sejas. Redzes asuma mērījumu rezultāts izteikts ar decimālskaitli, fiksējot pēdējo mazāko burtu līniju, kurā pacients spēj nosaukt vismaz trīs burtus bez kļūdām. Redzes asums pārbaudīts katrai acij atsevišķi, otru aci aizklājot. Tika noteikta refrakcija ar koriģējošo lēcu palīdzību. Pētījumā veiktajos aprēķinos izmantots koriģētais redzes asums, turklāt gadījumos, kad redzes asums bija ≥ 1 , tas tika uzskatīts par līdzvērtīgu redzes asumam 1. Snelena tabula redzama 2.2. attēlā.

	Rinda	Redzes asums (20 pēdu ekvivalents)
E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
FELOPZD	7	20/25
DEFPOTEC	8	20/20
LEFODPCT	9	
FDFLTCEG	10	
FEZOLCTE	11	

2.2. attēls. Snelena tabula redzes asuma noteikšanai

2. **Intraokulārais spiediens tika mērīts ar bezkontakta tonometriju**, izmantojot TONOREF II NIDEX aparātu. Par normālu acs spiedienu tika uzskatīts spiediens no 10 līdz 21 mmHg.

3. **Acs priekšējo daļu un stiklveida ķermeņa priekšējās daļas izmeklēšana** tika veikta, izmantojot spraugas lampas biomikroskopu. *Fundus oculi* apskate tika veikta ar 90 dioptriju lēcām. *Fundus oculi* apskatē tika izvērtēta redzes nerva diska krāsa, robežas, līmenis un diagnosticēts temporāls redzes nerva diska nobālējums (ir / nav). Temporāls redzes nerva diska nobālējums redzams 2.3. attēlā.

2.3. attēls. **Temporāls redzes nerva diska nobālējums** *fundus oculi* apskatē
(G. David Perkin)

4. **Datorizētā redzes lauku perimetrija** veikta, izmantojot aparātu *Oculus Centerfield Perimeter* un lietojot atbilstošu redzes korekciju. Pēc redzes lauku izmeklējumiem iegūta informāciju par dažādas intensitātes gaismas punktiem, kas izkļiedēti redzes laukos. Izmantota taisna leņķa (30–2) sliekšņa programma, tīklenes jutība mērīta 54 punktos. Testētie punkti atradās 36°, izkļiedēti no vertikālā vai horizontālā meridiāna centrālajā redzes laukā. Dažādas intensitātes gaismas stimuli tika rādīti 200 milisekundes, un pacients, identificējot gaismas stimulu, tika lūgts nospiegt pogu. Perimetriskais sliekšnis, kurā pacients identificē stimulu, centrāli fiksējot skatu, tika analizēts, izmantojot decibela (dB) skalu. Gaismas intensitāte tika mērīta dB, un zems dB lielums norāda uz lielāku izmantoto gaismas intensitāti un zemāku tīklenes jutību. References vērtība šai decibela skalai noteikta, ņemot vērā perimetra maksimālo stimulu spilgtumu. Datorizētas redzes lauka perimetrijas ar paracentrālām skotomām piemērs sniegts 2.4. attēlā.

2.4. attēls. Datorizēta redzes lauka perimetrija ar paracentrālām skotomām

Attēls no pētījumā iesaistītā pacienta izmeklējuma

5. **Krāsu redzes pārbaudei** tika izmantots Ishihara tests, pacientam dienas gaismā no 1 metra attāluma 5 sekundes rādot 8 polihromatiskus attēlus ar slēptiem cipariem un figūrām. Ja nepieciešams, tika veikta redzes korekcija. Pacienti, kuri nespēja atšķirt slēptos ciparus vai figūras, tika diagnosticēti krāsu redzes traucējumi. Ishihara testa piemērs redzams 2.5. attēlā.

2.5. attēls. **Ishihara tests**

Attēls no www.color-blindness.com

6. Visiem pētījuma dalībniekiem tika veikts **reversējošs (pattern reversal) VEP pieraksts**, izmantojot aparāturu *RETI port 21 ROLAND CONSULT*. Individīdi atradās 70 cm attālumā no ekrāna, fiksējot skatu uz sarkanu punktu ekrāna centrā. Pieraksts tika veikts istabas (20–22°C) temperatūrā. Nepieciešamības gadījumā tika veikta pilna refrakcijas korekcija. Potenciāla ieguvei tika atkārtoti monokulāri stimulēta redze ar melni baltu “šaha lauciņa” video monitoru 1,6 Hz frekvencē. Potenciālu pieraksts tika veikts ar diskveida elektrodiem, tos novietojot uz pacientu galvas atbilstoši starptautiskajai 10–20 sistēmai, kas ir balstīta uz galvas izmēra mērījumiem (*Odom et al., 2010*). Oz ir aktīvs elektrods, kurš tika novietots uz viduslīnijas pakauša rajonā, 10% attālumā no kopējā attāluma starp deguna un pieres kaulu savienošanās vietu (*nasion*) un ārējo pakauša kaula izvirzījumu (*inion*). Parasti Oz novietošanas attālums ir 3–4 cm virs ārējā pakauša kaula izvirzījuma, kas ir tuvākais rajons galvas smadzeņu primārai redzes garozai (17. Brodmana lauks). References diskveida elektrods tika novietots Fz rajonā (2.6. attēls).

2.6. attēls. Elektrodu novietojums VEP pierakstam (adaptēts no Odom et al., 2010)

Atkārtoti veicot pa 100 stimulācijām divas reizes katrai acij, tika filtrēti un analizēti vidējie darbības potenciāli. Darbības potenciāla pirmais negatīvais vilnis tika apzīmēts ar N 75, un līknes pirmais pozitīvais vilnis tika apzīmēts ar P 100, otrais negatīvais vilnis tika apzīmēts ar N 135, un šie viļņi tika pierakstīti no Oz elektroda. Līdz šim literatūrā nav precīzi definētas neirālās struktūras, kurās notiek šo VEP viļņu veidošanās. Uzskata, ka vilnis N 75 veidojas primārajā redzes garozā, vilnis P 100 veidojas dorsālajā ekstrastriālajā okcipitālās garozas daļā, savukārt vilnis N 135 veidojas, izplatoties impulsam dziļāk smadzeņu struktūrās, pat līdz parietālajai daivai (Slotnick, Klein, Carney, Sutter, and Dastmalchi, 1999). Laika periods no stimula līdz P 100 viļņa sākumam tika nosaukts par P 100 latenci un tika mērīts milisekundēs (ms). No N 75 maksimālā negatīvā punkta līdz P 100 maksimālajam pozitīvajam punktam tika veikti N 75/P 100 amplitūdas mērījumi mikrovoltos (mkV). VEP pieraksts normas gadījumā atspoguļots 2.7. attēlā.

2.7. attēls. VEP pieraksts normas gadījumā
 Autorez sagatavots attēls no kontroles grupas izmeklējuma

7. Ar optiskās koherences tomogrāfijas (OCT) metodi (*Heidelberg Engineering SPECTRALIS*) tika mērīts tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) biezums sešos standarta sektoros (temporālajā, temporālajā augšējā, temporālajā apakšējā, nazālajā, nazālajā augšējā un nazālajā apakšējā), mērījumi izteikti mikrometros (mkm). Analizējot RNFL mērījumus, temporālā augšējā un nazālā augšējā sektora mērījumi tika apvienoti un nodēvēti par augšējo kvadrantu, savukārt temporālā apakšējā un nazālā apakšējā sektora mērījumi tika apvienoti un nodēvēti par apakšējo kvadrantu. Visiem pētījuma dalībniekiem tika izmantota aktīva *Tru Track* acs izsekošanas tehnoloģija, kas novērš artefaktu veidošanos acu kustību dēļ. RNFL biezuma rezultāti tika izvērtēti, balstoties uz OCT aparāta normatīvo datu bāzi, kurā zaļā krāsā atzīmēti rajoni tika klasificēti kā norma, bet sarkanā krāsā atzīmētie rajoni tika uzskatīti par patoloģiski samazinātiem. Neapmierinošas kvalitātes OCT attēli tika noraidīti. OCT izmeklējuma rezultāti normas gadījumā un samazināta RNFL gadījumos redzami 2.8. un 2.9. attēlā.

Patient: _____
Patient ID: _____
Diagnosis: multipla skleroze

DOB: _____
Exam.: Jun/25/2012
Comment: ---

Sex: _____

Software Version: 5.4.6

www.HeidelbergEngineering.com

Axonal Single Exam Report OU with FoDi™

2.8. attēls. OCT izmeklējums normas gadījumā

Attēls no pētījumā iesaistītā pacienta izmeklējuma

OD – labā acs, OS – kreisā acs, T – temporālais kvadrants, S – augšējais kvadrants,

N – nazālais kvadrants, I – apakšējais kvadrants, TS – augšējais temporālais kvadrants,

TI – apakšējais temporālais kvadrants, NS – augšējais nazālais kvadrants, NI – apakšējais nazālais kvadrants,

PMB – papillomakulārais kūlītis, N/T – RNFL attiecība N un T kvadrantā, G – vidējais RNFL biezums.

Patient:
Patient ID:
Diagnosis: multipla skleroze

DOB:
Exam.: Jul/9/2012
Comment: ---

Sex: F

Software Version: 5.4.6

www.HeidelbergEngineering.com

Axonal Single Exam Report OU with FoDI™

2.9. attēls. OCT izmeklējums pacientam ar MS pēc RNN epizodes labajā acī ar samazinātu RNFL biezumu labajā acī un samazinātu papillomakulārā kūlīša biezumu kreisajā acī (sarkanā krāsā)

Attēls no pētījumā iesaistītā pacienta izmeklējuma

2.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar SPSS programmu (*IBM SPSS Statistics Version 21, SPSS inc., ASV*).

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko un standartnovirzi (SD). Gadījumos, kad sadalījums krasi atšķīrās no normālsadalījuma, tika aprēķināta mediāna un starpkvartiļu izkliedes amplitūda.

Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti kā skaits un procentuāla proporcija.

Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar neatkarīgo izlašu t-testu divām grupām vai ANOVA (*Analysis of variance*) metodi trīs un vairāk grupām. Daudzfaktoru analīzei ar papildus atfiltrējamiem parametriem tika izmantota ANCOVA (*Analysis of covariance*) analīze. Vienlaikus saistītu pazīmju analīzei tika izmantota multivariatīvā dispersiju analīze MANOVA (*Multivariate analysis of variance*).

Gadījumos, kad pētāmā pazīme neatbilda normālsadalījumam, tika izmantots atbilstošs neparametriskais Manna-Vitnija tests (*Mann-Whitney U test*).

Atbilstoši nosacījumiem divu pazīmju saistības analīzei tika izmantota Pīrsona (*Pearson*) korelāciju analīze (apzīmē ar r). Pētījumā pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma: korelācija ir vāja, ja $r \leq 0,30$; korelācija ir vidēja, kad $0,30 < r < 0,70$, bet cieša, ja $r \geq 0,70$. Gadījumos, kad divu pazīmju sadalījums neatbilda normālsadalījumam, tika izmantota Spīrmena (*Spearman*) korelācijas koeficienta analīze (apzīmē ar r_s).

Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika salīdzināti ar Pīrsona χ^2 (*Pearson chi square*) testu vai Fišera (*Fisher*) eksakto testu atbilstoši šo testu lietošanas nosacījumiem. Aprēķinātā Krāmera V (*Cramer's V*) vai dihotomiskā koeficienta (apzīmē ar ϕ) vērtība tika izmantota kvalitatīvo pazīmju analīzes statistiskā efekta novērtēšanā. Statistiskā efekta novērtēšanā tika izmantots šāds iedalījums:

- 0,1–0,3 = mazs;
- 0,3–0,5 = vidējs;
- > 0,5 = liels.

Divu salīdzināmo grupu robežvērtības novērtēšanai tika izmantota ROC (*Receiver Operating Characteristic*) līknes analīze, aprēķinot sensitivitāti (Se), specifiskumu (Sp), maksimālo Joudena indeksu (J), pozitīvās un negatīvās paredzamās vērtības (PPV un NPV). Lai novērtētu statistiskā efekta lielumu, ROC līknēm tika aprēķināts laukums zem līknes (AUC – *Area under curve*). Tika izmantots šāds efekta lieluma iedalījums:

- 0,90–1 = izcils;
- 0,80–0,90 = labs;
- 0,70–0,80 = vidējs;
- 0,60–0,70 = vājš;
- 0,50–0,60 = nav.

Atbilstoši vispārpieņemtiem principiem p vērtība $< 0,05$ tiks uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni. Apzīmējums n. s. – *non significant* tika lietots, lai norādītu p vērtības lielumu $> 0,05$.

Lai iegūtos rezultātus varētu novērtēt, tika aprēķinātas statistisko parametru 95% ticamības intervāla (TI) robežas.

3. REZULTĀTI

3.1. Pētījuma grupu demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 76 pacienti ar multiplo sklerozi, kuru vidējais vecums bija 38,64 gadi ($SD = 10,60$), minimālais vecums – 17 gadi, maksimālais vecums – 65 gadi. Kontroles grupā tika iekļauti 28 veseli indivīdi no 19 līdz 65 gadu vecumam, un šajā grupā vidējais vecums bija 35,78 gadi ($SD = 12,14$).

Analizējot pētījumā iekļauto indivīdu vidējo vecumu, balstoties uz neatkarīgo izlašu t-testu, secināts, ka kontroles grupai un pacientiem vidējais vecums atšķiras par 2,58 gadiem, taču šī atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,1$). Kontroles grupas un pacientu vecuma histogramma atspoguļota 3.1. attēlā.

3.1. attēls. Kontroles grupas un pacientu vecuma histogramma

Ar multiplo sklerozi slimie pacienti tika iedalīti divās grupās: pacienti ar RNN anamnēzē un pacienti bez RNN anamnēzē. Grupā ar RNN anamnēzē tika iekļauti 33 pacienti. Grupā bez RNN anamnēzē tika iekļauti 43 pacienti. Katram pētījuma un kontroles grupas indivīdam visi izmeklējumi tika veikti katrai acij atsevišķi. Izmeklēto acu skaits un pacientu procentuālais iedalījums kontroles un ar MS slimo pacientu grupā ar / bez RNN anamnēzē atspoguļots 3.2. attēlā.

3.2. attēls. **Izmeklēto acu skaits un pacientu procentuālais iedalījums pētījuma grupās**

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē
 MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

Ņemot vērā indivīda vecuma ietekmi uz izmaiņām aferentajā redzes sistēmā, bija būtiski noskaidrot pētījuma grupu vecuma iedalījumu. Balstoties uz dispersiju analīzi (ANOVA), secināts, ka pētījumā analizētās trīs grupas pēc vidējā vecuma statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,12$). Pētījuma grupu vecuma iedalījuma kastveida diagrammas redzamas 3.3. attēlā.

3.3. attēls. **Pētījuma grupu pacientu vecuma iedalījuma kastveida diagrammas**

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē
 MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē
 n. s. – *non significant*, p vērtības lielums $> 0,05$

Kopumā ar MS slimo pacientu grupās tika iekļautas 45 sievietes un 31 vīrietis. Kontroles grupā tika iekļautas 19 sievietes un 9 vīrieši. Pētījuma grupu dzimuma, vecuma un izmeklēto acu skaita apkopojums sniegts 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pētījuma grupu demogrāfiskais raksturojums

Dzimums	Grupa	N, acis	Vidējais vecums, gadi	SD	Minimālais–maksimālais vecums, gadi
Sieviete	Kontroles	38	36,68	13,16	19,0–65,0
	MS ar RNN	38	37,57	12,04	19,0–59,0
	MS bez RNN	52	40,00	9,81	25,0–55,0
Vīrietis	Kontroles	18	33,88	9,70	25,0–57,0
	MS ar RNN	28	37,21	7,36	22,0–50,0
	MS bez RNN	34	38,94	12,31	17,0–65,0

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

N - kopējais skaits

SD - standartnovirze (*standard deviation*)

3.2. Slimības ilguma un pacienta neiroloģiskā stāvokļa raksturojums

Ar MS slimu pacientu grupā ar iepriekš pārciestu RNN anamnēstiski vidējais slimības ilgums bija $M = 39,56$ mēneši (no 6 līdz 384 mēnešiem), bet ar MS slimu pacientu grupā bez RNN anamnēzē vidējais slimības ilgums bija $M = 72,03$ mēneši (no 0 līdz 400 mēnešiem). Balstoties uz neatkarīgo izlašu *t* testu, secināts, ka vidējais slimības ilgums ar MS slimu pacientu grupām statistiski ticami atšķiras ($p = 0,038$).

Ar MS slimu pacientu grupā ar pārciestu RNN, aprēķinot laika periodu pēc RNN epizodes, tas neatbilda normālsadalījumam, tāpēc šī perioda raksturošanai izmantoja mediānu un starpkvartīļu izkliedes amplitūdu ($Me = 12$; $IQR = 6$).

EDSS kopvērtējuma skaitlis neatbilda normālsadalījumam, un ar MS slimu pacientu grupā ar RNN anamnēzē un EDSS kopvērtējumu raksturojošais rādītājs Me ir 1,50 ($IQR = 1,00$), bet ar MS slimu pacientu grupā bez RNN anamnēzē EDSS Me bija 1,50 ($IQR = 2$). Abās pacientu grupās modālais EDSS kopvērtējuma skaitlis bija 1,50 un maksimālais EDSS kopvērtējuma skaitlis bija 6. Secināts, ka vidējie EDSS kopvērtējuma rangi abām pacientu grupām statistiski ticami neatšķiras (Manna-Vitnija tests, $p = 0,40$). EDSS

kopvērtējuma skaitļa kastveida diagrammas ar MS slimo pacientu grupām atspoguļots 3.4. attēlā.

3.4. attēls. **EDSS kopvērtējuma skaitļa kastveida diagrammas ar MS slimo pacientu grupām**

EDSS - Izvērstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*)
MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē
MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē
p - ticamības koeficients

Abām pacientu grupām tika atsevišķi analizēti EDSS kopvērtējuma skaitli veidojošie funkcionālo sistēmu rādītāji. Vidējie EDSS kopvērtējuma skaitļi un funkcionālo sistēmu rādītāji pacientu ar MS grupās attēloti 3.2. tabulā.

3.2. tabula

EDSS kopvērtējuma un funkcionālo sistēmu vidējie rādītāji pacientu ar MS grupās

Grupa	Redzes FS	Stumbra FS	Pirami- dālā FS	Smadze- nīšu FS	Jušanas FS	Zarnu/ urīn- pūšļa FS	Augstākās nervu sistēmas FS	Pārvie- tošanās spējas	EDSS
MS ar RNN	0,79	0,20	1,24	0,53	0,17	0,38	0,45	0,53	1,46
MS bez RNN	0,44	0,44	1,51	0,52	0,23	0,36	0,45	0,69	1,88
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<0,05

EDSS - Izvērstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*)
FS - funkcionālā sistēma
MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē
MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē
p - ticamības koeficients

Analizējot funkcionālo sistēmu vidējos rādītājus, tika konstatēts, ka pacientu ar MS grupām tie statistiski ticami atšķīrās redzes, smadzeņu stumbra un piramidālajās funkcionālajās sistēmās ($p < 0,05$) (3.5. attēls).

3.5. attēls. Funkcionālo sistēmu vidējie rādītāji pacientu ar MS grupās

EDSS - Izvērstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*)

FS - funkcionālā sistēma

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirīta anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

3.3. Funkcionālie redzes sistēmas parametri

3.3.1. Redzes asums

Pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzē vidējais ar lēcu koriģētais redzes asums bija 0,93 (SD = 0,25) un mazākā koriģētā redzes asuma vērtība bija 0,02. Pacientu ar MS grupā bez RNN anamnēzē vidējais koriģētais redzes asums bija ievērojami labāks – 1,02 (SD = 0,21), tomēr šajā grupā tikai 30 acīm (35%) bija iespējams koriģēt redzes asumu līdz 1.

Salīdzinoši nelielam indivīdu skaitam no pacientu ar MS grupas, kas iepriekš pārcietuši RNN, tikai 7 acīm (10%) bija iespējama redzes asuma korekcija ≥ 1 . Šajā grupā arī tikai 6 otras puses – RNN neskartās – acīm bija iespējama pilnīga redzes korekcija. Acu skaits ar koriģēto redzes asumu ≥ 1 pacientiem ar MS un bez RNN anamnēzē un pacientiem ar MS un RNN anamnēzē RNN (+) un RNN (–) acīs atspoguļots 3.6. attēlā.

3.6. attēls. Acu skaits ar MS slimu pacientu grupās ar koriģēto redzes asumu ≥ 1

CC - ar korekciju (*cum correctione*)

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (-) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

3.3.2. Redzes izraisītie potenciāli

Balstoties uz Starptautiskās Klīniskās neirofizioloģijas federācijas ieteikumiem (Holder, Celesia, Miyake, Tobimatsu, and Weleber, 2010), lai izvairītos no neprecīzas mērījumu interpretācijas, pētījumā izmantotajai VEP aparatūrai bija nepieciešams noteikt precīzas N 75/P 100 amplitūdas un P 100 latences mērījumu robežvērtības.

Izmantojot ROC līknes analīzi un nosakot precīzo N 75/P 100 amplitūdas robežvērtību kontroles grupai un ar MS slimajiem pacientiem, secināts, ka tā ir 10,52 mkV (AUC = 0,81; 95% TI: 0,76–0,86; Se = 0,91; Sp = 0,63; maksimālais Joudena indekss ir 0,54). Minētā ROC līkne N 75/P 100 amplitūdas robežvērtības noteikšanai atspoguļota 3.7. attēlā.

3.7. attēls. ROC līkne N 75/P 100 amplitūdas robežvērtības noteikšanai

Līdzīgi nosakot precīzu P 100 latences robežvērtību kontroles grupai un ar MS slimajiem pacientiem, secināts, ka tā ir 110,25 ms (AUC = 0,86; 95% TI: 0,80–0,91; Se = 0,63; Sp = 0,96; maksimālais Joudena indekss ir 0,59). Šī līkne redzama 3.8. attēlā.

Veiktajos VEP izmeklējumos N 75/P 100 amplitūda, kas bija zemāka par 10,52 mkV, tika uzskatīta par pazeminātu. P 100 latence, kas bija garāka par 110,25 ms, tika uzskatīta par pagarinātu.

3.8. attēls. ROC līkne P 100 latences robežvērtības noteikšanai

Analizējot vidējās N 75/P 100 VEP amplitūdas rādītājus pētījuma grupās, tika konstatēts, ka zemākā amplitūda vērojama ar MS slimo pacientu grupā ar RNN anamnēzē, turklāt tieši RNN (+) acīm. Šo pacientu acīm vidējā N 75/P 100 amplitūda bija 8,16 mkV (SD = 4,60). Taču arī ar MS slimo pacientu grupā, kurā RNN klīniskās epizodes nekad nav

bijis, vēroja zemāku vidējo N 75/P 100 amplitūdu, salīdzinot ar kontroles grupu. Balstoties uz neatkarīgo izlašu t-testu, secināts, ka vidējā N 75/P 100 amplitūda kontroles grupai ($M = 14,51$; $SD = 3,35$) un ar MS slimo pacientu grupai bez RNN anamnēzē ($M = 9,86$; $SD = 4,63$) atšķiras vidēji par 4,65 mkV un šī atšķirība ir statistiski ticama ($p < 0,001$). Balstoties uz ROC līknes analīzi, novērtējot atšķirību starp abām grupām, secināts, ka tā ir statistiski laba ($AUC = 0,81$; 95% TI: 0,74–0,88; $p < 0,001$).

Analizējot abas ar MS slimo pacientu grupas, secināts, ka RNN (+) acīm ($M = 8,16$; $SD = 4,60$) un acīm bez iepriekš pārciesta RNN ($M = 9,86$; $SD = 4,63$) vidējā N 75/P 100 amplitūda statistiski ticami ($p = 0,03$) atšķiras vidēji par 1,70 mkV. Tomēr, balstoties uz ROC līknes analīzi un izvērtējot statistisko atšķirību starp abām grupām, secināts, ka tā ir vāja ($AUC = 0,65$; 95% TI: 0,60–0,70; $p < 0,001$).

Pētījuma grupu vidējās N 75/P 100 amplitūdas rādītāji atspoguļoti 3.9. attēlā.

3.9. attēls. Pētījuma grupu vidējā N 75/P 100 amplitūda

A – amplitūda
mkV – mikrovolts

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Analizējot ar MS slimo pacientu grupu, kurai ir RNN anamnēzē, secināts, ka vidējā N 75/P 100 amplitūda RNN (+) acīm ($M = 8,16$; $SD = 4,60$) un RNN (–) acīm ($M = 11,03$;

SD = 5,40) atšķiras vidēji par 2,87 mkV un šī atšķirība ir statistiski ticama ($p = 0,01$). Balstoties uz ROC līknes analīzi un novērtējot abu grupu statistisko atšķirību, secināts, ka tā ir vāja, bet statistiski ticama (AUC = 0,65; 95% TI: 0,51–0,78; $p < 0,001$). Vidējās N 75/P 100 amplitūdas atšķirības RNN (+) un RNN (–) acīm pacientu ar MS grupā, kas pārcietuši RNN, atspoguļotas 3.10. attēlā.

3.10. attēls. Vidējā N 75/P 100 amplitūda RNN (+) un RNN (–) acīm pacientu grupā ar MS un RNN anamnēzē

A – amplitūda
mkV - mikrovolts

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

RNN (–) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Ņemot vērā noteikto vidējās N 75/P 100 amplitūdas robežvērtību – 10,52 mkV, ar MS slimo pacientu grupā bez iepriekš pārciesta RNN pazemināta amplitūda tika konstatēta 54 acīm (62,79%). Analizējot vidējo N 75/P 100 amplitūdu ar MS slimo pacientu grupā ar iepriekš pārciestu RNN, tika iegūti šādi rezultāti. Lielākajai daļai – 23 RNN (+) acīm (69,69% no RNN (+) acīm) novēroja pazeminātu vidējo N 75/ P100 amplitūdu, taču arī 18 (54,54%) otrajās – RNN tieši neskartajās – acīs tika konstatēta patoloģiski samazināta vidējā VEP amplitūda. N 75/P 100 amplitūdas izmaiņas pacientu ar MS grupā, kas iepriekš pārcietuši RNN, atspoguļotas 3.11. attēlā.

3.11. attēls. **Vidējās N 75/P 100 amplitūdas izmaiņas pacientu ar MS grupā, kas iepriekš pārcietuši RNN**

p - ticamības koeficients

RNN (-) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Līdzīgi analizējot vidējo VEP rādītāju P 100 latenci, konstatēts, ka izteiktākais tās pagarinājums vērojams ar MS slimo pacientu grupā, kas pārcietuši RNN, RNN (+) acīm – 126 00 ms (SD = 18,26), taču arī pacientu grupā bez RNN anamnēzē P 100 latence bija garāka (M = 116,73; SD = 16,00), salīdzinot ar kontroles grupu (M = 101,81; SD = 5,66). Vidējā P 100 latence pētījuma grupās atspoguļota 3.12. attēlā.

3.12. attēls. **Vidējā P 100 latence pētījuma grupās**

ms - milisekunde

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Salīdzinot vidējo P100 latenci RNN (+) acīm ar šo rādītāju pacientu ar MS grupā, kurā RNN nekad nav bijis, konstatēts, ka RNN skartajās acīm P 100 latence ir vidēji par 9,26 ms garāka un šī atšķirība ir statistiski ticama ($p < 0,01$). Novērtējot šīs atšķirības statistisko efektu abām MS pacientu grupām, secināts, ka tas ir vājš, bet statistiski ticams ($AUC = 0,64$; 95% TI: 0,55–0,72; $p < 0,001$).

Atsevišķi analizējot pacientu ar MS grupu, kas iepriekš pārcietuši RNN, secināts, ka vidējā P 100 latence statistiski ticami ($p < 0,01$), par vidēji 11,25 ms, atšķiras RNN (+) acīm ($M = 126,00$; $SD = 18,26$) un RNN (–) acīm ($M = 114,75$; $SD = 11,94$). Tomēr, novērtējot šīs atšķirības statistisko efektu, secināts, ka tas ir vājš, bet statistiski ticams ($AUC = 0,68$; 95% TI: 0,55–0,81; $p < 0,001$).

Nemot vērā noteikto P 100 latences robežvērtību – 110,25 ms, tika secināts, ka pacientu ar MS grupā bez iepriekš pārciesta RNN 52 acīm (60,47%) šis rādītājs ir patoloģiski pagarināts. Taču pacientu ar MS grupā, kas pārcietuši RNN P 100 latences patoloģisku pagarinājumu vēroja ne tikai 25 acīm (75,75% no RNN (+) acīm) pēc RNN epizodes, bet arī 19 acīm (57,57% no RNN (–) acīm), kurās RNN klīnisko pazīmju nebija bijis. Vidējās P 100 latences izmaiņas MS pacientu grupā pēc pārciesta RNN RNN (+) un RNN (–) acīs redzamas 3.13. attēlā.

3.13. attēls. Vidējās P 100 latences izmaiņas pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzē

p - ticamības koeficients
 RNN (–) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē
 RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Pētījumā iegūto pētījuma grupu VEP rādītāju apkopojums atspoguļots 3.3. tabulā.

Redzes izraisīto potenciālu rezultāti

	RNN(+), acis (N = 33)	RNN(-), acis (N = 33)	MS bez RNN, acis (N = 86)	Kontrole, acis (N = 56)
Vidējā N 75/ P 100 amplitūda, mkV, ($\pm$ SD)	8,16 (4,6)	11,03 (5,4)	9,86 (4,63)	14,51 (3,35)
Vidējā P 100 latence, ms, ($\pm$ SD)	126,0 (18,26)	114,75 (11,94)	116,73 (16,00)	101,81 (5,66)

mkV - mikrovolts

ms - milisekunde

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

N - kopējais skaits

RNN (-) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

SD - standartnovirze (*standard deviation*)**3.3.3. Krāsu redzes izmaiņas**

Analizējot krāsu redzes izmaiņas, konstatēts, ka ar MS slimo pacientu grupā bez iepriekš pārciesta RNN 12 acīm (13,95%) novēroja traucētu krāsu redzi. Nedaudz biežāk, 11 RNN (+) acīm (33,33% no RNN (+) acīm), krāsu redze traucēta ar MS slimo pacientu grupā ar RNN anamnēzē. Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko analīzi, secināts, ka pacienta piederība noteiktai grupai ietekmē krāsu redzi ($p < 0,01$) un efekta lielums ir vidējs ($\phi = 0,27$). Balstoties uz statistisko analīzi, secināts, ka RNN esamība statistiski ticami ietekmē krāsu redzi ($p < 0,01$) un efekta lielums ir statistiski liels ($\phi = 0,35$). Kontroles grupā krāsu redzes traucējumus nekonstatēja. Krāsu redzes izmaiņas ar MS slimo pacientu grupā, kuriem bija RNN anamnēzē, attēlotas 3.14. attēlā.

3.14. attēls. Krāsu redzes izmaiņas pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzē

p - ticamības koeficients

RNN (-) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

3.3.4. Redzes lauku izmaiņas

Analizējot datorizētās perimetrijas rezultātus, konstatēts, ka biežākais redzes lauku traucējuma veids ir paracentrālas skotomas. Tikai vienā RNN skartajā acī pacientu ar MS grupā pēc pārciesta RNN tika novērots arkveida redzes lauka defekts. Pacientu ar MS grupā bez iepriekš pārciesta RNN paracentrālas skotomas konstatētas 55 acīs (63,95%). Šādi traucējumi tika konstatēti arī lielākajai daļai RNN skartajām acīm (81,81% no RNN (+) acīm) MS pacientu grupā ar RNN anamnēzē. Turklāt paracentrālas skotomas tika konstatētas arī pusei to acu, kurās RNN epizode nebija novērota (57,57% no RNN (-) acīm). Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko analīzi, secināts, ka RNN esamība statistiski ticami neietekmē izmaiņas redzes laukos ($p = 0,11$), tomēr statistiskā efekta lielums ir vidējs ($\phi = 0,20$). Redzes lauku izmaiņas kontroles grupā netika novērotas. Redzes lauku izmaiņas pacientu ar MS grupā pēc pārciesta RNN redzamas 3.15. attēlā.

3.15. attēls. Redzes lauku izmaiņas pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzē

p - ticamības koeficients
 RNN (-) - acis bez redzes nerva neirīta anamnēzē
 RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

3.4. Strukturāli redzes sistēmas parametri

3.4.1. Redzes nerva diska nobālējums *fundus oculi* apskatē

Analizējot izmaiņas *fundus oculi* apskatē, konstatēts, ka ar MS slimiem pacientiem grupā bez iepriekš pārciesta RNN redzes nerva diska nobālējums atrasts 19 acīs (22,09%). Atsevišķi analizējot ar MS slimu pacientu grupu ar iepriekš pārciestu RNN, konstatēts, ka redzes nerva diska nobālējumu biežāk vēro RNN (+) acīs (7 acīs jeb 24,24% no RNN (+) acīm), salīdzinot ar RNN (-) acīm (4 acīs jeb 15,15% no RNN (-) acīm). Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko analīzi, secināts, ka RNN esamība anamnēzē neietekmē redzes nerva diska nobālējumu ($p = 0,80$). Manna-Vitnija neparametriskais tests norāda, ka laika periodam pēc RNN epizodes nav ietekmes uz redzes nerva diska nobālējuma parādīšanos ($p = 0,18$).

3.4.2. Tīklenes nervu šķiedru slāņa mērījumi ar OCT

Veicot izmeklējumus ar optiskās koherences tomogrāfijas metodi un balstoties uz kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (MANCOVA), secināts, ka vienlaikus analizējot RNFL rādītāju kopumu (RNFL biezumu temporālajā, nazālajā, augšējā un apakšējā kvadrantos), tas statistiski ticami ($Pillai's\ trace = 0,26$; $F(12,340) = 4,41$; $p < 0,001$) atšķiras

2 pētījumā iekļautajām ar MS slimo pacientu grupām, turklāt vecums ir statistiski ticami šo sistēmu ietekmējošais faktors ($p < 0,01$).

Analizējot vidējo RNFL biezumu visām pētījuma grupām, konstatēts, ka šis slānis visplānākais ir acīs ar iepriekš pārciestu RNN ($M = 85,63$; $SD = 16,51$), taču arī ar MS slimo pacientu grupā bez iepriekš zināmas RNN epizodes vidējais RNFL biezums bija plānāks ($M = 90,16$; $SD = 11,18$), salīdzinot ar kontroles grupu ($M = 98,76$; $SD = 7,12$). Vidējā RNFL biezuma rādītāji pētījuma grupām atspoguļoti 3.4. tabulā

3.4. tabula

Vidējais RNFL biezums pētījuma grupās

Grupa	N, acis	Vidējais RNFL biezums, mkm ($\pm$ SD)	Minimums, mkm	Maksimums, mkm	p vērtība
Kontroles	56	98,76 (7,12)	88	117	< 0,001
MS ar RNN, RNN (+)	33	85,63 (16,51)	48	133	
MS bez RNN	86	90,16 (11,18)	66	115	

mkm - mikrometrs

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

N - kopējais skaits

p - ticamības koeficients

RNFL - tīklenes nervu šķiedru slānis

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

SD - standartnovirze (*standard deviation*)

Analizējot vidējā RNFL biezuma vērtības dažādos kvadrantos (augšējā, apakšējā, temporālajā (RNFLT), nazālajā (RNFLN)), tika iegūti šādi rezultāti. Salīdzinot kontroles grupu un pacientu ar MS grupu, kam konstatēts RNN anamnēzē (tikai RNN (+) acis), secināts, ka visos kvadrantos RNFL biezums statistiski ticami atšķiras ($p < 0,05$), un, balstoties uz ROC līknes analīzi, secināts, ka visvairāk RNFL biezums atšķiras temporālajā kvadrantā (atbilstoši $AUC = 0,78$; 95% TI: 0,67–0,89; $p < 0,01$). Vidējā RNFL biezuma ROC līknes temporālajā, nazālajā, augšējā un apakšējā kvadrantā atspoguļotas 3.16. attēlā.

3.16. attēls. Vidējā RNFL biezuma ROC līknes temporālajā, nazālajā, augšējā un apakšējā kvadrantā

AUC - laukums zem līknes

mkm - mikrometrs

RNFLN - tīklenes nervu šķiedru slānis nazālajā kvadrantā

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Savukārt līdzīgā veidā salīdzinot kontroles grupu un ar MS slimu pacientu grupu bez RNN anamnēzē, secināts, ka arī šajās grupās visi RNFL biezuma rādītāji statistiski ticami atšķiras ($p < 0,05$). Turklāt, līdzīgi kā iepriekš, abām grupām vislielāko RNFL biezuma atšķirību novēroja temporālajā kvadrantā ($AUC = 0,69$; 95% TI: 0,60–0,77; $p < 0,01$). Vidējie RNFL biezuma rādītāji dažādās pētījuma grupās augšējā, apakšējā, temporālajā un nazālajā kvadrantā atspoguļoti 3.17. attēlā.

3.17. attēls. Vidējie RNFL biezuma rādītāji pētījuma grupās

mkm – mikrometrs

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

RNFL - tīklenes nervu šķiedru slānis

RNFLN - tīklenes nervu šķiedru slānis nazālajā kvadrantā

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

RNFL vidējais biezums mkm augšējā, apakšējā, temporālajā un nazālajā kvadrantā dažādās pētījuma grupās attēlots 3.5. tabulā.

3.5. tabula

RNFL vidējais biezums dažādos kvadrantos

Grupa	RNFLT (± SD), mkm	RNFLN (± SD), mkm	Augšējais kvadrants (± SD), mkm	Apakšējais kvadrants (± SD), mkm
Kontroles	70,92 (9,49)	75,25 (10,91)	121,01 (12,06)	127,74 (13,66)
MS ar RNN, RNN (+)	56,44 (15,93)	68,30 (20,12)	107,47 (22,63)	110,33 (23,99)
MS bez RNN	62,12 (13,50)	69,15 (13,05)	111,58 (16,64)	118,70 (18,93)

mkm – mikrometrs

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNFLN - tīklenes nervu šķiedru slānis nazālajā kvadrantā

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

SD - standartnovirze (*standard deviation*)

Balstoties uz OCT aparātā iekļauto normatīvo datubāzi, tika analizēts indivīdu skaits ar samazinātu RNFLT biezumu. Samazināts RNFLT biezums tika konstatēts 33% acu – gan ar MS slimo pacientu grupā ar RNN anamnēzē, gan ar MS slimo pacientu grupā bez iepriekš pārciesta RNN. Samazināta RNFLT biezuma biežums pētījuma grupās atspoguļots 3.18. attēlā.

3.18. attēls. Samazināta RNFLT biezuma biežums pētījuma grupās

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

3.4.3. Redzes nerva demielinizācija un demielinizējošu perēkļu skaits magnētiskās rezonanses izmeklējumā

MRI galvas un muguras smadzenēm, kā arī redzes nerviem tika veikts 50 ar MS slimajiem pacientiem, tātad tika analizēti 100 redzes nervi. MRI tika veikts 28 pacientiem ar RNN anamnēzē un 22 pacientiem bez RNN anamnēzē. Analizējot redzes nervu izmeklējumu rezultātus MRI, secināts, ka ar MS slimo pacientu grupā, kas pārcietuši RNN, 27 acīs (96,42% no RNN (+) acīm) MRI attēlos bija vērojama unilaterāla redzes nerva demielinizācija. Tomēr arī 4 ar MS slimu pacientu bez RNN epizodes anamnēzē acīs (9,09% pacientu ar MS grupā bez RNN anamnēzē acīm) MRI izmeklējumā tika konstatētas demielinizācijas pazīmes. Analizējot vidējo demielinizējošu perēkļu skaitu galvas un muguras smadzenēs, konstatēts, ka statistiski ticami vairāk perēkļu periventrikulāri, jukstakortikāli, infratentoriāli un muguras smadzeņu kakla daļā bija pacientiem ar MS bez RNN anamnēzē ($p < 0,05$). Vidējais demielinizējošu perēkļu skaits dažādās lokalizācijās abās pacientu ar MS grupās attēlots 3.6. tabulā.

**Vidējais demielinizējošu perēkļu skaits galvas un muguras smadzenēs
pacientu ar MS grupās**

Grupa	Periven- trikulāri	Juksta- kortikāli	Infra- tentoriāli	Kakla daļa	Krūšu daļa	<i>Conus medullaris</i>	Kopējais perēkļu skaits
MS ar RNN	5,12	1,67	1,15	1,79	1,15	0,27	11,27
MS bez RNN	8,37	2,86	2,00	2,67	1,88	0,37	18,33
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

Atsevišķi analizējot demielinizējošus perēkļus, kuri atrodas redzes ceļos, konstatēts, ka vidējais demielinizējošu perēkļu skaits abās pacientu ar MS grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$) (3.7. tabula).

**Vidējais demielinizējošu perēkļu skaits, kuri skar redzes ceļus,
pacientu ar MS grupās**

Grupa	<i>Chiasma opticum</i>	<i>Tractus opticus</i>	<i>Radiatio optica</i>	Kopējais perēkļu skaits, kas skar redzes ceļus
MS ar RNN	0,06	0,08	0,30	0,62
MS bez RNN	0,03	0,09	0,41	0,69
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

MS ar RNN - multiplās sklerozes pacienti ar redzes nerva neirītu anamnēzē

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

3.5. Aferento redzes sistēmu un slimību raksturojošo rādītāju savstarpējā saistība

Lai izpētītu slimības ilguma ietekmi uz tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu, tika veikta Pīrsona korelācijas koeficienta analīze. Tika secināts, ka pacientu ar MS grupai ar RNN anamnēzē starp RNFLT biezumu un slimības ilgumu mēnešos pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,38$; $p = 0,02$). Līdzīgi analizējot pacientu ar MS grupu bez iepriekš pārciesta RNN, secināts, ka starp RNFL biezumu temporālajā kvadrantā un slimības ilgumu mēnešos pastāv vāja, negatīva, bet statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,26$; $p = 0,01$). Minētās korelācijas attēlotas 3.19. un 3.20. attēlā.

3.19. attēls. RNFLT biezuma korelācija ar slimības ilgumu pacientiem ar MS un ar RNN anamnēzē

mkm - mikrometrs

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

r_s - Spīrmēna rangu korelācijas koeficients

3.20. attēls. RNFLT biezuma korelācija ar slimības ilgumu pacientiem ar MS un bez RNN anamnēzē

mkm - mikrometrs

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

r_s - Spīrmēna rangu korelācijas koeficients

Vēloties izpētīt, vai pacienta neiroloģiskais stāvoklis ir saistīts ar izmaiņām tīklenē, tika izmantota Spīrmēna korelācijas koeficienta analīze un aprēķināta RNFLT biezuma korelācija ar pacienta, kas slims ar MS, invaliditātes pakāpi. Tika secināts, ka pacientiem ar MS un RNN anamnēzē starp RNFLT biezumu un invaliditātes pakāpi raksturojošo EDSS kopvērtējuma skaitli pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,35$;

$p = 0,03$). Līdzīga savstarpēja sakarība ($r_s = -0,32$; $p < 0,01$) konstatēta arī pārējiem pacientiem ar MS grupā bez RNN pazīmēm anamnēzē. Minētās korelācijas redzamas 3.21. un 3.22. attēlā.

3.21. attēls. **RNFLT biezuma korelācija ar EDSS kopvērtējuma skaitli pacientiem ar MS un ar RNN anamnēzē**

EDSS - Izvērstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*)

mkm – mikrometrs

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

r_s - Spīrmena rangu korelācijas koeficients

3.22. attēls. **RNFLT biezuma korelācija ar EDSS kopvērtējuma skaitli pacientiem ar MS un bez RNN anamnēzē**

EDSS - Izvērstā invaliditātes statusa skala (*Expanded Disability Status Scale*)

mkm – mikrometrs

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

r_s - Spīrmena rangu korelācijas koeficients

Atsevišķi analizējot EDSS funkcionālo sistēmu rādītāju korelāciju ar RNFLT biezumu abās pacientu ar MS grupās, neizdevās konstatēt statistiski ticamas korelācijas ($p > 0,05$).

Lai noskaidrotu tīklenes nervu šķiedru slāņa biezuma saistību ar redzes asuma funkciju, tika veikta Pīrsona korelācijas koeficienta analīze. Secināts, ka pacientu ar MS grupai bez RNN anamnēzē starp RNFLT biezumu un koriģētu redzes asumu pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r = 0,30$; $p < 0,01$). Līdzīgi secināts, ka pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzi acīs, kuras RNN klīnisko pazīmju nav bijis, starp RNFLT biezumu un redzes asumu pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r = 0,30$; $p < 0,01$). Tomēr acīs, kurās bija novērotas RNN klīniskās pazīmes, starp RNFLT biezumu un koriģētu redzes asumu statistiski ticama korelācija netika pierādīta ($p = 0,57$).

Noskaidrojot, vai tīklenes struktūras izmaiņas ietekmē krāsu redzes funkciju, tika konstatēts, ka pacientu ar MS grupā starp samazinātu RNFLT biezumu un izmainītu krāsu redzi pastāv statistiski ticama sakarība ($p < 0,05$), taču efekta lielums ir mazs ($\phi = 0,23$). Kopumā tikai 16 acīs (10,53 %) no visām pacientu ar MS acīm novēroja vienlaicīgu RNFLT biezuma samazinājumu un krāsu redzes traucējumus. Minētās izmaiņas atspoguļotas 3.23. attēlā.

3.23. attēls. **Samazināta RNFLT biezums un izmainītas krāsu redzes biežums pacientiem ar MS**

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Analizējot visus ar MS slimos pacientus, tika novērota statistiski ticama sakarība ($p < 0,05$) starp samazinātu RNFLT biezumu un izmainītiem redzes laukiem, taču efekta lielums ir mazs ($\phi = 0,18$). Kopumā 40 (26,32%) pacientu ar MS acīs vēro gan samazinātu

RNFLT biezumu, gan izmaiņas datorizētajā redzes lauku perimetrijā. Tomēr 61 (40,13%) pacienta acīs ir traucēti redzes lauki, taču RNFLT biezums ir normas robežās. Izmainītu redzes lauku un samazināta RNFLT biezuma biežums redzams 3.24. attēlā.

3.24. attēls. **Samazināta RNFLT biezuma un izmainītu redzes lauku biežums pacientiem ar MS**

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Analizējot samazināta RNFLT biezuma saistību ar VEP rezultātiem pacientu ar MS grupā bez RNN anamnēzē, samazināta N 75/P 100 amplitūda tika konstatēta 54 (62,7%) acīs, taču samazināts RNFLT biezums bija tikai 29 (33,7%) acīs. Izrādījās, ka šajā grupā arī 29 (33,7%) pacientu acīs, kurām tika atrasta samazināta N 75/P100 amplitūda, RNFLT biezums bija normas robežās, taču vienlaikus normāla amplitūda un samazināts RNFLT biezums tika atrasts tikai 4 (4,6%) pacientu acīs. Patoloģiski samazināti abi rādītāji bija 25 (29,07%) šīs grupas pacientu acīs.

Līdzīgi analizējot VEP P 100 latenci pacientu ar MS grupā bez iepriekš pārciesta RNN, tika konstatēts, ka normāls RNFLT biezums un pagarināta P 100 latence ir 27 (31,4%) pacientu acīs, taču normāla P100 latence un vienlaikus samazināts RNFLT biezums tika atrasts tikai 4 (4,6%) pacientu acīs. Minētās likumsakarības atspoguļotas 3.25. un 3.26. attēlā.

3.25. attēls. **Samazinātas N 75/P 100 amplitūdas un samazināta RNFLT biezuma biežums (%) pacientiem ar MS un bez RNN anamnēzē**

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
VEP - redzes izraisītie potenciāli

3.26. attēls. **Pagarinātas P 100 latences un samazināta RNFLT biezuma biežums (%) pacientiem ar MS un bez RNN anamnēzē**

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
VEP - redzes izraisītie potenciāli

Līdzīgi analizējot pacientu ar MS grupu ar RNN anamnēzē RNN (+) acīs, secināts, ka normāls RNFLT biezums un samazināta N 75/P 100 amplitūda atrasta 11 (33,33%) pacientu acīs, taču normāla VEP amplitūda vienlaikus ar samazinātu RNFLT biežumu atrasta tikai 2 (5,56%) pacientu acīs. Analizējot P 100 latenci RNN skartajās acīs, secināts, ka tā ir

pagarināta 12 (36,11%) pacientu acīs, kurās ir normāls RNFLT biezums. Taču tikai 2 (5,56%) pacientu acīs ar samazinātu RNFLT biezumu tika atrasta normāla P 100 latence. Minētās izmaiņas atspoguļotas 3.27. un 3.28. attēlā.

3.27. attēls. **Samazinātas N 75/P 100 amplitūdas un samazināta RNFLT biezuma biežums (%) pacientu ar MS un ar RNN anamnēzē acīs**

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
VEP - redzes izraisītie potenciāli

Balstoties uz Spīrmena korelācijas koeficienta analīzi, secināts, ka starp RNFLT biezumu un vidējo N 75/P 100 amplitūdu pacientu ar MS bez RNN grupā pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,43$; $p < 0,001$). Līdzīga korelācija novērota pacientu ar MS grupā ar pārciestu RNN RNN (+) acīs ($r_s = 0,45$; $p < 0,001$). Turklāt arī RNN (-) acīs starp RNFLT biezumu un vidējo N 75/P 100 amplitūdu tika atrasta vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,35$; $p = 0,04$).

3.28. attēls. **Pagarinātas P 100 latences un samazināta RNFLT biezums (%) pacientu ar MS un ar RNN anamnēzē acīs**

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
VEP - redzes izraisītie potenciāli

Līdzīgi analizējot vidējās P 100 latences saistību ar RNFLT biezumu, konstatēts, ka gan pacientiem ar MS bez RNN anamnēzē ($r_s = -0,40$; $p < 0,001$), gan RNN (+) acīs starp šiem rādītājiem pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,55$; $p < 0,001$). Arī RNN (–) acīs tika atrasta vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,32$; $p = 0,04$). Minētās korelācijas RNN (+) acīs un pacientu ar MS grupā bez RNN anamnēzē atspoguļotas 3.29. un 3.30. attēlā.

Lai noskaidrotu labāko metodi anamnētiska RNN apstiprināšanai un izmantojot RNN klīniskās pazīmes kā zelta standartu RNN diagnostikā, tika aprēķināta VEP un OCT rādītāju diagnostiskā lietderība.

3.29. attēls. Vidējās N 75/P100 amplitūdas korelācija ar RNFLT biezumu

mkm – mikrometrs

mkV - mikrovolts

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

3.30. attēls. Vidējās P 100 latences korelācija ar RNFLT biezumu

mkm – mikrometrs

ms - milisekunde

MS bez RNN - multiplās sklerozes pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

RNN (+) - acis ar redzes nerva neirītu anamnēzē

Visaugstāko sensitivitāti (76,19%) klīniska RNN apstiprināšanai, kā arī salīdzinoši augstu specifiskumu (95,83%) uzrādīja pagarināta P 100 latence. Nedaudz mazāka bija pazeminātas N 75/P 100 amplitūdas sensitivitāte un specifiskums (attiecīgi 72,22% un 91,07%). Analizējot samazinātu RNFLT biezumu klīniska RNN apstiprināšanai, tika noskaidrots, ka tā sensitivitāte ir tikai 44,44%, taču šim rādītājam bija ļoti augsts specifiskums – 100%. Samazināts RNFLT biezums uzrādīja arī augstāko pozitīvo paredzamo vērtību RNN apstiprināšanai – 100%. Minēto VEP un OCT rādītāju novērtējums atspoguļots 3.8. tabulā.

3.8. tabula

VEP un OCT metožu sensitivitātes, specifiskuma un precizitātes raksturojums

Rādītājs	Sensitivitāte (%) [95% TI]	Specifiskums (%) [95% TI]	Diagnosticiskā precizitāte (%)	Pozitīva paredzamā vērtība (%) [95% TI]	Negatīva paredzamā vērtība (%) [95% TI]
Pazemināta N 75/P 100 amplitūda	72,22 [54,81–85,78]	91,07 [80,37–97,00]	83,70	83,87 [66,26–94,49]	83,61 [71,91–91,83]
Pagarināta P 100 latence	76,19 [52,83–91,69]	95,83 [78,81–99,30]	86,00	94,12 [71,24–99,02]	82,14 [63,09–93,87]
Samazināts RNFLT biezums	44,44 [27,95–61,90]	100 [93,56–100]	78,00	100 [79,24–100]	56 [62,32–83,12]

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā
TI - ticamības intervāls

Veicot noteikto VEP un OCT rādītāju vērtējumu, izmantojot ROC līkņu analīzi, secināts, ka piemērotākais diagnosticiskais tests klīniska RNN apstiprināšanai ir vidējās VEP P 100 latences izmantošana (AUC = 0,92; 95% TI: 0,86–0,98; $p < 0,001$), tālāk seko vidējā N 75/P 100 amplitūda (AUC = 0,85; 95% TI: 0,76–0,94; $p < 0,001$), un kā salīdzinoši vājākā metode RNN apstiprināšanai ir RNFLT biezuma noteikšana (AUC = 0,78; 95% TI: 0,68–0,90; $p < 0,001$). Vidējās VEP P 100 latences, vidējās N 75/P 100 amplitūdas un RNFLT biezuma piemērotība klīniska RNN apstiprināšanai, izmantojot ROC līknes un aprēķinot AUC, atspoguļota 3.31. attēlā.

3.31. attēls. Vidējās P 100 latences, vidējās N 75/P 100 amplitūdas un RNFLT biezuma ROC līknes

AUC - laukums zem līknes

mkm – mikrometrs

mkV - mikrovolts

ms – milisekunde

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Lai noskaidrotu, vai makroskopiskas izmaiņas *fundus oculi* atspoguļojas OCT rezultātos, tika analizēta samazināta RNFLT biezuma korelācija ar temporālu redzes nerva diska nobālējumu. Veicot šos aprēķinus, tika secināts, ka starp abiem šiem rādītājiem abās pacientu ar MS grupās pastāv statistiski ticama sakarība ($p < 0,05$) un efekta lielums ir vidējs ($\phi = 0,33$). Tomēr biežāk vienlaikus samazinātu RNFLT biezumu un redzes nerva diska nobālējumu novēroja pacientu acīs pēc RNN epizodes (28 acīs jeb 87,50% no RNN (+) acīm).

Precizējot samazināta RNFLT biezuma saistību ar MRI rezultātiem un analizējot pacientu ar MS abu grupu datus, konstatēts, ka tikai 15 acīs (15% no ar MRI izmeklēto acu skaita) vienlaikus ar redzes nerva demielinizāciju MRI izmeklējumā bija novērots arī samazināts RNFLT biezums OCT izmeklējumā. Turklāt 16 acīs (16% no ar MRI izmeklēto acu skaita) pacientiem ar vizuāli izmainītu redzes nervu MRI bija konstatēts normāls RNFLT biezums. Savukārt 24 acīs (24% no ar MRI izmeklēto acu skaita) MRI redzes nerva bojājumu neuzrādīja, bet bija vērojams samazināts RNFLT biezums. Izmainīta RNFLT biezuma rādītāja un redzes nerva demielinizācijas biežums MRI izmeklējumā atspoguļots 3.32. attēlā.

3.32. attēls. Samazināta RNFLT biezums un redzes nerva demielinizācijas pazīmju biežums MRI izmeklējumā

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

RNN - redzes nerva neirīts

Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko testu, secināts, ka starp redzes nerva bojājuma pazīmēm MRI un samazinātu RNFLT biezumu statistiski ticama korelācija nepastāv ($p = 0,24$) un efekta lielums ir mazs ($\phi = 0,11$).

Līdzīgi analizējot radioloģisko redzes nervu izmaiņu saistību ar VEP amplitūdu, konstatēts, ka 17 gadījumos (17% no ar MRI izmeklēto acu skaita) MRI redzes nerva bojājuma pazīmes atrodamas vienlaikus ar samazinātu VEP amplitūdu, tomēr salīdzinoši biežāk – 42 gadījumos (42% no ar MRI izmeklēto acu skaita) – pazeminātu amplitūdu konstatē pacientiem ar neizmainītiem redzes nerviem MRI. N 75/P 100 amplitūdas un redzes nerva demielinizācijas biežums MRI izmeklējumā atspoguļots 3.33. attēlā.

3.33. attēls. N 75/P 100 amplitūdas un redzes nerva demielinizācijas pazīmju biežums MRI izmeklējumā

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums

p - ticamības koeficients

RNN - redzes nerva neirīts

Līdzīgi kā iepriekš, secināts, ka starp redzes nerva izmaiņām MRI un izmainītu VEP amplitūdu nepastāv statistiski ticama korelācija ($p = 0,66$) un efekta lielums ir mazs ($\varphi = 0,04$).

Ņemot vērā demielinizācijas ietekmi uz P 100 latenci VEP izmeklējumā un analizējot pagarinātas P 100 latences un MRI izmaiņu biežumu pacientiem ar MS, konstatēts, ka 21 gadījumā (21% no ar MRI izmeklēto acu skaita) ar MS slimiem pacientiem, kam ir redzes nerva bojājums, MRI atrod arī pagarinātu P100 latenci. Turklāt, balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko testu, secināts, ka starp redzes nerva demielinizāciju MRI un P 100 latenci pastāv statistiski ticama korelācija ($p < 0,01$), bet efekta lielums ir vidējs ($\varphi = 0,30$). Pagarinātas P 100 latences un radioloģisko redzes nervu izmaiņu biežums atspoguļots 3.34. attēlā.

Veicot MRI izmeklējumu galvas smadzenēm un saskaitot demielinizējošus perēkļus, konstatēts, ka pacientiem ar samazinātu RNFLT biežumu perēkļu skaits galvas smadzenēs ir statistiski ticami lielāks, nekā tas ir pacientiem ar normālu RNFLT biežumu ($p < 0,001$). Turklāt minētās sakarības efekta lielums, izmantojot ROC līkni, ir statistiski labs ($AUC = 0,80$; $p < 0,01$). Demielinizējošu perēkļu skaits galvas smadzenēs un samazināts RNFLT biežums atspoguļots kastveida diagrammās 3.35. attēlā.

3.34. attēls. P 100 latences un redzes nerva demielinizācijas pazīmju biežums MRI izmeklējumā

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums
 p - ticamības koeficients
 RNN - redzes nerva neirīts

3.35. attēls. Samazināts RNFLT biežums un demielinizējošu perēkļu skaits galvas smadzenēs

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums
 p - ticamības koeficients
 RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Balstoties uz Manna-Vitnija testu un atsevišķi analizējot tikai to demielinizējošo perēkļu skaitu, kuri skar redzes ceļus galvas smadzenēs (*chiasma opticum*, *tractus opticus* un *radiatio optica* rajonos), konstatēts, ka pacientiem ar samazinātu RNFLT biežumu šādu

3.36. attēls. **Samazināts RNFLT biezums un demielinizējošu perēkļu skaits redzes celos galvas smadzeņu MRI**

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums

p - ticamības koeficients

RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Analizējot galvas smadzeņu atrofiju MRI izmeklējumā, konstatēts, ka 28 gadījumos (28% no ar MRI izmeklēto acu skaita) pacientiem, kuriem šo atrofiju konstatē, atrod arī samazinātu RNFLT biezumu. Turklāt tikai 11 gadījumos pacientiem bez atrofijas pazīmēm MRI tika novērots samazināts RNFLT biezums. Izvērtējot galvas smadzeņu atrofijas un samazināta RNFLT biezuma savstarpēju saistību, secināts, ka starp šiem parametriem pastāv statistiski ticama sakarība ($p < 0,001$) un iedarbības statistiskais novērtējums ir gandrīz liels ($\phi = 0,44$). Galvas smadzeņu atrofijas un samazināta RNFLT biezuma biežums atspoguļots 3.37. attēlā.

3.37. attēls. Galvas smadzeņu atrofija MRI un samazināts RNFLT biezums

MRI - magnētiskās rezonanses izmeklējums
 p - ticamības koeficients
 RNFLT - tīklenes nervu šķiedru slānis temporālajā kvadrantā

Analizējot aktīvu, kontrastvielu krājošu perēkļu esamību un skaitu, konstatēts, ka tie samazinātu RNFLT biezumu neietekmē ($p = 0,64$).

Kopumā izvērtējot visus RNFLT biezumu ietekmējošus faktorus un balstoties uz loģistiskās regresijas analīzes metodi, tika izstrādāts modelis, ar kura palīdzību iespējams prognozēt samazinātu RNFLT biezumu. Loģistiskās regresijas vienādojuma koeficienti un to ticamība, paredzot samazinātu RNFLT biezumu, atspoguļoti 3.9. tabulā. Loģistiskā modeļa novērtēšanas kvalitātes koeficients (*Nagelkerkes R*) ir 28%.

Analizējot izredžu attiecības no aprēķinātā loģistiskās regresijas modeļa, secināts, ka indivīdiem, kuriem N 75/P 100 amplitūda ir samazināta, izredzes būt samazinātam RNFLT biezumam ir 4,25 reizes lielākas nekā pacientiem ar normālu VEP amplitūdu. Savukārt indivīdiem, kuriem ir pagarināta P 100 latence, izredzes būt samazinātam RNFLT biezumam ir 6,81 reizi lielākas nekā pacientiem, kuriem VEP amplitūda ir normas robežās.

**Loģistiskās regresijas vienādojuma koeficienti un to ticamība,
paredzot samazinātu RNFLT biezumu**

Rādītājs	Koeficients	Standartklūda	p	Izredžu attiecība
Samazināta N 75/P 100 amplitūda	1,44	0,45	0,001	4,25
Pagarināta P 100 latence	1,92	0,49	< 0,001	6,81
Konstante	-3,09	0,56	< 0,001	0,04

p - ticamības koeficients

Izveidotajā modelī tika iekļauti tikai savstarpēji neatkarīgi statistiski ticami RNFLT biezumu ietekmējoši faktori. Tika iegūts šāds vienādojums:

$$\begin{aligned} \text{Logit (samazinātam RNFLT biezumam)} = \\ -3,09 + 1,44 \times \text{N 75/P 100 amplitūda} + 1,92 \times \text{P 100 latence} \end{aligned}$$

Veicot matemātiskas transformācijas, katrā konkrētā gadījumā ir iespējams aprēķināt precīzu samazināta RNFLT biezuma varbūtību.

Loģistiskās regresijas modelī tika ievietotas arī citas pazīmes, kuras varētu ietekmēt samazinātu RNFLT biezumu, piemēram, vecums, EDSS, redzes asums, krāsu redzes, redzes lauku izmaiņas, kā arī RNN epizode anamnēzē, taču ar šīm pazīmēm statistiski ticamu samazināta RNFL biezuma prognozēšanas modeli iegūt neizdevās.

4. DISKUSIJA

4.1. Funkcionālas aferento redzes ceļu izmaiņas

Analizējot redzes asumu kā vienkārši diagnosticējamu funkcionālu aferento redzes ceļu parametru, pētījumā konstatējām, ka lielai daļai pacientu ar MS (72%) bija būtiski redzes asuma traucējumi. Ar MS slimu pacientu grupā pēc pārciestas RNN epizodes vidējais koriģētais redzes asums bija salīdzinoši labs – 0,93, taču pilnīga redzes korekcija ($\geq 1,0$) bija iespējama tikai nelielai daļai pacientu (10%). Šajā pacientu grupā tika iekļauti tikai pacienti ar unilaterālu RNN, taču arī otrajās – RNN tieši neskartajās – acīs tikai 6 gadījumos (18% no RNN(–) acīm) bija iespējama pilnīga redzes asuma korekcija, kas norāda uz būtisku redzes disfunkciju abām acīm.

Analizējot pacientu ar MS grupu bez RNN anamnēzē, konstatējām, ka, neraugoties uz RNN klīnisku neesamību, tikai 35% gadījumu šajā grupā bija iespējams redzes asums ≥ 1 . Lielākajai daļai šīs grupas pacientu redzes asumu neizdevās pilnībā koriģēt, kaut arī RNN klīnisko pazīmju nekad nebija bijis. Šādi rezultāti norāda uz subklīniski noritošu redzes disfunkciju pacientiem ar MS.

Literatūrā tiek uzsvērts, ka daudziem ar MS slimiem pacientiem novēro ievērojamus redzes traucējumus, pat gadījumos, kad ir saglabāts redzes asums 1,0 (*Fiona Costello*, 2013; *Fisher et al.*, 2006; *Sakai et al.*, 2011). Vairākos pētījumos pierādīts, ka pacientiem ar MS, salīdzinot ar veseliem indivīdiem, redzes funkciju būtiski ietekmē samazināts attēla kontrasts un pacientu izmeklēšanai vēlams izmantot zema kontrasta burtu asuma pārbaudi, taču tā nav iekļauta ikdienas praksē izmantojamā EDSS kopvērtējumā (*Balcer and Frohman*, 2010; *Bermel and Balcer*, 2013). Šis tests identificē grūtības uztvert samazināta kontrasta attēlus arī pacientiem bez iepriekšējas RNN epizodes un norāda uz traucētu dzīves kvalitāti un apgrūtinātām ikdienas darbībām: lasīšanu, cilvēku atpazīšanu un auto vadīšanu (*Fiona Costello*, 2013; *Sakai et al.*, 2011). Turklāt literatūrā minēts, ka, neraugoties uz redzes asumu 1,0, acīs, kurās bijusi RNN epizode, zema kontrasta redze ir sliktāka nekā acīs, kurās RNN nav bijis (*Frohman, Frohman, Zee, McColl, and Galetta*, 2005). Lai gan šobrīd tiek uzskatīts, ka redzes asums ir salīdzinoši maz informatīvs rādītājs aferentās redzes sistēmas funkcijas izvērtēšanai, papildus veicot zema kontrasta burtu pārbaudi, veiktajā pētījumā tiktu diagnosticēti vēl vairāki redzes disfunkcijas gadījumi.

Redzes ceļu aksonāli demielinizējoša procesa funkcionālai diagnostikai pētījumā tika izmantoti vidējie P 100 latences un N 75/P 100 amplitūdas mērījumi ar VEP metodi. Konstatējām, ka būtiski zemāka vidējā N 75/P 100 amplitūda bija vērojama ar MS slimu pacientu grupā ar RNN anamnēzē, turklāt tieši RNN skartajās acīs vidējā amplitūda bija par

6,35 mkV mazāka, salīdzinot ar kontroles grupu ($p < 0,001$), kas norāda uz aksonālās integritātes traucējumiem pēc RNN epizodes, iespējams, iepriekšējas demielinizācijas dēļ. Tomēr šajā grupā arī otrajās – RNN tieši neskartajās – acīs 51% gadījumu tika konstatēta patoloģiski samazināta vidējā N 75/P 100 amplitūda, un šajā gadījumā jādomā par citu, ar akūtu demielinizācijas epizodi nesaistītu, aksonālā audu slāņa funkcionālu bojājumu.

Līdzīgas aksonālu audu funkcijas izmaiņas vērojamas arī pacientiem ar MS grupā bez RNN epizodes anamnēzē. Šajā grupā pacientiem vidējā N 75/P 100 amplitūda bija statistiski ticami par 4,65 mkV zemāka nekā kontroles grupas indivīdiem. Turklāt, nosakot precīzu N 75/P 100 amplitūdas robežvērtību, šajā pacientu grupā pazemināta amplitūda tika konstatēta lielākajai daļai pacientu – 63%.

Atsevišķi analizējot vidējo P 100 latenci, tika iegūti līdzīgi rezultāti. Izteiktākais vidējās P 100 latences pagarinājums vērojams ar MS slimu pacientu grupā ar pārciestu RNN. RNN skartajās acīs tā ir 126,0 ms, kas ir vidēji par 24,19 ms garāka nekā kontroles grupai. Taču arī pacientu grupā bez RNN anamnēzē vidējā P 100 latence bija par 14,92 ms garāka, salīdzinot ar kontroles grupu. Turklāt, līdzīgi kā subklīniska aksonāla bojājuma gadījumā, 60% pacientu bez RNN klīniskajām pazīmēm anamnēzē konstatēja subklīnisku P 100 latences pagarinājumu.

Lai arī redzes izraisīto potenciālu izmeklējums sākotnēji tika minēts kā papildu kritērijs primāri progresējošas MS diagnozes noteikšanai (*McDonald et al.*, 2001; *Polman et al.*, 2005), tomēr 2010. gadā revidētajos Makdonalda kritērijos tas netika atkārtoti iekļauts (*Polman et al.*, 2011) un VEP loma MS diagnostikā ir mazinājusies. Ir veikti nedaudzi pētījumi par VEP nozīmi pacientu ar MS subklīniska redzes nerva bojājuma diagnostikai. No eksperimentāla autoimūna RNN modeļa zināms, ka VEP amplitūdas samazinājums norāda uz aksonālo audu bojājumu, bet latences pagarinājums ir agrīna demielinizācijas pazīme (*You et al.*, 2011). Raugoties no šī aspekta, īpaši nozīmīgi varētu būt pētījumi, kuros veikta VEP amplitūdas izpēte pacientiem, kuriem aksonāls bojājums nevarēja rasties sekundāri redzes nerva demielinizācijas dēļ, tātad pacientiem bez klīniskas RNN anamnēzes.

Mūsu pētījuma rezultāti pierāda, ka VEP izmeklējums var sniegt papildu informāciju par redzes ceļu integritāti, īpaši gadījumos, kad nav vērojamas klīniski noteiktas RNN pazīmes. Turklāt tas var apstiprināt redzes sistēmas iesaisti klīniski neskaidrās situācijās un gadījumos, kad pacients kognitīvu traucējumu dēļ savu anamnēzi nevar skaidri definēt. Izmainīti VEP rādītāji klīniski neskartajās acīs sniedz informāciju par subklīniskiem perēkļiem redzes ceļos, kas var palīdzēt identificēt perēkļu disemināciju telpā, sniedzot papildu kritērijus MS diagnozei (*Sakai et al.*, 2011), tomēr nav skaidrs, vai šie bojājumi nav alternatīva, ar iekaisuma aktivitāti nesaistīta, procesa sekas.

Pēdējo gadu literatūrā apskatīta multifokālu VEP metode, kura pieļauj vairāku redzes lauku daļu vienlaicīgu stimulāciju un atsevišķu mazu aksonu grupu izpēti, veicot topogrāfisku analīzi (*Klistorner et al.*, 2009). Nesen publicēts pētījums, kurā, izmantojot multifokālu VEP analīzi, pierādīta hipotēze par retrogenikulāru demielinizāciju RNN neskartajās acīs (*Alshowaeir et al.*, 2014). Pašreiz multifokāla VEP tehnika Latvijā nav pieejama.

Pētījumā funkcionāla redzes ceļu veseluma izpētei izmantojām arī krāsu redzes izpēti. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka krāsu redzi ietekmē RNN esamība anamnēzē, tā attīstās 19% gadījumu pēc RNN epizodes. Tomēr arī 14% pacientu bez iepriekšējas RNN anamnēzē krāsu redze bija traucēta. Tas norāda, ka krāsu redzes traucējumi var veidoties bez akūta redzes nerva iekaisuma anamnēzē. Līdzīgi rezultāti publicēti nesenā pētījumā, kur konstatēts, ka krāsu redze bija izmainīta 19% acu bez iepriekšēja RNN, turklāt šiem pacientiem, veicot longitudinālu novērojumu gada laikā, attīstījās nopietnāki citu funkciju traucējumi un straujāk progresēja invaliditāte, salīdzinot ar pacientiem, kuriem krāsu redze nebija traucēta (*Martinez-Lapiscina et al.*, 2014). Tātad, iespējams, krāsu redzes izmaiņām ir arī prognostiska nozīme.

Pārliedzinošu funkcionālu redzes defektu novērojām, veicot redzes lauku izpēti pacientiem bez RNN anamnēzē. Mūsu pētījumā paracentrālas skotomas attīstījušās pat 64% šīs grupas pacientu. Tomēr salīdzinoši biežāk (85% gadījumu) redzes lauku defekts veidojās pētījumā iekļautajiem pacientiem ar RNN anamnēzē acīs ar pārciestu RNN. Kaut arī redzes lauku ierobežojumi ir viena no raksturīgākajām RNN klīniskajām pazīmēm un saslimšanas sākumā attīstās gandrīz visiem pacientiem (*Balcer*, 2006; *Fiona Costello*, 2013), mūsu pētījuma rezultāti liek domāt, ka redzes lauku defekts rodas arī neatkarīgi no RNN klīniskajām pazīmēm. Līdzīga tendence konstatēta arī longitudinālā pētījumā, kurā analizētas RNN skartās acis 15 gadus pēc RNN epizodes un tajās redzes lauka defekts saglabājies 39,5% gadījumu, taču šiem pacientiem arī otrajās – RNN neskartajās – acīs šis defekts attīstījies 26,3% gadījumu (*Keltner et al.*, 2010). Šajā pētījumā, līdzīgi kā mūsu novērojumos, konstatēts, ka biežākais redzes lauku defekta veids ir parciāli bojājumi, tostarp paracentrālas skotomas. Lai arī redzes lauku defekti pārliedzinoši norāda uz funkcionālu aferento redzes ceļu veseluma bojājumu, kas turklāt, izmantojot automatizēto perimetriju, ir viegli diagnosticējams un interpretējams, veicot šo izmeklējumu, jāņem vērā subjektīvais faktors. Pacientiem ar MS raksturīgais nogurums un uzmanības traucējumi var radīt viltus pozitīvus traucējumus redzes laukos.

4.2. Strukturālas aferento redzes ceļu izmaiņas

Kopš oftalmoskopa ieviešanas visbiežāk redzes nerva struktūra un bojājuma pazīmes tiek analizēti tieši, *fundus oculi* apskatē. Redzes nerva neirīta akūtā fāzē vienai trešdaļai pacientu vērojama redzes nerva diska tūska, t. i., papillīts, kuram seko redzes nerva diska

nobālējums. Divām trešdaļām pacientu akūtu izmaiņu *fundus oculi* apskatē nav, jo bojājums attīstījies redzes nerva retrobulbārajā daļā (Balcer, 2006; Voss et al., 2011). Mūsu pētījumā, analizējot strukturālas makroskopiskas izmaiņas *fundus oculi* apskatē, konstatējām, ka biežāk redzes nerva diska nobālējumu temporālajā daļā atrod ar MS slimiem pacientiem grupā ar iepriekš pārciestu RNN, tomēr to novēroja tikai 24% no RNN skartajām acīm. Arī 15% pacientu, kuriem nebija RNN anamnēzē, novēroja šādas izmaiņas. Balstoties uz šiem rezultātiem, jāsecina, ka redzes nerva diska temporālu nobālējumu būtiski neietekmē RNN esamība anamnēzē un tā attīstība ir saistīta ar citiem, iespējams, neurodeģeneratīviem procesiem. Šo iespējamību apstiprina arī mūsu iegūtie dati par samazināta RNFLT biezuma saistību ar redzes nerva diska temporālu nobālējumu abās pacientu grupās.

Analizējot literatūru, jāsecina, ka redzes nerva diska temporāla nobālējuma etioloģija nav pilnībā noskaidrota. Tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar aksonālu deģenerāciju un nervu šķiedru slāņa biezuma un arhitektūras bojājumu (*Neuro-Ophthalmology Review Manual (7th Edition)*, 2012). Temporāla redzes nerva diska nobālējuma lokalizācija norāda uz izteiktākām izmaiņām temporālajā rajonā, t. i., rajonā, kur nervu šķiedras virzās uz makulu un veido papillomakulāro kūlīti. Jādomā, ka arī pacientiem bez akūtas iekaisuma epizodes attīstās šāds bojājums, tomēr *fundus oculi* apskates rezultāti jāanalizē piesardzīgi, jo, lai arī izmeklējumus visiem pacientiem mūsu pētījumā veica viens oftalmologs, redzes nerva diska nobālējums ir subjektīvi interpretējams rādītājs.

Izteiktāku temporālā rajona iesaisti mūsu pētījumā apstiprina ar optisko koherences tomogrāfiju (OCT) izmeklējumu veikti mikroskopiski tīklenes nervu šķiedru slāņa (RNFL) biezuma mērījumi. Vadoties pēc mūsu rezultātiem, RNFL biezums tieši temporālajā segmentā (RNFLT) bija ar vislielākajām atšķirībām starp pētījuma grupām, un šādi rezultāti iegūti arī citos pētījumos (Fjeldstad, Bembien, and Pardo, 2011; Gelfand et al., 2012; Klistorner et al., 2013; Tatrai et al., 2012; Wang et al., 2010). Tomēr dažu autoru pētījumos ar MS slimo pacientu acīs tika novērots difūzs RNFL biezuma samazinājums visos kvadrantos (Serbecic et al., 2010; Urano et al., 2011). Turklāt veikti arī longitudināli pētījumi, kuros šis samazinājums ir progresējošs un izteiktāks augšējā kvadrantā (Herrero et al., 2012). Daži autori izvirzījuši pieņēmumu, ka temporāls RNFL biezuma samazinājums vērojams pacientiem pēc RNN epizodes, bet gadījumos, ja RNN nav bijis, RNFL biezums samazinās difūzi (Bock et al., 2010), taču mūsu pētījumā šī hipotēze netika apstiprināta.

Mūsu veiktajā pētījumā visplānākais RNFLT biezums bija RNN skartajās acīs (vidēji 56,44 mkm), taču arī acīs bez RNN anamnēzē tas bija statistiski ticami ievērojami plānāks (vidēji 62,12 mkm) par kontroles grupu (vidēji 70,92 mkm). Šādu subklīnisku RNFLT bojājumu novērojušas vairākas pētnieku grupas (Fjeldstad et al., 2011; Garcia-Martin et al.,

2010; *Parisi et al.*, 1999; *Pueyo et al.*, 2008; *Quelly, Cheng, Laron, Schiffman, and Tang*, 2010; *Zaveri et al.*, 2008), un literatūrā izteikta hipotēze, ka RNFLT biezuma samazinājumu RNN skartajās acīs radījusi retrogrāda aksonāla deģenerācija kā redzes nerva retrobulbāras demielinizācijas sekas. Līdzīgi rezultāti publicēti nesen veiktā metaanalīzē, kurā apkopoti dati no 14 pētījumiem un aprēķināts, ka, salīdzinot RNN skartās acis ar kontroles grupas indivīdiem, vidējais RNFL biezuma samazinājums ir 20 mkm, bet RNN neskartajās acīs RNFL biezums ir vidēji par 7 mkm plānāks, salīdzinot ar kontroles grupu (*Petzold et al.*, 2010).

Lai izmaiņas aferentajā redzes sistēmā varētu aplūkot kā MS raksturojošu parametru, mūsu pētījumā bija būtiski noskaidrot šo izmaiņu un citu slimību raksturojošo rādītāju savstarpējo saistību. Šāds aspekts ir klīniski nozīmīgs, un literatūras dati par to ir ļoti atšķirīgi.

Analizējot slimības ilguma ietekmi uz tīklenes nervu šķiedru slāņa biezumu, secinājām, ka pacientu grupai ar MS un RNN anamnēzē starp RNFLT biezumu un slimības ilgumu mēnešos pastāv statistiski ticama korelācija, tātad RNFLT biezums pēc akūtas RNN epizodes turpina samazināties. Veikts pētījums, kurā apstiprināta slimības ilguma ietekme uz RNFL biezumu un aprēķināts, ka tas turpina samazināties par 3,7 mkm gadā pēc RNN epizodes (*F. Costello et al.*, 2006). Tomēr publicēti arī pētījumi, kuros apgalvots, ka RNFL biezumu slimības ilgums neietekmē (*Serbecic et al.*, 2010). Eksperimentāli modeļi pierāda, ka pēc pilnīga redzes nerva šķērsbojājuma RNFL biezuma samazinājums attīstās 2 mēnešu laikā (*Fiona Costello*, 2013). Savukārt longitudinālos pētījumos noskaidrots, ka RNFL biezums turpina samazināties 6 mēnešu laikā pēc simptomu sākuma un stabilizējas 7–12 mēnešu laikā (*F. Costello et al.*, 2008). Mūsu pētījumā arī ar MS slimo pacientu grupā bez iepriekš pārciesta RNN pastāv korelācija starp RNFLT biezumu un slimības ilgumu. Literatūrā publicēti rezultāti liecina, ka ar MS slimiem pacientiem bez akūtas RNN epizodes RNFL biezuma samazinājums norit straujāk, nekā tas ir normāla novecošanas procesa rezultātā (*Talman et al.*, 2010), un tas samazinās vidēji par 2 mkm gadā (*Talman et al.*, 2010). Papildu neskaidrības rada apstākļi, ka publicētajos pētījumos izmantotas dažādas OCT tehnikas (*Heidelberg Spectralis* un *Cirrus HD – OCT*), tāpēc, interpretējot šos rezultātus, jāievēro piesardzība. Jebkurā gadījumā acīs bez akūtas RNN epizodes anamnēzē RNFLT bojājumu nevarēja radīt akūta demielinizācija, un tas uzskatāms par primāru notikumu, kas radies citu mehānismu dēļ. Tomēr arī šāds rezultātu skaidrojums nav nepārprotams, jo iespējams arī subklīniski noritošs demielinizācijas process, kuru pacients nav konstatējis. Patlaban nav skaidrs, vai tiešām klīniski noteikts redzes nerva iekaisums rada RNFL biezuma samazinājumu, jo aprakstīts, ka pacientiem ar primāri progresējošu MS bez RNN epizodēm vēro pat izteiktāku RNFL biezuma samazinājumu nekā pacientiem ar recidivējoši remitējošu MS pēc atkārtotām RNN epizodēm (*Oberwahrenbrock et al.*, 2012).

Ņemot vērā šos apsvērumus un veicot redzes sistēmas izmeklējumus, mēs nevaram droši pateikt, vai tīklenes bojājumam ir primārs raksturs vai arī tas veidojas sekundāri demielinizācijai. Šajā aspektā ir daudz neskaidrību, taču veikto izmeklējumu rezultāti ļauj apšaubīt agrāk izvirzīto teoriju, ka MS ir primāri demielinizējoša patoloģija un tikai sekundāri demielinizācijai rodas aksonālo audu bojājums.

Svarīgu informāciju par aferento redzes ceļu patoloģijas klīnisko nozīmi sniedz RNFLT biezuma izmaiņu saistība ar pacienta vispārējo neiroloģisko stāvokli un invaliditāti. Mūsu pētījumā RNFLT biezums abām pacientu ar MS grupām statistiski ticami korelē ar EDSS kopvērtējumu, tātad, samazinoties RNFLT biezumam, palielinās invaliditātes līmenis un neiroloģiskie traucējumi funkcionālajās sistēmās. Tomēr jāņem vērā, ka EDSS kopvērtējuma aprēķinos tiek iekļauta arī redzes sistēma. Pacientam ar izteiktiem redzes traucējumiem būs lielāks EDSS kopvērtējuma skaitlis, taču, ja citās sistēmās nav būtisku izmaiņu, EDSS kopvērtējums nevar būt lielāks par 4.

RNFL satur tikai nemielinizētus aksonus, un zināms, ka tieši aksonāla patoloģija tiek saistīta ar invaliditātes smagumu un neatgriezenisku progresiju *post mortem* pētījumos (Trapp *et al.*, 1998), kas norāda uz nepieciešamību papildus analizēt tieši šo audu slāni un faktorus, kas to ietekmē. Ņemot vērā iegūto korelāciju, var tikt izvirzīts pieņēmums, ka tīklenes aksonālā slāņa izmaiņas reprezentē tās pašas MS radītā bojājuma izpausmes, kas novērojamas difūzi citviet CNS. Tomēr, analizējot literatūru, tika konstatēts, ka dati nav nepārprotami. Daži autori apraksta mūsu rezultātiem līdzīgu negatīvu RNFLT biezuma un EDSS kopvērtējuma korelāciju (Grazioli *et al.*, 2008; Tatrai *et al.*, 2012; Toledo *et al.*, 2008), taču dažu citu autoru pētījumi šādu saistību neapstiprina (Moghaddasi *et al.*, 2011; Pueyo *et al.*, 2008). Dažos pētījumos izvirzīta hipotēze, ka EDSS korelē ar RNFLT biezumu tikai pacientiem bez RNN anamnēzē (Albrecht, Frohlich, Hartung, Kieseier, and Methner, 2007). Pētīta arī RNFL biezuma saistība ar EDSS progresiju un pierādīts, ka pacientiem bez iepriekšēja RNN RNFL atrofija korelē ar straujāku slimības progresiju (Sepulcre *et al.*, 2007). Šī jautājuma plašākai izpētei turpmāko pētījumu mērķa populācija varētu būt pacienti ar MS bez RNN anamnēzē, tomēr jāņem vērā, ka EDSS kopvērtējums ir maz informatīvs slimības sākumā un pacientiem ar klīniski izolētu sindromu.

Lai arī EDSS kopvērtējums ietver redzes asuma mērījumus, mūsu pētījumā papildus meklējam arī RNFL biezuma saistību ar redzes asuma funkciju. Tika secināts, ka ar MS slimiem pacientiem acīs, kurās nav bijusi RNN epizode, šie faktori savstarpēji statistiski ticami korelē. Tomēr, balstoties uz mūsu pētījuma rezultātiem, RNN skartajās acīs starp RNFLT biezumu un koriģētu redzes asumu statistiski ticama korelācija netika pierādīta. Iespējams, šāds rezultāts radies, jo redzes asuma mērījumiem izmantojam Snellena tabulu,

kuru lieto EDSS kopvērtējuma noteikšanai. Literatūrā aprakstīts, ka RNFL biezuma samazinājums par 1 mkm paredz redzes asuma samazinājumu par 0,01 log MAR, izmantojot ETDRS tabulu (*Trip et al., 2005*). Lielākajā daļā publicēto pētījumu RNFLT biezums korelē ar redzes asumu, kas noteikts ar ETDRS tabulām (*Wang et al., 2010*), kas tiek rekomendētas kā “zelta standarts” MS medikamentu klīniskajos pētījumos (*Fiona Costello, 2013*). Turklāt literatūrā aprakstīts, ka tīklenes nervu šķiedru slāņa izmaiņas acīs pēc RNN būtiski ietekmē ar zema kontrasta burtu testu noteikto redzes asumu (*Fisher et al., 2006; Merle et al., 2010; Talman et al., 2010*).

Analizējot krāsu redzes izmaiņas, tika konstatēts, ka visiem ar MS slimajiem pacientiem starp samazinātu RNFLT biezumu un izmainītu krāsu redzi pastāv statistiski ticama sakarība. Veikts pētījums, kurā aprakstīta izmainītas krāsu redzes labāka korelācija ar samazinātu RNFL biezumu, nekā tā ir redzes asumam (*Villoslada et al., 2012*). Mūsu pētījumā kopumā tikai 10% no visiem ar MS slimajiem pacientiem novēroja vienlaicīgu RNFLT biezuma samazinājumu un krāsu redzes traucējumus. Literatūrā minēts, ka, iespējams, pacientiem ar persistējošiem krāsu redzes traucējumiem MS dinamikā progresēs straujāk, salīdzinot ar pacientiem, kuriem krāsu redze nav traucēta (*Martinez-Lapiscina et al., 2014*).

Mūsu pētījumā arī izmaiņas redzes lauku perimetrijā ir statistiski ticami saistītas ar samazinātu RNFLT biezumu, kaut gan 40% pacientu novērojams redzes lauku defekts un neizmainīts RNFLT biezums. Literatūras datos minēta samazināta RNFL biezuma ietekme uz neatgriezeniska redzes lauka defekta prognozi; lielākajai daļai pacientu redzes lauka defekts attīstījās 3–6 mēnešus pēc RNN epizodes un gadījumos, kad RNFL biezums bija samazināts zem 75 mkm, redzes lauka defekts bija neatgriezenisks (*F. Costello et al., 2008*).

Līdzīgi iepriekš veiktajiem pētījumiem (*Fisher et al., 2006; Klistorner et al., 2008; Naismith et al., 2009; Talman et al., 2010; Trip et al., 2005*) mūsu rezultāti apstiprina, ka gan VEP, gan OCT mērījumi var tikt izmantoti subklīniska RNN noteikšanai RNN neskartajās acīs. Vadoties pēc mūsu rezultātiem, pastāv vidēji stipra korelācija starp RNFLT biezumu un vidējo N 75/P 100 amplitūdu, kā arī vidējo P 100 latenci gan acīs pēc pārciesta RNN, gan RNN neskartajās acīs. Literatūras dati ir līdzīgi (*Di Maggio et al., 2014; Naismith et al., 2009*), tomēr daži autori apstiprina RNFLT biezuma izolētu saistību ar P 100 latenci (*Fatehi et al., 2012*), bet citi ar VEP amplitūdu (*Trip et al., 2005*). Ņemot vērā, ka tiek aplūkoti dažādi bojājuma aspekti (strukturāls un funkcionāls), iespējams rekomendēt veikt abus šos izmeklējumus pat pacientiem bez sūdzībām par redzes traucējumiem, īpaši klīniski neskaidrās situācijās, kad RNN simptomi ir vāji izteikti vai pacients nevar tos adekvāti definēt.

Mūsu pētījumā konstatējām, ka OCT metode diagnosticē gandrīz divas reizes mazāk redzes nerva bojājuma gadījumus, salīdzinot ar VEP, un tikai 4% bija vienlaicīgi novēroti

normāli VEP rezultāti, bet samazināts RNFLT biezums. Analizējot ROC līknes parametrus, piemērotākais diagnostiskais tests klīniska RNN apstiprināšanai ir P 100 latence, kā nākamais ir N 75/P 100 amplitūda, un salīdzinoši vājākā metode ir RNFLT biezuma noteikšana. RNFLT biezums ir parametrs ar salīdzinoši zemāku sensitivitāti, taču ļoti augstu specifiskumu un pozitīvu paredzamo vērtību, kas skaidrojama ar labi izveidotu normatīvo datubāzi. Viens no iespējamajiem skaidrojumiem zemajai RNFLT biezuma sensitivitātei ir fakts, ka šis tests norāda tikai uz aferento redzes ceļu sākuma daļu, bet VEP norāda uz redzes ceļu veselumu no tīklenes līdz pat redzes garozai. Turklāt jāņem vērā, ka situācijās pēc RNN epizodes RNFLT biezuma samazinājums veidojas sekundāri demielinizācijai redzes nervā, tas notiek retrogrādi, un šis bojājums var būt nepilnīgs. Papildus kļūdaini lielāku RNFLT biezumu varēja radīt aksonālu audu aizvietošana ar gliāliem audiem. Lai uzlabotu OCT sensitivitāti, nesen daži autori (Davies *et al.*, 2011; Seigo *et al.*, 2012; Walter *et al.*, 2012) piedāvāja veikt atsevišķus ganglija šūnu slāņa un iekšējā retikulārā slāņa mērījumus, kas varētu vēl precīzāk norādīt uz aksonālu bojājumu, jo šīs struktūras nesatur papildus glijas audus un asinsvadus (Hood, Salant, Arthur, Ritch, and Liebmann, 2010). Tomēr jāņem vērā, ka ganglija šūnu slāņa un iekšējā retikulārā slāņa mērījumi pašreiz ir iespējami tikai manuāli, kas ir laikietilpīgs process un nav pielietojams klīniskajā praksē. Literatūrā nav pieejami dati ar precīziem VEP un OCT sensitivitātes mērījumiem, taču arī publikācijās ar konstatēto gadījumu skaitu VEP metode atklāja patoloģiju biežāk, salīdzinot ar OCT (Di Maggio *et al.*, 2014; Naismith *et al.*, 2009). Tātad, ja apstākļu dēļ iespējams veikt tikai vienu metodi, priekšroka dodama redzes izraisīto potenciālu izmeklējumam, tomēr abu metožu kombinācija palielina iespējas diagnosticēt redzes nerva bojājumu. Turklāt, balstoties uz mūsu pētījumā izstrādāto modeli, samazinātu RNFLT biezumu iespējams paredzēt, izmantojot VEP parametrus.

Analizējot citas pieejamās metodes redzes nerva struktūras izpētei, konstatējām, ka redzes nerva diska nobālējums *fundus oculi* korelē ar samazinātu RNFLT biezumu, īpaši gadījumos pēc RNN klīniskās epizodes.

Lai arī magnētiskās rezonanses izmeklējums netika veikts visiem ar MS slimajiem pacientiem, gandrīz visiem pacientiem (96% no RNN (+) acīm), kuriem bijusi klīniska RNN epizode, vērojama redzes nerva demielinizācija MRI. Tomēr tikai 15% gadījumu vienlaikus ar demielinizējošām redzes nerva izmaiņām MRI izmeklējumā bija novērots arī samazināts RNFLT biezums, bet 24% MRI redzes nerva bojājumu neuzrādīja un bija samazināts RNFLT biezums. Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina, ka starp redzes nerva demielinizāciju MRI un samazinātu RNFLT biezumu statistiski ticama korelācija nepastāv. Līdzīgi šādu korelāciju neizdevās pierādīt arī starp redzes nerva izmaiņām MRI un samazinātu VEP amplitūdu. Tomēr statistiski ticama korelācija tika iegūta starp redzes nerva demielinizāciju MRI un P 100

latenci. Domājams, šī saistība apstiprina faktu, ka P 100 latences izmaiņas primāri saistītas ar mielīna apvalka bojājumu redzes nervā.

Būtiski rezultāti iegūti, saskaitot demielinizējošus perēkļus MRI izmeklējumā galvas smadzenēm un konstatējot, ka pacientiem ar samazinātu RNFLT biezumu perēkļu skaits ir statistiski ticami lielāks, nekā tas ir pacientiem ar normālu RNFLT biezumu. Turklāt arī pacientiem ar samazinātu RNFLT biezumu perēkļu skaits, kuri skar redzes ceļus galvas smadzenēs, ir lielāks nekā pacientiem, kuriem RNFLT biezums ir normas robežās. Savukārt aktīvu, kontrastvielu krājošu perēkļu skaits RNFLT biezumu neietekmē.

Svarīgus secinājumus iespējams izdarīt pēc iegūtiem rezultātiem par galvas smadzeņu atrofiju MRI izmeklējumā. Lai arī Latvijā pašreiz netiek veikti precīzi galvas smadzeņu atrofijas mērījumi, radiologa novērotas atrofiskas pazīmes galvas smadzenēs statistiski ticami korelē ar samazinātu RNFLT biezumu. Veicot precīzus smadzeņu atrofijas mērījumus, Gordona-Lipkina u. c. autoru darbā (*Gordon-Lipkin et al., 2007*) samazināta smadzeņu parenhimālā frakcija korelē ar samazinātu RNFLT biezumu. Tāpēc viņi izvirzīja hipotēzi, ka atrofiskas RNFLT izmaiņas atspoguļo atrofiskas izmaiņas galvas smadzenēs. Nesen publicēti dati, ka samazināts RNFLT biezums saistīts arī ar *thalamus* atrofiju (*Zivadinov et al., 2014*), kā arī pierādīts, ka galvas smadzeņu atrofija vienlaikus ar RNFLT biezumu korelē arī ar neatgriezenisku invaliditāti (*Abalo-Lojo et al., 2014*) un nogurumu (*Cruz Gomez, Ventura Campos, Belenguer, Avila, and Forn, 2013*). Zināms, ka ne tikai atrofiskas izmaiņas, bet arī perēkļu skaits galvas smadzenēs korelē ar invaliditātes līmeni (*Popescu et al., 2013*), un šie rādītāji var tikt izmantoti slimības gaitas prognozēšanai. Šiem novērojumiem ir ļoti būtiska nozīme. Izteikts pieņēmums, ka RNFLT atrofija ir centrālās nervu sistēmas atrofijas pazīme, un, veicot neinvazīvus un ātrus acu izmeklējumus, iespējams sekot slimības gaitai un izmaiņām dažādās situācijās, piemēram, izvērtēt terapijas efektivitāti, lietojot neiroprotektīvus medikamentus. Daži autori arī izteikuši pieņēmumu, ka agrīna RNFLT samazināšanās var paredzēt straujāku smadzeņu atrofijas attīstību (*Chan, 2012*), taču tas vēl nav apstiprināts longitudinālos pētījumos. Turklāt, pētot pacientus ar klīniski izolēto sindromu, RNFLT biezuma mērījumi neietekmēja turpmāko MS attīstības risku (*Outteryck et al., 2009*).

4.3. Turpmāko pētījumu virzieni

Aferento redzes ceļu modelis paver iespējas plašāk izpētīt slimības mehānismus, kas rada neiroloģiskos traucējumus un invaliditāti pacientiem ar MS. Monitorējot akūtas un hroniskas sekas klīniskai RNN epizodei, iespējams iegūt informāciju par faktoriem, kas ietekmē paasinājuma procesu, kā arī modelēt funkcionāli strukturālu atjaunošanos pēc paasinājuma, kas, iespējams, norit arī citās CNS daļās. Veicot longitudinālus novērojumus un

izvēloties par pētījumu objektiem pacientus bez RNN epizodes anamnēzē, būtu iespējams iegūt svarīgu informāciju par to, vai un kā aksonāls un neironāls bojājums norit neatkarīgi no iekaisuma procesa aferentajos redzes ceļos, tātad arī CNS. Īpaši mērķtiecīga un nozīmīga varētu būt neiroprotektīvu medikamentu izpēte šīs grupas pacientiem, aferentajos redzes ceļos novērojot dinamiskas neiroprotektīvas, neiroreģeneratīvas un remielinizējošas izmaiņas.

5. SECINĀJUMI

1. Pacienti ar multiplo sklerozi aferentajā redzes sistēmā vērojamas funkcionālas (redzes asuma, redzes izraisīto potenciālu amplitūdas un latences, krāsu redzes, redzes lauku) izmaiņas un strukturālas izmaiņas (temporāls redzes nerva diska nobālējums, tīklenes nervu šķiedru slāņa samazinājums), kas nav saistītas ar iepriekšēju klīnisku redzes nerva iekaisuma epizodi.
2. Ar multiplo sklerozi slimajiem pacientiem neatkarīgi no klīniskas redzes nerva iekaisuma epizodes anamnēzē vērojama aferento redzes ceļu strukturālu un funkcionālu izmaiņu savstarpēja korelācija.
3. Neirodeģeneratīvas izmaiņas tīklenē korelē ar slimības ilgumu, invaliditātes pakāpi, redzes asumu (pacienti bez redzes nerva neirīta anamnēzē), krāsu redzi, redzes laukiem, redzes nerva diska temporālu nobālējumu, redzes izraisīto potenciālu N 75/ P100 amplitūdu, P 100 latenci, kā arī demielinizējošu perēkļu skaitu un lokalizāciju galvas smadzenēs un galvas smadzeņu atrofiju.
4. Pagarināta redzes izraisīto potenciālu P 100 latence labāk nekā samazināta N 75/ P 100 amplitūda un ar optisko koherences tomogrāfiju diagnosticēts samazināts tīklenes nervu šķiedru slāņa biezums apstiprina klīnisku redzes nerva neirīta epizodi.
5. Strukturālu tīklenes nervu šķiedru slāņa bojājumu iespējams prognozēt, izmantojot funkcionālu izmeklēšanas metodes – redzes izraisīto potenciālu N 75/ P 100 amplitūdas un P 100 latences – mērījumus.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Ņemot vērā iespējamās subklīniskās izmaiņas redzes sistēmā, visiem pacientiem ar multiplo sklerozi vēlams veikt detalizētus redzes sistēmas funkcionālus un strukturālus izmeklējumus. Gadījumos, kad šajos izmeklējumos tiek konstatētas izmaiņas, vēlams veikt šo izmaiņu monitorēšanu dinamikā, iegūstot informāciju par neurodeģeneratīvu procesu turpmāku attīstību.

Nākotnē iespējams aferentās redzes sistēmas izmeklējumu rezultātus izmantot kā neurodeģeneratīvu procesu bioloģiskus marķierus, iekļaujot tos kā sekundāru iznākumu mērījumus neiroprotektīvu un imūnmodulējošu medikamentu pētījumos.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas par darba tēmu:

Pastare, D., Kire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Use of optical coherence tomography to monitor multiple sclerosis. A review.* Neurologijos Seminarai, 2012. 16 (54): p. 301–310.

Pastare, D., Kire, I., Erts R., Laganovska, G., Millers, A. *Evaluation of axonal optic nerve damage using visual evoked potentials and optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis.* Medicina (Kaunas), 2013. 49 (11): p. 474–478.

Pastare, D., Kire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Diagnostics of subclinical optic nerve damage by optical coherence tomography in multiple sclerosis patients.* Rīga Stradiņš University, Collection of Scientific Papers, 2014. p. 29–33.

Pastare, D., Kire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Functional and structural evaluation of afferent visual system in multiple sclerosis patients.* Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 69 (2015), No. 5 (698), p. 20–30.

Pastare, D., Kire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Reduced retinal nerve fiber layer prediction for multiple sclerosis patients.* Rīga Stradiņš University, Collection of Scientific Papers, 2015. p. 60–66.

Ziņojumi starptautiskās konferencēs un kongresos:

Kire, I., Laganovska, G., Pastare, D., Millers, A. *Assesment of optic nerve axonal pathology in multiple sclerosis patients using optical coherence tomography.* European Society of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark, June 8–11, 2013 (stenda referāts).

Pastare, D. *Optical coherence tomography in multiple sclerosis.* The 7th Baltic Congress of Neurology, Tartu, Estonia, May 9–12, 2012 (mutisks ziņojums).

Pastare, D., Kire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Assesment of optic nerve axonal pathology in multiple sclerosis patients using optical coherence tomography.* European Federation of Neurological Societies, Stocholm, Sweden, September 8–11, 2012 (stenda referāts).

Pastare, D. *Optic nerve as multiple sclerosis model.* II Baltic Conference on Multiple Sclerosis and Autoimmune disorders, September 24, 2015 (mutisks ziņojums).

Ziņojumi Latvijas konferencēs un kongresos:

Pastare, D., Ķire, I., Laganovska, G., Šepetiene, S., Millers, A. *Redzes izsaukto potenciālu parametru izmaiņas pacientiem ar multiplo sklerozi*. 2012. gada RSU Zinātniskā konference (stenda referāts).

Pastare, D., Ķire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Redzes nerva aksonāla bojājuma izvērtēšana, izmantojot optisko koherences tomogrāfiju pacientiem ar multiplo sklerozi*. 2012. gada RSU Zinātniskā konference (stenda referāts).

Pastare, D., Ķire, I., Laganovska, G., Millers, A. *Funkcionālu un strukturālu redzes nervu izmeklējumu korelācija multiplās sklerozes pacientiem*. 2013. gada RSU Zinātniskā konference (stenda referāts).

Pastare, D., Ķire, I., Erts, R., Laganovska, G., Millers, A. *Redzes nerva aksonāla bojājuma diagnostika, izmantojot VEP un OCT metodes multiplās sklerozes pacientiem*. 2014. gada RSU Zinātniskā konference (stenda referāts).

PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību darba vadītājam profesoram *Andrejam Milleram* par iedrošinājumu veikt pacientu ar multiplo sklerozi izpēti, kā arī par atbalstu un vērtīgiem ieteikumiem promocijas darba veidošanā.

Liels paldies profesorei *Gunai Laganovskai* par palīdzību, veicot redzes izmeklējumus, un iespēju strādāt Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Oftalmoloģijas klīnikā.

Izsaku pateicību Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Oftalmoloģijas klīnikas ārstei *Ievai Ķirei* par nesavtīgu palīdzību redzes izmeklējumu veikšanā, kā arī oftalmologam Svetlanai Šepetienei par vērtīgiem padomiem, veicot redzes izraisīto potenciālu izmeklējumus.

Pateicos docentam *Renāram Ertam* par palīdzību un konsultācijām, veicot statistikas aprēķinus.

Sirsnīgs paldies visam Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikas kolektīvam, īpaši profesorei *Inārai Loginai*, profesorei *Evijai Miglānei* un docentei *Viktorijai Ķēniņai* par palīdzību, morālo atbalstu, sapratni un iedrošinājumu.

Liels paldies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radio-
loģijas institūta radiologiem *Sarmītei Dzelzītei* un *Jolantai Rozentālei* par palīdzību magnētiskās rezonanses izmeklējumu protokola veidošanā un rezultātu interpretācijā.

Vislielākais paldies manai mīļajai ģimenei – vīram, bērniem un vecākiem par palīdzību, iecietību, sapratni un neatsveramo atbalstu promocijas darba tapšanas laikā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abalo-Lojo, J. M., Limeres, C. C., Gomez, M. A., Baleato-Gonzalez, S., Cadarso-Suarez, C., Capeans-Tome, C., and Gonzalez, F. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *J Neuroophthalmol.* 2014, 34(1), 23–28. doi: 10.1097/wno.0000000000000057
2. Albrecht, P., Frohlich, R., Hartung, H. P., Kieseier, B. C., and Methner, A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol.* 2007, 254(11), 1595–1596. doi: 10.1007/s00415-007-0538-3
3. Almarcegui, C., Dolz, I., Pueyo, V., Garcia, E., Fernandez, F. J., Martin, J. et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin.* 2010, 40(3), 129–135. doi: 10.1016/j.neucli.2009.12.001
4. Alonso, A. and Hernan, M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008, 71(2), 129–135. doi: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
5. Alshowaeir, D., Yiannikas, C., Garrick, R., Parratt, J., Barnett, M. H., Graham, S. L., and Klistorner, A. Latency of multifocal visual evoked potentials in nonoptic neuritis eyes of multiple sclerosis patients associated with optic radiation lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014, 55(6), 3758–3764. doi: 10.1167/iovs.14-14571
6. Baier, M. L., Cutter, G. R., Rudick, R. A., Miller, D., Cohen, J. A., Weinstock-Guttman, B. et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005, 64(6), 992–995. doi: 10.1212/01.wnl.0000154521.40686.63
7. Balcer, L. J. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006, 354(12), 1273–1280. doi: 10.1056/NEJMcp053247
8. Balcer, L. J. and Frohman, E. M. Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology.* 2010, 74 Suppl 3, S 16–23. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dbb664
9. Balk, L., Tewarie, P., Killestein, J., Polman, C., Uitdehaag, B. and Petzold, A. Disease course heterogeneity and OCT in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014, 20(9), 1198–1206. doi: 10.1177/1352458513518626
10. Baumane, K., Haringtone, A., Klindžāne, M., Konstantīnova, D. un Laganovska, G. *Acu slimības.* Latvija: Nacionālais apgāds, 2008.
11. Beck, R. W., Gal, R. L., Bhatti, M. T., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A. et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol.* 2004, 137(1), 77–83.
12. Beck, R. W., Trobe, J. D., Moke, P. S., Gal, R. L., Xing, D., Bhatti, M. T. et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003, 121(7), 944–949. doi: 10.1001/archophth.121.7.944
13. Bermel, R. A. and Balcer, L. J. Optic neuritis and the evaluation of visual impairment in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2013, 19(4), 1074–1086. doi: 10.1212/01.CON.0000433282.00221.7e
14. Birnbaum, G. *Multiple Sclerosis.* Cary, NC, USA: Oxford University Press, 2009.
15. Bock, M., Brandt, A. U., Dorr, J., Kraft, H., Weinges-Evers, N., Gaede, G. et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010, 112(8), 647–652. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.04.014
16. Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V. and Thompson, A. J. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014, 83(11), 1022–1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768
17. Bruck, W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol.* 2005, 252, Suppl 5, v3–9. doi: 10.1007/s00415-005-5002-7
18. Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A. et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010, 16(10), 1220–1228. doi: 10.1177/1352458510376405

19. Cavone, L. and Chiarugi, A. Targeting poly(ADP-ribose) polymerase-1 as a promising approach for immunomodulation in multiple sclerosis? *Trends in Molecular Medicine*. 2012, 18(2), 92–100. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2011.10.002>
20. Chan, J. W. Recent advances in optic neuritis related to multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 2012, 90(3), 203–209. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02145.x
21. Compston, A. and Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002, 359(9313), 1221–1231. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08220-x
22. Compston, A. and Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008, 372(9648), 1502–1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
23. Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. and Adeleine, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000, 343(20), 1430–1438. doi: 10.1056/nejm200011163432001
24. Costello, F. The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurology*, 2013, 17. doi: 10.1155/2013/134858
25. Costello, F., Coupland, S., Hodge, W., Lorello, G. R., Koroluk, J., Pan, Y. I. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006, 59(6), 963–969. doi: 10.1002/ana.20851
26. Costello, F., Hodge, W., Pan, Y. I., Eggenberger, E., Coupland, S., and Kardon, R. H. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2008, 14(7), 893–905. doi: 10.1177/1352458508091367
27. Costello, F., Hodge, W., Pan, Y. I., Freedman, M. and DeMeulemeester, C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci*. 2009, 281(1–2), 74–79. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.354
28. Cruz Gomez, A. J., Ventura Campos, N., Belenguer, A., Avila, C., and Forn, C. Regional brain atrophy and functional connectivity changes related to fatigue in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013, 8(10), e77914. doi: 10.1371/journal.pone.0077914
29. Davies, E. C., Galetta, K. M., Sackel, D. J., Talman, L. S., Frohman, E. M., Calabresi, P. A. et al. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol*. 2011, 31(3), 260–264. doi: 10.1097/WNO.0b013e318221b434
30. Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Guillemin, F., and Group, L. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008, 15(9), 916–921. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x
31. Di Maggio, G., Santangelo, R., Guerrieri, S., Bianco, M., Ferrari, L., Medaglini, S. et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2014. doi: 10.1177/1352458514524293
32. Fatehi, F., Shaygannejad, V., Mehr, L. K., and Dehghani, A. Optical coherence tomography versus visual evoked potential in multiple sclerosis patients. *Iran J Neurol*. 2012, 11(1), 12–15.
33. Fernandez, O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013, 331(1–2), 10–13. doi: 10.1016/j.jns.2013.04.021
34. Fisher, J. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Galetta, S. L., Volpe, N. J., Nano-Schiavi, M. L. et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006, 113(2), 324–332. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.040
35. Fisniku, L. K., Chard, D. T., Jackson, J. S., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Mischkiel, K. A. et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008, 64(3), 247–254. doi: 10.1002/ana.21423
36. Fjeldstad, C., Bemben, M., and Pardo, G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*. 2011, 18(11), 1469–1472. doi: 10.1016/j.jocn.2011.04.008
37. Frohman, E. M., Frohman, T. C., Zee, D. S., McColl, R., and Galetta, S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005, 4(2), 111–121. doi: 10.1016/S1474-4422(05)00992-0
38. G. David Perkin, D. C. M., Russell J. M. Lane, Maneesh C. Patel, and Fred H. Hochberg. *Atlas of Clinical Neurology*, 3rd ed.

39. Gabilondo, I., Martinez-Lapiscina, E. H., Martinez-Heras, E., Fraga-Pumar, E., Llufrui, S., Ortiz, S. et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014, 75(1), 98–107. doi: 10.1002/ana.24030
40. Garcia-Martin, E., Pueyo, V., Ara, J. R., Almarcegui, C., Martin, J., Pablo, L. et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2011, 17(7), 830–837. doi: 10.1177/1352458510397414
41. Garcia-Martin, E., Pueyo, V., Martin, J., Almarcegui, C., Ara, J. R., Dolz, I. et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol*. 2010, 20(1), 167–173.
42. Garg, N. and Smith, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015, 5(9), e00362. doi: 10.1002/brb3.362
43. Gelfand, J. M., Goodin, D. S., Boscardin, W. J., Nolan, R., Cuneo, A., and Green, A. J. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One*. 2012, 7(5), e36847. doi: 10.1371/journal.pone.0036847
44. Geurts, J. J., Stys, P. K., Minagar, A., Amor, S., and Zivadinov, R. Gray matter pathology in (chronic) MS: modern views on an early observation. *J Neurol Sci*. 2009, 282(1–2), 12–20. doi: 10.1016/j.jns.2009.01.018
45. Gordon-Lipkin, E., Chodkowski, B., Reich, D. S., Smith, S. A., Pulicken, M., Balcer, L. J. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007, 69(16), 1603–1609. doi: 10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae
46. Grazioli, E., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Lincoff, N., Baier, M., Wong, J. R. et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008, 268(1–2), 12–17. doi: 10.1016/j.jns.2007.10.020
47. Henderson, A. P., Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Altmann, D. R., Garway-Heath, D. F., Plant, G. T. and Miller, D. H. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*. 2008, 131(Pt 1), 277–287. doi: 10.1093/brain/awm285
48. Herrero, R., Garcia-Martin, E., Almarcegui, C., Ara, J. R., Rodriguez-Mena, D., Martin, J. et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012, 53(13), 8344–8349. doi: 10.1167/iovs.12-10362
49. Holder, G. E., Celesia, G. G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., and Weleber, R. G. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol*. 2010, 121(9), 1393–1409. doi: 10.1016/j.clinph.2010.04.010
50. Hood, D. C., Salant, J. A., Arthur, S. N., Ritch, R., and Liebmann, J. M. The location of the inferior and superior temporal blood vessels and interindividual variability of the retinal nerve fiber layer thickness. *J Glaucoma*. 2010, 19(3), 158–166. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181af31ec
51. *Immunology and Immune System Disorders: Multiple Sclerosis: Causes, Diagnosis and Management*. New York, NY, USA: Nova Science Publishers, 2012.
52. K., G. and D., S. Design of customizable automated low cost eye testing system. *J Clin Diagn Res*. 2014, 8(3), 85–87. doi: 10.7860/jcdr/2014/7627.4115
53. Kanamori, A., Catrinescu, M. M., Belisle, J. M., Costantino, S., and Levin, L. A. Retrograde and Wallerian axonal degeneration occur synchronously after retinal ganglion cell axotomy. *Am J Pathol*. 2012, 181(1), 62–73. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.030
54. Keltner, J. L., Johnson, C. A., Cello, K. E., Dontchev, M., Gal, R. L., and Beck, R. W. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol*. 2010, 128(3), 330–337. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.16
55. Kingwell, E., Marriott, J. J., Jette, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013, 13, 128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128
56. Klistorner, A., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol*. 2008, 64(3), 325–331. doi: 10.1002/ana.21474

57. Klistorner, A., Arvind, H., Nguyen, T., Garrick, R., Paine, M., Graham, S. et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol.* 2009, 118(2), 129–137. doi: 10.1007/s10633-008-9147-4
58. Klistorner, A., Garrick, R., Barnett, M. H., Graham, S. L., Arvind, H., Sriram, P., and Yiannikas, C. Axonal loss in non-optic neuritis eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential. *Neurology.* 2013, 80(3), 242–245. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb39
59. Kremenchutzky, M., Rice, G. P., Baskerville, J., Wingerchuk, D. M., and Ebers, G. C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006, 129(Pt 3), 584–594. doi: 10.1093/brain/awh721
60. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983, 33(11), 1444–1452.
61. Kurtzke, J. F. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000, 6, Suppl 2, S. 134–140.
62. Martinez-Lapiscina, E. H., Ortiz-Perez, S., Fraga-Pumar, E., Martinez-Heras, E., Gabilondo, I., Llufrui, S. et al. Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014, 20(9), 1207–1216. doi: 10.1177/1352458513517591
63. Matsunaga, Y., Kezuka, T., An, X., Fujita, K., Matsuyama, N., Matsuda, R. et al. Visual functional and histopathological correlation in experimental autoimmune optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012, 53(11), 6964–6971. doi: 10.1167/iovs.12-10559
64. McDonald, W., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, F. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neuro.* 2001, 50, 121–127.
65. McDonnell, G. V. and Hawkins, S. A. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the Neurological Sciences.* 2002, 199(1–2), 1–15. doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00053-9
66. Merle, H., Olindo, S., Donnio, A., Beral, L., Richer, R., Smadja, D., and Cabre, P. Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010, 20(1), 158–166.
67. Miller, D. H., Chard, D. T., and Ciccarelli, O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012, 11(2), 157–169. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70274-5
68. Moghaddasi, M., Hosseini Nasab, A., Shirali, A., and Soltan Sanjari, M. Evaluation of relation between the retinal nerve fiber layer and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in patients with relapsing-remitting form of multiple sclerosis referring to Rasool Akram Hospital. [Research]. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2011, 18(87), 36–43.
69. Moura, A. L., Teixeira, R. A., Oiwa, N. N., Costa, M. F., Feitosa-Santana, C., Callegaro, D. et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci.* 2008, 25(3), 463–468. doi: 10.1017/s0952523808080437
70. *Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy.* 2nd ed. Hoboken, NJ, USA: Wiley. 2012.
71. Naismith, R. T., Tutlam, N. T., Xu, J., Shepherd, J. B., Klawiter, E. C., Song, S. K., and Cross, A. H. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology.* 2009, 73(1), 46–52. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aaea32
72. Network-based multiple sclerosis pathway analysis with GWAS data from 15,000 cases and 30,000 controls. *Am J Hum Genet.* 2013, 92(6), 854–865. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.019
73. *Neuro-Ophthalmology Review Manual.* 7th ed. Thorofare, NJ, USA: SLACK Incorporated, 2012.
74. Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., and Weinshenker, B. G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000, 343(13), 938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307
75. Oberwahrenbrock, T., Schippling, S., Ringelstein, M., Kaufhold, F., Zimmermann, H., Keser, N. et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012, 530305. doi: 10.1155/2012/530305
76. Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P., and Vaegan. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol.* 2010, 120(1), 111–119. doi: 10.1007/s10633-009-9195-4

77. Outteryck, O., Zephir, H., Defoort, S., Bouyon, M., Debruyne, P., Bouacha, I. et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol*. 2009, 66(11), 1373–1377. doi: 10.1001/archneurol.2009.265
78. Parisi, V., Manni, G., Spadaro, M., Colacino, G., Restuccia, R., Marchi, S. et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(11), 2520–2527.
79. Park, K. A., Kim, J., and Oh, S. Y. Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol*. 2014, 92(1), e57–65. doi: 10.1111/aos.12215
80. Petzold, A., de Boer, J. F., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010, 9(9), 921–932. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70168-x
81. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011, 69(2), 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
82. Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005, 58(6), 840–846. doi: 10.1002/ana.20703
83. Popescu, V., Agosta, F., Hulst, H. E., Sluimer, I. C., Knol, D. L., Sormani, M. P. et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013, 84(10), 1082–1091. doi: 10.1136/jnnp-2012-304094
84. Pueyo, V., Martin, J., Fernandez, J., Almarcegui, C., Ara, J., Egea, C. et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008, 14(5), 609–614. doi: 10.1177/1352458507087326
85. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L. and Milanov, I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006, 13(7), 700–722. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
86. Quelly, A., Cheng, H., Laron, M., Schiffman, J. S., and Tang, R. A. Comparison of optical coherence tomography and scanning laser polarimetry measurements in patients with multiple sclerosis. *Optom Vis Sci*. 2010, 87(8), 576–584. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181e3dcb3
87. Remington, P. L., Brownson, R. C., and Wegner, M. V. *Chronic Disease Epidemiology and Control*. 3rd ed. Washington, DC, USA: APHA Press, 2010.
88. Sakai, R. E., Feller, D. J., Galetta, K. M., Galetta, S. L., and Balcer, L. J. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*. 2011, 31(4), 362–373. doi: 10.1097/WNO.0b013e318238937f
89. Seigo, M. A., Sotirchos, E. S., Newsome, S., Babiartz, A., Eckstein, C., Ford, E. et al. In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *J Neurol*. 2012, 259(10), 2119–2130. doi: 10.1007/s00415-012-6466-x
90. Sepulcre, J., Murie-Fernandez, M., Salinas-Alaman, A., Garcia-Layana, A., Bejarano, B., and Villoslada, P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007, 68(18), 1488–1494. doi: 10.1212/01.wnl.0000260612.51849.ed
91. Serbecic, N., Aboul-Enein, F., Beutelspacher, S. C., Graf, M., Kircher, K., Geitzenauer, W. et al. Heterogeneous pattern of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. High resolution optical coherence tomography: potential and limitations. *PLoS One*. 2010, 5(11), e13877. doi: 10.1371/journal.pone.0013877
92. Siffrin, V., Vogt, J., Radbruch, H., Nitsch, R., and Zipp, F. Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends Neurosci*. 2010, 33(4), 202–210. doi: 10.1016/j.tins.2010.01.002
93. Sinnecker, T., Oberwahrenbrock, T., Metz, I., Zimmermann, H., Pfueller, C. F., Harms, L. et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur Radiol*. 2014. doi: 10.1007/s00330-014-3358-8

94. Slotnick, S. D., Klein, S. A., Carney, T., Sutter, E., and Dastmalchi, S. Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol.* 1999, 110(10), 1793–1800.
95. Talman, L. S., Bisker, E. R., Sackel, D. J., Long, D. A., Jr., Galetta, K. M., Ratchford, J. N. et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010, 67(6), 749–760. doi: 10.1002/ana.22005
96. Tatrai, E., Simo, M., Iljicsov, A., Nemeth, J., Debuc, D. C., and Somfai, G. M. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012, 7(1), e30922. doi: 10.1371/journal.pone.0030922
97. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology.* 1997, 49(5), 1404–1413.
98. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991, 109(12), 1673–1678.
99. Tienari, P. J., Sumelahti, M. L., Rantamaki, T. and Wikstrom, J. Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004, 106(3), 175–179. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.02.009
100. Toledo, J., Sepulcre, J., Salinas-Alaman, A., Garcia-Layana, A., Murie-Fernandez, M., Bejarano, B., and Villoslada, P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008, 14(7), 906–912. doi: 10.1177/1352458508090221
101. Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., and Bo, L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998, 338(5), 278–285. doi: 10.1056/NEJM199801293380502
102. Tremlett, H., Paty, D., and Devonshire, V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology.* 2006, 66(2), 172–177. doi: 10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe
103. Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Jones, S. J., Altmann, D. R., Garway-Heath, D. F., Thompson, A. J. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005, 58(3), 383–391. doi: 10.1002/ana.20575
104. Trobe, J. D. *Neurology of Vision.* Cary, NC, USA: Oxford University Press, USA, 2001.
105. Tugcu, B., Soysal, A., Kilic, M., Yuksel, B., Kale, N., Yigit, U., and Arpaci, B. Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography. *J Neurol Sci.* 2013, 335(1–2), 182–185. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.027
106. Uggetti, C., Egitto, M. G., Fazzi, E., Bianchi, P. E., Zappoli, F., Martelli, A., and Lanzi, G. Transsynaptic degeneration of lateral geniculate bodies in blind children: in vivo MR demonstration. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997, 18(2), 233–238.
107. Urano, T., Matsuura, T., Yukawa, E., Arai, M., Hara, Y., and Yamakawa, R. Retinal nerve fiber layer thickness changes following optic neuritis caused by multiple sclerosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2011, 55(1), 45–48. doi: 10.1007/s10384-010-0902-1
108. Villoslada, P., Cuneo, A., Gelfand, J., Hauser, S. L., and Green, A. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012, 18(7), 991–999. doi: 10.1177/1352458511431972
109. Voss, E., Raab, P., Trebst, C., and Stangel, M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011, 4(2), 123–134. doi: 10.1177/1756285611398702
110. Wall, M., Johnson, C. A., Kutzko, K. E., Nguyen, R., Brito, C., and Keltner, J. L. Long- and short-term variability of automated perimetry results in patients with optic neuritis and healthy subjects. *Arch Ophthalmol.* 1998, 116(1), 53–61.
111. Walter, S. D., Ishikawa, H., Galetta, K. M., Sakai, R. E., Feller, D. J., Henderson, S. B. et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2012, 119(6), 1250–1257. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.032
112. Wang, X. L., Yu, T., Xia, D. Z., Zhang, J. S., Yan, Q. C., and Luo, Y. H. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness in optic atrophy eyes of patients with optic neuritis using optical

- coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010, 248(7), 1013–1018. doi: 10.1007/s00417-010-1326-9
113. Waxman, S. G. Mechanisms of disease: sodium channels and neuroprotection in multiple sclerosis-current status. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008, 4(3), 159–169. doi: 10.1038/ncpneuro0735
 114. Weinshenker, B. G. and Ebers, G. C. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1987, 14(3), 255–261.
 115. WHO. *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008*. Albany, NY, USA: WHO, 2008.
 116. *World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology, Volume 5: Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. New York, NY, USA: Demos Medical Publishing, 2006.
 117. You, Y., Klistorner, A., Thie, J., and Graham, S. L. Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52(9), 6911–6918. doi: 10.1167/iovs.11-7434
 118. Zaveri, M. S., Conger, A., Salter, A., Frohman, T. C., Galetta, S. L., Markowitz, C. E. et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008, 65(7), 924–928. doi: 10.1001/archneur.65.7.924
 119. Ziemssen, T. and Ziemssen, F. Perspectives of an innovative ophthalmological technology: optical coherence tomography (OCT) – what should be of interest to the neurologist? *Clin Neurol Neurosurg*. 2013, 115 Suppl 1, 55–59. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.022
 120. Zipp, F. and Aktas, O. The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. 2006, 29(9), 518–527. doi: 10.1016/j.tins.2006.07.006
 121. Zivadinov, R., Bergsland, N., Cappellani, R., Hagemeier, J., Melia, R., Carl, E., et al. Retinal nerve fiber layer thickness and thalamus pathology in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2014, 21(8), 1137–e1161. doi: 10.1111/ene.12449

PIELIKUMI

Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409101

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

<u>Pieteikuma iesniedzējs:</u>	Daina Pastare Medicīnas fakultāte, doktorante
<u>Pētījuma nosaukums:</u>	„Neirodeģeneratīvu procesu analīze ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu, redzes izsuktajiem potenciāliem un optiskās koherences tomogrāfiju multiplās sklerozes pacientiem.”
<u>Iesniegšanas datums:</u>	10.02.2012.
<u>Pētījuma protokols:</u>	Minētā pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot pacientu izmeklēšanu ar MRI, OCT un VEP, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot secinājumus un priekšlikumus. Personas datu aizsardzība, brīvprātīga piedalīšanās un konfidencialitāte nodrošināta.
<u>Pētījuma populācija:</u>	vairākas grupas pacientu (30+30+15+30)
<u>Komitejas lēmums:</u>	piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 23.02.2012.

Redzes izmeklējumu anketa

Datums: _____ Vārds, uzvārds: _____

Personas kods: _____ - _____

Redzes nerva neirīts: dx sin

Saslimšanas datums: _____ Iepriekšējais izmeklējums: _____

Cita redzes patoloģija: _____

	OD	OS
<i>Fundus oculi</i>		
Redzes asums: CC, SC		
Krāsu redze		
Redzes lauks		
RNFL vidējais biezums		
RNFL temporāls		
RNFL augšējais		
RNFL nazālais		
RNFL apakšējais		
Makulas tilpums		
VEP amplitūda		
VEP latence		

Magnētiskās rezonanses izmeklējuma anketa

Vārds, uzvārds: _____

Personas kods: _____ - _____

Perēkļu skaits: > 9 < 9

Perēkļu lokalizācija:

Galvas smadzenes:	Ir / skaits	Muguras smadzenes	Ir / skaits
Periventrikulāri		Kakla daļa	
Jukstakortikāli		Krūšu daļa	
Infratentoriāli		<i>Conus medullaris</i>	

Aktīvi perēkļi: _____

Datums, kad veikts iepriekšējais MRI:	Jaunu perēkļu skaits:	Lokalizācija:
---------------------------------------	-----------------------	---------------

Atbilstība Makdonalda (2010) kritērijiem:

- >1 perēklis vismaz 2 no 4 CNS rajoniem: periventrikulāri / jukstakortikāli / infratentoriāli / muguras smadzenēs.
- Jauns perēklis / vienlaikus aktīvi un neaktīvi perēkļi.

Demielinizācija, kas skar redzes ceļus:

<i>N. opticus</i>	dx	sin
<i>Chiasma opticum</i>	dx	sin
<i>Tractus opticus</i>	dx	sin
<i>Radiatio optica</i>	dx	sin

Galvas smadzeņu atrofija	Ir: izteikta / mērena / viegla
Muguras smadzeņu atrofija	Ir: lokalizācija

Piezīmes: _____

Paraksts:

Datums:

Izvērstā invaliditātes statusa skala (EDSS)

Kurtckes funkcionālo sistēmu (FS) un Izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) kopvērtējuma noteikšana multiplās sklerozes (MS) gadījumā

(standartizētai, kvantitētai neiroloģiskajai izmeklēšanai)

Pamatnostādnes

Funkcionālās sistēmas un EDSS skalu izmanto tikai pacientiem ar MS.

Pagaidu izmaiņas vai simptomi, kurus nav izraisījusi MS, piemēram, ekstremitātes lūzums, kā arī pastāvīgas izmaiņas vai simptomi, kurus nav izraisījusi MS, piemēram, kājas amputācija pēc nelaimes gadījuma, novērtējot FS un nosakot EDSS vērtību, netiek ņemtas vērā. Pagaidu izmaiņas vai simptomus apzīmē ar “T”. Pastāvīgas izmaiņas vai simptomus apzīmē ar “P”.

Funkcionālās sistēmas (FS)

Vērtējumu “minimālas izmaiņas” (FS 1) atzīmē tad, ja ārsts izmeklējot atrod simptomus, par kuriem pacientam sūdzību nav un tie neietekmē pacienta ikdienas aktivitātes. Izņēmumi ir redzes, urīnpūšļa / zarnu un augstākās nervu sistēmas darbības FS vērtējumā.

EDSS kopvērtējums

EDSS kopvērtējums nedrīkst būt zemāks par jebkuru individuālo FS vērtējumu. Izņēmums ir redzes un urīnpūšļa / zarnu FS vērtējums pirms pārveidošanas.

1. Redzes funkcija

Redzes asums

Redzes asuma noteikšanai izmanto Snellen karti, kas novietota 5 metru attālumā no pacienta. Izmanto labāko pieejamo korekciju. Ieskaita to līniju, kur nav vairāk par vienu kļūdaini nosauktu simbolu. Ja slimnieks ikdienā nēsā brilles, tās, veicot redzes asuma mērījumus, nenoņem.

Redzes lauki

0 – norma

1 – minimālas izmaiņas: deficīts konstatējams tikai specifiskos izmeklējumos

2 – vidējas izmaiņas: pacients apzinās deficītu; izmeklējot atrod nepilnu hemianopsiju

3 – izteiktas izmaiņas: pilna homonīmiska hemianopsija vai līdzvērtīgas izmaiņas

Skotoma

0 – nav

1 – neliela: atrod specifiskos testos

2 – liela: pacients pats par to sūdzas

**Diska bālums*

0 – nav

1 – ir

Piezīme

Nosakot EDSS vērtību, redzes FS vērtējumu pārveido šādi:

Redzes FS vērtējums 6 5 4 3 2 1

Pārveidotais FS vērtējums 4 3 3 2 2 1

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – redzes nerva diska bālums un / vai neliela skotoma / vai redzes asums (koriģēts) sliktākajai acij mazāks par 20/20 (0,1), bet labākajai acij 20/30 (0,67)

- 2 – sliktākā acs ar maksimālo redzes asumu (koriģētu) 20/30 līdz 20/59 (0,67–0,34)
- 3 – sliktākā acs ar lielu skotomu un / vai vidējas izmaiņas redzes laukos un / vai maksimālais redzes asums (koriģēts) 20/60 līdz 20/99 (0,33–0,21)
- 4 – sliktākā acs ar vidējām izmaiņām redzes laukos un / vai maksimālais redzes asums (koriģēts) 20/100 līdz 20/200 (0,2–0,1)
- 5 – sliktākā acs ar maksimālo redzes asumu (koriģēto), kas mazāks par 20/200 (0,1); 4 pakāpe plus maksimālais redzes asums labākajai acij 20/60 (0,33) vai mazāk
- 6 – 5. pakāpe plus maksimālais redzes asums labākajai acij 20/60 (0,33) vai mazāk

2. Smadzeņu stumbra funkcijas

Acu ābolu kustību traucējumi

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas: klīniski tikko nosakāms acs ābola kustību vājums, pacients pats nesūdzas par neskaidru redzi, dubultošanos vai diskomfortu

2 – vieglas: viegls acs ābola kustību vājums, par ko pacients pats sūdzas; vai redzams nepilns jebkuras acs ābola kustības vājums, par kuru pacientam sūdzību nav

3 – vidējas: skaidri redzams nepilns jebkuras acu ābola kustības vājums, par kuru pacientam sūdzības ir; vai pilnīgs acs ābola kustību zudums vienā virzienā

4 – izteiktas: pilnīgs acs ābola kustību zudums vairāk nekā vienā virzienā

Nistagms

0 – nav

1 – vieglas izmaiņas: skatiena provocēts nistagms mazāk izteikts nekā pie 2 “vidējas” pakāpes izmaiņām (FS vērtējumā ir 1)

2 – vidējas: noturīgs nistagms pie skata 30 grādos horizontālā vai vertikālā virzienā, kurš nav redzams, skatoties taisni; pacientam var būt un var nebūt sūdzības

3 – izteiktas: noturīgs nistagms, skatoties taisni, vai rupjš noturīgs nistagms jebkurā virzienā, kurš ietekmē redzes asumu; pilnīga internukleāra oftalmoplēģija ar noturīgu nistagmu pie skata sānis; oscilopsijas

Trīszaru nerva bojājums

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas

2 – vieglas: klīniski nosakāms nejutīgums, par kuru pacientam ir sūdzības

3 – mērenas: nespēj atšķirt asu / trulu vienā, divu vai trīs zaru rajonā; trigemināla neiralģija (vismaz 1 lēkme pēdējo 24 h laikā)

4 – izteiktas: nespēj atšķirt asu / trulu vai pilnībā zudusi jušana viena vai abu trīszaru nervu inervācijas zonās

Sejas muskuļu vājums

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas

2 – vieglas: klīniski nosakāms mīmikas muskuļu vājums, par ko pacientam sūdzību nav

3 – vidējas: nepilna sejas muskuļu parēze, piemēram, nespēja aizvērt aci, nepieciešamība uz nakti to aizlīmēt vai noslīdējis mutes kaktiņš, kas rada sialoreju

4 – izteiktas: pilnīga vienpusēja vai abpusēja sejas muskuļu paralīze ar logoftalmu vai grūtībām saturēt šķidrumu

Dzirdes traucējumi

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas: vienā vai abās pusēs dzird samazinātu pirkstu berzēšanas skaņu un atrod lateralizāciju, veicot Vēbera testu (*Weber test*), bet pacientam nav nekādu sūdzību par dzirdes traucējumiem

2 – vieglas: izmaiņas kā pie 1 pakāpes, bet pacientam ir sūdzības par dzirdes traucējumiem

3 – mērenas: nedzird pirkstu berzēšanas skaņu vienā vai abās pusēs, kļūdās, nosaucot vairākus čukstus nosauktus ciparus

4 – izteiktas: kļūdās, nosaucot visus vai gandrīz visus čukstus nosauktos ciparus

Dizartrijs

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas

2 – vieglas: klīniski nosakāma dizartrijs, par kuru pacients sūdzas

3 – mērenas: jūtama dizartrijs parastas sarunas laikā, kas traucē saprast pacienta teikto

4 – izteiktas: nesaprotama runa

5 – nav spējīgs runāt

Disfāģijs

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas

2 – vieglas: ir grūtības norīt šķidrumu

3 – mērenas: ir grūtības norīt šķidrumu un cietu barību

4 – izteiktas: pastāvīgas rīšanas grūtības; nepieciešams ievērot pusšķidru diētu

5 – nespēj norīt

Citu kraniālo nervu funkcijas

0 – norma

1 – minimālas izmaiņas

2 – vieglas pakāpes bojājums: klīniski nosakāms deficīts, par kuru pacientam parasti ir sūdzības

3 – vidējas pakāpes bojājums

4 – izteiktas pakāpes bojājums

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – minimālas izmaiņas

2 – vidējas pakāpes nistagms un / vai vidējas pakāpes acs ābolu kustību traucējumi un / vai citas vieglas pakāpes izmaiņas

3 – izteiktas pakāpes nistagms un / vai izteikti acs ābolu kustību traucējumi un / vai vidējas pakāpes citu kraniālo nervu bojājums

4 – izteiktas pakāpes dizartrijs un / vai cits izteiktas pakāpes bojājums

5 – nespēj norīt vai runāt

3. Piramidālā funkcija

Refleksi

0 – iztrūkst

1 – pazemināts

2 – normāls

3 – paaugstināts

4 – atsevišķas klonusa veida kustības

5 – ilgstošs klonuss

Vēdera ādas refleksi

0 – normāls

1 – pazemināts

2 – iztrūkst

**Palmomentālais reflekss*

0 – iztrūkst

1 – pozitīvs

2 – īkšķa ekstenzija

Babinska simptoms

0 – vēro īkšķa fleksiju

1 – īkšķis neitrālā stāvoklī vai apšaubāms

Muskuļu spēks (BMRC)

Katras muskuļu grupas vājākais muskulis nosaka FS vērtējumu attiecīgajā muskuļu grupā. Papildus testus (lēcšana uz vienas kājas, iešana uz pirkstgaliem / papēžiem) īpaši iesaka veikt, izvērtējot BMRC no 3 līdz 5.

0 – muskuļu kontrakcijas nav nosakāmas

1 – kontrakcijas var saskatīt, bez redzamas kustības locītavā

2 – redzama kustība vienīgi gravitācijas virzienā

3 – aktīva kustība, pārvarot gravitāciju, bet nespēj pārvarēt pretestību

4 – aktīva kustība, pārvarot pretestību, bet nerasniedzot pilnu spēku

5 – normāls spēks

Funkcionālie testi

*Pozīcijas tests, pronācija un ekstremitātes noslīdēšana (augšējās ekstremitātes):

0 – nevēro

1 – viegli

2 – acīm redzami

*Pozīcijas tests (apakšējās ekstremitātes – lūdz pacientu pacelt ceļgalos pilnīgi iztaisnotas abas kājas). Ekstremitātes noslīdēšana:

0 – nav

1 – viegla

2 – acīm redzama

3 – spējīgs īslaicīgi pacelt tikai vienu kāju (nosaka grādos no horizontālas pozīcijas)

4 – nespēj īslaicīgi pacelt vienu kāju

**Iešana uz papēžiem / pirkstgaliem*

0 – normāla

1 – traucēta

2 – nespēj

**Lēcšana uz 1 kājas*

0 – normāli (12 reizes)

1 – 6–10 reizes

2 – 1–5 reizes

3 – nespēj

Spasticitāte

0 – nevēro

1 – vieglā pakāpē: nedaudz paaugstināts muskuļu tonuss

2 – vidējā pakāpē: mēreni paaugstināts muskuļu tonuss, kuru var pārvarēt, un ir iespējams pilns kustību apjoms

3 – izteiktā pakāpē: izteikti paaugstināts muskuļu tonuss, kuru nav iespējams pārvarēt, un nav iespējams pilns kustību apjoms

4 – kontraktūra

Gaita (spasticitāte ejot)

0 – nevēro

1 – tikko pamanāms

2 – acīm redzams: mazliet traucē gaitas funkciju

3 – pastāvīga “šļūcoša gaita”: izteikti traucē gaitas funkciju

Vispārējā kustību veikspēja

0 – normāla

1 – nespēks (salīdzinoši kā iepriekš), piemēram, ejot lielākus attālumus, skrienot, bet nevēro muskuļu vājumu pārbaudē

2 – samazināts muskuļu spēks pārbaudē

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – minimālas izmaiņas bez nespējas

2 – neliela nespēja: pacients sūdzas par muskuļu nogurumu vai vērtējums 1 *Vispārējā kustību veikspēja* un / vai BMRC 4 vienā vai divās muskuļu grupās

3 – viegla vai mērena paraparēze vai hemiparēze: parasti BMRC 4 vairāk nekā divās muskuļu grupās; un / vai BMRC 3 vienā vai divās muskuļu grupās (kustības pret gravitāciju ir iespējamas); un / vai izteikta monoparēze: BMRC 2 vai mazāk vienā muskuļu grupā

4 – izteikta paraparēze vai hemiparēze: parasti BMRC 2 divās ekstremitātēs vai monoparēze: parasti BMRC 0 vai 1 vienā ekstremitātē; un / vai mērena tetraparēze: BMRC 3 trīs vai vairāk ekstremitātēs

5 – paraplēģija: BMRC 0 vai 1 visās apakšējo ekstremitāšu muskuļu grupās; un / vai izteikta tetraparēze: BMRC 2 vai mazāk trīs vai vairāk ekstremitātēs; un / vai hemiplēģija

6 – tetraplēģija: BMRC 0 vai 1 visās muskuļu grupās augšējās un apakšējās ekstremitātēs

4. Smadzeņu funkcijas

Galvas trīce

0 – nevēro

1 – viegla

2 – mērena

3 – izteikta

Ķermeņa ataksija

0 – nevēro

1 – minimāli traucējumi

2 – vieglā pakāpē: nestabils ar aizvērtām acīm

3 – mērenā pakāpē: nestabils ar atvērtām acīm

4 – izteiktā pakāpē: nespēj sēdēt bez atbalsta

Ekstremitāšu ataksija (Trīce / dizmetrija un ātras pretēja virziena kustības)

0 – nevēro

1 – minimāli traucējumi

2 – vieglā pakāpē: trīce vai acīm redzamas neveiklas kustības, nedaudz traucēta funkcija

3 – mērenā pakāpē: trīce vai neveiklas kustības, izteikti traucēta funkcija

4 – izteiktā pakāpē: sagādā grūtības veikt vairumu kustību

Iešana pa taisnu līniju

0 – netraucēta

1 – traucēta

2 – nav iespējama

Gaitas ataksija

0 – nevēro

1 – minimāli traucēta

2 – vieglā pakāpē: līdzsvara traucējumus norāda pacients un / vai līdzcilvēki

3 – mērenā pakāpē: nestabila gaita, vienkārši ejot

4 – izteiktā pakāpē: nespēj noiet vairāk par dažiem soļiem bez atbalsta; ir nepieciešami palīglīdzekļi vai otra cilvēka atbalsts ataksijas dēļ

Romberga tests

0 – netraucēts

1 – vieglā pakāpē: viegla nestabilitāte ar aizvērtām acīm

2 – mērenā pakāpē: nestabils ar aizvērtām acīm

3 – izteiktā pakāpē: nestabils ar atvērtām acīm

Citi cerebellārie testi

0 – netraucēti

1 – traucēti vieglā pakāpē

2 – traucēti mērenā pakāpē

3 – traucēti izteiktā pakāpē

Piezīme

Izteikta gaitas un / vai ķermeņa ataksija bez izteiktas ataksijas trīs vai četrās ekstremitātēs rada smadzenīšu FS vērtējumu 3.

Ja muskuļu vājums vai jušanas traucējumi traucē izvērtēt ataksijas pakāpi, tad novērtē pacienta veikumu un blakus *Funkcionālās sistēmas vērtējums* norāda “X”.

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – minimāli traucējumi

2 – viegla ataksija un / vai mēreni nestabils Romberga provē, un / vai nespēj noiet pa taisnu līniju

3 – mērena ataksija locekļos un / vai mērena vai izteikta gaitas / ķermeņa ataksija

4 – izteikta gaitas / ķermeņa ataksija un izteikta ataksija trīs vai četrās ekstremitātēs

5 – nespēj veikt koordinētas kustības ataksijas dēļ

X – muskuļu vājums (BMRC 3 vai mazāk) vai jušanas traucējumi ietekmē ataksijas izvērtēšanu

5. Jušanas funkcijas

Virspusējā jušana (viegls pieskāriens un sāpes)

0 – norma

1 – minimāli traucējumi: viegli samazināta jušana (temperatūras sajūta, ciparu rakstīšanas pārbaude), ko konstatē, pārbaudot, bet pacients pats nesūdzas

2 – vieglā pakāpē: pacientam ir sūdzības par pavājinātu viegla pieskāriena vai sāpju sajūtu, bet viņš ir spējīgs atšķirt asu / trulu

3 – mērenā pakāpē: pavājināta spēja atšķirt asu / trulu

4 – izteiktā pakāpē: nespēj atšķirt asu / trulu un / vai nespēj sajust vieglu pieskārienu

5 – pilnīgs zudums: anestēzija

Vibrācijas sajūta (uz iespējami distālākās locītavas)

0 – norma

1 – vieglā pakāpē: jūt ilgāk nekā 10 sekundes, bet mazāk nekā izmeklētājs vai kamertonim ar skalu 5–7 no 8

2 – mērenā pakāpē: jūt no 2 līdz 10 sekundēm vai kamertonim ar skalu 1–4 no 8

3 – izteiktā pakāpē: pilnībā zudusi vibrācijas sajūta

Kustību stāvokļa sajūtas pārbaude

0 – norma

1 – vieglā pakāpē: 1–2 nepareizas atbildes, vienīgi distālās locītavas skartas

2 – mērenā pakāpē: nespēj sajust daudzas pirkstu kustības, skartas proksimālās locītavas

3 – izteiktā pakāpē: nespēj uztvert kustību, astazija

**Lermita (Lhermitte's) simptoms*

Neietekmē jušanas FS vērtējumu

0 – negatīvs

1 – pozitīvs

**Parestēzijas (tirpšana)*

Neietekmē jušanas FS vērtējumu

0 – nav

1 – ir

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – vieglā pakāpē izmainīta vibrācijas vai temperatūras sajūta, vai ciparu rakstīšanas pārbaude vienā vai divos locekļos

2 – vieglā pakāpē izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta, vai kustību stāvokļa sajūta, vai mēreni saīsināta vibrācijas uztvere vienā vai divos locekļos; un / vai viegli izmainīta vibrācijas sajūta vai ciparu rakstīšanas pārbaude, vai temperatūras sajūta vairāk nekā divos locekļos

3 – mērenā pakāpē izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta, vai kustību stāvokļa sajūta, vai izteikti saīsināta vibrācijas uztvere vienā vai divos locekļos; un / vai viegli izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta vai mēreni izmainīti visi proprioceptīvie testi vairāk nekā divos locekļos;

4 – izteiktā pakāpē izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta vienā vai divos locekļos; un / vai mērenā pakāpē izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta un/vai izteikti izmainīta propriocepcija vairāk nekā divos locekļos;

5 – jušanas zudums vienā vai divos locekļos; un / vai mērenā pakāpē izmainīta pieskāriena vai sāpju sajūta un/vai izteikti izmainīta propriocepcija lielākajā ķermeņa daļā zemāk par galvu

6 – jušanas zudums ķermenī (zemāk par galvu)

6. Zarnu un urīnpūšļa funkcijas

Urīnācijas aizture un urīna retence

0 – nav

1 – vieglā pakāpē: nav lielas ietekmes uz pacienta dzīvesveidu

2 – mērenā pakāpē: urīna retence; biežas urīnceļu infekcijas

3 – izteiktā pakāpē: vajadzīga kateterizācija

4 – zudusi funkcija: pārplūdes nesaturēšana

Urīnācijas neatliekamība un urīna nesaturēšana

0 – nav

1 – vieglā pakāpē: nav lielas ietekmes uz pacienta dzīvesveidu

2 – mērenā pakāpē: retas nesaturēšanas epizodes, ne biežāk kā vienu reizi nedēļā; nepieciešami ieliktnīši

3 – izteiktā pakāpē: biežas nesaturēšanas epizodes – vairākas reizes nedēļā līdz biežāk nekā vienu reizi dienā; nepieciešamas autiņbiksītes

4 – zudusi funkcija: zudusi urīnpūšļa kontrole

Urīnpūšļa kateterizācija

0 – nav

1 – intermitējoša paškateterizācija

2 – patstāvīgs katetrs

Zarnu disfunkcija

0 – nav

1 – vieglā pakāpē: nav nesaturēšanas, nav lielas ietekmes uz pacienta dzīvesveidu, viegli aizcietējumi

2 – mērenā pakāpē: nepieciešamas autiņbiksītes, vai pielāgo dzīvesveidu tuvu tualetei

3 – izteiktā pakāpē: nepieciešamas klizmas vai manuāla zarnu satura evakuācija

4 – pilnībā zudusi funkcija

****Seksuālā disfunkcija***

Vīriešiem

0 – nav

1 – vieglā pakāpē: grūtības saglabāt erekciju dzimumakta laikā, bet spēj sasniegt erekciju un ir dzimumattiecības

2 – mērenā pakāpē: grūtības sasniegt erekciju, pazemināts libido, ir dzimumattiecības un sasniedz orgasmu

3 – izteiktā pakāpē: izteikti pazemināts libido, nespēj sasniegt pilnīgu erekciju, dzimumattiecības apgrūtinātas un hipoorgasmija

4 – zudusi funkcija

Sievietēm

0 – nav

1 – viegli lubrikācijas traucējumi, ir seksuāli aktīva un sasniedz orgasmu

2 – mērenā pakāpē: sāpīgs dzimumakts, hipoorgasmija, samazināta seksuālā aktivitāte

3 – izteiktā pakāpē: izteikti samazināta seksuālā aktivitāte, anorgasmija

4 – zudusi funkcija

Piezīme

Nosakot zarnu un urīnpūšļa FS vērtējumu, to konvertē uz zemāku šādi:

Zarnu un urīnpūšļa FS vērtējums 6 5 4 3 2 1

Pārveidotais zarnu un urīnpūšļa FS vērtējums 5 4 3 3 2 1

Seksuālā disfunkcija neietekmē FS vērtējumu

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – vieglā pakāpē urīna aizture, nesaturēšana un / vai aizcietējumi

2 – mērenā pakāpē urīna aizture / retence un / vai mērenā pakāpē urinēšanas neatliekamība / urīna nesaturēšana un / vai mērena zarnu disfunkcija

3 – biežas urīna nesaturēšanas epizodes vai intermitējoša paškateterizācija; nepieciešamas klizmas vai manuāla zarnu satura evakuācija

4 – nepieciešama gandrīz pastāvīga kateterizācija

5 – zudusi urīnpūšļa vai zarnu funkcija; pastāvīgs ārējais katetrs

6 – zudusi urīnpūšļa un zarnu funkcija

7. Augstākās nervu sistēmas darbība

**Depresija un eiforija*

0 – nav

1 – ir: pacients sūdzas par depresiju vai ir redzami nomākts vai eiforisks, vai par to ziņo līdzcilvēki

*Depresija un eiforija neietekmē augstākās nervu sistēmas darbības FS vērtējumu un EDSS .

Pavājināts domāšanas process

0 – nav

1 – minimālas izmaiņas: pacients nesūdzas un / vai līdzcilvēki neatzīmē

2 – vieglā pakāpē: pacients un / vai līdzcilvēki atzīmē vieglas pārmaiņas domāšanas procesā. Piemēram: traucēta spēja ātri izsekot pašsaprotamām asociācijām un lietām; grūti pieņemt lēmumus atbilstoši situācijai; spējīgs veikt ikdienas aktivitātes, bet nespēj paciest papildu slodzi; periodiski nespēj izturēt normālu stresa līmeni; samazinātas darbaspējas; nosliece uz nolaidību aizmāršīguma vai noguruma dēļ

3 – mērenā pakāpē: skaidri redzamas izmaiņas, veicot ātru garīgo funkciju pārbaudi, bet ir orientēts personā, vietā un laikā

4 – izteiktā pakāpē: dezorientēts vienā vai divās jomās (personā, vietā vai laikā), izteikti ietekmē dzīvesveidu

5 – demence, apjukums un / vai pilnīgi dezorientēts

**Nogurums*

0 – nav

1 – vieglā pakāpē: netraucē ikdienas aktivitātes

2 – mērenā pakāpē: traucē, bet neierobežo ikdienas aktivitātes vairāk par 50%

3 – izteiktā pakāpē: nozīmīgi ierobežo ikdienas aktivitātes (> 50%)

Piezīme

Nogurums neietekmē augstākās nervu sistēmas darbības FS vērtējumu un EDSS pakāpi.

Funkcionālās sistēmas vērtējums

0 – normāls

1 – minimālas izmaiņas domāšanas procesā; viegls nogurums

2 – vieglas izmaiņas domāšanas procesā; mērens vai izteikts nogurums

3 – mērenas izmaiņas domāšanas procesā

4 – izteiktas izmaiņas domāšanas procesā

5 – demence

8. Pārvietošanās spēju novērtējums

Neierobežota: spēj pārvietoties līdzīgi kā jebkurš vesels cilvēks līdzīgā vecumā un ar līdzīgu veselības stāvokli. EDSS vērtība var būt no 0 līdz 5,0 atkarībā no FS vērtējuma.

Pilnībā spējīgs pārvietoties: spēj noiet vismaz 500 m bez atbalsta, bet ne neierobežoti. EDSS vērtība var būt no 2,0 līdz 5,0 atkarībā no FS vērtējuma. Šajā gadījumā piramidālās un / vai smadzeņu funkciju FS vērtējumam jābūt ≥ 2 , kas atspoguļo pārvietošanās ierobežojumu.

Ja pacients var noiet < 500 m, tad EDSS pakāpei jābūt $\geq 4,5$. Svarīgs noietais attālums (sk. *Pārvietošanās spēju vērtējums*) un FS vērtējums. EDSS pakāpi no 5,5 līdz 8,0 nosaka, ņemot vērā noieto attālumu, izmantotās palīgierīces vai spēju lietot ratiņkrēslu.

Ja ir nepieciešamība lietot *palīgierīces*, EDSS pakāpe būs 6,0 vai 6,5 (sk. *Pārvietošanās spēju vērtējums*). Citas personas palīdzība ir pielīdzināma abpusējam atbalstam.

Attālums un laiks pēc pacienta vārdiem

Maksimālais pacienta norādītais attālums (metros), kuru pacients var noiet bez atpūtas vai palīdzības, un tam nepieciešamais laiks (minūtēs).

Palīdzība

0 – bez atbalsta vai palīdzības (drīkst lietot potītes ortopēdiskās ierīces, bet ne cita veida palīgierīces)

1 – vienpusējs atbalsts: viens spieķis / kruķis

2 – abpusējs atbalsts: 2 spieķi / kruķi / vai otra cilvēka pavadībā

3 – ratiņkrēsls

Attālums

Bez atbalsta: pacientu lūdz noiet vismaz 500 metrus un nosaka laiku, ja tas ir iespējams.

Ar atbalstu: pacientam lūdz noiet vismaz 130 metrus, izmantojot palīgierīci vai otra cilvēka palīdzību, ja tas ir iespējams.

Pārvietošanās spēju vērtējums

0 – neierobežots

1 – pilnībā spējīgs pārvietoties

2 – ≥ 300 m, bet < 500 m bez palīdzības un atbalsta (EDSS 4,5 vai 5,0)

3 – ≥ 200 m, bet < 300 m bez palīdzības un atbalsta (EDSS 5,0)

4 – ≥ 100 m, bet < 200 m bez palīdzības un atbalsta (EDSS 5,5)

5 – noietais attālums < 100 m bez atbalsta (EDSS 6,0)

6 – vienpusējs atbalsts, ≥ 50 m (EDSS 6,0)

7 – abpusējs atbalsts, ≥ 120 m (EDSS 6,0)

8 – vienpusējs atbalsts, < 50 m (EDSS 6,5)

9 – abpusējs atbalsts, ≥ 5 m, bet < 120 m (EDSS 6,5)

10 – pārvietojas ratiņkrēslā bez citu palīdzības; nespēj noiet 5 m pat ar palīdzību, būtībā piesaistīts ratiņkrēslam; spēj lietot ratiņkrēslu un pārvietoties viens; aptuveni 12 stundas dienā pavada ratiņkrēslā (EDSS 7,0).

11 – pārvietojas ratiņkrēslā ar citu palīdzību; nespēj noiet vairāk par dažiem soļiem; ierobežots ratiņkrēslā; nepieciešama palīdzība, lai pārvietotu sevi un ratiņkrēslu (EDSS 7,5)

12 – būtībā piesaistīts gultai vai krēslam vai pārvietojams ratiņkrēslā, bet dienas lielāko daļu pavada ārpus gultas; spēj sevi aprūpēt ar roku palīdzību (EDSS 8,0)

EDSS kopvērtējums

0 – normāla neiroloģiskā atrade (visās FS vērtējums ir 0)

1,0 – nav nespējas, minimālas izmaiņas vienā FS (vienā FS vērtējums 1)

1,5 – nav nespējas, minimālas izmaiņas vairāk nekā vienā FS (vairākās FS vērtējums 1)

2,0 – viegla nespēja vienā FS (vienā FS vērtējums ir 2, citās 0 vai 1)

2,5 – viegla nespēja divās FS (divās FS vērtējums ir 2, citās 0 vai 1)

3,0 – mērena nespēja vienā FS (vienā FS vērtējums ir 3, citās 0 vai 1), tomēr pilnībā spējīgs pārvietoties; vai viegla nespēja 3 līdz 4 FS (3–4 FS vērtējums ir 2, citās 0 vai 1), tomēr pilnībā spējīgs pārvietoties

3,5 – pilnībā spējīgs pārvietoties, bet ir mērena nespēja vienā FS (vienā FS vērtējums ir 3) un viegla nespēja vienā vai divās FS (1–2 FS vērtējums ir 2) un citās 0 vai 1; vai pilnībā spējīgs pārvietoties ar vērtējumu 3 divās FS (citās 0 vai 1); vai pilnībā spējīgs pārvietoties ar vērtējumu 2 piecās FS (citās 0 vai 1)

4,0 – spēj pārvietoties bez palīdzības vai atpūtas ≥ 500 m; kājās spēj pavadīt aptuveni 12 stundas, lai gan pastāv izteikta nespēja vienā FS, kurā vērtējums ir 4 (citās 0 vai 1) vai mazākas pakāpes vērtējumu kombinācija, kura neiekļaujas iepriekšējā vērtējumā

4,5 – spēj pārvietoties bez palīdzības vai atpūtas ≥ 300 m; kājās spēj pavadīt dienas lielāko daļu, raksturīga samērā izteikta nespēja, parasti vienā FS vērtējums ir 4 un mazākas pakāpes vērtējumu kombinācija citās FS, kura neiekļaujas iepriekšējā novērtējumā

5,0 – spēj pārvietoties bez palīdzības vai atpūtas ≥ 200 m (parasti vismaz vienā FS vērtējums ir 5) vai mazākas pakāpes vērtējumu kombinācija, kura parasti pārsniedz 4,5 novērtējumu

5,5 – spēj pārvietoties bez palīdzības vai atpūtas ≥ 100 m

6,0 – ar vienpusēju atbalstu (spieķis vai kruķis) spēj noiet vismaz 100 m ar vai bez atpūtas

6,5 – nepieciešams pastāvīgs abpusējs atbalsts (spieķi vai kruķi), spēj noiet vismaz 20 m bez atpūtas.

7,0 – nespēj noiet 5 metrus pat ar palīdzību, būtībā ierobežots ratiņkrēslā; spēj pārvietoties viens pats un pavadīt ratiņkrēslā aptuveni 12 stundas dienā

7,5 – nespēj pārvietoties vairāk par dažiem soļiem, ierobežots ratiņkrēslā; nepieciešama palīdzība, lai pārvietotu sevi un ratus

8,0 – būtībā piesaistīts gultai, krēslam vai ratiņkrēslam, bet dienas lielāko daļu pavada ārpus gultas; spēj sevi aprūpēt ar roku palīdzību

8,5 – būtībā piesaistīts gultai dienas lielāko daļu; spēj labi izmantot roku(-as), saglabātas dažas pašaprūpes funkcijas

9,0 – bezpalīdzīgs, gulošs pacients; spēj sazināties un ēst

9,5 – pilnībā bezpalīdzīgs, gulošs pacients, nespēj labi sazināties vai ēst / norīt

10 – miris MS dēļ.

Atsauce: Nedaudz modificēts no J. F. Kurtzke, *Neurology*, 1983: 33, 1444–1452.

© 2011 Ludwig Kappos, MD, Neurology, University Hospital Basel, 4031, Basel, Switzerland; Version 04/10.2 www.neurostatus.net

3. PIRAMIDĀLĀS FUNKCIJAS

REFLEKSI	L	><	K		
☐ +					
Bicepsa	☐	☐	☐	Celgalu ekstenzori	☐ ☐
Tricepsa	☐	☐	☐	Plantāra fleksija (pēda/kājas pirksti)	☐ ☐
<i>Brachioradialis</i>	☐	☐	☐	Dorsifleksija (pēda/kājas pirksti)	☐ ☐
Patellārais	☐	☐	☐	*Pozīcijas tests, AuE, pronācija	☐ ☐
Ahila	☐	☐	☐	*Pozīcijas tests, AuE, noslīdēšana	☐ ☐
Babinska simptoms	☐	☐	☐	*Pozīcijas tests, ApE, noslīdēšana	☐ ☐
Vēdera ādas	☐	☐	☐	*Spējīgs pacelt tikai 1 kāju vienlaicīgi, grādos	☐ ☐
Palmomentālais	☐	☐	☐	*Iešana uz papēžiem	☐ ☐
MUSKULATŪRAS SPĒKS		L	K	*Iešana uz pirkstgaliem	☐ ☐
Deltveida muskulis		☐	☐	*Lēkšana uz vienas kājas	☐ ☐
Bicepss		☐	☐	SPASTICITĀTE	
Tricepss		☐	☐	Rokas	☐ ☐
Plaukstas/pirkstu fleksori		☐	☐	Kājas	☐ ☐
Plaukstas/pirkstu ekstenzori		☐	☐	Gaita	☐ ☐
Gūžas fleksori		☐	☐	VISPĀRĒJĀ KUSTĪBU VEIKTSPĒJA	☐
Celgalu fleksori		☐	☐	FUNKCIONĀLAS SISTĒMAS VĒRTĒJUMS	☐

4. SMADZENĪŠU FUNKCIJAS

SMADZENĪŠU FUNKCIJU PĀRBAUDE

Galvas trīce	☐	Iešana pa taisnu līniju	☐	
Ķermeņa ataksija	☐	Gaitas ataksija	☐	
	L	K		
Trīce/dizmetrija AuE	☐	☐	Romberga tests	☐
Trīce/dizmetrija ApE	☐	☐	Citi, piemēram, atsitiena fenomens	☐
			FUNKCIONĀLAS SISTĒMAS VĒRTĒJUMS	☐

5. JUŠANAS FUNKCIJAS		Kustību stāvokļa sajūta AuE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
JUŠANAS PĀRBAUDE	L K	Kustību stāvokļa sajūta ApE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Virspusējā jušana AuE	<input type="text"/>	Lermita simptoms	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Virspusējā jušana, ķermenis	<input type="text"/>	Parestēzijas AuE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Virspusējā jušana ApE	<input type="text"/>	Parestēzijas ķermenis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vibrācijas sajūta AuE	<input type="text"/>	Parestēzijas ApE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vibrācijas sajūta ApE	<input type="text"/>	FUNKCIONĀLĀS SISTĒMAS VĒRTĒJUMS	<input type="text"/>	

6. ZARNU/URĪNPŪŠĻA FUNKCIJAS

Urīnācijas aizture/urīna retence	<input type="text"/>	Zarnu disfunkcija	<input type="text"/>
Urīnācijas neatliekamība/urīna nesaturēšana	<input type="text"/>	*Seksuāla disfunkcija	<input type="text"/>
Urīnpūšļa kateterizēšana	<input type="text"/>	FUNKCIONĀLĀS SISTĒMAS VĒRTĒJUMS	<input type="text"/> → <input type="text"/> ¹

7. AUGSTĀKĀS NERVU SISTĒMAS DARBĪBA

MENTĀLĀ STĀVOKĻA PĀRBAUDE		Pavājināts domāšanas process	<input type="text"/>
°Depresija	<input type="text"/>	+ Nogurums	<input type="text"/>
°Eiforija	<input type="text"/>	FUNKCIONĀLĀS SISTĒMAS VĒRTĒJUMS	<input type="text"/>

8. PĀRVIETOŠANĀS SPĒJU VĒRTĒJUMS

		Palīdzība	<input type="text"/>
Attālums (pēc pacienta vārdiem, metros)	<input type="text"/>	Izmērītais attālums, metros	<input type="text"/>
Laiks (pēc pacienta vārdiem, minūtēs)	<input type="text"/>	PĀRVIETOŠANĀS SPĒJU VĒRTĒJUMS	<input type="text"/>

* = pārbaudes neobligātā daļa, ¹ = pārveidots FS vērtējums, AuE = augšējās ekstremitātes, ApE = apakšējās ekstremitātes.

°Depresija un eiforija neietekmē Augstākās nervu sistēmas darbības FS vērtējumu un EDSS kopvērtējumu

*Tā kā nogurumu ir grūti objektīvi izvērtēt, tas neietekmē Augstākās nervu sistēmas darbības FS vērtējumu un EDSS kopvērtējumu

Nedaudz modificēts no J.F.Kurtzke, Neurology 1983;33, 1444-52.

©2011 Ludwig Kappos, MD, Neurology, University Hospital Basel, 4031 Basel, Switzerland; Version 04/10.2