



Daina Pastare

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

Promocijas darba kopsavilkums
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 darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2016

Promocijas darbs izstrādāts: Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas
Neiroloģijas un Oftalmoloģijas klīnikā.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesors **Andrejs Millers**,
Rīgas Stradiņa universitātes Neiroloģijas un neiroķirurģijas katedra
Dr. med. profesore **Guna Laganovska**,
Rīgas Stradiņa universitātes Oftalmoloģijas katedra

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Ināra Logina**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
Dr. med. profesors **Igors Aksiks**,
Latvijas Universitāte, Latvija
Dr. med. profesore **Katrin Gross-Paju**,
Tallinn University of Technology, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2016. gada 5. decembrī plkst.15 Rīgas
Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā,
Dzirnciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. asoc. profesore **Angelika Krūmiņa**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	5
IEVADS	7
Problēmas aktualitāte	7
Darba zinātniskā un praktiskā novitāte.....	8
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums.....	9
Ētiskie aspekti.....	9
Darba mērķis.....	9
Darba uzdevumi.....	9
Darbā izvirzītās hipotēzes	10
1. MATERIĀLS UN METODES.....	11
1.1. Pacientu grupas un atlase	11
1.1.1. Iekļaušanas kritēriji	12
1.1.2. Izslēgšanas kritēriji.....	12
1.2. Pētījuma metodes	12
1.3. Datu statistiskā analīze.....	16
2. REZULTĀTI.....	19
2.1. Pētījuma grupu demogrāfiskais raksturojums	19
2.2. Slimības ilguma un pacienta neiroloģiskā stāvokļa raksturojums	20
2.3. Funkcionālie redzes sistēmas parametri	22
2.3.1. Redzes asums	22
2.3.2. Redzes izraisītie potenciāli	22
2.3.3. Krāsu redzes izmaiņas	26
2.3.4. Redzes lauku izmaiņas.....	26
2.4. Strukturāli redzes sistēmas parametri.....	27
2.4.1. Redzes nerva diska nobālējums <i>fundus oculi</i> apskatē.....	27
2.4.2. Tīklenes nervu šķiedru slāņa mērījumi ar OCT	27
2.4.3. Redzes nerva demielinizācija un demielinizējošu perēkļu skaits magnētiskās rezonanses izmeklējumā	30
2.5. Aferento redzes sistēmu un slimību raksturojošo rādītāju savstarpējā saistība	31

3. DISKUSIJA.....	39
3.1. Funkcionālas aferento redzes ceļu izmaiņas.....	39
3.2. Strukturālas aferento redzes ceļu izmaiņas.....	43
3.3. Turpmāko pētījumu virzieni.....	51
4. SECINĀJUMI.....	53
5. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	54
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	55
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	57
PATEICĪBAS.....	63

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ANCOVA	– kovariatīvo dispersiju analīze (<i>analysis of covariance</i>)
ANOVA	– dispersijas analīze (<i>analysis of variance</i>)
AUC	– laukums zem līknes
CNS	– centrālā nervu sistēma
EDSS	– Izvērstā invaliditātes statusa skala (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FLAIR	– magnētiskās rezonanses izmeklējuma sekvenca (<i>fluid attenuated inversion recovery</i>)
FS	– funkcionālā sistēma
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
mkm	– mikrometrs
mkV	– mikrovolts
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
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
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
TI	– ticamības intervāls
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 neseno 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. MATERIĀLS UN METODEDES

1.1. Pacientu grupas un atlase

Šķērsgriezuma 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 Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūtā, un izmeklējuma rezultātus interpretēja MS diagnostikā specializēties 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 sākt pirmās līnijas imūnmodulējošo (interferonu beta 1a, interferonu beta 1b vai kopaksonu) terapiju.

1.1.1. 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.

1.1.2. 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 neiropatija, redzes ceļu trauma anamnēzē u. c.;
- nespēja piedalīties redzes sistēmas un MRI izmeklējumos.

1.2. 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, kvantitatīvai 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”).

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.

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).

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. Perimetriskis 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.

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. Pacientiem, kuri nespēja atšķirt slēptos ciparus vai figūras, tika diagnosticēti krāsu redzes traucējumi.

6. Visiem pētījuma dalībniekiem tika veikts **reversejošs (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. 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).

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 datubāzi, 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.

1.3. 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.

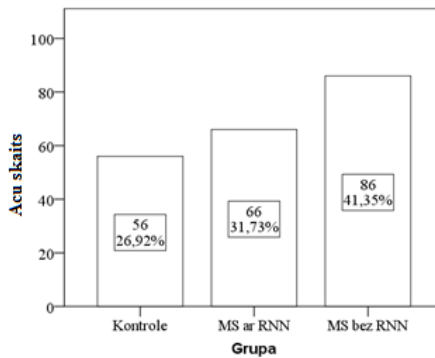
2. REZULTĀTI

2.1. 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 ($p = 0,1$).

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 2.1. attēlā.



2.1. 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 ($p = 0,12$).

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 2.1. tabulā.

2.1. 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*)

2.2. 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 starpkvartīlu izkliedes amplitūdu (Me =12; IQR = 6).

EDSS kopvērtējuma skaitlis neatbilda normālsadalījumam, un ar MS slimo pacientu grupā ar RNN anamnēzē un EDSS kopvērtējumu raksturojošais rādītājs Me ir 1,50 (IQR = 1,00), bet ar MS slimo 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, $p = 0,40$).

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 2.2. tabulā.

2.2. tabula

EDSS kopvērtējuma un funkcionālo sistēmu vidējie rādītāji pacientu ar MS grupās

Grupa	Redzes FS	Stumbra FS	Piramidālā FS	Smadzeņu FS	Jušanas FS	Zarnu/urīnpūšļa FS	Augstākās nervu sistēmas FS	Pārvietošanās 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 atšķirās redzes, smadzeņu stumbra un piramidālajās funkcionālajās sistēmās ($p < 0,05$).

2.3. Funkcionālie redzes sistēmas parametri

2.3.1. Redzes asums

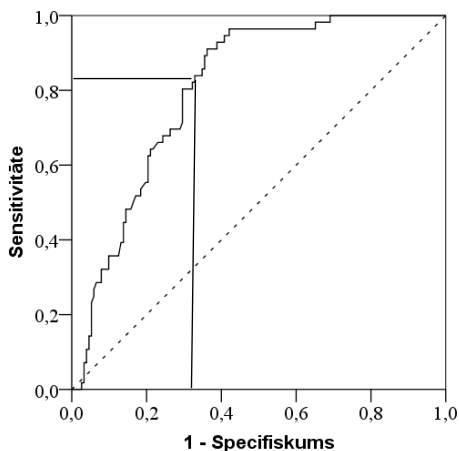
Pacientu ar MS grupā ar RNN anamnēzē vidējais ar lēcu koriģētais redzes asums bija 0,93 (SD = 0,25) un mazākā koriģētā redzes asuma vērtība bija 0,02. Pacientu ar MS grupā bez RNN anamnēzē vidējais koriģētais redzes asums bija ievērojami labāks – 1,02 (SD = 0,21), tomēr šajā grupā tikai 30 acīm (35%)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

2.3.2. Redzes izraisītie potenciāli

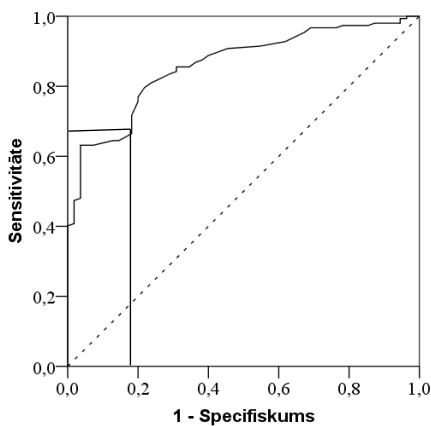
Balstoties uz Starptautiskās Klīniskās neurofizioloģijas federācijas ieteikumiem (*Holder, Celesia, Miyake, Tobimatsu, and Weleber, 2010*), lai izvairītos no neprecīzas mērījumu interpretācijas, pētījumā izmantotajai VEP aparatūrai bija nepieciešams noteikt precīzas N 75/P 100 amplitūdas un P 100 latences 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 2.2. attēlā.



2.2. 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 2.3. attēlā.



2.3. attēls. ROC līkne P 100 latences robežvērtības noteikšanai

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.

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; $p < 0,001$).

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; $p < 0,001$).

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, kas iepriekš pārcietuši 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.

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).

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.

Pētījumā iegūto pētījuma grupu VEP rādītāju apkopojums atspoguļots 2.3. tabulā.

2.3. tabula

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 neiřīta anamnēzē; N - kopējais skaits; RNN (-) - acis bez redzes nerva neiřīta anamnēzē; RNN (+) - acis ar redzes nerva neiřītu anamnēzē; SD – standartnovirze (*standard deviation*)

2.3.3. 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.

2.3.4. 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.

2.4. Strukturāli redzes sistēmas parametri

2.4.1. 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 ($p = 0,18$).

2.4.2. 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 2.4. tabulā

2.4. tabula

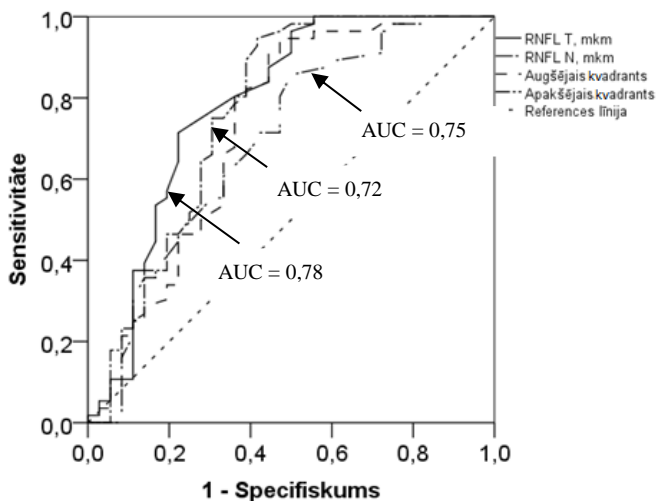
Vidējais RNFL biezums pētījuma grupās

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



2.4. 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; $p < 0,01$).

RNFL vidējais biezums mkm augšējā, apakšējā, temporālajā un nazālajā kvadrantā dažādās pētījuma grupās attēlots 2.5. tabulā.

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.

2.4.3. 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 2.6. tabulā.

2.6. tabula

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

Grupa	Periven- trikulāri	Juksta- kortikāli	Infraten- toriāli	Kakla daļa	Krūšu daļa	<i>Conus medul- laris</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 ($p > 0,05$).

2.5. 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 ($r_s = -0,26$; $p = 0,01$).

Vēloties izpētīt, vai pacienta neiroloģiskais stāvoklis ir saistīts ar izmaiņām tīklenē, tika izmantota Spīrmena 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.

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.

Analizējot visus ar MS slimos pacientus, tika novērota statistiski ticama sakarība ($p < 0,05$) starp samazinātu RNFLT biežumu un izmainītiem redzes laukiem, taču efekta lielums ir mazs ($\phi = 0,18$). Kopumā 40 (26,32%) pacientu ar MS acīs vēro gan samazinātu RNFLT biežumu, gan izmaiņas datorizētajā redzes lauku perimetrijā. Tomēr 61 (40,13%) pacienta acīs ir traucēti redzes lauki, taču RNFLT biežums ir normas robežās.

Analizējot samazināta RNFLT biežuma 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 biežums 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 biežums bija normas robežās, taču vienlaikus normāla amplitūda un samazināts RNFLT biežums 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 biežums un pagarināta P 100 latence ir 27 (31,4%) pacientu acīs, taču normāla P100 latence un vienlaikus samazināts RNFLT biežums tika atrasts tikai 4 (4,6%) pacientu acīs.

Analizējot pacientu ar MS grupu ar RNN anamnēzē RNN (+) acīs, secināts, ka normāls RNFLT biežums 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 biežums. Taču tikai 2 (5,56%) pacientu acīs ar samazinātu RNFLT biežumu atrasta normāla P 100 latence.

Balstoties uz Spīrmena korelācijas koeficienta analīzi, secināts, ka starp RNFLT biežumu 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 biežumu un vidējo N 75/P 100 amplitūdu tika atrasta vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,35$; $p = 0,04$).

Līdzīgi analizējot vidējās P 100 latences saistību ar RNFLT biežumu, 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 ($r_s = -0,32$; $p = 0,04$).

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.

Visaugstāko sensitivitāti (76,19%) klīniska RNN apstiprināšanai un 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 biežumu klīniska RNN apstiprināšanai, tika noskaidrots, ka tā sensitivitāte ir tikai 44,44%, taču šim rādītājam bija ļoti augsts specifiskums – 100%. Samazināts RNFLT biežums uzrādīja arī augstāko pozitīvo paredzamo vērtību RNN apstiprināšanai – 100%. Minēto VEP un OCT rādītāju novērtējums atspoguļots 2.7. tabulā.

2.7. tabula

VEP un OCT metožu sensitivitātes, specifiskuma un precizitātes raksturojums

Rādītājs	Sensitivitāte (%) [95% TI]	Specifiskums (%) [95% TI]	Diagnostiskā 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]

2.7. tabulas turpinājums

Pagarināta	76,19	95,83	86,00	94,12	82,14
P 100 latence	[52,83–91,69]	[78,81–99,30]		[71,24–99,02]	[63,09–93,87]
Samazināts	44,44	100	78,00	100	56
RNFLT biežums	[27,95–61,90]	[93,56–100]		[79,24–100]	[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 diagnostiskais 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 biežuma noteikšana (AUC = 0,78; 95% TI: 0,68–0,90; $p < 0,001$).

Lai noskaidrotu, vai makroskopiskas izmaiņas *fundus oculi* atspoguļojas OCT rezultātos, tika analizēta samazināta RNFLT biežuma 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 ($\phi = 0,33$). Biežāk vienlaikus samazinātu RNFLT biežumu un redzes nerva diska nobālējumu novēroja pacientu acīs pēc RNN epizodes (28 acīs jeb 87,50% no RNN (+) acīm).

Precizējot samazināta RNFLT biežuma 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 biežums OCT izmeklējumā. Turklāt 16 acīs (16% no ar MRI izmeklēto acu skaita) pacientiem ar vizuāli izmainītu redzes nervu MRI bija konstatēts normāls RNFLT biežums. Savukārt 24 acīs (24% no ar MRI izmeklēto acu skaita) MRI redzes nerva bojājumu neuzrādīja, bet bija vērojams samazināts RNFLT biežums.

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.

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 ($\phi = 0,04$).

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 P 100 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 ($\phi = 0,30$).

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

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 biezumu šādu perēkļu skaits ir lielāks nekā

pacientiem, kuriem RNFLT biežums ir normas robežās ($p < 0,001$). Tomēr efekta lielums ir statistiski vājš ($AUC = 0,67$; $p < 0,01$).

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 biežumu. Turklāt tikai 11 gadījumos pacientiem bez atrofijas pazīmēm MRI tika novērots samazināts RNFLT biežums. Izvērtējot galvas smadzeņu atrofijas un samazināta RNFLT biežuma savstarpēju saistību, secināts, ka starp šiem parametriem pastāv statistiski ticama sakarība ($p < 0,001$) un iedarbības statistiskais novērtējums ir gandrīz liels ($\phi = 0,44$).

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

Kopumā izvērtējot visus RNFLT biežumu ietekmējošus faktorus un balstoties uz loģistiskās regresijas analīzes metodi, tika izstrādāts modelis, ar kura palīdzību iespējams prognozēt samazinātu RNFLT biežumu. 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 biežumam ir 4,25 reizes lielākas nekā pacientiem ar normālu VEP amplitūdu. Savukārt indivīdiem, kuriem ir pagarināta P 100 latence, izredzes būt samazinātam RNFLT biežumam ir 6,81 reizi lielākas nekā pacientiem, kuriem VEP amplitūda ir normas robežās.

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

Logit (samazinātam RNFLT biežumam) = $-3,09 + 1,44 \times N\ 75/P\ 100$ amplitūda + $1,92 \times P\ 100$ latence

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

3. DISKUSIJA

3.1. 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 – 63% pacientu.

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, tādat 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 (*Alshowaier 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.

Pārliecinošu 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 daļēji bojājumi, tostarp paracentrālas skotomas. Lai arī redzes lauku defekti pārliecinoši 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. Pacienti ar MS raksturīgais nogurums un uzmanības traucējumi var radīt viltus pozitīvus traucējumus redzes laukos.

3.2. 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, Bembem, 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 RNFT 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 14 pētījumu dati un aprēķināts, ka, salīdzinot RNN skartās acis ar kontroles grupas indivīdiem, vidējais RNFL biezuma

samazinājums ir 20 mkm, bet RNN neskartajās acīs RNFL biežums 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 biežumu, secinājām, ka pacientu grupai ar MS un RNN anamnēzē starp RNFLT biežumu un slimības ilgumu mēnešos pastāv statistiski ticama korelācija, tāpat RNFLT biežums pēc akūtas RNN epizodes turpina samazināties. Veikts pētījums, kurā apstiprināta slimības ilguma ietekme uz RNFL biežumu 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 biežumu slimības ilgums neietekmē (*Serbecic et al., 2010*). Eksperimentāli modeļi pierāda, ka pēc pilnīga redzes nerva šķērsbojājuma RNFL biežuma samazinājums attīstās 2 mēnešu laikā (*Fiona Costello, 2013*). Savukārt longitudinālos pētījumos noskaidrots, ka RNFL biežums 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 biežumu un slimības ilgumu. Literatūrā publicēti rezultāti liecina, ka ar MS slimiem pacientiem bez akūtas RNN epizodes RNFL biežuma 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 biežuma 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 biežumu tikai pacientiem bez RNN anamnēzē (*Albrecht, Frohlich, Hartung, Kieseier, and Methner, 2007*). Pētīta arī RNFL biežuma 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 biežuma 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 biežumu un koriģētu redzes asumu statistiski ticama korelācija netika pierādīta. Iespējams, šāds rezultāts radies, jo redzes asuma mērījumiem izmantojām Snellena tabulu, kuru lieto EDSS kopvērtējuma noteikšanai. Literatūrā aprakstīts, ka RNFL biežuma 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 biežums 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 biežumu un izmainītu krāsu redzi pastāv statistiski ticama sakarība. Veikts pētījums, kurā aprakstīta izmainītas krāsu redzes labāka korelācija ar samazinātu RNFLT biežumu, nekā tā ir redzes asumam (*Villoslada et al., 2012*). Mūsu pētījumā kopumā tikai 10% no visiem ar MS slimajiem pacientiem novēroja vienlaicīgu RNFLT biežuma 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 biežumu, kaut gan 40% pacientu novērojams redzes lauku defekts un neizmainīts RNFLT biežums. Literatūras datus minēta samazināta RNFLT biežuma ietekme uz neatgriezeniska redzes lauka defekta prognozi; lielākajai daļai pacientu redzes lauka defekts attīstījās 3–6 mēnešus pēc RNN epizodes un gadījumos, kad RNFLT biežums 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 pētījuma rezultātiem, pastāv vidēji stipra korelācija starp RNFLT biežumu 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 biežuma 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 biežums. 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 biežuma noteikšana. RNFLT biežums 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 biežuma 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 RNFL biežuma samazinājums veidojas sekundāri demielinizācijai redzes nervā, tas notiek retrogrādi, un šis bojājums var būt nepilnīgs. Papildus kļūdaini lielāku RNFL biežumu varēja radīt aksonālu audu aizvietošana ar gliāliem audiem. Lai uzlabotu OCT sensitivitāti, neseno 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 nekā 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 biežumu 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 biežumu, 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 biežums, bet 24% MRI redzes nerva bojājumu neuzrādīja un bija samazināts RNFLT biežums. Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina, ka starp redzes nerva demielinizāciju MRI un samazinātu RNFLT biežumu 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 biežumu perēkļu skaits ir statistiski ticami lielāks, nekā tas ir pacientiem ar normālu RNFLT biežumu. Turklāt arī pacientiem ar samazinātu RNFLT biežumu perēkļu skaits, kuri skar redzes ceļus galvas smadzenēs, ir lielāks nekā pacientiem, kuriem RNFLT biežums ir normas robežās. Savukārt aktīvu, kontrastvielu krājošu perēkļu skaits RNFLT biežumu 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 RNFL biežumu. Tāpēc viņi izvirzīja hipotēzi, ka atrofiskas RNFL izmaiņas atspoguļo atrofiskas izmaiņas galvas smadzenēs. Nesen publicēti dati, ka samazināts RNFL biežums saistīts arī ar *thalamus* atrofiju (*Zivadinov et al., 2014*), kā arī pierādīts, ka galvas smadzeņu atrofija vienlaikus ar RNFLT biežumu 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 RNFL 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 RNFL samazināšanās var paredzēt straujāku smadzeņu atrofijas attīstību (*Chan, 2012*), taču tas vēl nav apstiprināts longitudinālos pētījumos. Turklāt, pētot pacientus ar klīniski izolēto sindromu, RNFL biežuma mērījumi neietekmēja turpmāko MS attīstības risku (*Outteryck et al., 2009*).

3.3. 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.

4. 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. Neurodeģeneratīvas 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/ P 100 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.

5. 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., Ertis 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).

IZMANTOTĀ LITERĀTŪRA

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. Alshowaier, 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
4. Balcer, L. J. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006, 354(12), 1273–1280. doi: 10.1056/NEJMcp053247
5. 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
6. Bermel, R. A. and Balcer, L. J. Optic neuritis and the evaluation of visual impairment in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013, 19(4 Multiple Sclerosis), 1074–1086. doi: 10.1212/01.CON.0000433282.00221.7e
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Costello, F. The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurology.* 2013, 17. doi: 10.1155/2013/134858
12. 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

13. 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
14. Cruz Gomez, A. J., Ventura Campos, N., Belenguier, 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
15. 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
16. Di Maggio, G., Santangelo, R., Guerrieri, S., Bianco, M., Ferrari, L., Medagliani, S., et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2014. doi: 10.1177/1352458514524293
17. 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.
18. 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
19. 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
20. Fisniku, L. K., Chard, D. T., Jackson, J. S., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Miszkiel, 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
21. Fjeldstad, C., Bembem, 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
22. 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
23. 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.
24. 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
25. 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
26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983, 33(11), 1444–1452.
 35. Martinez-Lapiscina, E. H., Ortiz-Perez, S., Fraga-Pumar, E., Martinez-Heras, E., Gabilondo, I., Llufriu, 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
 36. 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 Neurol*. 2001, 50, 121–127.

37. 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.
38. 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*. 2010, 18(87), 36–43.
39. 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
40. *Neuro-Ophthalmology Review Manual*. 7th ed. Thorofare, NJ, USA: SLACK Incorporated, 2012.
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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.
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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

49. 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
50. 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
51. 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
52. Seigo, M. A., Sotirchos, E. S., Newsome, S., Babiarz, 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
53. 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
54. 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
55. Siffirin, 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
56. 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.
57. 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
58. 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
59. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991, 109(12), 1673–1678.
60. 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
61. Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., and Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 338(5), 278–285. doi: 10.1056/NEJM199801293380502

62. Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Jones, S. J., Altmann, D. R., Garway-Heath, D. F., Thompson, A. J., Miller, D. H. (2005). Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 58(3), 383–391. doi: 10.1002/ana.20575
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. WHO. *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.* Albany, NY, USA: WHO, 2008.
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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

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 Neuroloģijas 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 radioloģijas 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.