ISSN 1427-440X

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SUPLEMENT 1

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2007, 53

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i poglądowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest i będzie według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje 3 części stałe: oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp.; kronikę PAM za poprzedni rok wraz z przemówieniem rektora na inauguracji roku akademickiego i spis jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografię dorobku piśmienniczego uczelni.

Od tomu 50 *Roczników PAM* zostały wprowadzone zmiany w edycji, które omówiono w regulaminie publikowania prac.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*
w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopismach specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. W s t ę p: podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. M e t o d y: opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. W y n i k i: przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. D y s k u s j a: podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. W n i o s k i: powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. S t r e s z c z e n i e s t r u k t u r a l n e (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. S k r ó t y użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. L i c z b o w e w a r t o ś c i i s y m b o l e wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. S ł o w a k l u c z o w e: 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istoty przekazu. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

---

* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej 1997, 11 (21), 67–87*.

A N N A L E S

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

R O C Z N I K I

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SUPLEMENT 1

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2007, 53

Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Redaktor naukowy
Scientific editor
dr hab. n. med. *Wojciech Lubiński*

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*,
Prof. Dr. *Alan Gewirtz* (Filadelfia, USA), Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR),
prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*, Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J),
prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*, prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Marcinkowski*,
Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D), Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D),
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*, Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D),
prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatłoch*

Komitet redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Krystyna Pilarska*, prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*,
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyluk*, dr hab. n. med., prof. nadzw. PAM *Aleksandra Kładna*,
dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*, dr hab. n. med. *Alicja Walczak*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Gottschling*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
Przemysław Wawer

Redakcja techniczna i korekta
Technical editor and proofreader
Bożena Gottschling
Wojciech Markowski
Ryszard Sędkiewicz

Skład i łamanie
Publishing layout
Waldemar Jachimczak

© Copyright by Pomorska Akademia Medyczna, 2007

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorska Akademia Medyczna
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.ams.edu.pl
wydawnictwo@pam.szczecin.pl

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
Wydanie I. Nakład 350 egz. Format A-4. Objętość: ark. druk. 12,0.
Druk i oprawa: PPH ZAPOL Dmochowski, Sobczyk, Spółka jawna
71-062 Szczecin, tel. 091 435 19 00, e-mail: zarzad@zapol.com.pl

SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA 5

1. *Wojciech Lubiński, Krzysztof Szmatłoch, Danuta Karczewicz*
Bezszwowa witrektomia przezspojówkowa 7

2. *Wojciech Lubiński, Krzysztof Szmatłoch, Danuta Karczewicz*
Przydatność badań elektrofizjologicznych w oszacowaniu retinotoksyczności oraz skuteczności doszklistkowego leczenia bevacizumabem (avastin) niektórych chorób oka 12

3. *Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Wojciech Lubiński, Wojciech Gosławski, Danuta Karczewicz, Zbigniew Szych*
Ocena funkcji wzroku po leczeniu błon neowaskularnych metodą fotodynamiczną u pacjentów z wysiękową postacią AMD 16

4. *Leszek Kuprjanowicz, Danuta Karczewicz*
Neuroprotekcja w jaskrze 22

5. *Karolina Podborączyńska-Jodko, Wojciech Lubiński, Olgierd Palacz, Krzysztof Safranow, Danuta Karczewicz*
Ocena funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych za pomocą badania PERG u pacjentów z jaskrą normociśnieniową 30

6. *Ewa Spoz, Wojciech Lubiński, Danuta Karczewicz*
Elektroretinogram typu pattern u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka 35

7. *Dariusz Łąk, Wojciech Lubiński, Zofia Sylwestrzak, Zbigniew Szych, Danuta Karczewicz*
Ocena porównawcza przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u pacjentów po operacji zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z wszczepem soczewek AcrySof Natural SN 60 AT i AcrySof SA 60 AT 43

8. *Kamila Krasodomska, Wojciech Lubiński, Andrzej Potemkowski, Krystyna Honczarenko, Monika Gołąb-Janowska, Marcin Ratajczak, Zbigniew Szych*
Zmiany elektrofizjologiczne u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera 49

9. *Krzysztof Penkala, Marek Jaskuła, Wojciech Lubiński*
Poprawa dokładności pomiaru parametrów PERG w dziedzinie współczynników ciągłej transformaty falkowej 58

10. *Łukasz Santarek, Michał Zaleski, Wojciech Lubiński, Krzysztof Penkala*
Komputerowa fuzja obrazów MFVEP i HVF 62

11. *Ewa Tokarz-Sawińska, Sylwia Kozłowska, Danuta Karczewicz*
Zachowanie się ostrości widzenia stereoskopowego u dzieci i młodzieży z dysleksją rozwojową 66

12. *Jarosława Krajka-Lauer, Monika Łukaszewicz, Anna Sawko*
Neuropatia pęczka wzrokowego u chorych na cukrzycę 72

13. *Barbara Chipczyńska, Mirosława Grałek, Beata Kępa*
Zapalenie siatkówki i nerwu wzrokowego u dzieci – obserwacje własne 76

14. *Lidia Puchalska-Niedbał, Dariusz Jeżewski*
Nagłe zaniewidzenie jako następstwo dekompresji po usunięciu torbieli pajęczynówki okolicy skroniowej. Opis przypadku 80

15. *Lidia Puchalska-Niedbał*
Objawy neurologiczne i oczne u dziecka po ciężkim urazie głowy na skutek wypadnięcia z piątego piętra. Opis przypadku 85

16. *Lidia Puchalska-Niedbał*
Objawy neurologiczne i zaburzenia widzenia wywołane wstrząsem anafilaktycznym po użądleniu przez szerszenia. Opis przypadku 90

CONTENTS

PREFACE 5

1. *Wojciech Lubiński, Krzysztof Szmatłoch, Danuta Karczewicz*
Transconjunctival sutereless vitrectomy (TSV) 7

2. *Wojciech Lubiński, Krzysztof Szmatłoch, Danuta Karczewicz*
Usefulness of electrophysiological tests in the evaluation of retinotoxicity and treatment efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) injection in some eye diseases 12

3. *Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Wojciech Lubiński, Wojciech Gosławski, Danuta Karczewicz, Zbigniew Szych*
Evaluation of retinal function after photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age-related macular degeneration 16

4. *Leszek Kuprjanowicz, Danuta Karczewicz*
Neuroprotection in glaucoma 22

5. *Karolina Podborączyńska-Jodko, Wojciech Lubiński, Olgierd Palacz, Krzysztof Safranow, Danuta Karczewicz*
Evaluation of ganglion cells function with PERG test in normal tension glaukoma patients 30

6. *Ewa Spoz, Wojciech Lubiński, Danuta Karczewicz*
The pattern electroretinogram test in patients with diabetes mellitus type 1 with normal fundus 35

7. *Dariusz Łąk, Wojciech Lubiński, Zofia Sylwestrzak, Zbigniew Szych, Danuta Karczewicz*
Comparative assessment of the course of age-related macular degeneration in patients after phacoemulsification cataract surgery with implantation of AcrySof Natural SN 60 AT and AcrySof SA 60 AT lenses 43

8. *Kamila Krasodomska, Wojciech Lubiński, Andrzej Potemkowski, Krystyna Honczarenko, Monika Gołąb-Janowska, Marcin Ratajczak, Zbigniew Szych*
Electrophysiological changes in patients with early stages of Alzheimer`s disease 49

9. *Krzysztof Penkala, Marek Jaskuła, Wojciech Lubiński*
Improvement of the PERG parameters measurement accuracy in the continuous wavelet transform coefficients domain 58

10. *Łukasz Santarek, Michał Zaleski, Wojciech Lubiński, Krzysztof Penkala*
Computer fusion of the MFVEP and HVF images 62

11. *Ewa Tokarz-Sawińska, Sylwia Kozłowska, Danuta Karczewicz*
Evaluation of acuity stereopsis in school children and teenagers with developmental dyslexia 66

12. *Jarosława Krajka-Lauer, Monika Łukaszewicz, Anna Sawko*
Optic neuropathy in diabetic patients 72

13. *Barbara Chipczyńska, Mirosława Grałek, Beata Kępa*
Neuroretinitis in children – independent observations 76

14. *Lidia Puchalska-Niedbał, Dariusz Jeżewski*
Sudden loss of vision as the result of the decompression after the removal of the arachnoid cyst of the temporal region. A case report 80

15. *Lidia Puchalska-Niedbał*
The neurological and ophthalmic symptoms in the child after the serious head injury due to the fall from the fifth storey. A case report 85

16. *Lidia Puchalska-Niedbał*
Neurological symptoms and visual disturbance triggered by anaphylactic shock the sting of a hornet. Case report 90

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 5–6

Przedmowa

Szanowni Państwo

W dniach 14–15 września 2007 r. w Międzyzdrojach odbyło się II Sympozjum Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, zorganizowane przez Katedrę i Klinikę Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Głównymi tematami spotkania były: diagnostyka elektrofizjologiczna wrodzonych i nabytych chorób zwyrodnieniowych siatkówki oraz guzy centralnego układu wzrokowego.

W czasie sympozjum wygłoszono 66 referatów oraz przedstawiono 6 plakatów. Niektóre prace, o szczególnej wartości klinicznej, dydaktycznej i naukowej, zostały zaakceptowane do druku w „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie".

dr hab. n. med. *Wojciech Lubiński*
przewodniczący Sekcji Neurookulistyki
i Elektrofizjologii Klinicznej PTO

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 7–11

WOJCIECH LUBIŃSKI, KRZYSZTOF SZMATŁOCH, DANUTA KARCZEWICZ

BEZSZWOWA WITREKTOMIA PRZEZSPOJÓWKOWA

TRANSCONJUNCTIVAL SUTURELESS VITRECTOMY (TSV)

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

The purpose of this study is to present, on the basis of the current literature, the actual state of knowledge on the subject of microvitrectomy: surgery technique, indications, contraindications, potential benefits and possible complications.

Introduced in 2002, 25-gauge, transconjunctival sutureless vitrectomy (TSV) becomes more popular surgical technique, which can replace in many cases standard 20--gauge vitrectomy. Recent study results indicate, that TSV is effective and safe surgery technique which is characterized by shorter surgery time, reduction of postoperative inflammation and faster rehabilitation in comparison to 20-gauge vitrectomy.

Combination of TSV 25-gauge with 23-gauge vitrectomy has also potential possibility to replace standard 20--gauge vitrectomy even in cases with necessity silicon oil tamponade.

K e y w o r d s: TSV – indications – contraindications – complications.

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie na podstawie piśmiennictwa aktualnego stanu wiedzy na temat nowoczesnej operacji mikrowitrektomii: techniki operacyjnej, wskazań, przeciwwskazań, potencjalnych korzyści i możliwych powikłań.

Wprowadzona do praktyki klinicznej w 2002 r. bezszwowa przezspojówkowa witrektomia (TSV) z cięcia twardówkowego 25-gauge jest coraz częściej stosowaną metodą operacyjną, zastępującą w wielu przypadkach standardową witrektomię 20-gauge.

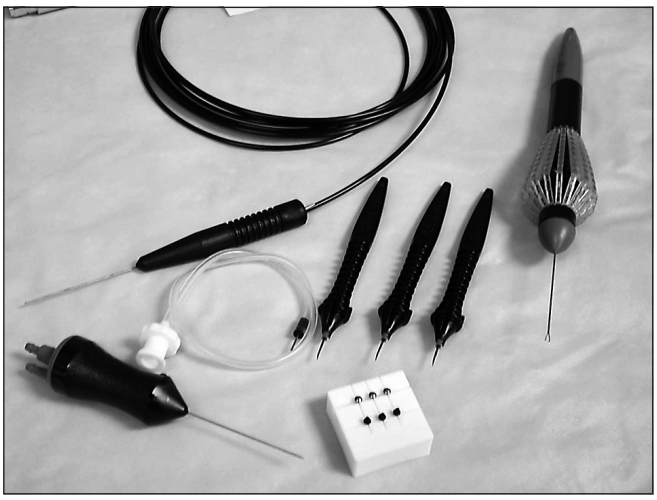
Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że TSV jest efektywną i bezpieczną metodą operacyjną, która w porównaniu z witrektomią 20-gauge charakteryzuje się skróceniem czasu operacji, zmniejszeniem pooperacyjnego stanu zapalnego i szybką rehabilitacją pacjenta. Połączenie TSV 25-gauge z witrektomią 23-gauge posiada także potencjalne możliwości zastąpienia standardowej witrektomii 20-gauge nawet w przypadkach wymagających tamponady olejem silikonowym.

H a s ł a: TSV – wskazania – przeciwwskazania – powikłania.

Wstęp

Wprowadzenie do praktyki klinicznej witrektomii 25--gauge w 2002 r. [1] spowodowało znaczący postęp w chirurgii witreoretinalnej. W porównaniu ze standardową witrektomią 20-gauge, dzięki małej średnicy (0,5 mm), samoistnie gojących się, niewymagających zakładania dodatkowych szwów sklerotomii uzyskano skrócenie czasu operacji, zmniejszenie pooperacyjnego stanu zapalnego oraz skrócenie czasu rehabilitacji. Ze względu na zalety tej metody rośnie częstość wykonywania tego typu zabiegów. W 2006 r. w USA 80% specjalistów chirurgii szklistkowo--siatkówkowej przeprowadziło zabieg mikrowitrektomii (TSV) przynajmniej raz, 46% okulistów stosuje tę metodę często [2].

W standardowej witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego (*pars plana vitrectomy* – PPV) wykonuje się trzy linijne sklerotomie o średnicy 1,4 mm. Po zakończe-



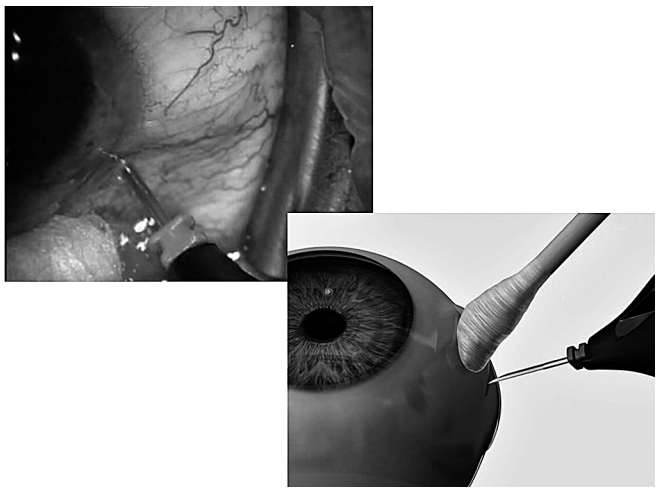
Ryc. 1. Niektóre narzędzia chirurgiczne (Alcon) przystosowane do witrektomii 25-gauge, (od lewej: sonda witrektomu, sonda laserowa, kaniula infuzyjna, 3 trokary z mikrokaniulami, czopki czasowo zamykające sklerotomie, mikropenseta)

Fig. 1. Some surgical instruments (Alcon) for 25-gauge vitrectomy (from left: vitrectomy probe , endo ocular laser probe, infusion cannula, three trocar/cannula systems, trocar plugs temporary locking sclerotomy, microforceps

niu operacji sklerotomie i spojówka są zamykane szwami. Idea TSV 25-gauge została zaczerpnięta z doszklistkowego podawania leków za pomocą igły 25-gauge – metody niewymagającej cięcia spojówki i szycia sklerotomii. W TSV każda mikrokaniula posiada kołnierz stabilizujący otwory w twardówce, ułatwiający usuwanie mikrokaniul, manipulacje mikronarzędziami, jak również bezszwowe połączenie infuzji. Bezwzględnym warunkiem wykonania operacji TSV 25-gauge był rozwój produkcji narzędzi chirurgicznych o średnicy dostosowanej do mikronacięć twardówki (ryc. 1) zapoczątkowany przez *de Juana* i *Hickingbothama* [3].

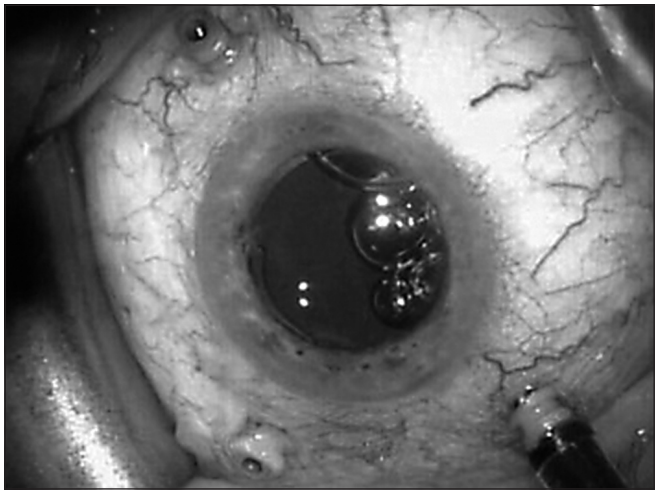
Materiał i metody

Witrektomia 25-gauge typowo jest wykonywana w znieczuleniu pozagałkowym z jednoczesną sedacją dożylną. Niewątpliwą korzyścią tego znieczulenia jest znaczące ograniczenie ruchów gałki. Dzięki temu są możliwe precyzyjne manipulacje w siatkówce, np. usuwanie błony granicznej wewnętrznej. Może być również wykonana w znieczuleniu kroplowym [4], lecz pacjent może odczuwać dyskomfort w trakcie wprowadzania mikrokaniul do gałki oraz przy wpuklaniu twardówki. Zastosowanie *povidone iodine* do worka spojówkowego znaczaco redukuje ryzyko wprowadzenia infekcji do gałki ocznej. Po uprzednim przesunięciu spojówki za pomocą pensety lub wacika nawiniętego na patyczku 3,5–4 mm od rąbka wprowadza się przeztwardówkowo do wnętrza gałki 3 mikrokaniule z trokarami (ryc. 2, 3) W kwadrancie dolno-skroniowym podłącza się przewód infuzyjny. Mikrokaniule w kwadrantach górno-skroniowym i górno-nosowym są wykorzystywane do wprowadzenia światłowodu, witrektomu i innych narzędzi mikrochirurgicznych. Po zakończonym zabiegu usunięcie mikrokaniul z gałki jest proste i szybkie. Mikrokaniule



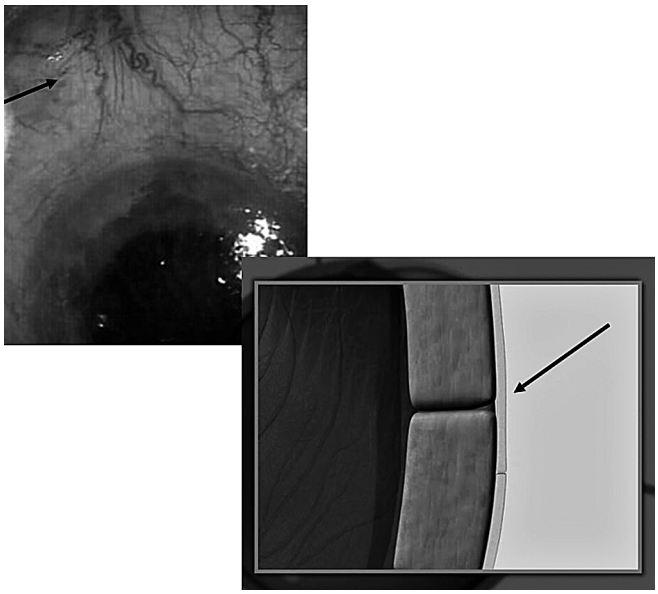
Ryc. 2. Wprowadzenie przeztwardówkowo jednej z trzech mikrokaniul z trokarem do wnętrza gałki ocznej

Fig. 2. Transscleral insertion of trocar/cannula system into the eyeball



Ryc. 3. Trzy mikrokaniule ufiksowane w twardówce przed zabiegiem witrektomii

Fig. 3. Three microcannulas sclerally fixated before vitrectomy



Ryc. 4. Punktowy otwór w twardówce po usunięciu mikrokaniuli

Fig. 4. Punctual scleral gap after microcannulas removal

górne są usuwane jako pierwsze. Kaniula infuzyjna jest otwarta i usuwana jako ostatnia. Pozwala to na utrzymanie stabilności ciśnienia wewnątrzgałkowego do końca zabiegu. Sklerotomie o średnicy 0,5 mm (ryc. 4) goją się samoistnie i szybko – nie wymagają zakładania dodatkowych szwów na twardówkę i spojówkę. Tamponadą dla sklerotomii jest powracająca na swoje miejsce uprzednio przesunięta spojówka. Minimalny przeciek przez sklerotomie może być widoczny bezpośrednio po zabiegu pod postacią małego pęcherzyka spojówki. Operację kończy się podspojówkową iniekcją antybiotyku z kortykosterydem.

Selekcja pacjentów oraz dotychczasowe wyniki

Powodzenie TSV zależy w głównej mierze od właściwego doboru pacjentów. Konsekwencją zmniejszonej średnicy mikrokaniul jest mniejsza szybkość infuzji i aspiracji, jak również większe trudności w usunięciu szklistki i błon łącznotkankowych. Dlatego też TSV nie jest zalecaną metodą witrektomii w oczach, w których konieczne jest rozległe rozdzielanie i usuwanie błon. W tych przypadkach korzystniejsze jest zastosowanie standardowej witrektomii 20-gauge. W TSV można spotkać się z redukcją oświetlenia wnętrza gałki. Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie światła ksenonowego i nowych, szerokokątnych końcówek oświetlacza.

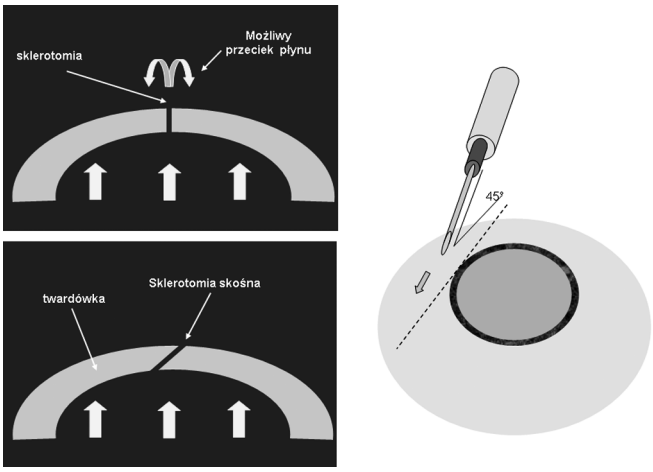
Bardzo dobrymi kandydatami do TSV są pacjenci z *macular pucker*, otworami w plamce, obrzękiem plamki w następstwie trakcji szklistkowo-plamkowych, zmętnieniem szklistki po przebytym jej zapaleniu lub zapaleniu wnętrza gałki ocznej, z niepowikłanymi wylewami krwi do szklistki, z krwotokami podplamkowymi z błon neowaskularyzacyjnych, pacjenci z przemieszczonymi soczewkami wewnątrzgałkowymi oraz z zapaleniem wnętrza gałki ocznej.

Witrektomia 25-gauge może być wykonywana w celu usuwania wylewu krwi do szklistki w chorobie Norriego [1], w zakrzepie żyły środkowej siatkówki w celu przeprowadzenia neurotomii radialnej nerwu wzrokowego [5] oraz u pacjentów: z chorobą Bechceta [6], z amyloidozą szklistki w przebiegu rodzinnej amyloidowej polineuropatii [7], z zakrzepem gałązki żyły środkowej siatkówki (nacięcie przydanki) [8], z guzami naczyniówki w celu wykonania biopsji diagnostycznej (uzyskuje się więcej materiału do badania w porównaniu do tradycyjnej biopsji cienkoigłowej) [9]. Witrektomia 25-gauge znalazła zastosowanie również u chorych dzieci ze zmętnieniem tylnej torby soczewki (membranektomia) [10] w leczeniu odwarstwienia siatkówki w 4. i 5. stadium retinopatii wcześniaczej [11].

Mikrowitrektomia jest interesującą propozycją dla pacjentów z jednocześnie wykonywaną operacją zaćmy [12] – ogranicza zabiegi do jednej procedury, skraca znacząco czas rehabilitacji. Obecnie możliwe jest połączenie operacji zaćmy z wszczepieniem soczewki 1,7–1,8 mm (*microincision catarct surgery* – MICS) z mikrowitrektomią. Jest to interesująca propozycja dla pacjentów, u których konieczne jest wykonanie obydwu procedur. Aktualnie tylko pojedyncze doniesienia opisują rezultaty procedury łączonej (MICS + TSV) [13]. Mikrowitrektomia może być skuteczną metodą w leczeniu odwarstwienia siatkówki bez współistniejącej witreoretinopatii proliferacyjnej, a także w trakcyjnym cukrzycowym odwarstwieniu siatkówki z niewielkimi proliferacjami włóknisto-naczyniowymi [14]. Pomimo wielu wskazań do operacji mikrowitrektomii, standardowa witrektomia 20-gauge jest nadal metodą z wyboru u pacjentów wymagających tamponady olejem silikonowym (łatwiejsza iniekcja i usuwanie), jest wygodniejsza w przypadkach usuwania fragmentów jądra soczewki czy w oczach urazowych, gdy trzeba usunąć ciało obce wewnątrzgałkowe lub operować skomplikowane odwarstwienie siatkówki. W trudnych przypadkach klinicznych jest możliwa i zalecana konwersja z TSV do tradycyjnej witrektomii 20-gauge.

Niekwestionowanymi korzyściami TSV są: skrócenie czasu operacji (dotyczy głównie otwierania i zamykania sklerotomii), pooperacyjnego stanu zapalnego, czasu rehabilitacji, a w efekcie skrócenia okresu dyskomfortu pacjenta [15, 16]. Niewielkie uszkodzenie spojówki jest bardzo korzystne dla pacjentów z wykonanymi uprzednio filtrującymi operacjami przeciwjaskrowymi (małe bliznowacenie spojówki nie zaburza filtracji płynu) oraz z planowanymi operacjami przeciwjaskrowymi. Sklerotomie w TSV, pomimo że nie są zaopatrzone szwami, bliznowacieją szybciej (ok. 2 tyg.) w porównaniu do typowych sklerotomii 20-gauge (czas bliznowacenia 6–8 tyg.) [17]. Pacjenci po wykonanej mikrowitrektomii nie mają stanu zapalnego powłok zewnętrznych oka i dyskomfortu związanego ze szwami.

Witrektomia 25-gauge nie jest pozbawiona takich powikłań, jak: progresja zaćmy, powstawanie jatrogennych otworów siatkówki, niezamierzone uszkodzenie soczewki. Pozostawienie niezabezpieczonych szwami sklerotomii stwarza ryzyko wystąpienia wczesnej hipotonii pooperacyjnej. Powikłanie to występuje wtedy, gdy sklerotomie nie są zamykane przez szklistkę lub przez spojówkę. Powikłanie występuje nawet do 20% oczu po TSV [18] pomimo suplementacji gazów (SF6 lub C3F8). Ciśnienie wewnątrzgałkowe najczęściej wraca do normy po okresie tygodnia, bez współistnienia z tego powodu innych poważnych powikłań. Aby zapobiec hipotonii pooperacyjnej można założyć szwy, gdy w trakcie wymiany płyn/powietrze/gaz zauważy się uniesienie spojówki pokrywającej sklerotomie. Inną możliwością uniknięcia hypotonii jest technika skośnego wprowadzenia mikrokaniul do gałki ocznej (nacięcie zastawkowe), przedstawione na rycinie 5. Po zastosowaniu tej techniki na pierwszą dobę po operacji TSV hipotonię spowodowaną przeciekiem płynu zaobserwowano tylko w 1% operowanych oczu, natomiast w standardowej witrektomii 25-gauge w 9% [19]. Badania ultrasonograficzne wykazały, że sklerotomie po nacięciu zastawkowym bliznowacieją szybciej niż standardowe 20- i 25-gauge [2]. Przeciwwskazaniem do zastosowania techniki zastawkowej jest nieprawidłowa twardówka, np. oczy po ciężkim urazie, wysoka krótkowzroczność, liczne zabiegi wewnątrzgałkowe. Po operacji TSV zapalenie wnętrza gałki



Ryc. 5. Schemat przedstawiający różnice pomiedzy sklerotomią standardową a sklerotomią wykonaną techniką zastawkową

Fig. 5. Scheme showing differences between standard sclerotomy and sclerotomy using valve technique

ocznej może występować częściej niż po standardowej witrektomii 20-gauge (0,23% vs 0,039%) [20, 21]. Przyczyn zwiększonej częstości zapalenia wnętrza gałki ocznej po mikrowitrektomii może być kilka: penetracja do szklistki flory bakteryjnej ze spojówki w trakcie wprowadzania mikrokaniul, długotrwale otwarte sklerotomie, zredukowana infuzja w przebiegu mikrowitrektomii zmniejsza szanse na wypłukanie bakterii z oka. W celu zmniejszenia ryzyka zapalenia wnętrza gałki ocznej zaleca się dokładne przemycie worka spojówkowego *povidone iodine*, przemieszczenie spojówki przed wykonaniem sklerotomii, wykonanie cięcia techniką zastawkową. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na porównywalną częstość występowania odwarstwienia siatkówki (3–6%) po mikrowitrektomi i standardowej witretktomii 20-gauge [22]. Nie ma również istotnych różnic w częstości progresji zaćmy (79%) po wyżej wymienionych typach witrektomii [23].

Porównanie wyników mikrowitrektomii z tradycyjną witrektomią pacjentów z wylewami do szklistki w przebiegu cukrzycy wskazują na większą przydatność TSV nad witrektomią 20-gauge (krótszy czas operacji, mniejsza częstość powstania zaćmy lub jej progresji) [24]. Istnieje szereg dowodów na to, że po mikrowitrektomii w porównaniu z tradycyjną witrektomią obserwuje się krótszy czas rehabilitacji pacjentów jako następstwo skrócenia czasu operacji, zmniejszenia stanu zapalnego, fototoksyczności, zmniejszenia pooperacyjnych zmian w rogówce jak ubytki nabłonka rogówki czy astygmatyzm [25, 26, 27].

Wyniki

Wprowadzenie do praktyki okulistycznej witrektomii 25-gauge podobnie jak chirurgia soczewki z mikronacięcia rogówki stanowi znaczący postęp w mikrochirurgii oka. W najbliższym czasie należy oczekiwać zwiększonej dostępności narzędzi chirurgicznych dostosowanych do TSV, modyfikacji operacji (połączenie z witrektomią 20- lub 23-gauge) prowadzących do zwiększenia zakresu wskazań do tego zabiegu oraz szerszego zastosowania tej metody operacyjnej. Skrócenie czasu operacji, mniejszy uraz dla oka, redukcja stanu zapalnego i szybki czas rehabilitacji poprawiają jakość opieki nad pacjentem.

W Katedrze i Klinice Okulistyki PAM w Szczecinie również zapoczątkowano wykonywanie operacji metodą mikrowitrektomii.

Piśmiennictwo

1. *Fujii G.Y., de Juan E. Jr., Humayun M.S., Chang T.S., Oieramici D.J., Barnes A.*: Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. Ophthalmology, 2002, 109, 1814–1820.
2. *Chen E.*: 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007, 18, 188–193.
3. *de Juan E. Jr., Hickingbotham D.*: Refinements in microinstrumentation for vitreous surgery. Am. J. Ophthalmol. 1990, 109, 218–220.
4. *Raju B., Raju N.S., Raju A.S.*: 25-gauge vitrectomy under topical anesthesia: a pilot study. Ind. J. Ophthalmol. 2006, 54, 185–188.
5. *Lakhanpal R.R., Humayun M.S., de Juan E. Jr., Lim J.I., Chong L.P., Chang T.S.*: Outcome of 140 consecutive cases of 25 gauge transconjunctival surgery for posterior segment disease. Ophthalmology, 2005, 112, 817–824.
6. *Yanyali A., Celik E., Horozoglu F., Oner S., Nohuten A.F.*: 25-gauge transconjunctival sutureless pars plana vitrectomy. Eur. J. Ophthalmol. 2006, 16, 141–147.
7. *Miyahara T., Ohta K., YamamotoY., Ueno A., Murata T.*: 25-gauge vitrectomy to treat ocular complications of familial amyloid polyneuropathy. J. Glaucoma, 2007, 16, 169–170.
8. *Fuji G.Y., de Juan R. Jr, Humayun M.S.*: Improvements after sheathotomy for branch retinal vein occlusion documented by optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging, 2003, 34, 49–52.
9. *Sen J., Groenewald C., Hiscott P.S., Hiscott P.S., Smith P.A., Damato B.E.*: Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. Ophthalmology, 2006, 113, 1028–1031.
10. *Lam D.S., Fan D.S., Mohamed S., Yu C.B., Zhang S.B., Chen W.Q.*: 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy system in the surgical management of children with posterior capsular opacification. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005, 33, 495–498.
11. *Gonzales C.R., Boshra J., Schwartz S.D.*: 25-gauge pars plicata vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina, 2006, 26, S42–S46.
12. *Hwang J.U., Yonn Y.H., Kim D.S., Kim J.G.*: Combined phacoemulsification, foldable intraocular lens implantation, and 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. J. Catarct Refract. Surg. 2006, 32, 727–731.
13. *Agarwal A., Jacob S., Agarwal A.*: Combined microphaconit and 25--gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. J. Cataract Refract. Surg. 2007, 33, 1839–1840.
14. *Chen E.*: 25-gauge transconjuctival sutureless vitrectomy. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007, 18, 188–193.
15. *Fuji G.Y., De Juan E. Jr., Humayun M.S., Pieramici D.J., Chang T.S., Eugene N.G.*: A new 25-gauge instrumental system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. Ophthalmology, 2002, 109, 1807–1812.
16. *Jabbour J., Jabbour N.M., Villers A., Odom V.*: 25-gauge vitrectomy. Ophthalmology, 2007, 114, 827.
17. *Keshavamurthy R., Venkatesh P., Garg S.*: Ultrasound biomicroscopy findings of 25 G transconjunctival sutureless (TSV) and conventional (20G) pars plana sclerotomy in the same patient. BMC Ophthalmol. 2006, 6, 7.

18. *Beyon S.H., Chu Y.K., Lee S.C., Koh H.J., Kim S.S., Kwon O.W.*: Problems associated with 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy system during and after surgery. Ophthalmologica, 2006, 220, 259–265.
19. *Shimada H., Nakashizuka H., Mori R., Mizutani Y., Hattori T.*: 25-gauge scleral tunnel transconjunctival vitrectomy. Am. J. Ophthalmol. 2006, 142, 871–873.
20. *Eifrig C.W., Scott I.U., Flynn H.W. Jr., Smiddy W.E., Newton J.*: Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: incidence, causative organisms, and visual acuity outcomes. Am. J. Ophthalmol. 2004, 138, 799–802.
21. *Taban M., Ufret-Vincenty R.L., Sears J.E.*: Endophthalmitis after 25--gauge transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. Retina, 2006, 26, 830–831.
22. *Ibarra M.S., Hermel M., Prenner J.L., Hassan T.S.*: Long-term outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. Am. J. Ophthalmol. 2005, 139, 831–836.
23. *Chung C.P., Hsu S.Y., Wu W.C.*: Cataract formation after pars plana vitrectomy. Kaohsiung J. Med. Sci. 2001, 17, 84–89.
24. *Bahar I., Axer-Siegel R., Weinberger D.*: Pars plana vitrectomy: comparison of three techniques for the treatment of diabetic vitreous hemorrhage. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging, 2006, 37, 364–369.
25. *Kadonosono K., Yamakawa T., Uchio E., Yanagi Y., Tamaki Y., Ariae M.*: Comparison of visual function after epiretinal membrane removal by 20-gauge and 25-gauge vitrectomy. Am. J. Ophthalmol. 2006, 142, 513–515.
26. *Yanyali A., Celik E., Horozoglu F., Nohutcu A.F.*: Corneal topographic changes after transconjunctival 25-gauge sutureless vitrectomy. Am. J. Ophthalmology, 2005, 140, 939–941.
27. *Rizzo S., Genovesi-Ebert F., Murri S., Belting C., Vento A., Cresti F.*: 25-gauge, sutureless vitrectomy and standard 20-gauge pars plana vitrectomy in idiopatic epiretinal membrane surgery: a comparative pilot study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006, 244, 472–479.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 12–15

WOJCIECH LUBIŃSKI, KRZYSZTOF SZMATŁOCH, DANUTA KARCZEWICZ

PRZYDATNOŚĆ BADAŃ ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH W OSZACOWANIU RETINOTOKSYCZNOŚCI ORAZ SKUTECZNOŚCI DOSZKLISTKOWEGO LECZENIA BEVACIZUMABEM (AVASTIN) NIEKTÓRYCH CHORÓB OKA

USEFULNESS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTS IN THE EVALUATION OF RETINOTOXICITY AND TREATMENT EFFICACY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB (AVASTIN) INJECTION IN SOME EYE DISEASES

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Purpose: The goal of our study is to present on the basis of the current literature the value of electrophysiological tests in the evaluation of retinal toxicity and clinical efficacy of bevacizumab intravitreal injection.

Material and methods: Intravitreal toxicity of bevacizumab in rabbits and isolated vertebrate retinas FVEP and ERG were used for testing. Electrophysiological tests in animals were performed according to own laboratory methods.

The efficacy of intravitreal bevacizumab treatment in exudative AMD and macular edema in retinal vein occlusion or diabetic retinopathy was analysed using PVEP, ERG and mfERG examinations. Electrophysiological tests in human were performed according to ISCEV standards.

Results: Bevacizumab was found to be non-toxic to the retina of animals based on electrophysiological studies (ERG, FVEP). In short-term follow-up, in patients with exudative AMD and macular edema in retinal vein occlusion or diabetic retinopathy mfERG, results revealed stabilization or an improvement of electrophysiological responses from macular area.

Conclusions: The short-term results after intravitreal bevacizumab injection are promising and indicate lack of retinal toxicity and stabilization or improvement of macular function after treatment. Further long-term investigations on the large group of patients should be performed. Electrophysiological tests are useful, non-invasive, objective and sensitive methods to assess the functional retinal integrity, assist in monitoring treatment efficacy and any abnormalities due to drug retinotoxicity.

K e y w o r d s: bevacizumab – toxicity – retinal penetration – therapeutic value – electrophysiological tests.

Streszczenie

Cel: Celem obecnej pracy było przedstawienie na podstawie aktualnego stanu wiedzy znaczenia badań elektrofizjologicznych w oszacowaniu toksyczności oraz wartości leczniczej iniekcji doszklistkowych bevacizumabu.

Materiał i metody: W celu oceny toksyczności bevacizumabu przeprowadzono badania wzrokowych potencjałów wywołanych po stymulacji błyskowej (*Flash Visual Evoked Potentials* – FVEPs) i elektroretinogram błyskowy (*Electroretinogram* – ERG) na królikach oraz na izolowanych siatkówkach kręgowców. Badania elektrofizjologiczne na zwierzętach wykonano według własnych metod. Skuteczność leczenia bevacizumabem wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD), obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki lub retinopatii cukrzycowej była analizowana za pomocą badań wzrokowych potencjałów wywołanych po stymulacji wzorcem (*Pattern Visual Evoked Potentials* – PVEPs), ERG i elektroretinogramu wieloogniskowego (*multifocal Electroretinogram* – mfERG). Badania elektrofizjologiczne u ludzi były przeprowadzone zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Elektrofizjologii Klinicznej Widzenia (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision – ISCEV).

Wyniki: Badania elektrofizjologiczne ERG i FVEP przeprowadzone na zwierzętach wykazały brak toksyczności po doszklistkowym podaniu bevacizumabu na siatkówkę. W krótkotrwałych obserwacjach u pacjentów z wysiękową postacią AMD oraz z obrzękiem plamki towarzyszącym zakrzepowi żyły środkowej siatkówki lub retinopatii cukrzycowej zaobserwowano w mfERG stabilizację lub poprawę funkcji bioelektrycznej plamki.

Wnioski: Krótkotrwałe obserwacje pacjentów po doszklistkowej iniekcji bevacizumabu są zachęcające i wskazują na brak toksycznego wpływu na siatkówkę oraz stabilizację lub poprawę funkcji siatkówki regionu plamki po leczeniu. Wstępne wyniki uzasadniają kolejne badania na większym materiale klinicznym i w dłuższym okresie obserwacji. Badania elektrofizjologiczne są przydatną, nieinwazyjną, obiektywną i czułą metodą określającą funkcjonalną integralność siatkówki, monitorującą efektywność leczenia, jak również ujawniającą retinotoksyczność leku.

H a s ł a: bevacizumab – toksyczność – penetracja do siatkówki – wartość terapeutyczna – badania elektrofizjologiczne.

Wstęp

Główną przyczyną sprzyjającą powstaniu nowotworstwa naczyniowego w oku jest niedokrwienie prowadzące do wzrostu ekspresji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). To niedokrwienie i jego receptory odgrywają kluczową rolę w procesie angiogenezy [1]. Aktywacja drogi VEGF–receptor stymuluje wzrost komórek śródbłonka, ich migrację, różnicowanie i mobilizację śródbłonkowych komórek macierzystych ze szpiku kostnego do krążenia obwodowego [2]. Niedokrwienie, prowadzące do wzrostu ekspresji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu, wywołuje wzrost przepuszczalności naczyń, co ułatwia proces angiogenezy [3]. W praktyce klinicznej spotyka się wiele chorób oka, w których występują zaburzenia angiogenezy, jak np. wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD) [4], obrzęk plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki [5] lub retinopatii cukrzycowej [6]. Zastosowanie inhibitorów VEGF na modelach zwierzęcych wykazało ich znaczący wpływ na zahamowanie siatkówkowej i naczyniówkowej neowaskularyzacji i zmniejszenie przepuszczalności naczyń [7]. Jedną z możliwości leczenia neowaskularyzacji siatkówki i naczyniówki oraz obrzęku plamki jest hamowanie aktywności VEGF przez związanie VEGF ze specyficznymi, neutralizującymi przeciwciałami anty-VEGF. Jednym z nich jest bevacizumab (Avastin; Genentech Inc. San Francisco, CA) – bloker aktywności receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2. Bevacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem G1 zatwierdzonym przez FDA (Food and Drug Administration) w 2004 r. do leczenia przerzutów raka jelita grubego. Avastin w badaniach na zasadzie off-label okazał się także bardzo obiecującym lekiem w neowaskularyzacyjnych chorobach oka [8], takich jak wysiękowa postać AMD, retinopatia cukrzycowa z obrzękiem plamki, krótkowzroczność zwyrodnieniowa, jaskra neowaskularyzacyjna, zakrzep żyły środkowej, zapalenie naczyniówki.

Wyniki niekontrolowanych badań ujawniły w krótkotrwałych obserwacjach od 3 miesięcy do roku korzystny wpływ leczenia wysiękowej postaci AMD bevacizumabem w postaci iniekcji doszklistkowych. W grupie 7113 pacjentów, którym podano Avastin, częstość powikłań wynosiła tylko 0,21%. Dodatkową jego zaletą jest bardzo niska cena. Cena iniekcji doszklistkowej Avastinu (1,25 mg) szacowana jest na 10–50 USD. Dla porównania dawka ranibizumabu – Lucentisu (0,5 mg) – 2000 USD, a pegaptanibu – Macugenu (0,3 mg) – 900 USD. Niska cena Avastinu stwarza szansę na szerokie stosowanie leku w chorobach neowaskularyzacyjnych oka w krajach mniej zamożnych, do których należy Polska.

Przed wprowadzeniem leku do powszechnego użytku konieczne jest przeprowadzenie kontrolowanych badań z użyciem obiektywnych metod w celu dokładnej oceny bezpieczeństwa, przydatności i optymalnej dawki doszklistkowych iniekcji bevacizumabu w leczeniu chorób neowaskularyzacyjnych oka. Do oceny skuteczności i toksyczności doszklistkowego leczenia przydatne są badania elektrofizjologiczne. Dostarczają one obiektywnej informacji na temat zmian funkcji bioelektrycznej siatkówki obwodowej oraz centralnej po podaniu leku. Testy elektrofizjologiczne są stosowane zarówno do badań na zwierzętach, jak i na ludziach. Dotychczas do oszacowania skuteczności i toksyczności doszklistkowego leczenia Avastinem były wykorzystywane następujące badania elektrofizjologiczne: elektroretinogram błyskowy (*Electroretinogram* – ERG), elektroretinogram wieloogniskowy (*multifocal Electroretinogram* – mfERG) oraz wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji błyskowej (*Flash Visual Evoked Potential* – FVEP) lub po stymulacji wzorcem (*Pattern Visual Evoked Potential* – PVEP) [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Elektroretinogram błyskowy daje informację o funkcji systemu czopkowego i pręcikowego – jest elektroretinogramem pozaplamkowym. Elektroretinogram wieloogniskowy ocenia funkcję systemu czopkowego, także regionu plamki. Wzrokowe potencjały wywołane oszacowują funkcję bioelektryczną całej drogi wzrokowej, szczególnie nerwu wzrokowego. Celem obecnej pracy było przedstawienie na podstawie aktualnego stanu wiedzy badań elektrofizjologicznych w oszacowaniu toksyczności oraz wartości leczniczej iniekcji doszklistkowych bevacizumabu.

Materiał i metody

Do oceny toksyczności bevacizumabu przeprowadzono badania FVEP i ERG na królikach (46 sztuk) [9, 10, 11] oraz

na izolowanych siatkówkach wołów [12, 13]. Badania elektrofizjologiczne na zwierzętach oraz izolowanych siatkówkach wykonano według metod własnych [9, 10, 11, 12, 13].

Skuteczność leczenia bevacizumabem wysiękowej postaci AMD (27 oczu) [14, 15], obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki (38 oczu) lub retinopatii cukrzycowej (6 oczu) [16, 17] była analizowana za pomocą badań PVEP, ERG i mfERG. Badania elektrofizjologiczne u ludzi były przeprowadzone zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Elektrofizjologii Klinicznej Widzenia (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* – ISCEV) [18, 19, 20].

Wyniki

Dotychczas opublikowano 2 prace [12, 13] opisujące wpływ Avastinu na funkcje wyizolowanej siatkówki wołu, które wykonano w celu oszacowania jego retinotoksyczności. Wyizolowane siatkówki były poddawane perfuzji tlenem oraz inkubowane w roztworze odżywczym [12]. Elektroretinogram był zapisywany jako potencjał przezsiatkówkowy. Bevacizumab dodano w różnych stężeniach do roztworu odżywczego na okres 45 minut. Analizowano wyrażoną w procentach redukcję amplitudy fal a i b ERG w przebiegu podawania Avastinu i porównywano do zapisu kontrolnego. Przy podaniu 3 różnych koncentracji bevacizumabu (0,08 mg/mL; 0,25 mg/mL; 0,8 mg/mL) nie stwierdzono istotnej redukcji fal a i b ERG. Wyniki tego badania sugerowały, że doszklistkowa iniekcja bevacizumabu w celu leczenia neowaskularyzacji naczyniówkowej jest uzasadniona, ponieważ nie stwierdzono negatywnego, toksycznego wpływu bevacizumabu na funkcje siatkówki. Analizowano także za pomocą badania ERG ewentualny toksyczny wpływ bevacizumabu w połączeniu z tkankowym aktywatorem plazminogenu (rt-PA) na wyizolowaną siatkówkę wołu [13]. Tkankowy aktywator plazminogenu był dotychczas stosowany w leczeniu wylewów podplamkowych metodą witrektomii [21]. Bevacizumab podany w dawce 0,25 mg/mL w połączeniu z 20 μg/mL rt-PA nie wpłynął na zmianę funkcji bioelektrycznej siatkówki mierzoną za pomocą badania ERG. Uzyskany rezultat sugerował możliwość zastosowania kombinacji tych dwóch substancji w leczeniu masywnych krwotoków podsiatkówkowych. W celu oceny toksyczności, penetracji siatkówkowej [9, 10] oraz bezpieczeństwa [11] bevacizumabu wykonano badania FVEP i ERG u królików, którym podano doszklistkowo Avastin. Określano toksyczność siatkówki [9] po podaniu doszklistkowym królikom różnych dawek bevacizumabu: od 500 μg/0,1 mL do 5,0 mg/0,2 mL. Elektroretinogram wykonywano przed podaniem leku oraz 14 dni po iniekcji. Gałki enukleowano, siatkówki badano histologicznie. Przeprowadzone badania ERG i histologiczne nie wykazały toksycznego wpływu bevacizumabu na siatkówkę królików w dawce 2,5 mg. Zaobserwowano tylko niewielkie zmiany zapalne w szklistce po zastosowaniu dawki 5 mg, nie stosowanej w warunkach klinicznych. Inne badania [10] oceniały oprócz toksyczności bevacizumabu także jego penetrację siatkówkową. Dziesięciu królikom podano doszklistkowo Avastin w dawce 2,5 mg w 0,1 mL. Elektroretinogram wykonywano 3 godz., 3 dni i 1, 2, 4 tyg. po iniekcji. Dodatkowo 4 tyg. po iniekcji rejestrowano błyskowe wzrokowe potencjały wywołane. Penetracja siatkówkowa była określona za pomocą badań immunohistochemicznych. Nie stwierdzono uszkodzenia funkcji bioelektrycznej siatkówki po zastosowaniu bevacizumabu. Wyniki ERG i FVEP w badanych oczach i kontroli były podobne w analizowanym okresie czasu. W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono kompletną penetracje siatkówkową w 24 godz. po podaniu leku. Cztery tygodnie po iniekcji Avastinu nie stwierdzono jego obecności w siatkówce. Przeprowadzone badania wykazały brak toksycznego wpływu na siatkówkę, jak również bardzo dobrą penetrację siatkówkową.

Bezpieczeństwo [11] stosowania doszklistkowego bevacizumabu w dawce 1,25 mg/0,05 mL i 3,0 mg/0,12 mL było badane u królików po 28 dniach za pomocą rutynowego badania okulistycznego, badań elektrofizjologicznych ERG i FVEP oraz mikroskopii świetlnej i elektronowej. Po aplikacji Avastinu nie stwierdzono zmian zapalnych naczyniówki oraz toksyczności siatkówkowej mierzonej badaniami elektrofizjologicznymi i mikroskopii świetlnej. W mikroskopie elektronowym zaobserwowano jednak uszkodzenie mitochondriów wewnętrznych członów fotoreceptorów. Tak więc Avastin może wykazywać niewielką retinotoksyczność poprzez nasilenie apoptozy w warstwie fotoreceptorowej. Kolejne badania są konieczne w celu wyjaśnienia miejscowej toksyczności leku, szczególnie efektu kumulacyjnego po kolejnych injekcjach, zanim zdefiniuje się ostateczną informację na temat bezpieczeństwa zastosowania leku.

Dotychczas opublikowano 2 prace opisujące efekt leczenia wysiękowej postaci AMD po doszklistkowym podaniu Avastinu wykorzystujące do oceny badania: mfERG i ERG [14, 15]. Miesiąc po leczeniu (dawka Avastinu 1,25 mg/0,05 mL) uzyskano w badaniu mfERG poprawę funkcji siatkówki regionu plamki [14]. Gęstość odpowiedzi uległa poprawie średnio o 35%. Nie stwierdzono istotnych zmian w całopolowym ERG, co wskazywało na brak toksycznego wpływu Avastinu na siatkówkę w tej krótkotrwałej obserwacji. Poprawa funkcji bioelektrycznej plamki korelowała z redukcją grubości siatkówki (śr. z 298 μm do 274 μm) mierzoną optyczną koherentną tomografią (*Optical Coherent Tomography* – OCT). U większości pacjentów ostrość wzroku uległa poprawie.

Inni badacze [15] w obserwacji 3-miesięcznej (dawka Avastinu 1,25 mg/0,05 mL), pomimo redukcji grubości siatkówki w OCT (śr. z 298 μm do 255 μm) będącej następstwem wchłonięcia się płynu podsiatkówkowego, nie zaobserwowali istotnej poprawy ostrości wzroku oraz ewidentnej poprawy funkcji bioelektrycznej plamki w badaniu mfERG. Poprawę funkcji plamki zarejestrowano tylko miesiąc po iniekcji. Autorzy podkreślają, że przyczyną redukcji grubości siatkówki regionu plamki i poprawy funkcji siatkówki mierzoną mfERG miesiąc po iniekcji jest zmniejszenie obrzęku

plamki. Brak istotnej poprawy ostrości wzroku i funkcji bioelektrycznej plamki 3 miesiące po iniekcji jest najprawdopodobniej wynikiem postępującego zaniku siatkówki, szczególnie fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego, jak również procesu bliznowacenia. Badania elektrofizjologiczne PVEP, ERG i mfERG wykorzystano do oceny skuteczności leczenia obrzęku plamki towarzyszącego zakrzepowi żyły środkowej siatkówki oraz retinopatii cukrzycowej [16, 17]. W zakrzepie żyły środkowej i jej gałęzi stosowano iniekcje doszklistkowe bevacizumabu w dawce 1,25 mg/0,05 mL [16]. Po 3 miesiącach od iniekcji uzyskano istotną poprawę ostrości wzroku (od śr. 20/400 do 20/80) i zmniejszenie obrzęku plamki w badaniu OCT (od śr. 609 μm do 280 μm). W badaniach ERG, mfERG i PVEP nie stwierdzono istotnych zmian, co wskazywało na brak toksycznego wpływu leku na siatkówkę i nerw wzrokowy, a w związku z tym jego bezpieczne stosowanie. Ta sama grupa autorów badała bezpieczeństwo leczenia bevacizumabem (dawka 1,25 mg/0,05 mL) obrzęku plamki towarzyszącemu zakrzepowi żyły środkowej siatkówki oraz retinopatii cukrzycowej [17]. Zostało ono potwierdzone badaniami ERG w obserwacji 2-miesięcznej. Skotopowy i fotopowy ERG nie uległ istotnej zmianie po doszklistkowym leczeniu Avastinem w analizowanym przedziale czasowym. W obydwu schorzeniach w badaniu mfERG zaobserwowano natomiast wzrost amplitudy fali P1 oraz w OCT 22% redukcję grubości siatkówki regionu plamki. Wyniki te wskazywały na anatomiczną i funkcjonalną poprawę. Zmiany ostrości wzroku nie korelowały bezpośrednio z redukcją grubości centralnej siatkówki i poprawą parametrów badania mfERG. U wszystkich pacjentów po podaniu leku nastąpiła redukcja grubości centralnej siatkówki i poprawa funkcji plamki mierzona badaniem mfERG. Natomiast nie u wszystkich badanych występowała poprawa ostrości wzroku.

Wnioski

Krótkotrwałe obserwacje pacjentów po doszklistkowej iniekcji bevacizumabu są zachęcające i wskazują na brak toksycznego wpływu na siatkówkę oraz stabilizację lub poprawę funkcji siatkówki regionu plamki po leczeniu. Wstępne wyniki uzasadniają kolejne badania na większym materiale klinicznym i dłuższym okresie obserwacji. Badania elektrofizjologiczne są przydatną, nieinwazyjną, obiektywną i czułą metodą określającą funkcjonalną integralność siatkówki, monitorującą efektywność leczenia jak również ujawniającą retinotoksyczność leku.

Piśmiennictwo

1. *Ferrara N.*: VEGF and the quest for tumor angiogenesis factor. Nat. Rev. Cancer, 2002, 2, 795–803.
2. *Ferrara N.*: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr. Rev. 2004, 25, 581–611.
3. *Dvorak H.F.*: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. J. Clin. Oncol. 2002, 20, 4368–4380.
4. *Kvanta A., Algvere P.V., Berglin L., Seregard S.*: Subfoveal fibrovascular membranes in age- related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 1929–1934.
5. *Boyd S.R., Zachary I., Chakravarthy U., Allen G.J., Wisdom G.B., Cree I.A.*: Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularisation and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. Arch. Ophthalmol. 2002, 120, 1644–1645.
6. *Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., Keyth B.A., Jampel H.D., Shah S.T.*: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N. Engl. J. Med. 1994, 331, 1480–1487.
7. *Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D., Takahagi H., Chen H., Riddle L.*: Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 10457–10461.
8. *Lynch S.S., Cheng C.H.M.*: Bevacizumab for neovascular ocular diseases. Ann. Pharmacother. 2007, 41, 614–624.
9. *Manzano R.P.A., Peyman G.A., Khan P., Kivilcim M.*: Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). Retina, 2006, 26, 257–261.
10. *Shahar J., Avery R.L., Heilweil G., Barak A., Zemel E., Lewis G.P. et al.*: Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina, 2006, 26, 262–269.
11. *Inan U.U., Avci B., Kusbeci T., Kaderli B., Avci R., Temel S.G.*: Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2007, 48, 1773–1781.
12. *Luke M., Warga M., Ziemssen F., Gelisken F., Grisanti S., Schneider T.*: Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. Br. J. Ophthalmol. 2006, 90, 1178–1182.
13. *Luke M., Januschowski K., Warga M., Beutel J., Leitritz M., Gelisken F.*: The retinal tolerance to bevacizumab in co-application with a recombinant tissue plasminogen activator. Br. J. Ophthalmol. 2007, 91, 1077–1082.
14. *Maturi R.K., Bleau L.A., Wilson D.L.*: Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina, 2006, 26, 270–274.
15. *Moschos M.M., Brouzas D., Apostolopoulos M., Koutsandera C.H., Loukianou E., Moschos M.*: Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: preliminary multifocal-ERG and OCT study. Doc. Ophthalmol. 2007, 114, 37–44.
16. *Pai S.A., Shetty R., Vijayan P.B., Venkatasubramanian G., Yadar N.K., Shetty B.K.*: Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. Am. J. Ophthalmol. 2007, 143, 601–606.
17. *Shetty R., Pai S.A., Vincent A., Shetty N., Narayana K.M., Sinha B. et al.*: Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. Doc. Ophthalmol. 2007 – on-line.
18. *Odom J.W., Bach M., Barber C., Brigell M., Marmor M.F., Tormene A.P. et al.*: Visual evoked potential standard. Doc. Ophthalmol. 2004, 108, 115–123.
19. *Marmor M.F., Holder G.E., Seeliger M.W., Yamamoto S.*: Standard for clinical electroretinography. Doc. Ophthalmol. 2004, 108, 107–114.
20. *Marmor M.F., Hood D.C., Keating D., Kondo M., Seeliger M.W., Miyake Y.*: Guidelines for basic multifocal electroretinography. Doc. Ophthalmol. 2003, 106, 105–115.
21. *Haupert C.L., McCuen B.W., Jaffe G.J., Stener E.R., Cox T.A., Toth C.A.*: Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen, activator and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2001, 131, 208–215.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 16–21

KATARZYNA MOZOLEWSKA-PIOTROWSKA, WOJCIECH LUBIŃSKI, WOJCIECH GOSŁAWSKI, DANUTA KARCZEWICZ, ZBIGNIEW SZYCH[1]

OCENA FUNKCJI WZROKU PO LECZENIU BŁON NEOWASKULARNYCH METODĄ FOTODYNAMICZNĄ U PACJENTÓW Z WYSIĘKOWĄ POSTACIĄ AMD

EVALUATION OF RETINAL FUNCTION AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY OF SUBFOVEAL CHOROIDAL NEOVASCULARISATION IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Zakład Informatyki i Biocybernetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Jerzy Pastusiak*

Summary

Introduction: The aim of our study was to evaluate the visual acuity, visual field, retinal bioelectrical function and fluorescein angiography results in patients with subfoveal choroidal neovascularisation treated with photodynamic therapy (PDT)

Material and methods: Visual acuity (Snellen chart), static perimetry (PS 30-2 W-W), mf-ERG (according to ISCEV standards) and fluorescein angiography were performed before, 3 and 6 months after initial photodynamic therapy in 20 eyes of 18 patients.

Results: There was no significant change in the average visual acuity after 3 and 6 months after PDT comparing to the initial examination, although the visual acuity improved in individual cases from 1 to 5 lines. In the static perimetry a significant increase in PSD was observed after 3 and 6 months accompanied by a slight but non-significant improvement of foveal sensitivity at the same time. There was no significant changes in mf ERG after 3 and 6 months except of decrease in P1 wave latency in ring 2 ($p < 0.04$ after 2 months and $p < 0.02$ after 6 months). Decrease in CNV activity area was detected in 45% of cases in FA examination.

Conclusions: There was no significant influence of PDT on visual outcome and macular bioelectrical function in 3 and 6 months follow-up, despite stabilization or improvement in FA findings in majority of cases.

K e y w o r d s: exudative AMD – photodynamic therapy – PDT – mfERG.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena ostrości wzroku, pola widzenia, funkcji bioelektrycznej siatkówki oraz obrazu angiografii fluoresceinowej (AF) u pacjentów z neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV) w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) leczonych metodą fotodynamiczną (*photodynamic therapy* – PDT).

Materiał i metody: W badanej grupie pacjentów z CNV poddołkową w przebiegu AMD (20 oczu u 18 pacjentów) wykonano przed oraz 3 i 6 miesięcy po PDT następujące badania: najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (tablice Snellena), perymetrię statyczną (PS 30-2 W-W), mfERG (ISCEV) oraz angiografię fluoresceinową.

Wyniki: Po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia metodą PDT nie uzyskano poprawy średniej ostrości wzroku do dali w porównaniu do badania przed terapią. Jednak w poszczególnych przypadkach ostrość wzroku poprawiła się od 1–5 rzędów na tablicy Snellena. W badaniu perymetrii statycznej stwierdzono statystycznie istotne pogorszenie parametru PSD po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Stwierdzono również niewielką poprawę czułości dołka, która jednak nie była wielkością istotną statystycznie. W badaniu mfERG nie

stwierdzono istotnych zmian gęstości odpowiedzi i amplitudy fali P1, natomiast uzyskano nieznaczne, statystycznie znamienne skrócenie czasu latencji fali P1 w 2. pierścieniu po 3. i 6. miesiącu leczenia. Zmniejszona aktywność CNV w AF była widoczna po 6 miesiącach w ponad 45% badanych oczu.

Wnioski: W badanej grupie pacjentów, w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia PDT nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia na poprawę funkcji wzroku, pomimo obserwowanej w większości oczu poprawy lub stabilizacji obrazu AF.

H a s ł a: AMD wysiękowe – terapia fotodynamiczna – PDT – mfERG.

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej utraty widzenia centralnego w populacji osób po 55. r.ż. w Europie, USA i Australii. Postać wysiękowa AMD, w której dochodzi do rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV), występuje jedynie u 10% wszystkich pacjentów z AMD, ale odpowiada za 90% przypadków prawnej ślepoty w tej grupie chorych [1, 2, 3].

Pierwszą skuteczną metodą leczenia formy wysiękowej AMD z neowaskularyzacją poddołkową była terapia fotodynamiczna z werteporfiną (PDT), której bezpieczeństwo i skuteczność w zahamowaniu postępowania choroby i zapobieganiu znacznej utracie widzenia, zwłaszcza u pacjentów z CNV dominująco klasyczną i całkowicie ukrytą, potwierdzono w wieloośrodkowych badaniach randomizowanych. W badaniach tych opierano się głównie na wynikach ostrości wzroku i czułości siatkówki [4, 5, 6].

Publikacje dotyczące oceny funkcji siatkówki w badaniu elektroretinografii wieloogniskowej (mfERG) u pacjentów z AMD po PDT wykazują bardzo rozbieżne wyniki. Istnieją doniesienia na temat poprawy, stabilizacji, a nawet pogorszenia funkcji dołka po zastosowanym leczeniu [7, 8, 9].

Celem pracy była ocena ostrości wzroku, pola widzenia, funkcji bioelektrycznej siatkówki oraz obrazu angiografii fluoresceinowej u pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych PDT.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 20 oczu u 18 pacjentów (9 kobiet i 9 mężczyzn) w średnim wieku 67,2 ± 12,3 lata, u których stwierdzono CNV poddołkową w przebiegu AMD i którzy spełniali kryteria kwalifikacji do wykonania PDT. W 15 oczach (75%) stwierdzono CNV dominująco klasyczną, a w 5 oczach (25%) całkowicie ukrytą.

Przed wykonaniem PDT oraz 3 i 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii oceniano: najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do dali (tablice Snellena), całkowitą średnicę zmiany oraz średnicę czynnej CNV w badaniu angiografii fluoresceinowej (w porównaniu ze średnicą tarczy nerwu II), czułość siatkówki w badaniu perymetrii statycznej (perymetr Humphreya) oraz mfERG.

W badaniu czułości siatkówki oceniano w dB czułość dołka (*foveal threshold*) oraz średni ubytek (*mean deviation* – MD) i wzorcowe odchylenie standardowe (*pattern standard deviation* – PSD) w teście 30-2 W-W.

Badanie mfERG przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Klinicznej Elektrofizjologii Widzenia (ISCEV) oceniając gęstość odpowiedzi (nV/stopień^2) oraz uśrednioną amplitudę (μV) i latencję (ms) fali P1 z 6 koncentrycznych pierścieni (obszar 60 centralnych stopni kątowych, 103 segmenty, współczynnik dystorsji 1–4, pasmo przenoszenia 10–300 Hz, kernel I rzędu) [10].

Terapia fotodynamiczna z werteporfiną była wykonywana zgodnie z zaleceniami badania TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group). Badanie metodą fotodynamiczną było powtarzane, jeśli w kontrolnej angiografii fluoresceinowej po 3 miesiącach od pierwszego zabiegu utrzymywał się przeciek świadczący o czynnej CNV.

Do obliczeń statystycznych zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych, dla wyników zgodnych z rozkładem normalnym lub test kolejności par Wilcoxona, gdy analizowane parametry miały rozkład niezgodny z rozkładem normalnym. Ocenę normalności danego rozkładu empirycznego badano testem Schapiro–Wilka. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii stwierdzono wygaszenie czynnej CNV w badaniu angiografii fluoresceinowej (AF) w 25% oczu, zmniejszenie lub stabilizację przecieku w 40% oczu, a dalsze poszerzenie strefy czynnej CNV w 35% badanych oczu. Pomimo zastosowanego leczenia, całkowita średnica zmiany w AF wzrosła po 6 miesiącach obserwacji w 50% badanych oczu, mimo stabilizacji lub niewielkiej poprawy ostrości wzroku.

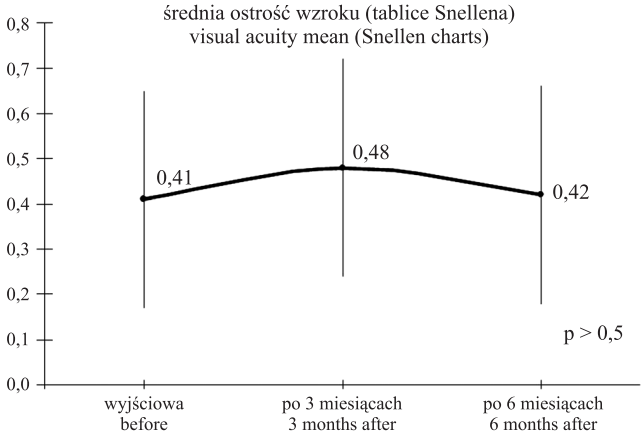
Średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali uległa po 3. miesiącu nieznacznej poprawie, a po 6. wróciła do wartości wyjściowej. Różnice nie były statystycznie istotne (ryc. 1).

Poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali (1–5 rzędów) stwierdzono w 45% oczu po 3 i 30% po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Pogorszenie ostrości wzroku (1–5 rzędów) stwierdzono odpowiednio w 15% i 40% oczu, przy czym pogorszenie o 3 lub więcej rzędów wystąpiło tylko w 1 oku i wynikało z rozległego wylewu podsiatkówkowego.

W subiektywnym odczuciu pacjentów poprawa i stabilizacja widzenia występowały nieco częściej, a wrażenie pogorszenia widzenia znacznie rzadziej niż wynikało to z wyników badania ostrości wzroku (ryc. 2).

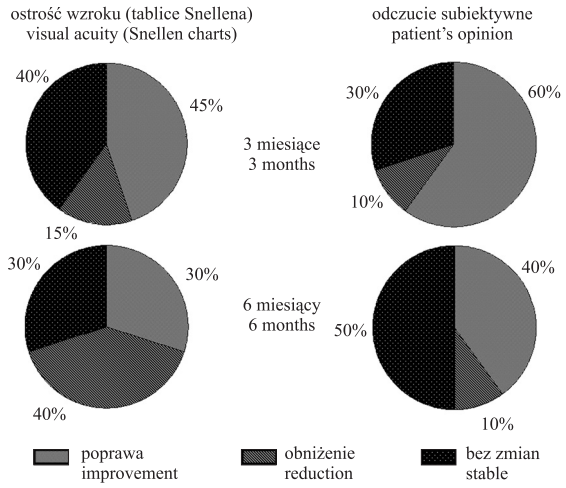
W badaniu perymetrii statycznej uzyskano niewielki wzrost średniej czułości dołka w 3. miesiącu od rozpoczęcia

terapii, który utrzymywał się bez zmian po 6 miesiącach (odpowiednio 23 ± 7,73 dB; 24,8 ± 5,4 dB; 24,4 ± 5,5 dB). Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna (ryc. 3).



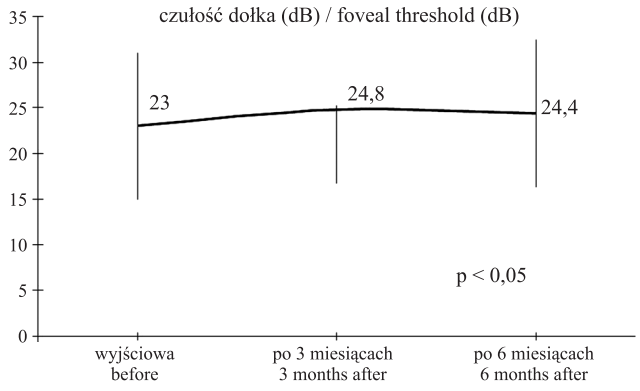
Ryc. 1. Średnia najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali wyjściowa oraz po 3 i 6 miesięcach od rozpoczęcia PDT

Fig. 1. Mean of the best-corrected distance visual ccuity before, 3 and 6 months after the first PDT



Ryc. 2. Zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku badanej na tablicach Snellena oraz w subiektywnym odczuciu pacjenta po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

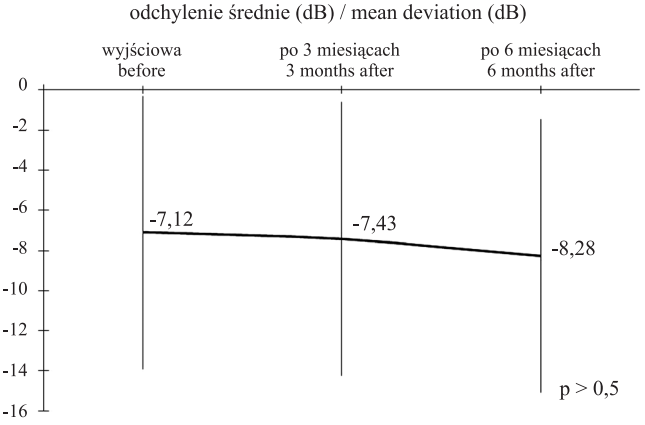
Fig. 2. Changes of the best-corrected visual acuity and patients' opinions about their visual acuity changes 3 and 6 months after the first PDT



Ryc. 3. PS – średnie wartości czułości dołka (dB) wyjściowe oraz po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

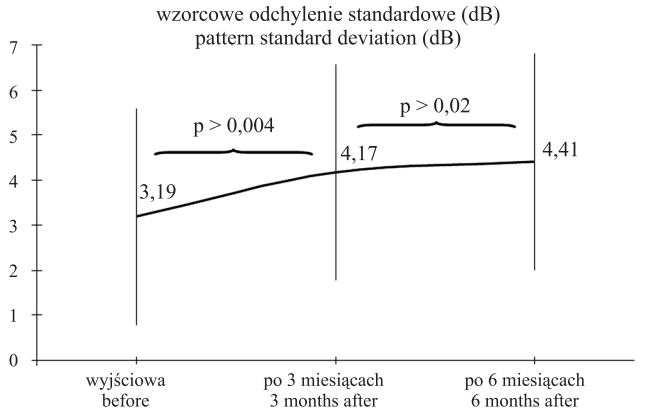
Fig. 3. HASP – mean values of foveal threshold (dB) before, 3 and 6 months after the first PDT

Parametr MD nie uległ istotnym zmianom, natomiast wartości PSD uległy statystycznie znamiennemu pogorszeniu w stosunku do badania wyjściowego zarówno w 3. ($p < 0,004$), jak i w 6. ($p < 0,02$) miesiącu obserwacji (ryc. 4 i 5).



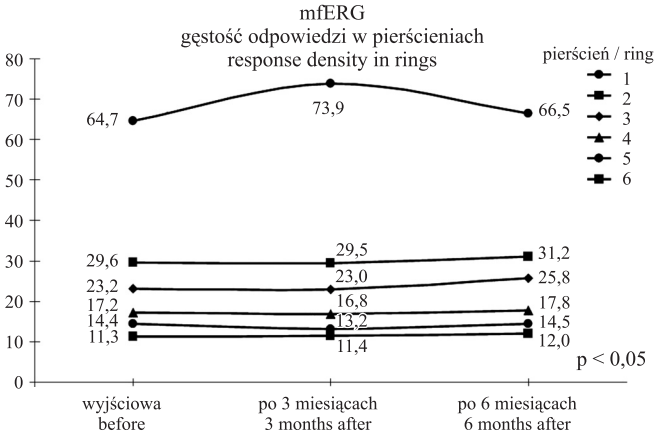
Ryc. 4. PS – MD – średnie wartości odchylenia średniego (dB) przed oraz po 3 i 6 miesięcach od rozpoczęcia PDT

Fig. 4. HASP – mean values of MD (dB) before, 3 and 6 months after the first PDT



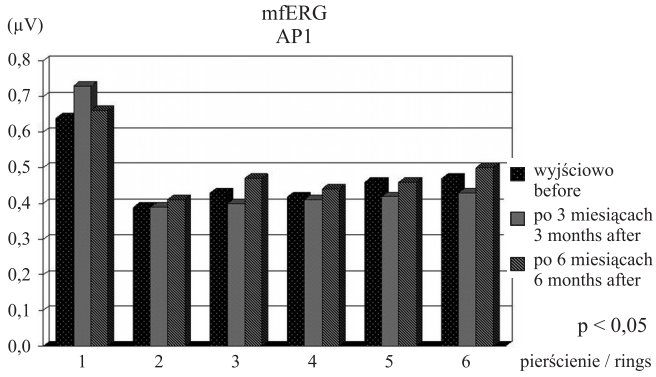
Ryc. 5. PS – PSD – średnie wartości wzorcowego odchylenia standardowego (dB) wyjściowe, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

Fig. 5. HASP – mean values of pattern standard deviation (dB) before, 3 and 6 months after the first PDT



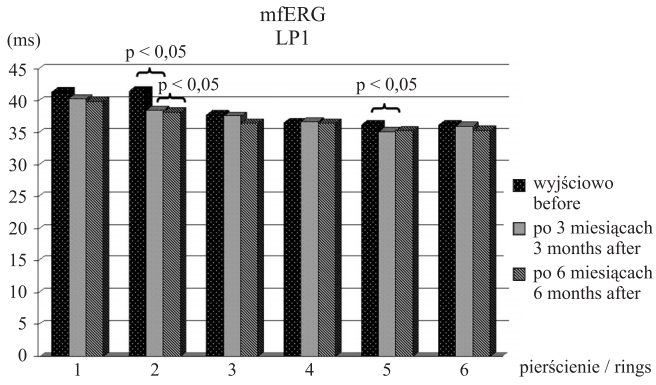
Ryc. 6. mfERG – średnie wartości gęstości odpowiedzi w koncentrycznych pierścieniach (nV/stopień^2) przed oraz po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

Fig. 6. mfERG – mean values of response density in concentric rings (nV/deg^2) before, 3 and 6 months after the first PDT



Ryc. 7. mfERG – średnie wartości amplitudy fali P1 (μV) wyjściowe, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

Fig. 7. mfERG – mean values of P1 amplitude (μV) before, 3 and 6 months after the first PDT



Ryc. 8. mfERG – średnie wartości latencji fali P1 (ms) wyjściowe, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia PDT

Fig. 8. mfERG – mean values of P1 latency (ms) before, 3 and 6 months after the first PDT

W badaniu mfERG nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w gęstości odpowiedzi oraz amplitudzie fali P1 w poszczególnych pierścieniach po 3 i po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii (ryc. 6 i 7).

Latencja fali P1 uległa niewielkiemu, ale statystycznie istotnemu skróceniu ($p < 0,05$) w 2. i 5. pierścieniu po 3 miesiącach i w 2. pierścieniu po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (ryc. 8).

Dyskusja

Terapia fotodynamiczna z werteporfiną jest najszerzej stosowaną nieinwazyjną metodą leczenia wysiękowej postaci AMD, w której bezpośrednią przyczyną znacznej utraty widzenia centralnego jest naczyniówkowa CNV. Angiografia fluoresceinowa jest podstawowym badaniem określającym postać CNV u pacjentów z objawami klinicznymi wysiękowego AMD. Umożliwia tym samym prawidłową kwalifikację do terapii fotodynamicznej, której skuteczność jest największa w postaci dominująco klasycznej oraz w postaci całkowicie ukrytej, postępującej, o powierzchni nie większej niż 4 DA (powierzchnia tarczy – *disc area*). Badania ostrości wzroku, czułości kontrastowej siatkówki oraz AF wskazują na to, że terapia fotodynamiczna może zahamować szybkość postępu choroby, a tym samym zmniejsza ryzyko znacznej utraty widzenia w leczonych oczach, jednak w obserwacjach rocznych lub dłuższych nie powoduje poprawy widzenia [4, 5].

Otrzymane wyniki badania ostrości wzroku wskazują na stabilizację widzenia w większości badanych oczu, jednak odsetek oczu z nieznacznym pogorszeniem widzenia (1–2 rzędy) wzrasta w miarę upływu czasu z 15% po 3 miesiącach do 40% po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, przy czym tylko w 1 przypadku było to pogorszenie ≥ 3 rzędy tablicy Snellena. W obserwacji 5-letniej pacjentów po PDT stwierdzono, że w postaci dominująco klasycznej CNV dalsze pogorszenie widzenia występuje jeszcze do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i dopiero potem ulega pewnej stabilizacji, natomiast w postaci ukrytej stabilizacja średniej ostrości wzroku może się pojawić nawet po 15 miesiącach od pierwszej PDT [4, 5, 11]. Poszerzanie granic zmiany neowaskularnej może być widoczne jeszcze długo po ustabilizowaniu widzenia, a zmniejszenie czynnego przecieku z CNV poddołkowej w badaniu AF nie zawsze oznacza poprawę ostrości wzroku na tablicy Snellena z powodu zmian wywołanych przez tworzącą się w obszarze plamkowym włóknistą bliznę.

Subiektywne wrażenie poprawy ostrości wzroku i zahamowanie lub zmniejszenie czynnej CNV w obrazie angiograficznym u większości leczonych w badanej grupie nie znalazły odzwierciedlenia w średniej ostrości wzroku oraz w badaniu czułości siatkówki mierzonej perymetrią statyczną. Jest to zgodne z wcześniejszymi ustaleniami w czasie badania dużej populacji pacjentów, gdzie rozbieżność między poprawą ostrości wzroku zgłaszaną przez pacjentów a faktycznie stwierdzaną w czasie badania tłumaczono wzrostem poczucia kontrastu przy tej samej ostrości wzroku [4, 5]. W badanej grupie czułość dołka uległa wprawdzie niewielkiej poprawie, ale nie była to różnica statystycznie istotna, natomiast istotnemu pogorszeniu uległ w tym czasie parametr PSD. Może to mieć związek z tendencją do powiększania się całkowitej powierzchni zmiany neowaskularnej (40% po 3 i 50% po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia). Niektórzy autorzy nie wykluczają też negatywnego wpływu samego zabiegu na unaczynienie obszaru otaczającego błonę neowaskularną i dodatkowo objętego laseroterapią po podaniu werteporfiny [9, 12].

Uzyskane wyniki badania mfERG wskazują na stabilizację funkcji siatkówki po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Niewielkie, ale istotne statystycznie skrócenie czasu latencji fali P1 zaobserwowane po 3 i 6 miesiącach w 2. pierścieniu może odpowiadać poprawie funkcji regionu plamkowego. Korelowało ono też z nieznaczną poprawą czułości dołeczka stwierdzoną w badaniu perymetrii statycznej. Podobne wyniki otrzymali *Palmowski i wsp.*, którzy badając pacjentów z postacią dominująco klasyczną CNV, stwierdzili korelację poprawy wyników badania czułości dołeczka ze skróceniem latencji w pierścieniach przydołko-

wych w badaniu mfERG. Poprawa ta była najwyraźniejsza w pierwszych tygodniach po PDT i zmniejszała się stopniowo w dłuższej obserwacji [8]. W badaniach *Neveu i wsp.* poprawa funkcji mierzonej mfERG uzyskana po 2 tygodniach od PDT utrzymywała się dłużej tylko u niektórych pacjentów, podczas gdy u większości uległa stopniowemu pogorszeniu w dalszej obserwacji. W czasie 2 lat obserwacji stwierdzono poszerzenie się strefy obniżonej amplitudy fali P1 w mfERG z pierścieni centralnych na bardziej obwodowe [9].

Także doniesienia innych autorów przemawiają za możliwością krótkotrwałej poprawy funkcji siatkówki w badaniu mfERG w pierwszym okresie po PDT, z następowym pogorszeniem parametrów gęstości odpowiedzi oraz latencji i amplitudy fali P1, zwłaszcza w długoterminowej obserwacji, przy czym dobre wyniki badania ostrości wzroku lub wygaszenie czynnej CNV widoczne w angiografii fluoresceinowej nie wykluczają w większości przypadków dalszego pogorszenia wyników badania elektrofizjologicznego [7, 8, 9, 11]. Może się to wiązać z postępującym w czasie leczenia bliznowaceniem zmiany neowaskularnej i poszerzaniem jej średnicy pomimo prowadzonego leczenia. Istnieją też doniesienia na temat pogorszenia parametrów gęstości odpowiedzi w badaniach mfERG po PDT już w pierwszych tygodniach terapii, z następową stabilizacją w dalszej obserwacji, a także na temat braku pogorszenia wyników badania mfERG tak bezpośrednio po terapii, jak i w dłuższej obserwacji po 3-krotnej PDT z powodu AMD [11, 12, 13]. *Jiang i wsp.* stwierdzili brak wyraźnych zmian w latencji fali P1 oraz brak zmian amplitudy i gęstości odpowiedzi po 3 i 7 dniach w stosunku do badania poprzedzającego leczenie PDT [12]. *Felgl i wsp.* w badaniu mfERG nie stwierdzili pogorszenia funkcji po 3-krotnym PDT, a uzyskane wyniki wskazywały na stabilizację funkcji siatkówki w badanym obszarze [13].

Z kolei *Moschos i wsp.* uzyskali po 6 miesiącach stabilizację ostrości wzroku u 70% badanych z towarzyszącym spadkiem gęstości odpowiedzi z centralnych części siatkówki. Nawet w przypadkach z dużą poprawą widzenia nie uzyskali zasadniczej zmiany mfERG. Gęstość odpowiedzi z pierścieni 1 (dołek) i 2 (okołodołkowa) obniżyła się w 1. tygodniu po PDT, a następnie powoli wzrastała, ale po 6 miesiącach nadal była niższa niż w badaniu wyjściowym [7, 11]. Także *Ruther i wsp.* stwierdzili niewielkie przedłużenie czasu latencji i zmniejszenie amplitudy fali P1 po 6 tygodniach od leczenia, przy czym zmiany były najbardziej wyraźne w oczach z CNV ukrytą i nie przekładały się na wyniki badania ostrości wzroku w badanej grupie [14].

Rozbieżności w uzyskanych wynikach spowodowane są prawdopodobnie małą liczebnością badanych grup, wynoszącą od 5–26 oczu, najczęściej dość krótkim czasem obserwacji oraz zróżnicowaniem co do typu CNV w oczach kwalifikowanych do leczenia.

Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z opisanymi w literaturze i przemawiają jedynie za możliwością stabilizacji funkcji siatkówki centralnej przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej w leczeniu CNV poddołkowej w przebiegu AMD wysiękowego. Wartościowym, dodatkowym testem do obiektywnej oceny skuteczności leczenia wysiękowej postaci AMD za pomocą PDT jest mfERG.

Wnioski

W badanej grupie pacjentów w ciągu 3 i 6 miesięcy po PDT nie stwierdzono istotnego wpływu terapii na poprawę funkcji wzroku oraz funkcji bioelektrycznej plamki, pomimo obserwowanej w większości oczu poprawy lub stabilizacji obrazu AF.

Piśmiennictwo

1. *Vingelring J.R., Dielemans I., Hofman A., Grobee D.E., Hijmering M., Kramer C.F.L.*: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. Ophthalmology, 1995, 102, 205–210.
2. *Klein R., Klein BEK., Tomany S.C., Meuer S.M., Huang E.H.*: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology, 2002, 109, 1767–1779.
3. *Freidman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B., Tomany S.C., McCarty C., de Jong P.T.*: Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch. Ophthalmol. 2004, 122, 564–572.
4. *Kaiser P.*: Verteporfin therapy of subfoveal neovascularisation: 5 year results of two randomized clinical trials with an open-label extension TAP Report No. 8. Graefe's Arch. Cliun. Exp. Ophthalmol. 2006, 244, 1132–1142.
5. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin: one year results of 2 randomized trials – TAP report. Arch Ophthalmol. 1999, 117, 1329–1345.
6. *Chakravarthy U., Soubrane G., Bandello F., Chong V., Creuzot-Garcher C., Dimitrakos II S.A. et al.*: Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. Br. J. Opthalmol. 2006, 90, 1188–1196.
7. *Moschos M.M., Panayotidis D., Theodossiadis G., Moschos M.*: Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in the age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45, 4190–4196.
8. *Palmowski A.M., Allgayer R., Heinemann-Vernaleken B., Ruprecht K.W.*: Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularisation on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. Ophthalmology, 2002, 109, 1788–1792.
9. *Neveu M.M., Tufail A., Dowler J.G., Holder G.E.*: A comparison of pattern and multifocal electroretinography in the evaluation of age related macular degeneration and its treatment with photodynamic therapy. Doc. Ophthalmol. 2006, 113, 71–81.
10. *Marmor M.F., Hood D.C., Keating D., Kondo M., Seeliger M.W., Miyake Y.*: Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). Doc. Ophthalmol. 2003, 106, 105–115.
11. *Moschos M., Panayotidis D., Theodossiadis G., Moschos M.M.*: Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. J. Fr. Ophthalmol. 2004, 27, 1001–1006.
12. *Jiang L., Jin C., Wen F., Huang S., Wu D., Wu L.*: The changes of multifocal electroretinography in the early stage of photodynamic therapy for choroidal neovascularization. Doc. Ophthalmol. 2003, 107, 165–170.
13. *Feigl B., Brown B., Lovie-Kitchin J., Lee L.*: Dynamics of retinal function after multiple photodynamic therapies in age-related macular degeneration: a report of cases. Doc. Ophthalmol. 2005, 111, 135–148.

14. *Ruther K., Breidenbach K., Schwartz R., Hassenstein A., Richard G.*: Testing central retinal function with multifocal electroretinography before and after photodynamic therapy. Ophthalmolog, 2003, 100, 459–464.

Komentarz

Jedną z pierwszych metod leczenia formy wysiękowej AMD z neowaskularyzacją poddołkową była terapia fotodynamiczna z podaniem fotouczulacza-verteporfiny (PDT). Wstępne wyniki wieloośrodkowych badań wskazywały na bezpieczeństwo i skuteczność PDT w zahamowaniu postępu choroby, lecz w ocenie opierano się głównie na wynikach subiektywnych badań, takich jak ostrość wzroku i czułość siatkówki. Publikacji dotyczących oceny funkcji bioelektrycznej siatkówki, szczególnie regionu plamki mierzonych badaniem mfERG w tym schorzeniu, było niewiele, a wyniki tych publikacji były rozbieżne. W badaniach mfERG opisywano poprawę, stabilizację, a nawet pogorszenie funkcji plamki po leczeniu. W celu wyjaśnienia tych rozbieżności autorzy podjęli próbę oceny wyników badań subiektywnych, takich jak ostrość wzroku, pole widzenia oraz badań o dużym stopniu obiektywizmu jak angiografia fluoresceinowa i mfERG u pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych metodą fotodynamiczną. Sześć miesięcy po zastosowaniu PDT nie stwierdzono istotnej statystycznie poprawy ostrości wzroku do dali, poprawy czułości siatkówki w perymetrii statycznej oraz znaczącej poprawy funkcji bioelektrycznej dołka pomimo obserwowanej w angiografii fluoresceinowej zmniejszonej aktywności błony neowaskularyzacyjnej. Wyniki przeprowadzonych badań dobitnie wskazują na ograniczoną wartość terapeutyczną metody PDT w leczeniu wysiękowej AMD. Powinny być sygnałem dla okulistów praktyków do bardzo wnikliwej selekcji pacjentów, którym proponuje się leczenie AMD metodą PDT.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują również, że mfERG jest wartościowym testem, który powinien być powszechnie stosowanym do obiektywnej oceny skuteczności leczenia wysiękowej AMD za pomocą nie tylko PDT, lecz również innych metod terapeutycznych, np. polegających na podawaniu doszklistkowym inhibitorów naczyniowego, śródbłonkowego czynnika wzrostu.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 22–29

LESZEK KUPRJANOWICZ, DANUTA KARCZEWICZ

NEUROPROTEKCJA W JASKRZE

NEUROPROTECTION IN GLAUCOMA

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

The aim of this research is to describe one of the most frequent ophthalmology disease-glaucoma and to look at their neurodegenerative nature and methods to stop disease.

We use neuroprotection in glaucoma from a short time but despite of ethiological reasons neuroprotection seems to be one of the main mechanism to slow their progression.

This research is talking about new opinions about neuroprotection in glaucoma and their epidemiology and etiology.

K e y w o r d s: glaukoma – neuroprotection.

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na skalę problemu jakim jest jaskra, podkreślenie jej neurodegeneracyjnego tła i sposobów jej spowalniania.

Neuroprotekcja jest stosowana w jaskrze stosunkowo od niedawna, ale z uwagi na tło choroby wydaje się być niezwykle obiecująca.

Opracowanie to stanowi zbiór współczesnych poglądów na temat neuroprotekcji w jaskrze oraz danych na temat jej epidemiologii i etiopatogenezy.

H a s ł a: jaskra – neuroprotekcja.

Epidemiologia

Zgodnie z obowiązującą od 1998 r. przyjętą przez Europejskie Towarzystwo Jaskrowe (EGS) definicją, jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) to: „grupa przewlekłych, postępujących neuropatii nerwu wzrokowego, dla których wspólne są charakterystyczne morfologiczne zmiany w wyglądzie tarczy nerwu wzrokowego i warstwie włókien nerwowych siatkówki, przy braku innych schorzeń ocznych lub wrodzonych anomalii. Zmianom tym towarzyszy postępująca utrata komórek zwojowych siatkówki i ubytki w polu widzenia" [1].

Jaskra jest chorobą spotykaną we wszystkich krajach i rejonach świata. Według danych opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) zajmuje drugie miejsce wśród przyczyn ślepoty na świecie. Każdego roku z powodu jaskry wzrok traci w przybliżeniu 2,4 mln ludzi. Ogólnie przyjmuje się, że częstość występowania JPOK, która jest najczęściej występującą formą jaskry, wynosi 1,0–2,1% wśród ludzi rasy białej po 40 r.ż., co stwarza poważny problem społeczny. Sprawa przedstawia się jednak różnie w zależności od rejonu geograficznego i badanych populacji.

Około 70% przypadków JPOK występuje w krajach rozwijających się. Światowa Organizacja Zdrowia opierając się na podziale świata wg Banku Światowego na dziewięć różnych rejonów przedstawiła procentowy rozkład JPOK. W krajach o ustalonym poziomie ekonomicznym występuje 17,6% wszystkich przypadków JPOK, w byłych krajach socjalistycznych Europy 7,2%, w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach 6,7%, w Afryce poniżej Sahary 19,4%, w Północnej Afryce i Południowo-Zachodniej Azji 5,2%, w Chinach 20,1%, w Indiach 12,9%, w innych krajach azjatyckich i nad Pacyfikiem (wysoki dochód) 3,6%, w innych krajach azjatyckich i nad Pacyfikiem (niski dochód) 7,2% [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Naukowo zostało dowiedzione, że wśród rasy czarnej JPOK występuje cztery do pięciu razy częściej. Jest tak

u ludzi tej rasy zamieszkujących Afrykę, ale też i u Afroamerykanów w USA, czy Afrykanów zamieszkujących inne kontynenty [8, 9, 10, 11].

W Polsce do 1996 r. nie zajmowano się w sposób rzetelny epidemiologią jaskry. Na podstawie badań z innych krajów europejskich w populacjach zbliżonych do populacji polskiej określono częstość występowania JPOK u osób po 40. r.ż. na średnio 2% (0,2–11,0% w zależności od wieku). Wyniki badań *Czechowicz-Janickiej* z 1996 r. wskazują na to, że w Polsce na jaskrę było leczonych około 0,62% całej populacji [2, 4, 12, 13]. W 1998 r. rozpoczęła się akcja „Polsko nie ślepnij", ruszył także specjalny program Ministerstwa Zdrowia mający za zadanie usprawnienie diagnostyki jaskry. Obecnie liczba zarejestrowanych chorych jest prawdopodobnie trzykrotnie większa [14].

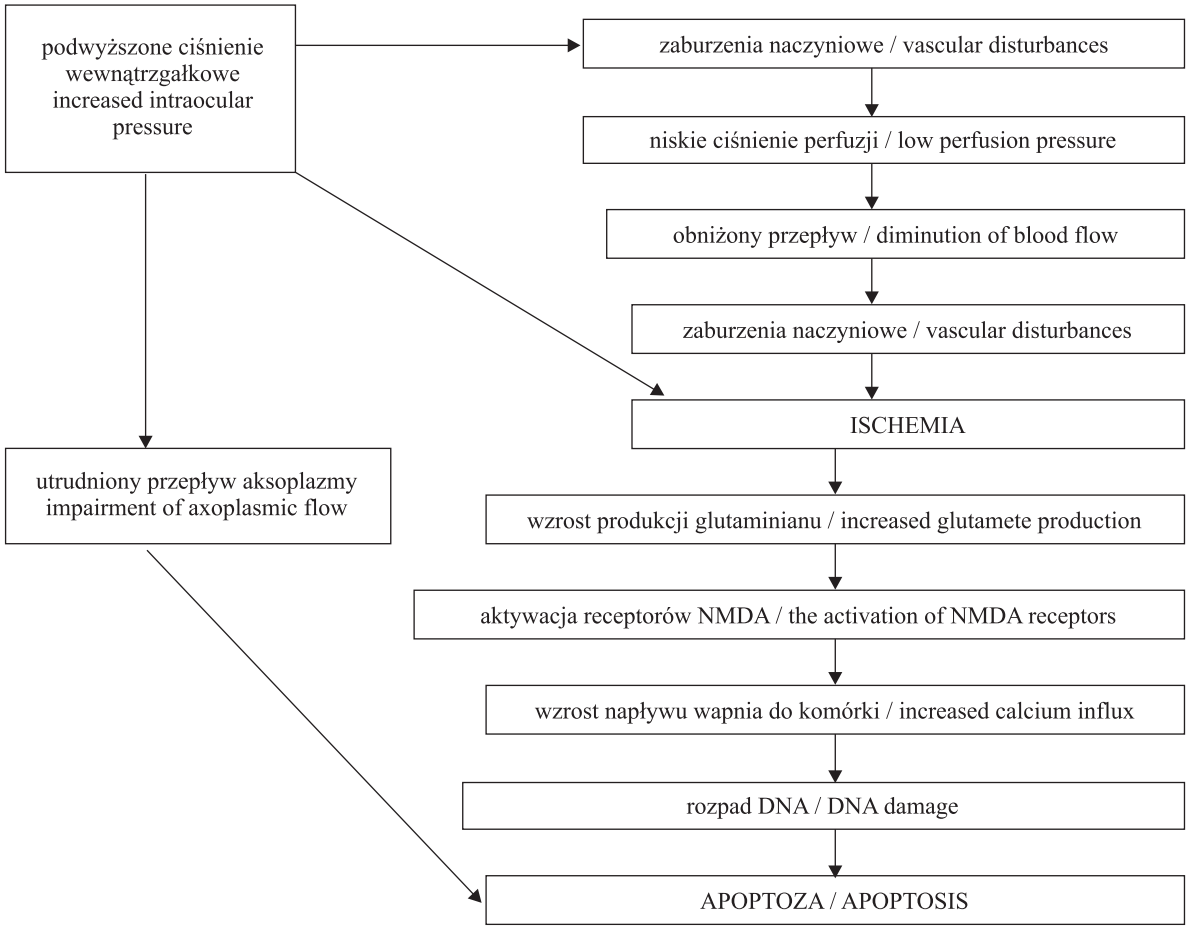
Z uwagi na stałą tendencję do starzenia się społeczeństw w krajach uprzemysłowionych oraz zdecydowanie lepszą diagnostykę częstość występowania jaskry zwiększy się prawdopodobnie znacząco. Rochtchina i Mitchell w swych badaniach z 2000 r. oszacowali, że w 2030 r. w Australii będzie żyło dwukrotnie więcej pacjentów z jaskrą niż obecnie. W 1996 r. Quigley w swej często cytowanej przez wielu autorów pracy, mówiącej o ilości pacjentów z jaskrą na świecie, określił ilość pacjentów z jaskrą przy końcu wieku dwudziestego na ponad 60 milionów i stwierdził, że prawie 10% z nich będzie obustronnie niewidomych. Najnowsze dane WHO szacują 120% wzrost zachorowalności na jaskrę wśród osób po 60. r.ż do 2050 r. [5, 15, 16, 17, 18].

Etiopatogeneza

Dwie podstawowe teorie etiopatogenetyczne jaskry istnieją od dawna. W 1858 r. Müller zaproponował tak zwaną teorię mechaniczną, w której podkreślał rolę ucisku na nerw wzrokowy przez zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. W tym samym roku von Jaeger ogłosił drugą teorię, tak zwaną naczyniową, według której podstawowym elementem uszkadzającym nerw wzrokowy było jego uogólnione niedokrwienie. Na przełomie lat 60. i 70. ubiegłego stulecia z kolei odkryto, że za zanik nerwu w jaskrze odpowiada blok przepływu aksoplazmy na poziomie blaszki sitowej, a podstawowym mechanizmem śmierci komórki zwojowej jest apoptoza.

Dwie podstawowe teorie etiopatogenetyczne jaskry zostały zobrazowane na rycinie 1.

Na apoptozę jako podstawowy mechanizm śmierci komórki zwojowej siatkówki w jaskrze wskazuje wiele dowodów, na co pierwszy zwrócił uwagę Quigley w 1995 r. Apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki, w od-



Ryc. 1. Etiopatogeneza jaskry

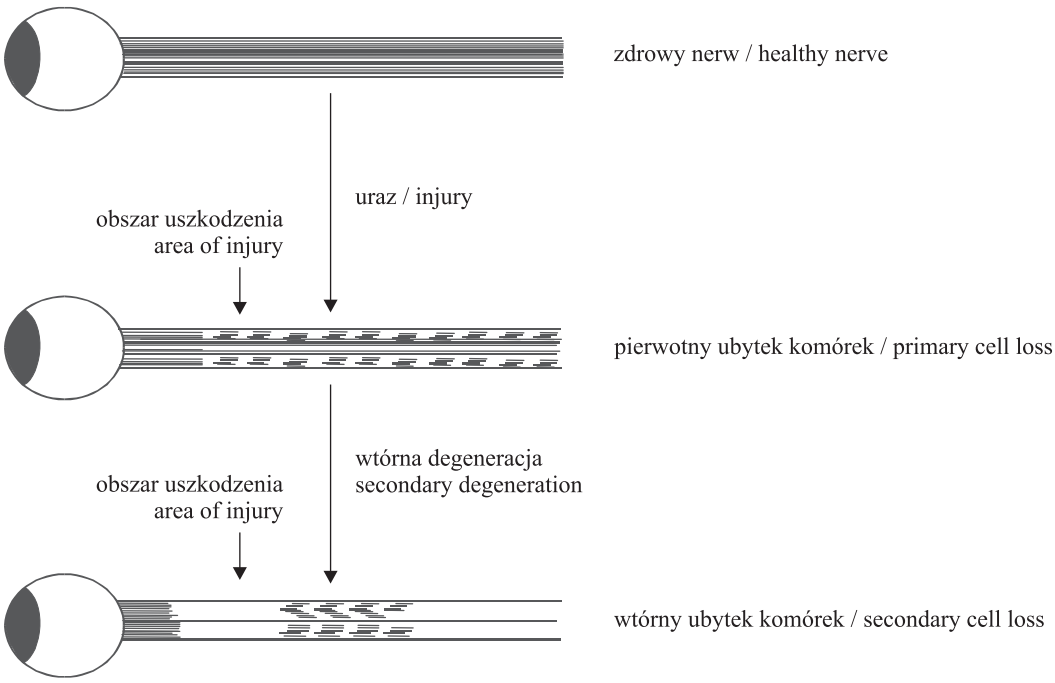
Fig. 1. The etiopathogenesis of glaucoma

różnieniu od nekrozy polega na pierwotnym jej kurczeniu się i zgęszczeniu cytoplazmy oraz kondensacji chromatyny jądrowej w obrębie błony jądrowej i może dotyczyć pojedynczej komórki. Błona komórkowa długo pozostaje nienaruszona, aż w końcu zaczyna się w wielu miejscach uwypuklać. Uwypuklenia odrywają się od komórki, tworząc tzw. ciała apoptyczne, które zawierają organella komórkowe, gęstą cytoplazmę, pofragmentowane DNA i chromatynę. Ciałka te są następnie fagocytowane. Apoptoza nie powoduje reakcji zapalnej, nie dochodzi w niej do obrzęku komórek. Jest ona procesem aktywnym, wymagającym syntezy białek i mRNA. Spotyka się ją zarówno w fizjologii, jak i patologii układu nerwowego, w tym siatkówki. Jest ona obecna w morfo- i embriogenezie. To dzięki niej zanikają embrionalne narządy i tkanki, by w ich miejsce mogły pojawić się nowe, oraz eliminowane są nieprawidłowe komórki. W trakcie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego apoptozie ulega około 50% neuronów zanim wytworzą się pierwsze połączenia synaptyczne. Jest tak też z komórkami zwojowymi siatkówki (płodowa regresja komórek zwojowych). Apoptoza występuje też w wielu patologiach układu nerwowego i siatkówki. Uznaje się, że na drodze apoptozy umierają fotoreceptory siatkówki w cukrzycy, odwarstwieniu siatkówki, wrodzonych zwyrodnieniach siatkówki, czy innych podobnych schorzeniach. Za apoptozą jako podstawową przyczyną śmierci komórek zwojowych w jaskrze przemawia między innymi fakt stosunkowo długiego czasu neuropatii jaskrowej, jak i pozytywne wyniki testu TUNEL, który jest dla niej testem specyficznym, a polega na znakowaniu końców powstałych fragmentów DNA [19, 20].

Kolejnym dowodem podnoszącym rolę apoptozy w procesie zaniku warstwy włókien nerwowych siatkówki jest zjawisko tzw. wtórnej degeneracji. Polega ono na tym, że traconych jest więcej komórek niż wynikałoby to z obszaru pierwotnego uszkodzenia (nekroza, apoptoza). Dzieje się tak dlatego, że na skutek pierwotnego uszkodzenia, niezależnie od mechanizmu sprawczego, dochodzić może do zmian w zewnątrzkomórkowym stężeniu różnych jonów, powstawania wolnych rodników i zgodnie z teorią ekscytotoksyczną do podwyższenia poziomu neurotransmiterów, które w wysokich stężeniach mogą wykazywać właściwości toksyczne. Na skutek tych zmian proces rozprzestrzenia się na sąsiednie komórki nerwowe i glejowe, które ostatecznie giną na drodze apoptozy. Wtórna degeneracja może wystąpić dopiero po pewnym czasie od pierwotnego uszkodzenia, co ilustruje rycina 2 [21].

Na uszkodzenie najbardziej narażone są komórki nerwowe, które zawierają na swojej powierzchni receptory wrażliwe na pobudzające je neurotransmitery. Do takich receptorów zalicza się między innymi receptor dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), będący receptorem glutaminianergicznym, czyli pobudzanym przez glutaminian (sól kwasu glutaminowego). Receptory te spotykamy w obrębie całego układu nerwowego. Występują między innymi w korze wzrokowej. Spełniają ważną rolę w fizjologii (m.in. kształtowanie się plastyczności zapamiętywania, uczenia się, widzenia), a także w różnych stanach patologicznych dotyczących układu nerwowego (m.in. stwardnienie zanikowe boczne, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona i inne) [20, 22, 23].

Kolejnym receptorem z tej grupy, którego pobudzenie zostało stwierdzone w procesie prowadzącym do śmierci komórki zwojowej, jest receptor dla kwasu kainowego (AMPA/kainowy).



Ryc. 2. Wtórna degeneracja w nerwie wzrokowym – Surv. Ophthalmol. 1998, 5, 42 (4)

Fig. 2. Secondary degeneration in the optic nerve – Surv. Ophthalmol. 1998, 5, 42 (4)

Glutaminian jest neuroprzekaźnikiem, który występuje w neuronach i w fizjologii jest uwalniany na zakończeniach synaptycznych, po czym bardzo szybko jest wychwytywany przez komórki zwojowe i komórki Müllera, które na swej powierzchni zawierają wspomniane receptory. W warunkach homeostazy nie powoduje on uszkodzenia komórek.

W przypadku ischemii prowadzącej do braku substancji energetycznych w komórkach zwojowych i w komórkach Müllera dochodzi do uwalniania przez te komórki zwiększonej ilości glutaminianu, oraz zmniejszonego wychwytu. Prowadzi to do wzrostu pozakomórkowego stężenia glutaminianu. W jaskrze zaobserwowano wyższe poziomy glutaminianu w ciele szklistym. Jest on niebezpieczny dla komórek zwojowych nawet w stosunkowo niskim, lecz długo utrzymującym się podwyższonym stężeniu [20, 24].

Pierwsze doniesienia o toksyczności glutaminianu pochodzą od Lucasa (1957 r.) i Olneya (1969 r.), którzy zauważyli, że podskórne podanie glutaminianu myszom powoduje degenerację ich komórek zwojowych [25, 26]. *Sisk* i *Kuwabasa* stwierdzili zanik komórek zwojowych po doszklistkowym podaniu glutaminianu szczurom [27].

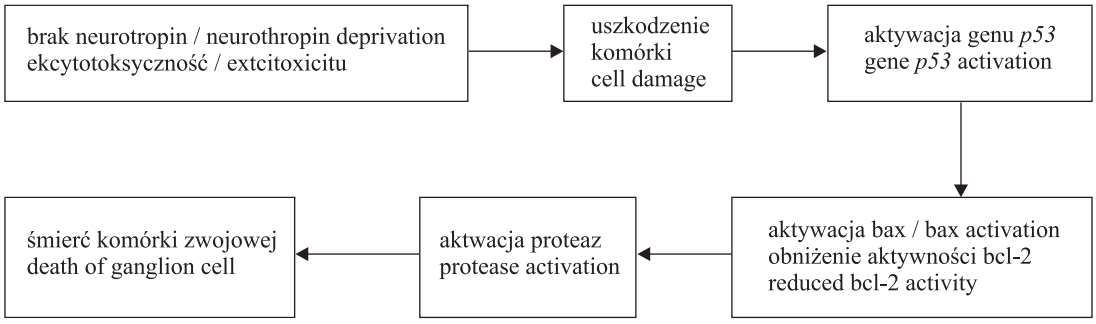
Wysoki poziom glutaminianu prowadzi do pobudzenia receptorów NMDA. Powoduje to napływ jonów wapniowych i sodowych do wnętrza komórki, a wydostają się z niej na zewnątrz jony potasowe. Następnie na skutek depolaryzacji błony komórkowej otwierają się kanały wapniowe zależne od potencjału błonowego. Dochodzi do znacznego podniesienia poziomu wapnia w komórce. Glutaminian stymuluje także wspomniane wyżej receptory AMPA-kainowe, co powoduje depolaryzację błony komórkowej i podobnie jak w przypadku receptora NMDA otwarcie kanału wapniowego zależnego od potencjału błonowego. To również podnosi poziom wewnątrzkomórkowego wapnia. Jony wapniowe, jako tzw. „drugi przekaźnik" indukują w komórce szereg przemian prowadzących do aktywacji fosfolipazy C, która działając na zależne od niej receptory podnosi jeszcze bardziej poziom wapnia poprzez uwalnianie go z magazynów wewnątrzkomórkowych. Dochodzi też do aktywacji kinazy białkowej C, wielu proteaz i innych enzymów, w tym syntazy tlenku azotu I (NOS I in. nNOS), a także wzrostu ekspresji pewnych genów (m.in. *p53*). Tlenek azotu I powoduje produkcję wewnątrzkomórkowego tlenku azotu (NO), który następnie łączy się z uwalnianym przez mitochondria jonem ponadtlenkowym (O_2^-), prowadząc do wytworzenia toksycznego peroksynitratu ($OONO^-$). Niezwykle toksyczny peroksynitrat niszczy komórkę na drodze nekrozy, ale też przyczynia się do jej śmierci na drodze apoptozy. Ekspresja genu *p53* kontrolującego ekspresję dwóch kluczowych w apoptozie genów (antyapoptyczny – bcl-2 lub bcl-x, proapoptyczny – bax) prowadzi do przesunięcia ich równowagi na korzyść genu bax i do śmierci komórki zwojowej w mechanizmie przedstawionym powyżej [20, 28, 29].

Warto tu nadmienić, że w proces neurodestrukcji komórki zwojowej zaangażowane są prawdopodobnie astrocyty, w których *Neufeld* zaobserwował wzmożoną aktywność syntaz tlenku azotu I lub II (NOS I, NOS II). Peroksynitrat powstaje najprawdopodobniej na drodze reakcji między tlenkiem azotu z astrocytów i powstającym w mitochondriach aksonów komórek zwojowych anionem ponadtlenkowym [30].

Czynnik mechaniczny (podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe) na poziomie blaszki sitowej prowadzi do nieodwracalnych zmian jej struktury i do ucisku przechodzących przez jej pory pęczków włókien nerwowych, zwłaszcza w dolnym i górnym biegunie tarczy nerwu wzrokowego. Ucisk włókien i drobnych tętniczek powoduje zatrzymanie do- i odśrodkowego transportu aksoplazmy, która niesie ze sobą substancje neurotroficzne, między innymi tzw. neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), niezbędne do prawidłowego funkcjonowania każdej komórki nerwowej. *Chen* i *Weber* zauważyli, że wstrzyknięcie BNDF do szklistek kotów powodowało zahamowanie dalszego zaniku komórek zwojowych średniego rozmiaru. Duże dawki BNDF powodowały z kolei zmniejszenie ilości dużych komórek zwojowych. Supresja czynników neurotroficznych powoduje wzrost ekspresji genu *p53*, czyli przyczynia się do śmierci komórki zwojowej na drodze apoptozy. Kluczową rolę w apoptozie odgrywają mitochondria, które odpowiadają za produkcję toksycznych wolnych rodników tlenowych, na ich zewnętrznej błonie występuje antyapoptyczna proteina bcl-2, a także wydzielają czynnik indukujący apoptozę (AIF) [20, 24, 31, 32].

Warto w tym miejscu jeszcze raz podkreślić fakt, że teoria mechaniczna i niedokrwienna mają wiele punktów wspólnych i że w zasadzie ischemia jest tu problemem nadrzędnym, ale nie wyklucza się działania każdego czynnika z osobna. Efekt jest jednak zawsze ten sam – śmierć komórki zwojowej (na drodze bezpośredniego uszkodzenia – nekroza/apoptoza i wtórnej degeneracji – apoptoza), zanik warstwy włókien nerwu wzrokowego, zanik komórek ciała kolankowatego bocznego i w końcu zmiany w obrębie samej kory wzrokowej, decydujące o nieodwracalności zmian. Prosty schemat przedstawiony na rycinie 3 tłumaczy obecną teorię śmierci komórki zwojowej.

Zajmując się zagadnieniem neuropatii jaskrowej nie można zapomnieć o integralności układu komórka zwojowa–ciało kolankowate boczne–kora wzrokowa, co podkreśla fakt, że jaskra jest neuropatią, a właściwie neurodegeneracją, jak np. choroba Alzheimera. Świadczy o tym fakt przepływu aksoplazmy. Szczególnie ważny dla komórki zwojowej jest dopływ aksoplazmy z ciał kolankowatych, która niesie do niej niezbędne do życia substancje neurotroficzne. Apoptoza rozpoczęta w komórkach zwojowych siatkówki, o ile proces nie jest odpowiednio kontrolowany, przenosi się na zasadzie wtórnej degeneracji w układzie nerwowym na jego wyższe piętra. Co ciekawe, z doniesienia *Yücela i wsp.* z 2003 r., wynika, że pierwotne zmiany neurodegeneracyjne są widoczne w ciałach kolankowatych bocznych, a dopiero potem poziomie siatkówki [33], co sugerować by mogło, że jaskra jest w zasadzie chorobą neurodegeneracyją ośrodkowego układu nerwowego. Warto tu wspomnieć,



Ryc. 3. Molekularne mechanizmy apoptozy komórki zwojowej (R.W. Nickells, *Apoptosis of Retinal Ganglion Cells in Glaucoma*, Surv. Ophtalmol. 1999, 43, suppl. 1, 152)
Fig. 3. Molecular mechanisms of apoptosis of retinal ganglion cells (R.W. Nickells, *Apoptosis of Retinal Ganglion Cells in Glaucoma*, Surv. Ophtalmol. 1999, 43, suppl. 1, 152)

że pierwotna neuropatia wzrokowa spotykana w chorobie Alzheimera, a powodowana przewlekłym toksycznym wpływem beta amyloidu nie różni się specjalnie od neuropatii jaskrowej. Śmierć komórki zwojowej jest powodowana przez wiele czynników, jak beta amyloid, aktywacja kaspazy, czy ekscytotoksyczność. Może zatem jaskra jest oczną odmianą choroby Alzheimera? [34]. Niewątpliwym dowodem na neurodegeneracyjny charakter jaskry jest jej koincydencja (szczególnie jaskry niskiego ciśnienia) z migreną, a jak wiadomo w przypadku migreny spotykane są w badaniach rezonansu magnetycznego ubytki w istocie białej mózgu [35].

Nowe strategie terapii jaskry

Obecnie uważa się, że podstawą terapii jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wiadomo, że obniżenie ciśnienia o 1 mmHg zmniejsza ryzyko progresji choroby o ok. 10%. Progresja jest spotykana rzadziej u osób leczonych, a jest gwałtowniejsza u osób nieleczonych. Najnowsze doniesienia podnoszą również konieczność utrzymywania ciśnienia wewnątrzgałkowego na w miarę stałym poziomie przez całą dobę. Okazało się, że ryzyko jaskry rośnie wraz z dużymi dobowymi fluktuacjami ciśnienia wewnątrzgałkowego, a zapobieganie tym fluktuacjom powinno być podstawowym celem terapii [36, 37, 38].

Podstawowym problemem w jaskrze uniemożliwiającym często normalne codzienne życie są ubytki w polu widzenia. Obecnie podkreśla się konieczność stałej redukcji ciśnienia w celu zahamowania postępu zmian w polu widzenia [39].

Nowe dane na temat neurodegeneracji w jaskrze, podkreślające rolę niedokrwienia i czynnika mechanicznego jako podstawowych czynników patogenetycznych, przyczyniły się do powstania nowego podejścia terapeutycznego. Z jednej strony jest to neuroprotekcja, z drugiej tzw. koregulacja.

Neuroprotekcja komórek zwojowych to niedopuszczenie do uruchomienia kaskady procesów prowadzących do eliminacji komórek uszkodzonych w wyniku działania czynnika pierwotnego. Polega ona zatem na niedopuszczeniu do dalszej neurodegeneracji już zajętego procesem chorobowym nerwu wzrokowego. Neuroprotekcja ma za zadanie ograniczenie czynników ryzyka (m.in. obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, poprawa miejscowego ukrwienia), zwiększenie czasu przeżycia komórek zwojowych siatkówki i/lub zahamowanie ich śmierci. Za neuroprotektanty uznane mogą być środki hamujące napływ wapnia do komórki w wyniku jej uszkodzenia (blokery kanałów wapniowych; np. nimodypina, flunaryzyna), środki zmniejszające poziom wolnych rodników (np. EGB-761, tokoferol, selegilina), hamujący ekscytotoksyczność antagoniści receptorów NMDA i innych glutaminianergicznych (np. MK-801, dextrometorpan, nitrogliceryna, memantyna), antagoniści neuronalnego tlenku azotu, blokery syntetazy tlenku azotu (NOS II) – aminoguanidyna, nerotropiny, a także pewne leki stosowane miejscowo (głównie β-blokery: betaxolol, metipranolol i α-2 agoniści – brimonidyna). Neuroprotekcja to także poprawa miejscowego ukrwienia (ginko biloba), a także terapia genowa (zaszczepienie rogówki, implanty twardówkowe, naczyniówkowe, leki miejscowe), czy poprawa funkcjonowania układu immunologicznego. Właściwie można powiedzieć, że każde działanie dążące do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego czy do poprawy ukrwienia nerwu wzrokowego to neuroprotekcja, z tym że jest to tak zwana neuroprotekcja pośrednia. Tylko niektóre leki wydają się wykazywać bezpośredni wpływ neuroprotekcyjny. W tabeli 1 przedstawiono niektóre z wymienionych leków, których działanie neuroprotekcyjne zostało potwierdzone badaniami laboratoryjnymi, a poza tym nie mają one poważnych działań ubocznych [40].

Ze stosowanych miejscowo leków bezpośredni wpływ neuroprotekcyjny wydają się wywierać przede wszystkim niektóre β-blokery (betaksolol, metipranolol czy timolol) oraz α-2 selektywny mimetyk (brimonidyna).

Według Osborne'a idealny lek przeciwjaskrowy powinien obniżać ciśnienie wewnątrzgałkowe, poprawiać przepływ naczyniowy w okolicy głowy nerwu wzrokowego, wykazywać działanie neuroprotekcyjne, a także mieć jak najmniej działań ubocznych. Jednym z takich leków jest Betaxolol. Stosowany miejscowo zmniejsza niedokrwienie, zwiększa przepływ przez głowę nerwu

T a b e l a 1. **Potencjalne neuroprotektanty**

T a b l e 1. **Potential neuroprotectives**

Lek Medicine	Teoretyczny mechanizm Theoretical mechanisms	Wpływ neuroprotekcyjny Neuroprotective effect
Betaxolol	blok kanałów wapniowych – zahamowanie apoptozy, poprawa przepływu naczyniowego calcium chanel-blocking – apoptosis inhibition of vascular flow	potwierdzony na przykładzie modelu niedokrwienia siatkówki u gryzoni confirmed on the basis of retinal ischemia of rodents
Dorzolamid	poprawa przepływu naczyniowego enhancement of vascular flow	potwierdzony w przypadku inhibitorów anhydrazy węglanowej stosowanych ogólnie confirmed in the case of carbonic anhydrase inhibitors applioed generally
Brimonidyna Brimonidyna	stymulacja siatkówkowych czynników wzrostu stimulation of retinal growth agents	potwierdzony w przypadku uszkodzenia nerwu II u zwierząt confirmed in the case of nerve II damage in animals
Memantyna Memantine	blok receptorów NMDA block of NMDA receptors	potwierdzony laboratoryjnie na modelu ciśnieniowym, stosowana w chorobie Parkinsona confirmed in laboratory conditions, applied in Parkinson's disease
Aminoguanidyna Aminoguanidine	blok syntetazy NO (NOS II) block of synthease NO (NOS II)	potwierdzony na modelu zwierzęcym confirmed on animal model

wzrokowego, a także blokuje kanały wapniowe i sodowe mające przecież olbrzymie znaczenie w procesie apoptozy komórki zwojowej [20, 40]. Późniejsze badania samego Osborne'a (doszklistkowe wstrzyknięcia metipranololu do oczu królików), jak i innych badaczy wykazały, że podobny wpływ może wywierać również nieselektywny β-bloker metipranolol (przede wszystkim jego aktywny metabolit – dezacetylometipranolol), a także pierwszy historycznie z tej grupy – timolol. Obydwa leki jak podobnie do Betaksololu hamują kanały wapniowe i sodowe w komórkach zwojowych siatkówki. Działanie to zostało udowodnione elektrofizjologicznie i biochemicznie (utrata mRNA dla Thy-1 z komórek zwojowych). Mogą one częściowo hamować indukowaną przez niedotlenienie siatkówki utratę komórek zwojowych [41, 42].

Brimonidyna, selektywny α-2 mimetyk, jest analogiem klonidyny. Wykazuje on trzydziestokrotnie większe powinowactwo do receptorów α-2 i prawie w ogóle nie aktywuje receptorów α-1. Nie powoduje mydriazy i niedomykalności powiek. Oprócz hamowania produkcji cieczy wodnistej poprawia w pewnym stopniu także jej odpływ. Dodatkowo stymuluje czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF) w siatkówce, co powoduje zwiększoną ekspresję bcl-2 i bcl-xl, a nastepnie większą ilość neurotropin (hamowanie apoptozy – bezpośrednia neuroprotekcja). Lek charakteryzuje się dobrą biodostępnością do siatkówki [43, 44, 45].

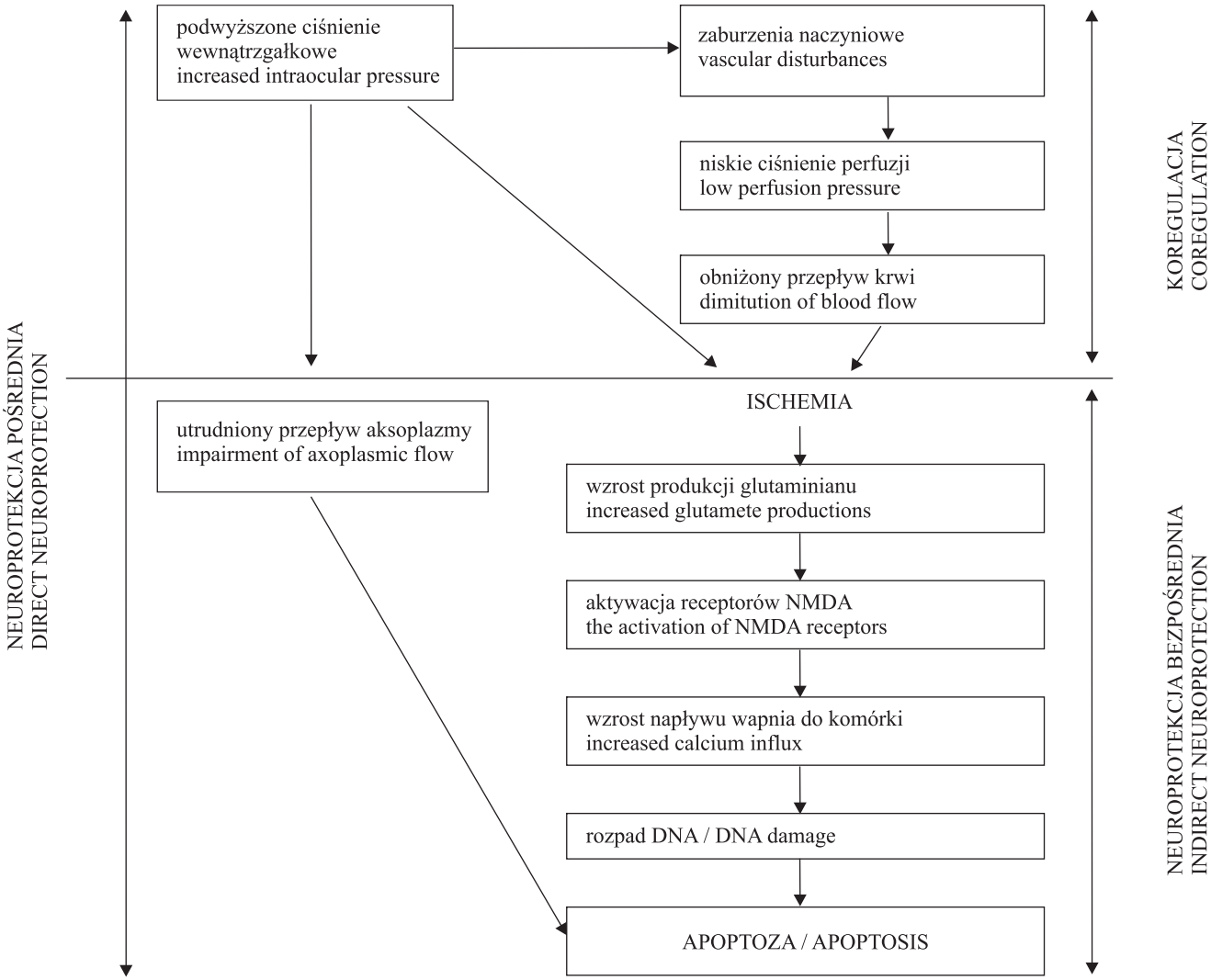
W 2006 r. *Kudo i wsp.* wykazali także bezpośredni wpływ neuroprotekcyjny Latanoprostu, będącego przedstawicielem terapeutycznej grupy syntetycznych analogów prostaglandyn. Leki z tej grupy skutecznie obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez skuteczne zwiększenie odpływu cieczy wodnistej na drodze naczyniówkowo-twardówkowej. Co ważne, mogą być podawane jeden raz na dobę, mają mało działań ubocznych, a dodatkowo zapobiegają dobowym fluktuacjom ciśnienia. Doszklistkowe podanie latanoprostu do oczu króliczych, w których wcześniej uszkodzono nerw wzrokowy powodowało zwiększenie czasu przeżycia komórek zwojowych [46].

Badania idące w tym kierunku wydają się być ze wszech miar słuszne. Ich wadą jest to, że zasadniczo prowadzone są na modelach zwierzęcych i do tej pory brak jest przekonujących dowodów na skuteczność neuroprotekcji bezpośredniej w oku ludzkim. Biorąc pod uwagę fakt, że możliwe jest jednak takie działanie, to patrząc na mechanizm neuropatii jaskrowej, a zwłaszcza na występujący w niej proces wtórnej degeneracji, uznać trzeba, że warto jest stosować te leki w terapii.

Koregulacja to bezpośrednie i pośrednie działanie dążące do poprawy przepływu krwi w oku z jaskrą. Efekt taki jest możliwy do osiągnięcia w przypadku jednoczasowego znacznego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, co samo w sobie powoduje już poprawę przepływu naczyniowego, a także bezpośredniego wpływu na naczynia, poszerzenia ich światła i w sposób niezależny od ciśnienia wewnątrzgałkowego poprawy tegoż przepływu. Wpływ taki wykazują leki z grupy inhibitorów anhydrazy węglanowej, w tym stosowane miejscowo (Dorzolamid, Brinzolamid) [47].

Warto tu zaznaczyć, że koregulacja z założenia jest wpływem wywieranym na początek kaskady zmian prowadzących do śmierci komórki zwojowej, czyli ma nie dopuszczać do wyzwolenia tych zmian, a neroprotekcja to wpływ na już uszkodzone komórki zwojowe, ma ona nie doprowadzić do ich dalszej degeneracji (ryc. 4).

Warto wspomnieć, że potencjalne podobieństwa między chorobą Alzheimera a jaskrą nasuwają pytanie, czy leki stosowane w leczeniu choroby Alzheimera nie mogłyby być stosowane w leczeniu jaskry? Na pewno aktywacja α-2 receptorów jest skuteczna w obu chorobach, podobnie



Ryc. 4. Współczesna terapia jaskry

Fig. 4. The etiopathogenesis of glaucoma

jak stosowanie blokera receptorów NMDA-memantyny [48, 49]. Wszystkie te fakty podkreślają neurodegeneracyjny charakter jaskry i celowość neuroprotekcji w jej leczeniu.

Piśmiennictwo

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Berlin 2003.
2. *Bonomi L., Marchini G., Marafta M., Bernardi P., De Franco J., Perfetti S. et al.*: Prevalence of Glaucoma and intraocular pressure distribuction in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. Ophtalmology, 1998, 105 (2), 209–215.
3. *Leske M.C.*: The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. Am. J. Epidemiol. 1983, 118, 166–191.
4. *Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R.*: Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophtalmology, 1996, 103 (10), 1661–1669.
5. *Quigley H.A.*: Number of people with glaucoma worldwide. Br. J. Ophtalmol. 1996, 80, 389–393.
6. *Thylefors B., Negrel A.D., Dadzie K.Y.*: The Global impact of glaucoma. Bull World Health Organ. 1994, 72, 323–326.
7. *Thylefors B., Negrel A.D., Parajrajasegaram R., Dadzie K.Y.*: Global Data on Blindness. Bull World Health Organ. 1995, 73, 115–121.
8. *Tielsch J.M.*: Epidemiology of blindness and glaucoma racial variations. In: The Third Carraibbean Glaucoma Symposium. Ed. Cl. Jr Cowan. Della Corte, New York 1991.
9. *Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M., Quigley H.A., Javitt J. et al.*: Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA, 1991, 266, 369–374.
10. *Burhmann R.R., Quigley H.A., Barron Y., West S.K., Oliva M.S., Mmbaga B.B.*: Prevalence of Glaucoma in Rural East African Population. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 2000, 41, 40–48.
11. *Wilensky J.T., Gandhi N., Pan T.*: Racial Influences in open-angle glaucoma. Ann. Ophtalmol. 1978, 10, 1398–1402.
12. *Czechowicz-Janicka K.*: Jaskra pierwotna otwartego kąta. MAKO, Warszawa 1996.
13. *Klein B.E.K., Klein R., Sponsel W.L., Franke T., Cantor L.B., Martone J. et al.*: Prevalence of Glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. Ophtalmology, 1992, 99, 1499–1504.
14. *Krajewska M.*: Epidemiologia i czynniki ryzyka w jaskrze pierwotnej. Przew. Lek. 2002, 5, 1/2, 88–89.
15. *Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., Hener D.K.H.*: The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002, 120 (6), 714–720.

16. New York United Nations. World Population Prospects: The 2004 Revision.
17. *Rochtchina E., Mithell P.*: Projected number of Australians with glaucoma in 2000 and 2030. Clin. Exp. Ophtalmol. 2000, 28, 146–148.
18. *Tuck M.W., Crick R.P.*: The projected increase in glaucoma due to an ageing population. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2003, 23 (2), 175–179.
19. *Obuchowska I., Stankiewicz A.*: Znaczenie apoptozy w fizjologii i patologii siatkówki. Klin. Ocz. 1999, 101 (2), 139–143.
20. *Osbourne N., Ugarte M., Chao M.*: Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. Surv. Ophthalmol. 1999, 43, 102–128.
21. *Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Kerrigan-Baumrind L.A.*: Optic nerve transection in monkeys may result in secondary degeneration of retinal ganglion cells. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 2001, 5, 975–982.
22. *Czepita D.*: Badania funkcji receptorów NMDA w korze wzrokowej. Klin. Ocz. 1999, 101, 225–228.
23. *Czepita D.*: Rola receptorów NMDA w powstawaniu niedowidzenia. Klin. Ocz. 1999, 101, 317–319.
24. *Vorwerk C.K., Gorla M., Dreyer E.B.*: An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. Surv. Ophthalmol. 1999, 43, 142–150.
25. *Lucas D.R., Newhouse J.P.*: The toxic effect of Sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. Arch. Ophtalmol. 1957, 58, 193–201.
26. *Olney J.W.*: Glutamate Induced Retinal Degeneration in Neonatal Mice: Electron Microscopy of the Acutely Evolving Lesion. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1969, 29, 455–474.
27. *Sisk S.R., Kuwabasa T.*: Histologic Changes in the Retina of Albino Rats Following Intravitreal Injection of Monosodium L. Glutamate. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophtalmol. 1995, 223, 250–258.
28. *Haefliger I.O., Dettmann E., Liu R.*: Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. Surv. Ophthalmol. 1999, 43, 51–58.
29. *Nickells R.W.*: Retinal ganglion cell death in glaucoma. The how, the way and the may be. J. Glaucoma. 1996, 5, 345–356.
30. *Neufeld A.H.*: Nitric Oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 1999, 43, 129–135.
31. *Chen H., Weber A.J.*: BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage. investigative ophthalmology & Visual Science 2001, 5, 966–974.
32. *Nickells R.W.*: Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: An update of the molecular pathways involved in cell death. Surv. Ophthalmol. 1999, 43, 151–161.
33. *Yücel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N.*: Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the Lateran geniculate nucleus and Visual cortex in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2003, 22, 465–481.
34. *Ramrattan R.S., Wolfs R.C., Panda-Jonas S., Jonas J.B., Bakker D., Pols H.A. et al.*: Prevalence and causes of visual field loss in the elderly and associations with impairment in daily functioning: the Rotterdam Study. Arch. Ophthalmol. 2001, 119 (12), 1788–1794.
35. *McKinnon S.J.*: Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? Front. Biosci. 2003, 8, 1140–1165.
36. *Corbett J.J., Phelps C.D., Eslinger P., Montague P.R.*: The neurologic evaluation of patients with low tension glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985, 26, 1101–1104.
37. *Asrani S., Freedman S., Hasselblad V. et al.*: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J. Glaucoma. 2000, 9 (2), 134–142.
38. *Heijl A., Leske M.C., Bentsson B., Hyman L., Hussein M.*: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ohthalmol. 2002, 120 (10), 1268–1279.
39. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am. J. Ophthalmol. 2000, 130, 429–440.
40. *MacLaren R.E.*: Neuroprotection and its relevance to glaucoma. Eyenews, 2001, 1, 32–40.
41. *Osborne N., Wood J.P.*: Metipranolol blunts nitric oxide-induced lipid peroxidation and death of retinal photoreceptors: a comparison with other anti-glaucoma drugs. Inv Ophthalmol and Vis Sci. 2004, 45, 3787–3795.
42. *Wood J.P., Smith K.G., Melena J., Chidlow G., Allmeier H., Osborne N.N.*: The beta-adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol. Exp. Eye Res. 2003, 76 (4), 505–516.
43. *Gao H., Qiao X., Cantour L.B., Wu Dunn D.*: Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. Arch. Ophthalmol. 2002, 120, 797–803.
44. *Wheeler L.A., Gil D.W., Wolde Mussie E.*: Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2001, 45, Suppl. 3, 290–294
45. *Wheeler L., Wolde Mussie E., Lai R.*: Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. Surv. Ophthalmol. 2003, 48 Suppl. 1, 47–51.
46. *Kudo H, Nakazawa T, Shimura M., Takahashi H., Fuse N., Kashiwagi K. et al.*: Neuroprotective effect of latanoprost on rat retinal ganglion cells. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006, 244 (8), 1003–1009.
47. *Harris A., Arend O., Chung H.S.*: A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. Ophthalmology, 2000, 107, 430–434.
48. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. J. Alzheimer's Dis. 2004; 6, 61–74.
49. *Tatton W., Chen D., Chalmers-Redman R., Wheeler L., Nixon R., Tatton N.*: Hypthesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. Surv. Ophthalmol. 2003, 48, 25–37.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 30–34

KAROLINA PODBORĄCZYŃSKA-JODKO, WOJCIECH LUBIŃSKI, OLGIERD PALACZ,
KRZYSZTOF SAFRANOW, DANUTA KARCZEWICZ

OCENA FUNKCJI BIOELEKTRYCZNEJ KOMÓREK ZWOJOWYCH ZA POMOCĄ BADANIA PERG U PACJENTÓW Z JASKRĄ NORMOCIŚNIENIOWĄ

EVALUATION OF GANGLION CELLS FUNCTION WITH PERG TEST IN NORMAL TENSION GLAUCOMA PATIENTS

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Purpose: To evaluate bioelectrical function of inner retinal layers measured by PERG in normal tension glaucoma.

Patients and methods: In 50 eyes of 30 patients with normal tension glaucoma the following examinations were performed: history, routine ophthalmic examination, standard static perimetry and pattern ERG test.

Results: The most frequent abnormalities were incorrect N95/P50 amplitude ratio and increase latency of N95-wave. In analyzed glaucoma patients sensitivity of PERG test was 50% and specificity 87%.

Conlusions: In normal tension glaucoma, the ganglion cells dysfunction is present and can be detected with PERG test. PERG can be additional useful diagnostic test in patients with normal tension glaucoma, particulary for those with difficult to cooperate.

K e y w o r d s: normal tension glaucoma – PERG.

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena funkcji bioelektrycznej centralnej części siatkówki za pomocą elektroretinogramu typu pattern w jaskrze pierwotnej normociśnieniowej.

Pacjenci i metody: Osoby z grupy badanej i kontrolnej (50 oczu) poddane zostały cyklowi diagnostycznemu, który obejmował następujące badania: wywiad, pełne badanie okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem stereoskopowej oceny tarczy nerwu wzrokowego, oceny kąta przesączania, pomiaru ciśnienia śródgałkowego oraz pachymetrii; test perymetrii statycznej konwencjonalnej 24-2 (perymetr Humphrey), pattern ERG (PERG) – UTAS – E 2000 (LKC Systemsinc, USA).

Wyniki: Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością wykrywaną w badaniu PERG był zaburzony stosunek amplitudy fal N95–P50 oraz wydłużenie latencji N95. Na podstawie analizowanej grupy pacjentów czułość badania PERG wyniosła 50%, a swoistość 87%.

Wnioski: U pacjentów z jaskrą normociśnieniową występują zaburzenia funkcji komórek zwojowych siatkówki mierzone badaniem PERG, jest badaniem dodatkowym o ważnym znaczeniu diagnostycznym szczególnie u pacjentów trudno współpracujących.

H a s ł a: jaskra normociśnieniowa – PERG.

Wstęp

Jaskra to choroba, której istotą jest postępujący zanik nerwu wzrokowego. Charakterystyczny przebieg włókien nerwu determinuje lokalizację zmian anatomicznych w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Destrukcja włókien nerwu wzrokowego, będących aksonami komórek zwojowych siatkówki, prowadzi do śmierci tych komórek [1]. Wyjaśnienie modelu śmierci komórek zwojowych staje się spoiwem łączącym mechaniczną i naczyniową teorię powstawania zmian jaskrowych. Śmierć komórek zwojowych powoduje

nieodwracalną utratę zdolności siatkówki do przewodzenia bodźców wzrokowych do korowych ośrodków wzrokowych [2, 3]. Wczesne rozpoznanie jaskry pierwotnej otwartego kąta stanowi obecnie nadrzędny problem w terapii choroby, która rozpoczyna się i rozwija „skrycie". Istotną grupę badań we wczesnej diagnostyce jaskry, sugerujących uszkodzenie struktur biorących udział w powstawaniu zmian jaskrowych, stanowią testy czynnościowe, do których należą badania elektrofizjologiczne. Zaletą ich jest wnoszenie obiektywnej informacji o prawidłowej lub patologicznej czynności bioelektrycznej z poszczególnych struktur siatkówki.

Tradycyjny, błyskowy elektroretinogram (ERG) nie reprezentuje aktywności warstwy komórek zwojowych, a u pacjentów z jaskrowym uszkodzeniem nerwu wzrokowego wykazuje normalne wartości [4]. W diagnostyce elektrofizjologicznej jaskry nadzieje wiązano również z wieloogniskowym elektroretinogramem (*multifocal ERG* – mfERG) – kernelem II rzędu, będącym wskaźnikiem funkcji wewnętrznych warstw siatkówki, w tym warstwy komórek zwojowych. Jednak dotychczasowe badania w obecnie stosowanej metodologii nie znalazły zastosowania w diagnostyce jaskry [5, 6]. Nie dowiedziono również przydatności badania elektrookulograficznego (EOG) [7]. Ostatnie badania dowodzą, że komponenta badania ERG (odpowiedź fotopowa negatywna) może być istotnym diagnostycznie wskaźnikiem uszkodzenia jaskrowego. Odpowiedź fotopowa negatywna powstaje po zastosowaniu błysku czerwonego o długim czasie trwania na niebieskim tle, w celu wytłumienia funkcji pręcików [8].

Kolejne badanie, które może być wykorzystane w diagnostyce jaskry, to wzrokowe potencjały wywołane (VEP), zwłaszcza stymulowane wzorcem (*pattern VEP* – PVEP). W wielu pracach stwierdzono wydłużone czasy latencji załamków VEP w jaskrze otwartego kąta [9, 10].

Należy zauważyć, iż wydłużona latencja może być rezultatem zaniku nerwu wzrokowego również z innych przyczyn. Nieprawidłowe odchylenia PVEP w jaskrze obserwowano w ok. 50–60% badanych przypadków jaskry otwartego kąta [11, 12, 13].

Kolejnym testem, który próbowano wykorzystać w diagnostyce jaskry, jest wieloogniskowy VEP. Jego wynik dostarcza obiektywnej korelacji z wynikiem perymetrii statycznej. Technika ta wymaga potwierdzenia w dłuższej obserwacji zanim zostanie wprowadzona do wczesnej diagnostyki jaskry [8].

Po raz pierwszy *Maffei* i *Fiorentini* [14] otrzymali za pomocą zastosowania bodźca pod postacią naprzemiennie zmieniającej się biało-czarnej szachownicy zapis pochodzący z warstwy komórek zwojowych, zwany ERG generowanym wzorcem szachownicy lub *pattern ERG* – PERG.

Wyróżnia się dwa rodzaje elektroretinogramu stymulowanego wzorcem. W wyniku pobudzenia oka naprzemiennymi zmianami fazy czarno-białej szachownicy (reversal) z niską częstotliwością (2–6 Hz) powstaje tzw. PERG typu „przejściowego" (*transient*). W rezultacie ww. stymulacji uzyskuje się zapis, w którym pierwsza fala pozytywna P50 przechodzi w głęboki ujemny załamek N95. Pierwszy załamek pozytywny pochodzi w 70% z komórek zwojowych i w 30% z fotoreceptorów regionu plamki. Załamek N95 jest reprezentowany w 100% przez komórki zwojowe. Komórki te we wczesnych fazach jaskry ulegają uszkodzeniu, stąd wynika ważność tego załamka w diagnostyce choroby. Stosując stymulację wzorcem o częstotliwości ≥ 8 s otrzymuje się tzw. PERG typu „stanu ustalonego" (*steady state*), w postaci dwufazowej krzywej kształtem zbliżonym do sinusoidy, w której mierzone są wartości międzyszczytowe. Zaletą badania PERG jest nieinwazyjność i wysoki stopień obiektywizmu. Jest ono przydatne szczególnie wtedy, gdy nie można w sposób wiarygodny oprzeć się na analizach pola widzenia [15]. *Weinstein i wsp.* [16] analizowali komponenty P50 i N95 u osób chorych na jaskrę. Zauważyli głównie redukcję załamka N95. *Palacz* i *Lubiński* [17], stosując stymulacje typu transient, wykazali redukcję amplitud u 60% pacjentów z jaskrą, natomiast *Porciatti* i *Berger* [18] zastosowali PERG typu *steady state*, stwierdzając we wszystkich przypadkach jaskry redukcję amplitud.

W przeprowadzonych przez *Bacha* badaniach porównujących w tej samej grupie pacjentów z jaskrą stymulację typu *transient* i *stady state* wykazano, że redukcja wartości międzyszczytowych po stymulacji typu *steady state* jest bardziej wyrażona w porównaniu ze stymulacją *transient*, tak więc sugeruje to większą czułość badania PERG typu *steady state* [19].

Bach i *Speidel-Fiaux* [20] oraz *Bach* i *Sulimma* [21] u 72% pacjentów z jaskrą stwierdzili nieprawidłowości w zapisie PERG bez ubytków w polu widzenia. Zauważyli również, iż większą czułość ma badanie przy zastosowaniu szachownicy o mniejszej wielkości kątowej. Podawana przez niektórych autorów niższa czułość badania wynika z szerokiego zakresu wartości amplitud w grupie kontrolnej. Czułość badania PERG wg różnego piśmiennictwa określa się ok. 38–91%, a swoistość ok. 96%.

Wysoka czułość i swoistość badania PERG sprawiają, iż badanie to wykorzystywane jest w diagnostyce jaskry. Istnieje wiele prac, w których autorzy poruszają problem nadciśnienia ocznego, czyli stanu występowania ciśnienia śródgałkowego > 21 mmHg bez cech neuropatii jaskrowej. Prawdopodobieństwo rozwoju jaskry u pacjenta z nadciśnieniem ocznym wynosi 1% na rok [22]. Czy istnieje badanie, którego wynik może przesądzać, która grupa pacjentów jest bardziej narażona na rozwój neuropatii? Nadzieję wiąże się z elektroretinogramem typu pattern. Wstępne badania prowadzone przez *Aldebasi i wsp.* [23] dowiodły, iż u połowy pacjentów z nieprawidłowym wynikiem badania PERG doszło do pojawienia się ubytków w polu widzenia. Natomiast u żadnego z pacjentów z prawidłowym wynikiem PERG nie zanotowano nieprawidłowości w perymetrii [24].

W procesie neuropatii jaskrowej uszkodzeniu ulegają komórki zwojowe i ich aksony. Elektroretinogram stymulowany wzorcem jest więc bardzo przydatnym badaniem w ustalaniu rozpoznania, monitorowaniu, próbie rokowania w neuropatii jaskrowej.

Celem pracy była ocena funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych centralnej części siatkówki za pomocą badania PERG w jaskrze pierwotnej normociśnieniowej.

Pacjenci i metody

Grupę badaną stanowiło 50 oczu pochodzących od 30 pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia, rozpoznaną zgodnie z kryteriami EGS [2]. Średnia wieku pacjentów wynosiła 60,86 ± 9,9 lat.

Osoby z grupy badanej i kontrolnej poddane zostały cyklowi diagnostycznemu, który obejmował następujące badania:

– wywiad;

– pełne badanie okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem stereoskopowej oceny tarczy nerwu wzrokowego, oceny kąta przesączania, pomiaru ciśnienia śródgałkowego oraz pachymetrii;

– test perymetrii statycznej konwencjonalnej 24-2 (perymetr Humphrey);

– *pattern ERG* (PERG) – UTAS – E 2000 (LKC USA).

W grupie badanej ostrość wzroku wynosiła 1,0 z korekcją. Średnie ciśnienie śródgałkowe 12,96 mmHg, przy średniej grubości rogówki 552,84 μm. U wszystkich pacjentów kąt przesączania był otwarty – średnio 3° w skali Schaffera. Wynik perymetrii statycznej 24-2 ze średnią wartością MD = - 6,03 i PSD = 5,68 łączy kryteria średnio-zaawansowanego uszkodzenia jaskrowego. W grupie badanej był prawidłowy przedni odcinek oka z przezroczystymi ośrodkami optycznymi, jak również nie zaobserwowano zmian patologicznych siatkówki.

Grupa kontrolna składała się z 50 oczu od 28 zdrowych osób, u których wykluczono jaskrę na podstawie prawidłowych wyników badań. Dla każdego pacjenta z grupy badanej dobierano do pary osobę z grupy kontrolnej o tej samej płci, wieku i wadzie refrakcji. Z grupy badanej wykluczono osoby z innymi chorobami oczu lub systemowymi ze znanym wpływem na funkcję siatkówki i nerw wzrokowy.

Badanie wykonywano przy nierozszerzonych źrenicach, po wyrównaniu wady refrakcji dla dystansu 0,5 m. Pacjentowi zapewniono wygodną pozycję ze stałym podparciem podbródka, z fiksacją osi wzrokowej na środku ekranu. Zastosowano układ odprowadzeń: elektroda czynna nitkowa typu DTL (Medelec, Anglia), mająca kontakt z rogówką, umieszczona wzdłuż dolnego brzegu powieki; bierna elektroda złota, kubkowa, żelowa umieszczona w zewnętrznym kącie oka oraz elektroda uziemiająca – złota, kubkowa, żelowa umieszczona na czole (Fpz), oporność elektrod wynosiła < 5 kΩ; parametry stymulacji: szachownica w trybie *reversing checkerboard*, złożona z czarno-białych kwadratów (32 × 32), prezentacja bodźców jednooczna; kątowy rozmiar ekranu = 30°, rozmiar pojedynczego kwadratu szachownicy = 1°3’ (32 elementy w osi pionowej), odległość stymulacji od oka pacjenta = 0,5 m; kontrast obrazu = 99%, tryb modulacji kontrastu reversal, częstotliwość stymulacji = 1,17 Hz (2,34 zmian/s), luminancja ekranu = 100 cd/m^2. Uśredniano 200 przebiegów i następnie dwie kolejne serie odpowiedzi dodatkowo uśredniano z zastosowaniem procedury *off-line* i poddawano dalszej analizie. Pasmo przenoszenia toru rejestracji: 5–50 Hz, czas analizy: 250 ms przy wyłączonym filtrze pasmowo-zaporowym. Zmierzono amplitudę i latencję fal P50 i N95 oraz stosunek amplitudy fal N95/P50.

Statystyka

Ze względu na to, iż rozkład większości analizowanych patrametrów PERG istotnie odbiegał od rozkładu normalnego, do oszacowania różnic pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcoxona. Zakres wartości prawidłowych określono jako przedział pomiędzy 2,5 a 97,5 centylem wartości zmierzonych w grupie kontrolnej. Czułość testu określano jako odsetek wyników nieprawidłowych (poza przedziałem wartości prawidłowych, a więc prawdziwie dodatnich) w grupie badanej. Swoistość testu określano jako odsetek wyników prawidłowych (w przedziale wartości prawidłowych, a więc prawdziwie ujemnych) w grupie kontrolnej.

Wyniki

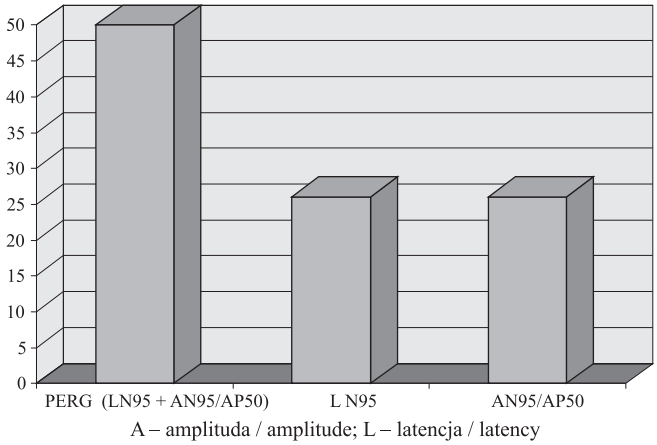
Wyniki badania PERG w grupie badanej i kontrolnej przedstawia tabela 1. W grupie badanej stwierdzono statystycznie istotną redukcję stosunku amplitud fali N95 do P50 oraz wydłużenie wartości latencji fali N95.

T a b e l a 1. **Analiza porównawcza parametrów badania PERG u pacjentów z jaskrą normociśnieniową i w grupie kontrolnej**

T a b l e 1. **Comparative analysis of PERG test parameters in patients with normal tension glaucoma and control group**

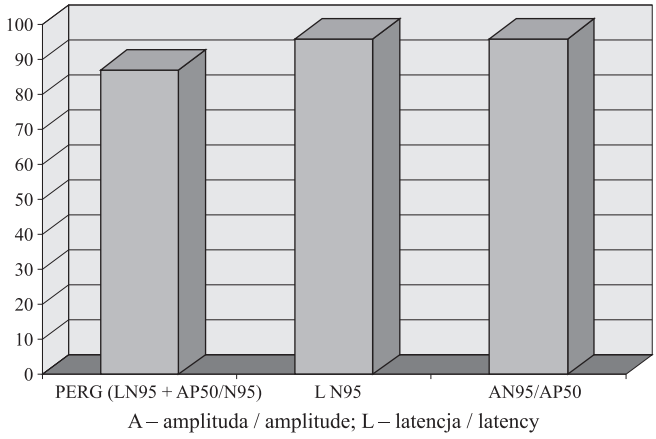
Cecha / Characterics	Grupa badana / Analysis group					Grupa kontrolna / Control group					p*
	X	Me	SD	Min	Max	X	Me	SD	Min	Max	
L P50 (ms)	49,74	49,00	3,62	44,00	66,00	49,04	49,00	2,81	42,00	58,00	ns
L N95 (ms)	99,00	100,00	9,15	86,00	120,0	91,50	90,00	5,80	84,00	105,00	0,00002
A P50 (μV)	5,26	5,22	2,05	1,30	9,67	5,14	4,82	1,55	2,66	9,11	ns
A N95 (μV)	7,03	7,28	2,58	1,80	12,00	7,80	7,69	2,52	3,40	13,50	ns
N95/P50	1,38	1,35	0,29	0,67	2,20	1,52	1,53	0,18	1,05	1,91	0,002

A – amplituda / amplitude; L – latencja / latency; *p – poziom istotności / significance level; NS – różnica nieistotna statystycznie / not significant; SD – odchylenie standardowe / standard deviation; Min – minimalna wartość / minimum value; Max – maksymalna wartość / maximum value; X – średnia arytmetyczna / arithmetic mean; Me – mediana / median



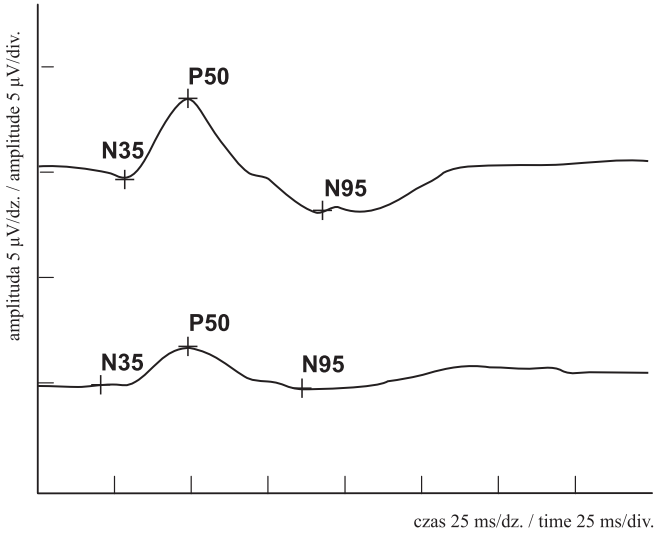
Ryc. 1. Czułość badania PERG w wykrywaniu pacjentów z jaskrą normociśnieniową (czułość wyrażona w procentach)

Fig. 1. Sensitivity of PERG test in detecting normal tension glaucoma patients (in percent)



Ryc. 2. Swoistość badania PERG w wykrywaniu pacjentów z jaskrą normociśnieniową (swoistość wyrażona w procentach)

Fig. 2. Specificity of PERG test in detecting normal tension glaucoma patients (in percent)



Ryc. 3. Zapis PERG-u u pacjenta z jaskrą normociśnieniową z nieprawidłowym stosunkiem amplitud fal N95/P50 (poniżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (powyżej)

Fig. 3. PERG recording with abnormal N95/P50 amplitude ratio in patient with normal tension glaucoma (below) in comparison to normal PERG (above)

Dyskusja

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w jaskrze normociśnieniowej występuje uszkodzenie funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych centralnej części siatkówki, mierzalne za pomocą badania PERG. Badania prowadzone przez innych autorów są zgodne z przedstawionymi obserwacjami [17, 18, 20, 21].

Opisywana w piśmiennictwie czułość wynosi 38–92%, średnio 56%. Czułość badania PERG w przedstawionej grupie 50 oczu z jaskrą normociśnieniową wyniosła 50% i była zbliżona do średniej podawanej z piśmiennictwa. Swoistość badania PERG wg piśmiennictwa wynosi 85–90%. Tak wysoką, porównywalną swoistość wynoszącą 87% uzyskano w analizowanej grupie pacjentów. Prawidłowy wynik PERG u połowy grupy badanej może wynikać z szerokiego zakresu wartości amplitud fal w grupie kontrolnej, co może być związane ze znacznie zróżnicowaną indywidualnie grubością warstwy włókien nerwowych. Ponadto nawet w przypadku znacznie zaawansowanego procesu jaskrowego wartości amplitud nigdy nie przyjmują wartości zero, co świadczy o tym, że w tworzeniu odpowiedzi PERG biorą udział także inne, bliżej niepoznane źródła generowania.

Na falę N95 ma wpływ komponenta P50, a ta jest zależna od funkcji fotoreceptorów, które ulegają uszkodzeniu w późnych fazach jaskry.

Analizując badaną grupę pacjentów z jaskrą zauważono, iż oceniając PERG należy brać pod uwagę stosunek amplitud fal N95/P50, co jest zgodne z pracą *Hooda* i *Xu* [25] i latencję fali N95. Wyznaczenie wartości latencji fali N95 jest obarczone błędem ze względu na brak ewidentnego szczytu odpowiedzi. Bardziej wartościowym parametrem jest stosunek amplitudy fal N95/P50. W badanej grupie zaburzony stosunek był następstwem redukcji fali N95 przy relatywnie niezmienionej fali P50.

Niektórzy autorzy proponują w celu poprawy czułości testu PERG zastosowanie stymulacji o wyższej częstotliwości. Potwierdzają to wyniki badań Bacha z zastosowaniem stymulacji *steady state*. Inną proponowaną metodą mającą na celu poprawę czułości testu jest zastosowana przez *Venturę* i *Porciattiego* niskokontrastowa stymulacja oraz analiza odpowiedzi PERG do szumu. Uzyskano większy procent wyników nieprawidłowych, nawet u pacjentów z nadciśnieniem ocznym [8, 20, 21, 22].

Niektórzy autorzy przedstawiają wyniki, wg których PERG może być nieprawidłowy u niektórych pacjentów z prawidłowym wynikiem pola widzenia i mfVEP [25].

Przeprowadzone badania dowodzą, iż badanie PERG wykrywając zmiany funkcjonalne komórek zwojowych może być użyteczne we wczesnej diagnostyce jaskry. W połączeniu z GDx i HRT, które to badania w sposób jednoznaczny nie upoważniają do rozpoznania jaskry, PERG staje się ważnym dopełnieniem procesu diagnostycznego. Rangę badania podwyższa fakt, iż jest ono obiektywne i możliwe do wykonania również u pacjentów trudno współpracujących podczas perymetrii.

Wnioski

1. U pacjentów z jaskrą normociśnieniową występują zaburzenia funkcji komórek zwojowych siatkówki mierzone badaniem PERG. Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością był zaburzony stosunek amplitudy fal N95–P50 oraz wydłużenie latencji N95.

2. Badanie PERG wykazuje wysoką swoistość (87%) i czułość (50%) w wychwytywaniu zmian jaskrowych.

3. Badanie PERG jest badaniem dodatkowym o ważnym znaczeniu diagnostycznym szczególnie u pacjentów trudno współpracujących.

Piśmiennictwo

1. *Nickells R., Zack D.*: Apoptosis in ocular disease a molecular overview. Ophthalmic Genet. 1996, 17, 145–165.
2. European Glaucoma Society (EGS): Terminologia i zasady postępowania w jaskrze. Savona 2002.
3. American Academy of Ophthalmology: Glaucoma. Basic and Clinical Science Course 2000–2001.
4. *Fiorentini A., Maffei L.*: The ERG in response to alternating-gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathways. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 1981, 21, 490–493.
5. *Chan H., Brown B.*: Multifocal ERG changes in glaucoma. Ophthalmol. Physiol. Opt. 1999, 19, 306–316.
6. *Hood D., Greenstein V.*: An attempt to detect glaucomatous damage to inner retina with the multifocal ERG. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2000, 41, 1570–1579.
7. *Bach M.*: Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. Eur. J. Opthalmol. 2001, 11, 41–49.
8. *Ventura L., Porciatti V.*: Pattern electroretinogram in glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2006, 17 (2), 196–202.
9. *Fishman G., Birch D.*: Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001.
10. *Palacz O., Lubiński W.*: Znaczenie i interpretacja badań elektrofizjologicznych i psychologicznych w diagnostyce jaskry. Klin. Oczna, 1995, 100, 407–412.
11. *Palacz O., Lubiński W.*: Badania elektrofizjologiczne w korelacji z badaniami perymetrycznymi we wczesnej jaskrze. Okulistyka, 1999, 18–23.
12. *Palacz O., Lubiński W.*: Badania elektrofizjologiczne w diagnostyce jaskry. Okulistyka, 2000, 32–37.
13. *Howe J., Mitchel K.*: Visual evoked potential changes in chronic glaucoma and ocular hypertension. Doc. Ophthalmol. 1986, 105, 457–462.
14. *Maffei L., Fiorentini A.*: Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. Science, 1981, 211, 953–955.
15. *Palacz A.*: Znaczenie oceny funkcji siatkówki i nerwu wzrokowego w diagnostyce jaskry przy pomocy komputerowej perymetrii statycznej i wybranych badań elektrofizjologicznych [maszynopis powielany]. Pom. Akad. Med. Szczecin 2000.
16. *Weinstein G., Arden G., Hitchings R., Ryan S., Calthorpe C., Odom J.*: The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1988, 106, 923–928.
17. *Palacz O., Lubiński W.*: Znaczenie ERG typu „pattern" (PERG) w diagnostyce jaskry. Klin. Oczna, 1991, 93, 194–196.
18. *Porciatti V., Berger G.*: Pattern electroretinogram and visual evoked potential in optic nerve disease: early diagnosis and prognosis. Doc. Ophthalmol. 1984, 40, 117–126.
19. *Palacz O., Lubiński W.*: Rola diagnostyki elektrofizjologicznej w schorzeniach centralnej części siatkówki. Nowa Medycyna, 1997, 19, 3–17.
20. *Bach M., Speidel-Fiaux A.*: Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. Doc. Ophthalmol. 1989, 73, 173–181.
21. *Bach M., Sulimma F.*: Little correlation of the pattern electroetinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. Doc. Ophthalmol. 1997–1998, 94, 253–263.
22. *Kass M., Heter D.*: The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002, 120, 701–713.
23. *Aldebasi Y., Drasdo N., Morgan J., North R.*: S-cone, L + M – cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma. Vis. Res. 2004, 44, 2749–2756.
24. *Bach M.*: Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47, 4881–4887.
25. *Hood D., Xu L.*: The Pattern Electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, 46, 2411–2418.

Komentarz

Badania elektrofizjologiczne mogą być przydatne we wczesnej diagnostyce jaskry. Na szczególną uwagę zasługuje elektroretinogram typu „pattern"(PERG), który umożliwia ocenę funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych ulegających uszkodzeniu w jaskrze. Obecnie PERG nie jest powszechnie stosowany w diagnostyce jaskry ze względu na rozbieżne wyniki uzyskiwane przez różnych autorów. Czułość badania PERG określa się na ok. 38–91%, swoistość na ok. 96%. Ostatnio ukazało się wiele prac, w których stwierdzono zmiany w PERG nawet u pacjentów z nadciśnieniem ocznym. Metodyka badania PERG odbiegała od stosowanych w przeszłości. Autorzy obecnej pracy postanowili więc sprawdzić przydatność badania PERG w diagnostyce jaskry normociśnieniowej, wykorzystując metodykę aktualnie zalecaną przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Elektrofizjologii Klinicznej Układu Wzrokowego. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że u pacjentów z jaskrą normociśnieniową występują zmiany w PERG. Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością w PERG były nieprawidłowy stosunek amplitud fal N95/P50 oraz wydłużenie latencji fali N95. Wskazywały one na uszkodzenie funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych. W analizowanej grupie pacjentów z jaskrą normociśnieniową czułość badania PERG wyniosła 50%, swoistość 87%. Przeprowadzone badania dowodzą, że PERG jest w przeciwieństwie do opinii niektórych autorów obiektywnym, użytecznym badaniem dodatkowym w diagnostyce jaskry, szczególnie przydatnym w trudnych przypadkach diagnostycznych oraz u osób źle współpracujących w subiektywnych testach jaskrowych.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 35–42

EWA SPOZ, WOJCIECH LUBIŃSKI, DANUTA KARCZEWICZ

ELEKTRORETINOGRAM TYPU PATTERN U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1 Z PRAWIDŁOWYM DNEM OKA

THE PATTERN ELECTRORETINOGRAM TEST IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 WITH NORMAL FUNDUS

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Introduction: The aim of this work is to evaluate bioelectrical retinal functions in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 with normal fundus of the eye.

Matherial and methods: The pattern electroretinogram test (PERG – ISCEV standards) was performed in total group of 64 eyes of 32 patients suffering from DM type 1 (mean duration of diabetes 9.3 ± 3.9 years and mean age 23.9 ± 5.7 years) with normal fundus in routine ophthalmic examination and normal optic disc measured in GDx test. The control group consisted of 62 eyes of 31 healthy age, sex and refractive error matched individuals.

Results: In analyzed group of 64 eyes with DM type 1, ganglion cell dysfunction in macular region was observed. PERG test revealed statistically significant amplitude decrease (p = 0.017) and latency increase (p = 0.002) of N95 wave. The most frequent abnormality was increased latency of N95 wave (23% – 15/64 of tested eyes). In subgroup of 34 eyes with DM type1 and with duration less than 10 years, the increase of latency of P50 and N95 waves was observed. In subgroup of 30 eyes with DM type 1 and with duration longer than 10 years, the decrease of the amplitudes of P50 and N95 waves was noted additionally.

Conclusions: In eyes of patients with DM type 1 and with normal fundus, dysfunction of inner retinal layers as well as cone photoreceptors in macular region was observed and registered by PERG test. The PERG test also revealed progression of functional changes in inner retinal layers related to diabetes duration.

K e y w o r d s: diabetes mellitus type 1 – PERG.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena funkcji bioelektrycznej siatkówki u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka.

Materiał i metody: Wykonano elektroretinogram typu pattern (PERG) zgodnie ze standardami ISCEV w całkowitej grupie 64 oczu od 32 pacjentów z cukrzycą typu 1 (średni czas trwania cukrzycy 9,3 ± 3,9 lat, średni wiek 23,9 ± 5,7 lat). Grupę kontrolną stanowiło 62 oczy od 31 zdrowych osób dobranych co do wieku i płci oraz wady refrakcji.

Wyniki: W analizowanej grupie 64 oczu z cukrzycą typu 1 stwierdzono dysfunkcję komórek zwojowych regionu plamki. Badanie PERG wykazało statystycznie znamienne obniżenie amplitudy (p = 0,017) i wydłużenie latencji fali N95 (p = 0,002). Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością było wydłużenie latencji fali N95 (23% – 15/64 – badanych oczu).

W podgrupie 34 oczu z DM typu 1 trwającej krócej niż 10 lat stwierdzono wydłużenie latencji fal P50 i N95. W podgrupie 30 oczu z DM typu 1 trwającej dłużej niż 10 lat dodatkowo zaobserwowano obniżenie amplitud fal P50 i N95.

Wnioski: W grupie oczu z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka zaobserwowano dysfunkcję wewnętrznych

warstw siatkówki, jak również fotoreceptorów czopkowych mierzoną badaniem PERG.

Badanie PERG ujawniło również wpływ czasu trwania cukrzycy na progresję zmian funkcjonalnych wewnętrznych warstw siatkówki.

H a s ł a: cukrzyca typu 1 – PERG.

Wstęp

Cukrzyca typu 1 stanowi 5–15% wszystkich chorych z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. Choruje na nią ponad 20 milionów ludzi na świecie, w tym ok. 150 tysięcy w Polsce i 1,5 miliona w Stanach Zjednoczonych. Ponad 40% pacjentów z tą postacią ma mniej niż 20 lat [1].

W cukrzycy ze względu na jej ogólnoustrojowy i metaboliczny charakter powikłania występują także w narządzie wzroku i dotyczą wszystkich struktur anatomicznych gałki ocznej. Najczęstsze oraz najcięższe powikłanie cukrzycowe dotyczy siatkówki i występuje pod postacią retinopatii cukrzycowej (80–84%), której najpoważniejszym następstwem jest ślepota (ponad 10 000 osób rocznie) [2]. Zgodnie z badaniem WESDR (The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy), częstość występowania retinopatii cukrzycowej dotyczy 71% osób, u których cukrzycę rozpoznano przed 30. r.ż. [3]. Problem ten jest szczególnie dramatyczny, gdyż dotyczy osób młodych, będących w wieku produkcyjnym, i pociąga za sobą również skutki społeczne (mniejsze szanse na znalezienie pracy, zwiększone ryzyko utraty pracy, rozwodu).

Ocenia się, że w USA na leczenie jednego chorego z cukrzycą wydaje się 13 000 USD rocznie w porównaniu z kwotą 2600 USD rocznie wydaną na osobę niechorującą na cukrzycę. Roczne koszty ponoszone przez rząd USA z powodu ślepoty w przebiegu cukrzycy wynoszą około 500 milionów dolarów. Prawdopodobnie kalkulacja kosztów jest bardzo podobna we wszystkich wysoko uprzemysłowionych krajach. Wczesne wykrycie retinopatii i rozpoczęcie leczenia na czas może zmniejszyć koszty społeczne i znacząco poprawić jakość życia pacjentów oraz ich rodzin [4, 5].

Istnieje zatem potrzeba wyodrębnienia grupy ryzyka we wczesnym okresie rozwoju retinopatii cukrzycowej i objęcie tych osób częstszą oraz wnikliwszą kontrolą okulistyczną z odpowiednio wczesnym zastosowaniem leczenia [6].

Jedyną istniejącą i uznaną metodą leczenia retinopatii cukrzycowej oprócz, intensywnej insulinoterapii, jest fotokoagulacja laserowa, która polega na zniszczeniu rejonów niedotlenionej siatkówki. Wczesne wykonanie laseroterapii w początkowych stadiach retinopatii może spowolnić proces uszkodzenia siatkówki, a w niektórych przypadkach nawet poprawić ostrość wzroku [7].

Wyniki wielu prac wskazują, że poza wywoływaniem zmian naczyniowych cukrzyca wywiera również wpływ na występowanie zmian neurofizjologicznych i neurodegeneracyjnych już w początkowym okresie trwania choroby zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych [8, 9, 10]. Do wykrywania zmian funkcjonalnych neuronów siatkówki służą badania elektrofizjologiczne, które są metodą diagnostyczną nieinwazyjną i o wysokim stopniu obiektywizmu. Według doniesień licznych autorów składowe elektroretinogramu błyskowego stają się nieprawidłowe w zaawansowanych stadiach retinopatii cukrzycowej [10, 11, 12, 13]. Niewiele prac poświęconych jest jednak zmianom funkcjonalnym we wczesnym stadium retinopatii lub braku retinopatii, a wyniki pozostają rozbieżne. Tylko nieliczne prace wykazują przydatność badań elektrofizjologicznych w wyodrębnieniu grupy ryzyka rozwoju retinopatii [13, 14, 15].

Celem niniejszej pracy było sprawdzenie, czy u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez widocznych zmian na dnie oka i z prawidłową morfologią tarczy nerwu wzrokowego występuje zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki mierzone elektroretinogramem typu pattern (PERG) i czy to badanie ma wartość diagnostyczną.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiły 64 oczy (32 osoby) z cukrzycą typu 1 u 15 kobiet i 17 mężczyzn, w średnim wieku 23,9 ± 5,7 lat, średnim czasie trwania cukrzycy 9,3 ± 3,9 lat. Tę grupę pacjentów podzielono na dwie podgrupy.

Podgrupa I: grupa 34 oczu u 8 kobiet i 9 mężczyzn z cukrzycą trwającą poniżej 10 lat (średni czas trwania cukrzycy 6,4 ± 2,7 lat); średnia wieku – 23,3 ± 4,8 lat.

Podgrupa II: grupa 30 oczu u 7 kobiet i 8 mężczyzn z cukrzycą trwającą powyżej 10 lat (średni czas trwania cukrzycy 12,6 ± 1,8 lat); średnia wieku – 24,6 ± 6,5 lat. Grupę kontrolną stanowiło 62 oczy od 31 osób dobranych co do wieku, płci i wady refrakcji. Kryteriami włączenia do badań były: prawidłowy wynik rutynowego badania okulistycznego, prawidłowy wynik badania GDx (NFA/GDx, wersja oprogramowania 1.0.16) i perymetrii statycznej (Humphrey 30-2), brak chorób ogólnych o znanym wpływie na funkcje siatkówki i nerwu wzrokowego. U wszystkich badanych osób wykonano PERG zgodnie ze standardami Międzynarodowego Stowarzyszenia Klinicznej Elektrofizjologii Widzenia (ISCEV) [16].

Charakterystykę rozkładu zmiennych przeprowadzono uwzględniając: liczebność grupy (w przypadku wieku liczbę osób, a w przypadku pozostałych zmiennych ciągłych liczbę oczu), zgodność z rozkładem normalnym (+ tak, - nie), zakres zmienności (min.–max.), medianę (Med.), kwartyl pierwszy (Q_1) i trzeci (Q_3), średnią arytmetyczną (x), odchylenie standardowe (SD).

Badanie zgodności rozkładu empirycznego z rozkładem normalnym wykonano testem W Shapiro–Wilka. Jednorodność wariancji przy porównywaniu dwóch klas przypadków badano testem F-Snedecora. Występowanie różnic między średnimi wartościami badanych zmiennych w poszczególnych grupach i/lub klasach testowano nieparametryczny testem U Manna–Whitneya ze względu na

rozkłady zmiennych odbiegające od rozkładu normalnego, brak jednorodności wariancji w klasach, niskie liczebności i dla ujednolicenia obliczeń.

W analizie statystycznej parametrów badań w grupie badanej i kontrolnej przyjęto jako graniczny poziom istotności $p \leq 0,05$.

Dla indywidualnych pacjentów parametry elektrofizjologiczne uznano za prawidłowe, jeżeli mieściły się pomiędzy x ± 2 SD dla rozkładu normalnego i 2,5 a 97,5 percentylem dla rozkładu odbiegającego istotnie statystycznie od normalnego.

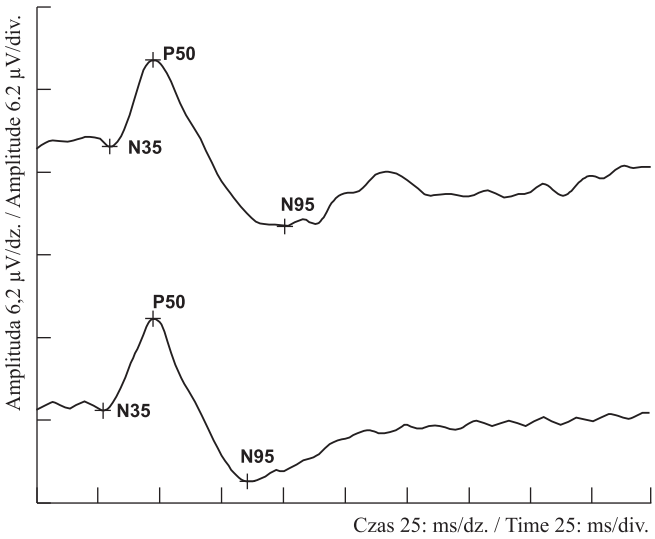
Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (uchwała nr BN-001/67/06 z dnia 24 maja 2006 r.).

Wyniki

PERG

W całkowitej grupie 64 oczu stwierdzono istotne statystycznie obniżenie amplitudy fali N95 (10,7 ± 4,1 μV vs 11,5 ± 4,1 μV, p = 0,017) oraz wydłużenie jej latencji (94,3 ± 11,2 ms vs 88,4 ± 7,9 ms, p = 0,002). Nieprawidłowe wartości latencji fali N95 stwierdzono w 23% (15/64) badanych oczu. Obniżenie amplitudy fali N95 było słabo wyrażoną cechą, ponieważ różnica wynikała tylko z porównania średnich grupy badanej i kontrolnej. Nie stwierdzono odchyleń fali P50. Wyniki przedstawiono w tabeli 1, a na rycinie 1 przykład.

W podgrupie I (34 oczy) stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie latencji fali P50 (47,06 ± 2,51 ms vs 46,6 ± 1,91 ms, p = 0,01), która występowała w 14% (5/34) badanych oczu. Stwierdzono również wydłużenie latencji fali N95 (93,5 ± 10,3ms vs 88,4 ± 7,9 ms, p = 0,008), która



Ryc. 1. PERG (całkowita grupa). Obniżenie amplitudy i wydłużenie latencji fali N95 u pacjenta z cukrzycą typu 1 (powyżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (poniżej)

Fig. 1. PERG (total group). Decrease of amplitude and increase of latency of N95 wave in a patient with diabetes mellitus type 1 (above) in comparison with normal subject (below)

występowała w 11% (4/34) badanych oczu. Nie stwierdzono odchyleń amplitud fal P50 i N95. Wyniki przedstawia tabela 2, a rycina 2 przykład.

W podgrupie II (30 oczu) stwierdzono również istotne statystycznie wydłużenie latencji fali P50 (47,6 ± 1,5 ms vs 46,6 ± 1,9 ms, p = 0,01) i fali N95 (95,0 ± 12,1 ms vs 88,4 ± 7,9 ms, p = 0,008). Nieprawidłowości fali N95 stwierdzono w 32% (11/30) badanych oczu. Dodatkowo w porównaniu z podgrupą I stwierdzono istotne statystycznie obniżenia amplitud fali P50 (6,0 ± 2,7 μV vs 7,4 ± 2,8 μV, p = 0,009) i fali N95 (9,5 ± 3,6 μV vs 11,5 ± 4,1 μV, p = 0,008). Wyniki przedstawiono w tabeli 3, a na rycinie 3 przykład.

T a b e l a 1. **Porównanie parametrów badania PERG oczu pacjentów z cukrzycą typu 1 z grupą kontrolną**

T a b l e 1. **Comparison of PERG parameters between the group of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and the control group**

Fala / Wave		Grupa / Group	n	N	x ± SD	Min.	Med.	Max.	p
P50	A (μV)	DM	64	-	6,8 ± 2,9 2 (3%)	2,1	6,1	13,4	NS
		K	62	+	7,4 ± 2,8	1,4	7,3	14,1	
	L (ms)	DM	64	-	47,3 ± 2,1 2 (3%)	43,0	47,0	53,0	NS
		K	62	-	46,6 ± 1,9	43,0	46,0	50,0	
N95	A (μV)	DM	64	+	10,7 ± 4,1 0 (%)	4,1	10,2	19,4	0,017
		K	62	+	11,5 ± 4,1	2,2	11,7	22,3	
	L (ms)	DM	64	-	94,3 ± 11,2 15 (23%)	81,0	88,0	120,0	0,002
		K	62	-	88,4 ± 7,9	72,0	87,0	120,0	
AN95/AP50		DM	64	+	1,6 ± 0,2 6 (9%)	1,2	1,6	2,2	NS
		K	62	+	1,6 ± 0,2	1,1	1,6	2,1	

A – amplituda / amplitude; DM – cukrzyca / diabetes mellitus; K – kontrola / control; L – atencja / latency; Max. – wartość maksymalna / maximal range; Med. – mediana / median; Min.– wartość minimalna / minimal range; n – liczba oczu / number of eyes; N(+) – zgodne z rozkładem normalnym / normal distribution; N(-) – niezgodne z rozkładem normalnym / abnormal distribution; NS – nieistotne statystycznie / not significant; p – poziom istotności / significance level; SD – średnie odchylenie standardowe / standard deviation; x – średnia arytmetyczna / arithmetic mean

T a b e l a 2. **Porównanie parametrów badania PERG oczu pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą krócej niż 10 lat z grupą kontrolną**

T a b l e 2. **Comparison of PERG parameters between the group of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration less than 10 years and the control group**

Fala / Wave		Grupa / Group	N	N	x ± SD	Min.	Med.	Max.	p
P50	A (μV)	DM < 10	34	-	7,8 ± 3,0 1 (3%)	3,9	7,7	13,4	NS
		K	62	+	7,4 ± 2,8	1,4	7,3	14,1	
	L (ms)	DM < 10	34	-	47,1 ± 2,5 2 (6%)	43,0	47,0	43,0	0,010
		K	62	-	46,57 ± 1,91	43,0	46,0	50,0	
N95	A (μV)	DM < 10	34	+	12,1 ± 4,2 0 (0%)	5,9	11,9	19,2	NS
		K	62	+	11,5 ± 4,1	2,2	11,7	22,3	
	L (ms)	DM < 10	34	-	93,5 ± 10,3 4 (11%)	83,0	88,0	83,0	0,008
		K	62	-	88,4 ± 7,9	72,0	87,0	120,0	
N95/P50		DM < 10	34	+	1,6 ± 0,2 2 (6%)	1,2	1,6	2,0	NS
		K	62	+	1,6 ± 0,2	1,1	1,6	2,1	

A – amplituda / amplitude; DM – cukrzyca / diabetes mellitus; K – kontrola / control; L – atencja / latency; Max. – wartość maksymalna / maximal range; Med. – mediana / median; Min.– wartość minimalna / minimal range; n – liczba oczu / number of eyes; N(+) – zgodne z rozkładem normalnym / normal distribution; N(-) – niezgodne z rozkładem normalnym / abnormal distribution; NS – nieistotne statystycznie / not significant; p – poziom istotności / significance level; SD – średnie odchylenie standardowe / standard deviation; x – średnia arytmetyczna / arithmetic mean

T a b e l a 3. **Porównanie parametrów badania PERG oczu pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą dłużej niż 10 lat z grupą kontrolną**

T a b l e 3. **Comparison of PERG parameters between the group of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration longer than 10 years and the control group**

Fala / Wave		Grupa / Group	n	N	x ± SD	Min.	Med.	Max.	p
P50	A (μV)	DM > 10	30	-	6,0 ± 2,7 1 (3%)	2,1	5,5	13,4	0,009
		K	62	+	7,4 ± 2,8	1,4	7,3	14,1	
	L (ms)	DM > 10	30	-	47,6 ± 1,5 0 (0%)	45,0	48,0	50,0	0,010
		K	62	-	46,6 ± 1,9	43,0	46,0	50,0	
N95	A (μV)	DM > 10	30	+	9,5 ± 3,6 0 (0%)	4,1	9,8	19,4	0,008
		K	62	+	11,5 ± 4,1	2,2	11,7	22,3	
	L (ms)	DM > 10	30	-	95,0 ± 12,1 11 (32%)	81,0	89,0	118,0	0,008
		K	62	-	88,4 ± 7,9	72,0	87,0	120,0	
N95/P50		DM > 10	30	+	1,6 ± 0,2 4 (13%)	1,3	1,6	2,2	NS
		K	62	+	1,6 ± 0,2	1,1	1,6	2,1	

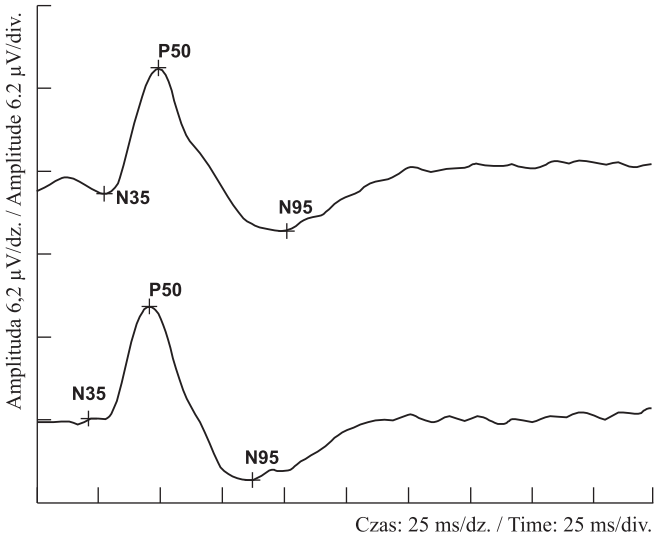
A – amplituda / amplitude; DM – cukrzyca / diabetes mellitus; K – kontrola / control; L – atencja / latency; Max. – wartość maksymalna / maximal range; Med. – mediana / median; Min.– wartość minimalna / minimal range; n – liczba oczu / number of eyes; N(+) – zgodne z rozkładem normalnym / normal distribution; N(-) – niezgodne z rozkładem normalnym / abnormal distribution; NS – nieistotne statystycznie / not significant; p – poziom istotności / significance level; SD – średnie odchylenie standardowe / standard deviation; x – średnia arytmetyczna / arithmetic mean

Porównanie podgrupy I i II (poniżej i powyżej 10 lat trwania cukrzycy) wykazało, że czas trwania cukrzycy nie wpływa na wartości latencji fal P50 i N95. Powoduje natomiast istotne statystycznie obniżenie wartości amplitudy fali P50 i N95. Wyniki przedstawiono w tabeli 4 oraz na rycinach 4 i 5.

Dyskusja

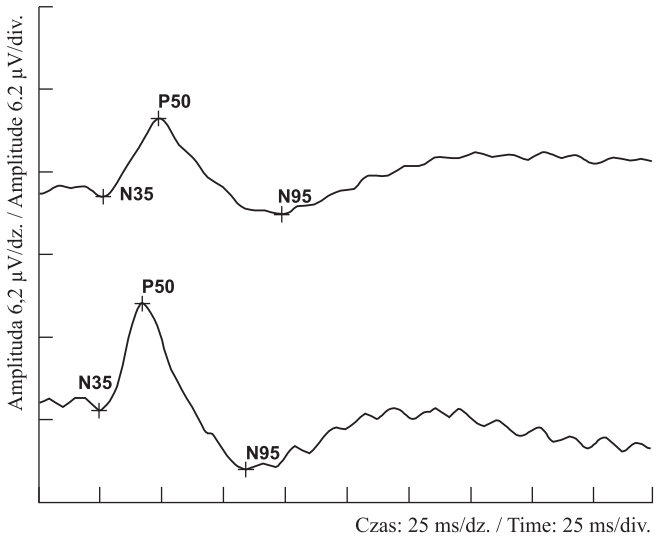
Retinopatia cukrzycowa jest złożoną chorobą zwyrodnieniową dotyczącą całej siatkówki, wynikającą z defektu podstawowych funkcji metabolicznych i enzymatycznych komórki. Przyjęto, że główną przyczyną zmian chorobowych w siatkówce są progresywne nieprawidłowości dotyczące układu naczyniowego oka, które prowadzą do upośledzenia funkcji widzenia [17].

Liczne doniesienia wskazują na występowanie zmian neurofizjologicznych i neurodegeneracyjnych w początkowym okresie trwania cukrzycy zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych [8, 9, 10]. Z danych literaturowych wiadomo, że u pacjentów z cukrzycą występuje dysfunkcja środkowych i wewnętrznych warstw siatkówki [14, 15, 18].



Ryc. 2. PERG (podgrupa I). Wydłużenie latencji fal P50 i N95 u pacjenta z cukrzycą typu 1 trwającą krócej niż 10 lat (powyżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (poniżej)

Fig. 2. PERG (subgroup I). Increase of latencies of P50 and N95 waves in a patient with diabetes mellitus type 1 and with duration less than 10 years (above) in comparison with normal subject (below)



Ryc. 3. PERG (podgrupa II). Obniżenie amplitud i wydłużenie latencji fal P50 i N95 u pacjenta z cukrzycą typu 1 trwającą dłużej niż 10 lat (powyżej) w porównaniu z zapisem kontrolnym (poniżej)

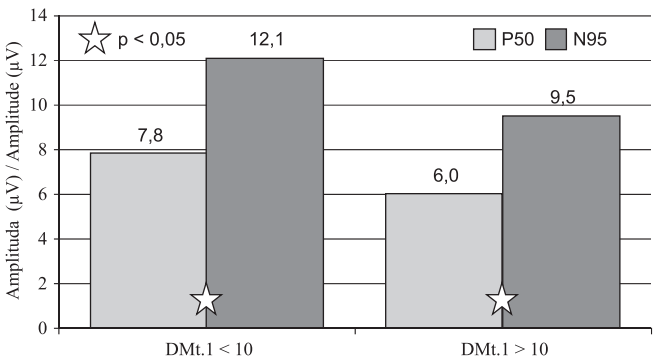
Fig. 3. PERG (subgroup II). Decrease of amplitudes and increase of latencies of P50 and N95 waves in a patient with diabetes mellitus type 1 and with duration longer than 10 years (above) in comparison with normal subject (below)

T a b e l a 4. **Porównanie parametrów badania PERG oczu pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą krócej niż 10 lat z oczami pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą dłużej niż 10 lat**

T a b l e 4. **Comparison of analyzed parameters of PERG test between the group of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration less than 10 years and the group of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration longer then 10 years**

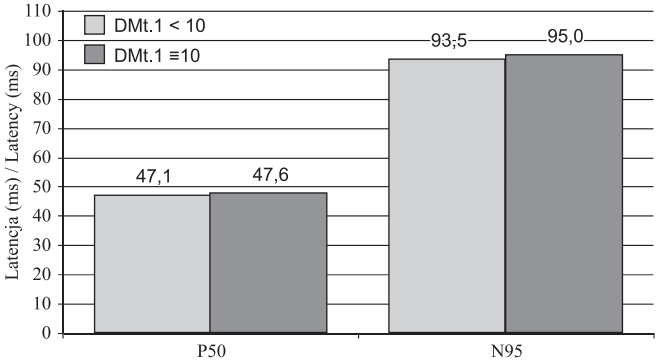
Parametry Parameters	Amplituda (µV) / Amplitude (µV) x ± SD				Latencja (ms) / Latency (ms) x ± SD			
	podgrupa I subgroup I (n = 34)	N	podgrupa II subgroup II (n = 30)	p	podgrupa I subgroup I (n = 34)	N	podgrupa II subgroup II (n = 30)	p
P50	7,8 ± 3,0	-/-	6,0 ± 2,7	0,01	47,1 ± 2,5	-/-	47,6 ± 1,5	NS
N95	12,1 ± 4,2	+/+	9,5 ± 3,6	0,01	93,5 ±10,3	-/-	95,0 ± 12,1	NS
N95/P50	1,6 ± 0,2	+/+	1,6 ± 0,2	NS	–	–	–	–

K – kontrola / control; n – liczba oczu / numer of eyes; N(+) – zgodne z rozkładem normalnym / norma distribution; N(-) – niezgodne z rozkładem normalnym / abnormal distribution; NS – nieistotne statystycznie / not significant; p – poziom istotności / significance level; SD – średnie odchylenie standardowe / standard deviation; x –wartość średnia / arithmetic mean



Ryc. 4. Porównanie amplitud fal P50 i N95 w grupach oczu z cukrzycą typu 1 trwającą poniżej i powyżej 10 lat

Fig. 4. Amplitude comparison of P50 and N95 in groups of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration less and longer than 10 years



Ryc. 5. Porównanie latencji fal P50 i N95 w grupach oczu z cukrzycą typu 1 trwającą poniżej i powyżej 10 lat

Fig. 5. Latencies comparison of P50 and N95 waves in groups of eyes of patients with diabetes mellitus type 1 and with duration less and longer than 10 years

Badaniami elektrofizjologicznymi służącymi do oceny tych warstw są m.in.: badanie PERG (komórki zwojowe), ERG-OPs (komórki amakrynowe), ERG-30 Hz flicker (komórki dwubiegunowe) [19]. Ze względu na rozbieżność dotychczasowych wyników badań [20, 21, 22, 23, 24] dotyczących wartości diagnostycznej PERG u pacjentów z DM (*diabetes mellitus*) typu 1 z prawidłowym dnem oka zdecydowano się wykonać to badanie na analogicznej grupie pacjentów, by wykazać jego rzeczywistą wartość diagnostyczną.

Elektroretinogram typu pattern jest badaniem, które ocenia głównie funkcję bioelektryczną komórek zwojowych, jak również fotoreceptorów czopkowych regionu plamki [25].

W badaniu PERG „transient" w całkowitej grupie pacjentów z DM typu 1 z prawidłowym dnem oka, w przeciwieństwie do *Wager* i *Persson* [26], *Couplanda* [27] i innych [20, 21, 22], zaobserwowano uszkodzenie funkcji komórek zwojowych, które manifestowało się wydłużeniem latencji fali N95 ($p = 0{,}002$) oraz redukcją amplitudy tej fali ($p = 0{,}017$). Wydłużenie latencji fali N95 występowało w 23% badanych oczu. Obniżenie amplitudy fali N95 było słabo wyrażoną cechą, gdyż można je było zaobserwować tylko w porównaniach grupowych. Podobne zmiany u pacjentów z DM typu 1 z prawidłowym dnem oka były obserwowane przez *Parisiego i wsp.*[28].

Przedstawione wyniki badania PERG wskazują nie tylko na uszkodzenie komórek zwojowych, ale także na uszkodzenie fotoreceptorów czopkowych plamki manifestujące się wydłużeniem latencji fali P50. Z wyników prac innych autorów [19, 28, 29] wiadomo, że wydłużenie latencji fali P50 nie jest charakterystyczną cechą uszkodzenia komórek zwojowych i ich aksonów. Wydłużenie latencji fali P50 obserwuje się w grupie chorób zwanych makulopatiami, np. makulopatia cukrzycowa, otwór w plamce, choroba Stargardta i innych dystrofiach plamki. W niniejszej pracy po raz pierwszy zwrócono uwagę, że w DM typu 1 dochodzi nie tylko do uszkodzenia komórek zwojowych, ale również fotoreceptorów czopkowych plamki [19, 25].

Interesujące jest, że za pomocą badania PERG stwierdzono także nasilenie zmian funkcjonalnych wraz z upływem czasu trwania cukrzycy. W podgrupie I (DM < 10 lat) najbardziej charakterystyczną cechą było wydłużenie latencji fal P50 ($p = 0{,}01$) i N95 ($p = 0{,}008$), a w podgrupie II (DM > 10 lat) dołączyły się dodatkowo zmiany pod postacią redukcji amplitud tych fal (P50 – $p = 0{,}009$, N95 – $p = 0{,}008$). Wydłużenie latencji fal wskazuje tylko na nieznaczne zaburzenie przewodnictwa komórek siatkówki, a dołączenie się redukcji odpowiednich amplitud może wskazywać na nasilone zmiany funkcjonalne lub dodatkowo odzwierciedlać wczesne zmiany strukturalne [19, 30]. Ze względu na prawidłową grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki mierzoną badaniem GDx należy sądzić, że obniżenie amplitud fal P50 i N95 było tylko następstwem nasilonych zmian funkcjonalnych w komórkach zwojowych.

Nieprawidłowości w PERG u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka były także obserwowane w odpowiedziach stanu ustalonego (steady – state PERG) przez *Pragera i wsp.* [31], *Tricka i wsp.* [32] oraz innych [23, 24, 33, 34]. Niezgodności wyników pomiędzy autorami mogą być następstwem zastosowania różnej aparatury, niejednolitych metod badawczych oraz różnej wielkości badanych grup.

Jedną z możliwych przyczyn występowania dysfunkcji bioelektrycznej siatkówki u pacjentów z cukrzycą z prawidłowym dnem oka są zaburzenia neuroprzekaźnictwa.

Glutaminian jest głównym neurotransmiterem pobudzającym we wszystkich warstwach siatkówki. Jego największa koncentracja występuje w warstwie splotowatej zewnętrznej. Umożliwia on przenoszenie impulsu elektrycznego poprzez przestrzeń międzysynaptyczną z neuronu presynaptycznego do komórki postsynaptycznej. Glutaminian jest syntezowany i przechowywany w wakuolach czopków i pręcików (komórka presynaptyczna dla komórki dwubiegunowej) oraz komórek dwubiegunowych (neuron presynaptyczny dla komórki zwojowej). W wyniku zadziałania impulsu elektrycznego uwalniany do przestrzeni międzysynaptycznej neurotransmiter swoiście oddziałuje na receptory (receptor N-metylo-D-asparaginowy – NMDAR) zlokalizowne w błonie postsynaptycznej odpowiedniej komórki powodując jej depolaryzację i dalszy przepływ impulsu elektrycznego. Za utrzymanie stałego poziomu glutaminianu w przestrzeni międzysynaptycznej odpowiadają dwa mechanizmy.

Pierwszy to zwrotny wychwyt glutaminianu przez autoreceptory zlokalizowane w błonie presynaptycznej. Drugi mechanizm polega na degradacji glutaminianu do glutaminy w komórkach Müllera, do których dostaje się za pomocą specjalnych białek transportowych dla glutaminianu (*excitatory amino acid transporters* – EAATs). Glutamina z komórek Müllera jest niezwłocznie transportowana z powrotem do neuronów jako prekursor do syntezy nowego glutaminianu [35, 36].

Prawidłowa funkcja siatkówki zależy zatem od zachowanej równowagi pomiędzy produkcją i degradacją glutaminianu z przestrzeni międzysynaptycznej [37, 38].

Z dostępnej literatury wiadomo, że cukrzyca jest chorobą, w której występuje niedokrwienie [6, 8]. Dalsze prace wskazują, że w stanie niedokrwienia dochodzi do wzrostu stężenia glutaminianu w wyniku zaburzonego procesu wychwytu zwrotnego tego neurotransmitera [39].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono również, że w przebiegu cukrzycy dochodzi do zaburzeń funkcjonowania komórek Müllera. Opisane nieprawidłowości polegają na wzroście ekspresji białka włókienkowego (*glial fibrillary acidic protein* – GFAP) w normalnych warunkach obecnego jedynie w astrocytach [40, 41]. *Danbolt* dodatkowo wskazał na dysfunkcję białek transportowych dla glutaminianu we wczesnej cukrzycy [42]. *Lieth i wsp.* natomiast zwracają uwagę na znaczące obniżenie konwersji glutaminianu do glutaminy w siatkówce

szczurów z wczesną cukrzycą indukowaną streptozotacyną (STZ) w porównaniu ze zdrową siatkówką [43]. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach z indukowaną cukrzycą sugerują, że we wczesnej cukrzycy występuje podwyższony poziom glutaminianu. Ze względu na obecność glutaminianu w warstwie splotowatej zewnętrznej i wewnętrznej podwyższony poziom glutaminianu może wpływać na zaburzenie przewodnictwa w tych dwu warstwach, jak również może być przyczyną retinotoksyczności poprzez aktywację apoptozy komórek zwojowych i fotoreceptorów siatkówki [37, 38].

Stwierdzone w obecnej pracy w badaniu PERG zmiany funkcjonalne w komórkach zwojowych (obniżona amplituda i wydłużona latencja fali N95) w przebiegu cukrzycy są prawdopodobnie następstwem wzrostu stężenia glutaminianu w przestrzeniach międzysynaptycznych warstwy splotowatej wewnętrznej.

Na uwagę zasługuje fakt, że największa koncentracja glutaminianu w warunkach prawidłowych występuje w warstwie fotoreceptorów i zewnętrznych warstwach siatkówki [44]. Można więc przypuszczać, że obserwowane zmiany metabolizmu glutaminianu w siatkówce cukrzycowej są przyczyną nie tylko uszkodzenia funkcji komórek zwojowych, lecz również uszkodzenia funkcji fotoreceptorów czopkowych manifestującego się wydłużeniem latencji fali P50.

Podwyższony poziom glutaminianu może prowadzić również do apoptozy neuronów przy udziale receptorów NMDAR, których ekspresja wzrasta we wczesnej cukrzycy [45]. Nie można zatem wykluczyć udziału wczesnych stadiów tego procesu, szczególnie w podgrupie z DM typu 1 trwającej dłużej niż 10 lat, gdzie stwierdzone obniżenie amplitud fal P50 i N95 może być wskaźnikiem nasilenia zmian funkcjonalnych lub odzwierciedlać wczesne stadia apoptozy komórek zwojowych nierejestrowane innymi badaniami, w tym także badaniem GDx

W patomechanizmie wczesnych zmian cukrzycowych nie można też wykluczyć udziału innych neurotransmiterów, jak dopamina czy acetylocholina [37], ale ich wpływ na komórki zwojowe w cukrzycy nie został jednoznacznie udowodniony.

Wnioski

Z przeprowadzonych badań wynika, że badanie PERG rejestruje wczesne zmiany funkcjonalne i/lub zmiany strukturalne u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka oraz prawidłową morfologią włókien nerwu wzrokowego mierzoną badaniem GDx.

Interesujące jest, że w analizowanej grupie nie wszyscy pacjenci mieli zaburzenia funkcji bioelektrycznej siatkówki. Badanie PERG umożliwia identyfikację pacjentów z cukrzycą typu 1 bez cech retinopatii, na tych, którzy mają dysfunkcję i tych bez zaburzeń funkcji bioelektrycznej siatkówki. Prawdopodobnie grupa pacjentów z zarejestrowanymi zmianami jest grupą zagrożoną dalszym postępem zmian funkcjonalnych i strukturalnych w siatkówce i w konsekwencji stanowi grupę osób szczególnego ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej. Tak więc badanie PERG ma wartość diagnostyczną i może dodatkowo mieć wartość prognostyczną, a potwierdzenie tej konkluzji wymaga dalszych długoterminowych badań.

Piśmiennictwo

1. *Daneman D.*: Type 1 diabetes. Lancet, 2006, 367 (9513), 847–858.
2. *Kunimoto D.Y., Kanitkar K.D., Makar M.S.*: The Wills Eye Manual. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
3. *Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.*: Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin. Am. J. Epidemiol. 1984, 119, 54–61.
4. *Porta M., Bandello F.*: Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia, 2002, 45, 1617–1634.
5. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care, 2003, 26, 917–932.
6. *Donald S.F.*: Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 2005; 1 (10),
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report no 1. Arch. Ophthalmol. 1985, 103, 1796–1806.
8. *Lieth E., Gardnem T.W., Barber A.J., Antonnetti D.A.*: Retinal neurodegeneration: Early pathology in diabetes. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2000, 28 (1), 3–8.
9. *Hancock H.A., Kraft T.W.*: Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45, 1002–1008.
10. *Sakai H., Tani Y., Shirasawa E., Shirao Y., Kawasami K.*: Development of electroretinographic alternations in streptozotocin-induced diabetes in rats. Ophthalmic. Res. 1995, 27, 57–63.
11. *Liu W., Deng Y.*: The analysis of electroretinography of diabetes mellitus. Eye Science, 2001, 17, 173–175.
12. *Bresnick G.H., Palta M.*: Oscillatory potential amplitudes. Arch. Ophthalmol. 1984, 102, 1307–1311.
13. *Vadala M., Anastasi M., Lodato G., Cillino S.*: Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients: a long-term follow-up. Acta Ophthalmol. Scand. 2002, 80 (3), 305–309.
14. *Langwińska-Wośko E., Szaflik J.*: Badanie potencjałów oscylacyjnych krzywej ERG u pacjentów z cukrzycą. Nowa Med. 1993, 4, 27–32.
15. *Palacz O., Czepita D., Lubiński W., Wieliczko W., Czekalski S.*: Diagnostic value of electrophysiologic studies in diabetics in our experience. Klin. Ocz. 1989, 91, 191–193.
16. *Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M., Meigen T., Vaegan, Bach M.*: ISCEV standard for clinical pattern electroretinography – 2007 update. Doc. Ophthalmol. 2007, 114, 111–116.
17. *Mizutani M., Kern T.S., Lorenzi M.*: Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. J. Clin. Invest. 1996, 97, 2883–2890.
18. *Brunette J.R., Lafond G.*: Electroretinographic evaluation of diabetic retinopathy: sensitivity of amplitude and time of response. Can. J. Ophthalmol. 1983, 18 (6), 285–289.
19. *Palacz O., Lubiński W., Penkala K.*: Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego. Oftal, Warszawa 2003.
20. *Arden G.B., Hamilton A.M., Wilson-Holt J.*: Pattern electroretinogram becomes abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a proliferative stage: possible use as a screening test. Br. J. Ophthalmol. 1986, 70, 330–335.
21. *Hardy K.J., Fisher C., Heath P., Foster D.H., Scarpell J.H.*: Comparison of colour discrimination and electroretinography in evaluation of visual pathway dysfunction in aretinopathic IDDM patients. Br. J. Ophthalmol. 1995, 79, 35–37.
22. *Jenkins T.C.A., Cartwirght J.P.*: The electroretinogram in minimal diabetic retinopathy. Br. J. Ophthalmol. 1990, 74, 681–684.

23. *Caputo S., Di Leo M.A., Falsini B., Girlanda G., Porciatti V., Minella A. et al.*: Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type 1 diabetic patients. Diabetes Care, 1990, 13, 412–418.
24. *Ghirlanda G., Di Leo., Caputo S.*: Detection of inner retinal dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. Diabetes, 1991, 40, 1122–1127.
25. *Holder G.E.*: Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. Prog. Retin. Eye Res. 2001, 20 (4), 531–561.
26. *Wagner P., Persson H.E.*: Early diagnosis of retinal changes in diabetes: A comparison between electroretinography and retinal biomicroscopy. Acta Ophthalmol. 1985, 63, 716–720.
27. *Coupland S.G.*: A comparison of oscillatory potential and pattern electroretinogram measures in diabetic retinopathy. Doc. Ophthalmol, 1987, 66, 207–218.
28. *Parisi V., Uccioli L., Parisi L., Colacino G., Manni G., Menzinger G.*: Neural conduction in visual pathways in newly-diagnosed IDDM patients. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998, 108, 490–496.
29. *Heckenlively J.R., Arden G.B.*: Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Cambridge, Massachusetts 2006.
30. *ShiraoY., Kawasami K.*: Electrical response from diabetic retina. Prog. Retin. Eye Res. 1998, 17, 59–76.
31. *Prager T.C., Garcia C.A., Mincher C.A., Mishra J., Chu H.H.*: The pattern electroretinogram in diabetes. Am. J. Ophthalmol. 1990, 109 (3), 279–284.
32. *Trick G.L., Burde R.M., Gordon M.O., Kilo C., Santiago J.V.*: Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal reversal electroretinograms and visual evoked potentials. Doc. Ophthalmol. 1988, 70, 19–28.
33. *Falsini B., Porciatti V., Scalia G., Caputo S., Minella A., Di Leo M.A. et al.*: Steady-state pattern electroretinogram in insulin-dependent diabetics with no or minimal retinopathy. Doc. Ophthalmol. 1989, 73, 193–200.
34. *Greco A.V., Di Leo M.A., Caputo S., Falsini B., Porciatti V., Marietti G., Ghirlanda G.*: Early selective neuroretinal disorder in prepubertal type 1 (insulin-dependent) diabetic children without microvascular abnormalities. Acta. Diabetol. 1994, 31 (2), 98–102.
35. *Kolb H.*: hppt://iscev.org/links.html/ (19.05.2007)
36. *Campiani G., Fattorusso C., De Angelis M., Catalanotti B., Butini S., Fattorusso R. et al.*: Neuronal high-affinity sodium-dependent glutamate transporters (EAATs): targets for the development of novel therapeutics against neurodegenerative diseases. Curr. Pharm. Des. 2003, 9 (8), 599–625.
37. *Gastinger M.J., Singh R.S., Barber A.J.*: Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47 (7), 3143–3150.
38. *Zhu B., Wang W., Gu Q., Xu X.*: Erythropoietin protects retinal neurons and glial cells in early-stage streptozotocin-induced diabetic rats. Exp. Eye Res. 2008, 86 (2), 375–385.
39. *Bouvier M., Szatkowski M., Amato A., Attwell D.*: The glial cell glutamate uptake carrier countentransports pH-changing anions. Nature, 1992, 360, 471–474.
40. *Rungger-Brändle E., Dosso A.A., Leuenberger P.M.*: Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000, 41 (7), 1971–1980.
41. *Fletcher E.L., Phipps J.A., Berka J.L.*: Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes. Clin. Exp. Optom. 2005, 88, 132–145.
42. *Danbolt N.C.*: Glutamate uptake. Prog. Neurobiol. 2001, 65, 1–105.
43. *Lieth E., Barber A.J., Xu B., Dice C., Ratz M.J., Tanase D. et al.*: Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. Diabetes, 1998, 47 (5), 815–820. Erratum in: Diabetes, 1998, 47 (7), 1170.
44. *Aizu Y., Oyanagi K., Hu J., Nakagawa H.*: Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of streptozotocin-diabetic rats. Neuropathology, 2002, 22 (3), 161–170.
45. *Ng Y.K., Zeng X.X., Ling E.A.*: Expression of glutamate receptors and calcium-binding proteins in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. Brain Res. 2004, 1018 (1), 66–72.

Komentarz

Cukrzyca jest wielonarządową chorobą społeczną, w której występują również zmiany oczne. Najczęstszym powikłaniem jest retinopatia cukrzycowa, często prowadząca do inwalidztwa wzrokowego. Wczesne wykrycie retinopatii i na czas włączenie leczenia może zmniejszyć koszty społeczne i znacząco poprawić jakość życia pacjentów i ich rodzin. Istnieje potrzeba wyodrębnienia grupy ryzyka we wczesnym okresie rozwoju retinopatii cukrzycowej i objęcie tych osób częstszą i wnikliwszą kontrolą okulistyczną oraz leczeniem w razie potrzeby. Wiele wyników prac wskazuje na występowanie zmian neurofizjologicznych i neurodegeneracyjnych już w początkowym okresie trwania choroby zarówno u ludzi, jak i na modelach zwierzęcych. Do wykrywania zmian funkcjonalnych siatkówki służą badania elektrofizjologiczne. Były one wykorzystywane w badaniach retinopatii cukrzycowej, lecz dotychczasowe wyniki są rozbieżne. Celem obecnej pracy było sprawdzenie, czy u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka oraz morfologią tarczy nerwu II występuje zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki. Autorzy zastosowali u pacjentów z cukrzycą badanie PERG, ponieważ jest to badanie funkcji centralnej części siatkówki oszacowujące jednocześnie funkcję fotoreceptorów czopkowych i komórek zwojowych. W analizowanej grupie pacjentów z cukrzycą typu I bez zmian na dnie oka stwierdzono dysfunkcję komórek zwojowych rejonu plamki. Manifestowała się ona obniżeniem amplitudy oraz wydłużeniem latencji fali N95. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością było wydłużenie latencji fali N95, które występowało pomimo braku zmian na dnie oka w 23% badanych oczu. Bardzo interesującą obserwacją było wykazanie pogorszenia się funkcji siatkówki wraz z upływem czasu. W podgrupie z cukrzycą typu 1 trwającą krócej niż 10 lat, w badaniu PERG stwierdzono wydłużenie latencji fal P50 i N95. W podgrupie z cukrzycą typu 1 trwającą dłużej niż 10 lat dodatkowo zaobserwowano obniżenie amplitud tych fal. Jedną z możliwych przyczyn występowania dysfunkcji siatkówki, pomimo widocznych zmian na dnie oka, są zaburzenia neuroprzekaźnictwa, na co autorzy pracy zwracają uwagę powołując się na znane piśmiennictwo. Z przeprowadzonych badań wynika, że badanie PERG rejestruje wczesne zmiany funkcjonalne i/lub strukturalne u pacjentów z cukrzycą typu 1 z prawidłowym dnem oka. Interesujące jest, że badanie PERG umożliwiło identyfikację pacjentów na tych, którzy mają dysfunkcję i tych bez zaburzenia funkcji bioelektrycznej siatkówki. Prawdopodobnie pacjenci z zarejestrowanymi zmianami funkcjonalnymi stanowią grupę szczególnego ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej. Tak więc badanie PERG ma wartość diagnostyczną i może mieć wartość prognostyczną. Potwierdzenie tej konkluzji wymaga dalszych długoterminowych badań. Przedstawiona praca jest nowatorska, a jej wyniki godne upowszechnienia.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 43–48

DARIUSZ ŁĄK, WOJCIECH LUBIŃSKI, ZOFIA SYLWESTRZAK, ZBIGNIEW SZYCH[1], DANUTA KARCZEWICZ

OCENA PORÓWNAWCZA PRZEBIEGU ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM U PACJENTÓW PO OPERACJI ZAĆMY METODĄ FAKOEMULSYFIKACJI Z WSZCZEPEM SOCZEWEK ACRYSOF NATURAL SN 60 AT I ACRYSOF SA 60 AT

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE COURSE OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN PATIENTS AFTER PHACOEMULSIFICATION CATARACT SURGERY WITH IMPLANTATION OF ACRYSOF NATURAL SN 60 AT AND ACRYSOF SA 60 AT LENSES

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Zakład Informatyki Medycznej i Badań Jakości Kształcenia Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-402 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Jerzy Pastusiak*

Summary

Purpose: To evaluate the influence of AcrySof Natural SN 60 AT lens on the progression of age-related macular degeneration (AMD).

Material and methods: Forty eyes of 20 patients (12 women and 8 men, mean age of 74 years) with bilateral cataract and age-related macular degeneration were analyzed. In both eyes (3 weeks interval) cataract surgery with intraocular lens implantation was performed. In one eye, the lens with blue light blocking filter 400–500 nm (AcrySof Natural SN 60 AT) was implanted. In the opposite eye, which served as a control, standard (AcrySof SA 60 AT) lens was implanted. To estimate AMD progression after bilateral surgery, the routine ophthalmic examination, fluorescein angiography and multifocal ERG results were performed. After mean 18 months obtained results from eye with AcrySof Natural were compared to the results from the opposite eye.

Results: After surgery (mean follow-up – 18 months) in eyes with implantations of AcrySof Natural and standard lenses there were no significant differences in routine ophthalmic examination and fluorescein angiography results. In eyes with implanted AcrySof Natural SN 60 AT lens, in mfERG a significant decrease of central retinal function was observed ($p \leq 0.05$). In eyes with standard AcrySof lens in mfERG statistical differences of analyzed parameters were not found.

Conclusion: The results of our study suggest lack of protective influence of AcrySof Natural lens on the AMD progression. Further investigation on the larger group of patients should be performed to confirm our initial results.

K e y w o r d s: AcrySof Natural SN 60 AT – AcrySof SA 60 AT – routine ophthalmic examination – fluorescein angiography – mfERG.

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena wpływu soczewki AcrySof Natural SN 60 AT na spowolnienie postępu zmian zwyrodnieniowych centralnej części siatkówki u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem (*age-related macular degeneration* – AMD).

Materiał i metody: Badaniami objęto 40 oczu od 20 pacjentów (12 kobiet i 8 mężczyzn, średnia wieku 74 lat) z zaćmą obustronną i współistniejącym AMD. W odstępie trzech tygodni w obu oczach przeprowadzono zabieg usunięcia zaćmy z jednoczesnym wszczepem soczewki tylnokomorowej. Do jednego oka wszczepiono soczewkę AcrySof Natural SN 60 AT z filtrem ograniczającym przechodzenie światła niebieskiego promieniowania widzialnego (400–500 nm). Do przeciwległego oka, które stanowiło kontrolę, wszczepiono standardową soczewkę AcrySof SA 60 AT. Po implantacji soczewek w celu oceny progresji zmian w przebiegu AMD wykonano rutynowe badanie okulistyczne, angiografię fluoresceinową oraz elektroretinogram wieloogniskowy (mfERG). Uzyskane wyniki badania oka z wszczepioną soczewką AcrySof Natural SN 60 AT porównano z uzyskanymi wynikami badania oka przeciwległego, średnio 18 miesięcy po obuocznej implantacji soczewek.

Wyniki: Po średnim okresie obserwacji trwającymi 18 miesięcy w oczach z wszczepioną soczewką AcrySof Natural SN 60 AT i standardową nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wynikach: rutynowego badania okulistycznego i angiografii fluoresceinowej. W oczach z wszczepioną soczewką AcrySof Natural SN 60 AT, w badaniu mfERG zaobserwowano istotne pogorszenie funkcji centralnej części siatkówki ($p \leq 0,05$). W oczach z wszczepioną standardową soczewką AcrySof SA 60 AT, w badaniu mfERG nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych.

Wniosek: Na podstawie przeprowadzonych badań nie zaobserwowano korzystnego wpływu soczewki AcrySof Natural SN 60 AT na spowolnienie progresji AMD. Badania te wymagają potwierdzenia na większej grupie pacjentów i dłuższym okresie obserwacji.

H a s ł a: AcrySof Natural SN 60 AT – AcrySof SA 60 AT – rutynowe badanie okulistyczne – angiografia fluoresceinowa – mfERG.

Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2006 r. 10% ludności świata osiągnęła wiek powyżej 60 lat. Przewiduje się, że w 2050 r. taki wiek osiągnie 20%, a w 2150 r. 33% ludności świata [1]. Konsekwencją starzenia się społeczeństwa jest wzrost częstości występowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*age related macular degeneration* – AMD), które jest jedną z najczęstszych przyczyn upośledzonego widzenia po 60. r.ż. Obecnie częstość występowania tej choroby w krajach Unii Europejskiej u osób powyżej 60. r.ż. wynosi 14%. Należy spodziewać się, że procent pacjentów żyjących z tą chorobą będzie wzrastać. Według WHO w 2025 r. będzie ich ok. 30%.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem jest schorzeniem wieloczynnikowym [1]. Od wielu lat prowadzone są badania dotyczące udziału ekspozycji siatkówki na widmo niebieskie światła widzialnego (400–500 nm) w etiopatogenezie powstania AMD. Wyniki tych badań są niejednoznaczne [2]. Część badaczy uważa, że długotrwała ekspozycja na wysokoenergetyczne widmo niebieskie ma wpływ na powstanie i progresję AMD [3], inni natomiast nie podzielają tego poglądu [4]. Zwolennicy teorii negatywnego wpływu widzialnego widma niebieskiego uważają, że oko należy przed nim chronić. W tym celu proponują wszczepienie wewnątrzgałkowej soczewki z filtrem ograniczającym przechodzenie światła niebieskiego promieniowania widzialnego, by w istotny sposób wpłynąć na powstanie lub zahamowanie progresji AMD [5]. Jedną z nich jest soczewka AcrySof Natural SN 60 AT firmy Alcon. Jednak dotychczas nie opublikowano żadnych doniesień naukowych w recenzowanych czasopismach, które mogłyby jednoznacznie udowodnić protekcyjne działanie tych soczewek na centralną siatkówkę oczu pacjentów chorujących na AMD.

Celem pracy było sprawdzenie na własnym materiale, czy stosowanie sztucznych soczewek AcrySof Natural SN 60 AT zabezpiecza oczy pacjentów przed progresją AMD.

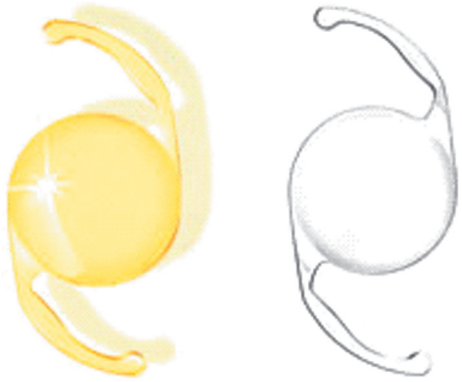
Materiał i metody

Badaniami objęto 40 oczu od 20 pacjentów (12 kobiet, 8 mężczyzn) w wieku 63–81 lat (średnia wieku 74 lata). Byli to pacjenci z zaćmą obustronną wymagający operacji i współistniejącym wczesnym stadium suchej postaci AMD w obydwu oczach. Kryteriami włączenia do badań były: podobny poziom makulopatii w obydwu oczach, obecność miękkich lub twardych druzów, niewielkie zmiany barwnikowe w plamkach, brak przecieku z naczyń w angiografii fluoresceinowej. Zmiany centralnej części siatkówki nie były poddawane żadnej terapii.

Z grupy badanej wyeliminowano pacjentów z innymi chorobami oczu oraz z chorobami systemowymi ze znanym wpływem na siatkówkę oka.

Operacja usunięcia zaćmy wykonana była przez jednego doświadczonego operatora metodą fakoemulsyfikacji, techniką jedno- lub dwuręczną, z cięcia rogówkowego skroniowego o wielkości 2,8–3 mm. U pojedynczego pacjenta w jednym oku wszczepiano za pomocą aplikatora dotorebkowo soczewkę AcrySof Natural SN 60 AT, a do oka przeciwległego stanowiącego kontrolę, trzy tygodnie później wszczepiono standardową soczewkę AcrySof SA 60 AT. Soczewka AcrySof Natural SN 60 AT jest soczewką akrylową, hydrofobową, jednoczęściową, posiadającą specyficzny filtr ograniczający przechodzenie światła niebieskiego promieniowania widzialnego. Soczewka AcrySof SA 60 AT ma taką samą budowę jak soczewka AcrySof Natural SN 60 AT, jednak nie posiada tego specyficznego filtra (ryc. 1).

Jeden miesiąc oraz średnio 18 miesięcy (zakres: 12–28 miesięcy) po obustronnych operacjach zaćm z wszczepem soczewek AcrySof Natural SN 60 AT i standardowej SA 60 AT wykonano w obydwu oczach następujące badania: badanie ostrości wzroku do dali i bliży po korekcji (tabli-



Ryc. 1. Soczewki firmy Alcon. AcrySof Natural SN 60 AT (z lewej) i AcrySof SA 60 AT (z prawej)

Fig. 1. Lenses of Alcon company. AcrySof Natural SN 60 AT (left) and AcrySof SA 60 AT (right)

ce Snellena), badanie dna oka (obraz prosty i odwrócony), zdjęcie dna oka, angiografię fluoresceinową (ocena poziomu makulopatii, obecności miękkich lub twardych druzów, ubytków nabłonka barwnikowego w plamkach, przecieku fluoresceiny z naczyń) oraz ERG wieloogniskowy zgodny z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Elektrofizjologii Klinicznej Układu Wzrokowego [6].

W badaniu mfERG oceniano gęstość odpowiedzi, amplitudę i latencję fali P1 z dwóch koncentrycznych pierścieni, które obejmowały obszar centralnej części siatkówki (20 centralnych stopni kątowych). Dokonano analizy porównawczej uzyskanych wyników badań oczu z wszczepioną soczewką AcrySof Natural i standardową.

W analizach statystycznych do oceny zgodności rozkładu empirycznego z rozkładem normalnym parametrów badania elektroretinogramu wieloogniskowego (mfERG) zastosowano test Shapiro–Wilka. Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym podano średnią arytmetyczną ($\bar{x}$) i odchylenie standardowe (SD). Do oceny istotności wyników badań klinicznych zastosowano test kolejności par Wilcoxona. Przyjęto dopuszczalne prawdopodobieństwo „p" błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu $\leq 0{,}05$).

Wyniki

Skorygowana, średnia ostrość wzroku średnio 18 miesięcy po zabiegu w porównaniu do obserwacji przeprowadzonej miesiąc po zabiegu w oku z wszczepioną soczewką bez filtra i z filtrem nie wykazywała różnic statystycznie istotnych $p > 0{,}90$ (tab. 1).

W obrazie dna oka i angiografii fluoresceinowej, w oczach z soczewką standardową i w oczach z soczewką AcrySof Natural SN 60 AT nie stwierdzono także różnic istotnych statystycznie $p > 0{,}84$. Stabilizację zmian zaobserwowano w 15 oczach z soczewką standardową i w 16 oczach z soczewką z filtrem. Nasilenie zmian pod postacią zwiększenia ilości druzów i większej hiperfluorescencji związanej ze wzrostem depigmentacji nabłonka barwnikowego stwierdzono w pięciu oczach z soczewką AcrySof SA 60 AT i w czterech oczach z soczewką AcrySof Natural SN 60 AT (tab. 2)

W jednym oku u pacjenta z soczewką z filtrem wystąpiła po 18 miesiącach wysiękowa postać AMD (ryc. 2). W żadnym oku ze standardową soczewką nie stwierdzono postaci wysiękowej AMD.

T a b e l a 1. **Średnia, najlepiej skorygowana ostrość wzroku 1 i 18 miesięcy po wszczepieniu soczewki AcrySof Natural SN 60 AT i AcrySof SA 60 AT**

T a b l e 1. **Mean of the best-corrected visual acuity 1 and 18 months after implantation of AcrySof Natural SN 60 AT and AcrySof SA 60 AT lenses**

Ostrość wzroku Visual acuity	1 miesiąc po zabiegu 1 month after surgery	18 miesiecy po zabiegu 18 months after surgery	p
AcrySof SA 60 AT	0,86	0,93	NS
AcrySof Natural SN 60 AT	0,85	0,94	NS

p – poziom istotności / significant value; NS – różnica nieistotna statystycznie / difference not statistically significant

T a b e l a 2. **Obraz dna oka i angiografii fluoresceinowej 18 miesięcy po zabiegu**

T a b l e 2. **Eye fundus and fluorescein angiography results 18 months after surgery**

Parametry Parameters	Stabilizacja Stabilization	p	Nasilenie zmian Progression	p
AcrySof SA 60 AT	15	NS	5	NS
AcrySof Natural SN 60 AT	16	NS	4	NS

p – poziom istotności / significant value; NS – różnica nieistotna statystycznie / difference not statistically significant

Ryc. 2. Zdjęcie dna oka miesiąc (strona lewa) i 18 miesięcy (strona prawa) po wszczepieniu soczewki AcrySof Natural. Progresja AMD do postaci wysiękowej jest widoczna na zdjęciu po stronie prawej

Fig. 2. Fundus photos of a patient one-month (left side) and 18-months (right side) after AcrySof Natural lens implantation. AMD progression to wet type is shown on the photos (right side)

W badaniu mfERG, w grupie oczu pacjentów z soczewką standardową średnio 18 miesięcy po zabiegu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic gęstości, amplitudy i latencji fali P1 w 1. i 2. pierścieniu w porównaniu do wyników uzyskanych jeden miesiąc po operacji (tab. 3).

W grupie oczu pacjentów z soczewką z filtrem stwierdzono znamienną statystycznie redukcję gęstości i amplitudy

T a b e l a 3. **Porównanie parametrów mfERG: gęstości, amplitudy i latencji fali P1 miesiąc i 18 miesięcy po wszczepieniu soczewki AcrySof SA 60 AT**

T a b e l a 3. **Comparison of multifocal ERG parameters: density, amplitude and latency of P1 – wave after AcrySof SA 60 AT lens implantation**

mfERG – AcrySoft SA 60 AT				
Pierścień / Ring	Parametry / Parameters	1 miesiąc po zabiegu 1 month after surgery	18 miesięcy po zabiegu 18 months after surgery	p
		x ± SD		
1	Gęstość (nV/deg^2) Density (nV/deg^2)	101,6 ± 30,1	105,0 ± 32,8	NS
	Amplituda P1 (μV) Amplitude P1 (μV)	0,95 ± 0,31	1,038 ± 0,32	
	Latencja P1 (ms) Latency (ms)	40,9 ± 3,9	40,0 ± 2,9	
2	Gęstość (nV/deg^2) Density (nV/deg^2)	47,6 ± 18,0	34,6 ± 12,6	
	Amplituda P1 (μV) Amplitude P1 (μV)	0,625 ± 0,26	0,461 ± 0,16	
	Latencja P1 (ms) Latency (ms)	36,9 ± 3,0	36,4 ± 1, 7	

x – średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD – odchylenie standardowe / standard deviation; p – poziom istotności / significant value; NS – różnica nieistotna statystycznie / difference not statistically significant

T a b e l a 4. **Porównanie parametrów mfERG: gęstości, amplitudy i latencji fali P1 miesiąc i 18 miesięcy po wszczepieniu soczewki AcrySof Natural SN 60 AT**

T a b l e 4. **Comparison of multifocal ERG parameters: density, amplitude and latency of P1 – wave after AcrySof Natural SN 60 AT lens implantation**

mfERG – AcrySoft Natural SN 60 AT				
Pierścień / Ring	Parametry / Parameters	1 miesiąc po zabiegu 1 month after surgery	18 miesięcy po zabiegu 18 months after surgery	p
		x ± SD		
1	Gęstość (nV/deg^2) Density (nV/deg^2)	127,4 ± 51,2	104,9 ± 30,7	p < 0,007
	Amplituda P1 (μV) Amplitude P1 (μV)	1,20 ± 0,47	1,043 ± 0,30	p < 0,006
	Latencja P1 (ms) Latency (ms)	40,9 ± 3,5	37,5 ± 3,8	NS
2	Gęstość (nV/deg^2) Density (nV/deg^2)	55,1 ± 18,6	38,1 ± 7,1	p < 0,05
	Amplituda P1 (μV) Amplitude P1 (μV)	0,714 ± 0,24	0,508 ± 0,09	p < 0,04
	Latencja P1 (ms) Latency (ms)	37,0 ± 2,5	35,9 ± 2, 3	NS

x – średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD – odchylenie standardowe / standard deviation; p – poziom istotności / significant value; NS – różnica nieistotna statystycznie / difference not statistically significant

fali P1 w 1 i 2 pierścieniu. Latencja fali P1 w analizowanym obszarze pozostała bez zmian (tab. 4).

Omówienie wyników i dyskusja

Z analizy wykonanych badań wynika, że u pacjentów w okresie 18 miesięcy po wszczepieniu soczewki z filtrem nie zauważono jej protekcyjnego wpływu na ostrość wzroku oraz na zahamowanie postępu zmian na dnie oka w przebiegu AMD w porównaniu z soczewką standardową. Nie wykazano także korzystnego wpływu soczewek z filtrem na poprawę funkcji systemu czopkowego centralnej siatkówki mierzonej badaniem mfERG. W przeprowadzonych badaniach funkcja centralnej części siatkówki mierzona tym testem uległa nawet pogorszeniu. Redukcja funkcji bioelektrycznej regionu plamki nie była wynikiem zastosowania specyficznego filtra. Jak wynika z piśmiennictwa zastosowanie filtra widma niebieskiego światła widzialnego nie wpływa na wynik mfERG [7].

Wyniki przedstawione w obecnej pracy potwierdzają poglądy przeciwników stosowania soczewek z filtrem. Autorzy ci podkreślają, że pomimo 100 lat badań hipoteza nadmiernej ekspozycji na światło jako głównego z czynni-

ków etiologicznych AMD nie została w pełni potwierdzona [8]. Z dotychczasowych badań wynika, że niewidzialne promieniowanie UV jest bardziej retinotoksyczne niż widmo niebieskie światła widzialnego [9]. Na uwagę zasługuje fakt, że częstość występowania czerniaka oka wzrasta pomimo redukcji ekspozycji na widmo niebieskie światła widzialnego, wskazując na to, że nie jest to determinujący czynnik zmian w siatkówce [10]. Widmo niebieskie światła widzialnego zapewnia 7% widzenia fotopowego i 35% skotopowego i w związku z tym jest potrzebne do prawidłowego funkcjonowania wzroku człowieka. Jego brak skutkuje zaburzeniami widzenia dziennego, zmierzchowego i nocnego [11].

Ponadto w badaniu anomaloskopem Morelanda (zalecanym do badań żołnierzy Sił Powietrznych USA) u pacjentów z wszczepioną soczewką AcrySof Natural stwierdzono defekt widzenia barwnego niewykrywalny standardowymi testami (Farnsworth – Panel D-15 i 100 Hue). W związku z tym soczewki z filtrem niebieskim są przeciwwskazane do stosowania u pilotów w Siłach Powietrznych USA [12].

Wraz z wiekiem fizjologicznie obniża się wrażliwość neuronalna fotoreceptorów. Po wszczepieniu soczewki z filtrem niebieskim wrażliwość ta obniża się o 14–21% w warunkach skotopowych w porównaniu ze standardową soczewką. Z badań wynika, że oko z soczewką standardową jest funkcjonalnie młodsze o około 15 lat [13].

W 2002 r. odkryto, że około 1% komórek zwojowych posiada fotoreceptory dla widma niebieskiego światła widzialnego. Stymulacja tych komórek wpływa poprzez sekrecję melatoniny w OUN na rytm dobowy syntezy białek, poziomu glikemii, częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego. Brak wydzielania melatoniny po filtracji światła niebieskiego może być przyczyną zaburzeń rytmu dobowego. Częstsze występowanie tych zaburzeń odnotowywano u pacjentów w starszym wieku, z bezsennością, chorobą Alzheimera, depresją, nadciśnieniem, cukrzycą. Przypuszcza się, że zastosowanie soczewek z filtrem niebieskim może mieć wpływ na zwiększoną częstość występowania tych schorzeń [14].

Zdajemy sobie sprawę, że trudno jest ocenić przydatność kliniczną soczewek z filtrem na podstawie małego materiału i tak krótkiego okresu obserwacji. Jednak badania wstępne nie są obiecujące i nie potwierdzają protekcyjnego wpływu soczewki z filtrem ograniczającym przechodzenie światła niebieskiego promieniowania widzialnego na przebieg AMD.

Wniosek

Na podstawie przeprowadzonych badań nie zaobserwowano korzystnego wpływu soczewki AcrySof Natural na progresję AMD. Badania te wymagają potwierdzenia na większej grupie pacjentów i dłuższym okresie obserwacji.

Piśmiennictwo

1. *Cugati S., Mitchell P., Rochtchina E., Tan A.G., Smith W., Wang J.J.*: Cataract surgery and the 10-year incidence of age–related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology, 2005, 113, 2020–2025.
2. *Mainster M.A., Turner P.L.*: Blue Light: To block or not to block. Cataract & Refractive Surgery Europe Today, 2007, 5, 64–68.
3. *Van der Shaft T.L., Mooy C.M., de Bruijn W.C., Mulder P.G., Pameyer J.H., de Jong P.T.*: Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. Br. J. Opthalmol. 1994, 78, 441–445.
4. *Mainster M.A.*: Violet and blue light blocking intraocular lenses photoprotection versus photoreception. Br. J. Opthalmol. 2006, 90, 784–792.
5. *Marshall J.*: Filter and don't get the blues. Cataract & Refractive Surgery Europe Today, 2007, 5, 59–63.
6. *Marmor M.F., Hood D.C., Keating D., Kondo M., Seeliger M.W., Miyake Y.*: Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). Doc. Ophthalmol. 2003, 106, 105–115.
7. *Palmowski-Wolfe A.M., Woerdehoff U.*: A comparison of the fast stimulation multifocal-ERG in patients with an IOL and control groups of different age. Doc. Opthalmol. 2005, 111 (2), 87–93.
8. *Van Noren D.*: Filtering ambient light with IOLs. Cataract & Refractive Surgery Today Europe, 2006, 3, 56–57.
9. *Mainster M.A.*: Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. Br. J. Opthalmol. 2006, 90, 784–792.
10. *Shah C.P., Weis E., Laojus M., Shield J.A., Shield C.L.*: Intermittent and chronic ultraviolet exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. Ophthalmology, 2005, 112, 1599–1607.
11. *Werner J.S.*: Night vision in the elderly: conequensces for seeing through a "blue filtering" intraocular lens. Br. J. Ophthalmol. 2005, 9, 1518–1521.
12. *Shah S.A., Miller K.M.*: Explantation of an acrysof natural intraocular lens because of a color vision disturbance. Am. J. Ophthalmol. 2005, 140, 941–942.
13. *Thapan K., Arendt J., Skene D.J.*: An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. J. Physiol. 2001, 35, 393–400.
14. *Mishima K., Okawa M., Shimisu T., Hishikawa Y.*: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86, 129–134.

Komentarz

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest jedną z głównych przyczyn upośledzenia widzenia centralnego u osób po 65. r.ż. Jest chorobą wieloczynnikową. Część badaczy uważa, że jednym z istotnych czynników wpływających na AMD jest długotrwała ekspozycja siatkówki na wysokoenergetyczne widmo niebieskie światła widzialnego (400–500 nm). Inni badacze nie podzielają tego poglądu. Zwolennicy teorii negatywnego wpływu widzialnego widma niebieskiego na AMD uważają, że oko należy przed nim chronić. W tym celu proponują operację zaćmy z wszczepieniem soczewki wewnątrzgałkowej z filtrem ograniczającym transmisję światła niebieskiego promieniowania widzialnego (AcrySof Natural SN 60 AT), by w istotny sposób wpłynąć na powstanie lub zahamowanie progresji AMD.

Dotychczas, w recenzowanych czasopismach nie opublikowano wyników prac, udowadniających protekcyjne działanie tych soczewek na siatkówkę pacjentów choru-

jących na AMD. Autorzy obecnej pracy słusznie podjęli próbę sprawdzenia czy zastosowanie sztucznych soczewek AcrySof Natural SN 60 AT w operacjach zaćmy zabezpiecza oczy pacjentów przed progresją AMD. W tym celu, w odstępie 3 tygodni, w obu oczach przeprowadzili zabieg usunięcia zaćmy. W jednym oku wszczepiono soczewkę AcrySof Natural, w przeciwległym oku wszczepiono standardową soczewkę AcrySof SA 60 AT.

Na uwagę zasługuje fakt, że do oszacowania zmian AMD autorzy zastosowali nie tylko rutynowe badania okulistyczne i angiografię fluoresceinową, lecz także elektroretinogram wieloogniskowy (mfERG) – badanie obiektywnie opisujące funkcję bioelektryczną siatkówki.

Po średnim okresie obserwacji 18 miesięcy, w oczach z soczewką AcrySof Natural i standardową autorzy nie zaobserwowali istotnych różnic w wynikach rutynowego badania okulistycznego i angiografii fluoresceinowej. W badaniu mfERG, w oczach z soczewką AcrySof Natural zarejestrowali pogorszenie funkcji centralnej części siatkówki. W oczach ze standardową soczewką, w badaniu mfERG nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych. Wyniki przeprowadzonych nowatorskich badań dobitnie wskazują na brak ochronnego wpływu soczewki AcrySof Natural na spowolnienie progresji AMD, wbrew rozpowszechnianemu poglądowi o ich skuteczności. Jak podkreślają autorzy, badania te wymagają potwierdzenia na większej grupie pacjentów i dłuższym okresie obserwacji. Wyniki tej pracy są jednak godne uwagi i rozpowszechnienia. Mogą pomóc chirurgom okulistom w podjęciu obiektywnej decyzji o wszczepieniu soczewek AcrySof Natural.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2007, 53, SUPPL. 1, 49–57

KAMILA KRASODOMSKA, WOJCIECH LUBIŃSKI, ANDRZEJ POTEMKOWSKI[1], KRYSTYNA HONCZARENKO[2], MONIKA GOŁĄB-JANOWSKA[2], MARCIN RATAJCZAK[3], ZBIGNIEW SZYCH[4]

ZMIANY ELEKTROFIZJOLOGICZNE U PACJENTÓW WE WCZESNYM STADIUM CHOROBY ALZHEIMERA

ELECTROPHYSIOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH EARLY STAGES OF ALZHEIMER'S DISEASE

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Neurologiczna w Szczecinie
ul. Pocztowa 41a, 70-356 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Andrzej Potemkowski*

[2] Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki*

[3] Oddział Neurologii Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Jan Stankiewicz*

[4] Zakład Informatyki Medycznej i Badań Jakości Kształcenia Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Jerzy Pastusiak*

Summary

Purpose: An evaluation of retinal and optic nerve bioelectrical function in patients with early stages of Alzheimer's disease.

Materials and methods: 30 eyes of 15 patients in the early stage of Alzheimer's disease with normal eye fundus appearance were analysed. Electrophysiological tests of the retina and optic nerve (FVEP, PVEP, PERG, ERG) were performed according to ISCEV standards.

Results: The dysfunction of the retina and optic nerve was observed. The most common abnormalities were noted in PVEP test (latency increase of P100-wave – 36.7% eyes) and in PERG test (latency increase of P50-wave – 33.3% eyes).

Conclusion: In patients with early stage of Alzheimer's disease there is a dysfunction of the retina and optic nerve, which can be detected by electrophysiological tests, even in patients with normal eye fundus.

K e y w o r d s: Alzheimer's disease – PERG – ERG – PVEP – FVEP.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera.

Materiał i metody: Do badań zakwalifikowano 30 oczu od 15 osób we wczesnym stadium choroby Alzheimera i z prawidłowym dnem oka. Wykonano badania elektrofizjologiczne siatkówki i nerwu wzrokowego (FVEP, PVEP, PERG, ERG) zgodnie z zaleceniami ISCEV.

Wyniki: W badanej grupie stwierdzono zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego. Najczęstsze nieprawidłowości dotyczyły badań PVEP (wydłużenie latencji fali P100 w 36,7% badanych oczu) oraz PERG (wydłużenie latencji fali P50 w 33,3% badanych oczu).

Wnioski: U pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera występuje uszkodzenie funkcji siatkówki i nerwu wzrokowego rejestrowane badaniami elektrofizjologicznymi, pomimo braku zmian na dnie oka w rutynowym badaniu okulistycznym.

H a s ł a: choroba Alzheimera – PERG – ERG – PVEP – FVEP.

Wstęp

Choroba Alzheimera, po raz pierwszy opisana w 1906 r. przez niemieckiego neuropatologa Aloisa Alzheimera, jest nadal schorzeniem nieuleczalnym o charakterze otępiennym [1]. W chorobie tej stwierdza się zanik neuronów centralnego układu nerwowego oraz odkładanie się β-amyloidu w mózgu, a także w różnych częściach oka – tęczówce, ciele rzęskowym, soczewce i siatkówce [2, 3, 4]. Wiadomo, że w przebiegu tego schorzenia występuje zmniejszenie poziomu neuroprzekaźników – głównie acetylocholiny, co w następstwie doprowadza do zaburzeń szlaku cholinergicznego [1, 2, 5]. Acetylocholina jest ważnym neuroprzekaźnikiem, odgrywającym istotną rolę w procesie zapamiętywania, uczenia się i widzenia [5]. Jest ona także niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek siatkówki – amakrynowych i zwojowych [5, 6]. Ponadto u pacjentów z chorobą Alzheimera występuje także zanik komórek zwojowych siatkówki [3, 5, 7].

Rozpoznanie tej choroby we wczesnym stadium jest trudne, dlatego istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod ułatwiających postawienie szybkiej i trafnej diagnozy. Zaburzenia widzenia są jednym z wcześniejszych objawów podawanych przez pacjentów z chorobą Alzheimera i w rutynowym badaniu okulistycznym w większości przypadków występują bez zmian na dnie oka [1, 8]. Mogą być one następstwem zaburzenia funkcji siatkówki i nerwu wzrokowego, które przyżyciowo można oszacować za pomocą badań elektrofizjologicznych. Prac opisujących zaburzenia funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego w przebiegu choroby Alzheimera jest niewiele, a ich wyniki są niespójne [3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. W diagnostyce tych zaburzeń wykorzystano m.in. badania wzrokowych potencjałów wywołanych po stymulacji błyskiem (*Flash Visual Evoked Potentials* – FVEP) oraz wzorcem (*Pattern Visual Evoked Potentials* – PVEP), elektroretinogram po stymulacji wzorcem (*Pattern Electroretinogram* – PERG) oraz standardowy elektroretinogram błyskowy (*Flash Electroretinogram* – ERG).

W FVEP wykazano wydłużenie latencji fali P2 [9, 10, 11, 12]. *Moore* [9] stwierdził nawet, że parametr ten może służyć jako marker pozwalający wyodrębnić pacjentów z chorobą Alzheimera z grupy osób zdrowych, chorych psychicznie i z innym typem otępienia. Inni autorzy nie potwierdzili jednak tej zależności [11]. W PVEP *Kergoat i wsp.* [13] zarejestrowali wydłużenie latencji fali P100, podczas gdy inni autorzy nie stwierdzili odchyleń od normy [12]. W PERG zwrócono uwagę na wydłużenie latencji fali P50 [3] lub nie opisywano zmian [14]. W ERG nie opisywano – jak dotąd – różnic, pomimo że badanie to ocenia funkcję siatkówki również na poziomie warstwy splotowatej wewnętrznej (komórki amakrynowe), w której występuje wysoka koncentracja acetylocholiny [7, 12, 14]. Tylko pojedyncze prace dotyczą wyników badań elektrofizjologicznych pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera [7, 10], ale pozostają one także niespójne. W celu wyjaśnienia rozbieżności powyższych wyników badań elektrofizjologicznych wykonano FVEP, PVEP, PERG, ERG u pacjentów we wczesnym stadium tego schorzenia.

Materiał i metody

Przebadano 30 oczu od 15 pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera w wieku 66–83 lat (średnia 74,5 ± 8,5 lat), w tym 11 kobiet i 4 mężczyzn. Wszyscy spełniali kryteria diagnostyczne klinicznego rozpoznania wczesnego stadium choroby Alzheimera stawianego na podstawie National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, testu zaburzeń poznawczych MMSE (*Mini Mental State Examination*) oraz badań obrazowych (tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jądrowy) [2]. Czas trwania choroby wynosił 0,5–3 lat (średnia 1,75 ± 1,25). Grupę kontrolną stanowiło 30 oczu od 15 zdrowych osób z prawidłowym wynikiem testu MMSE, dobranych zgodnie co do płci, wieku i wady refrakcji. Z grupy badanej wykluczono osoby z innymi chorobami okulistycznymi i systemowymi, mogącymi mieć wpływ na funkcję siatkówki i nerwu wzrokowego. Metodyka badań PERG i ERG była zgodna z zaleceniami International Society for Clinical Electrophisiology of Vision [15, 16, 17]. W PVEP i FVEP ograniczono się do oceny fal o najczęstszej powtarzalności (P100 w PVEP i P2 w FVEP). Przeanalizowano także czas siatkówkowo-korowy, czyli różnicę latencji fal P100 w PVEP i P50 w PERG [18], w celu uzyskania dodatkowych informacji o funkcji nerwu wzrokowego. Na przeprowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

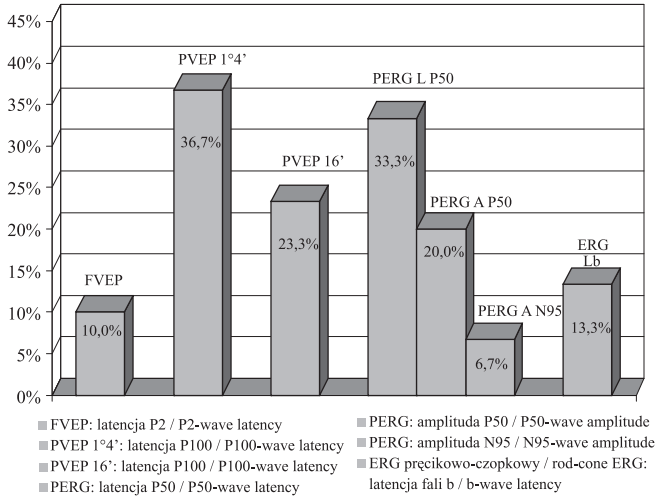
W analizie statystycznej badanych parametrów testów elektrofizjologicznych do oceny zgodności rozkładu empirycznego z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro–Wilka. Dla cech zgodnych z rozkładem normalnym podano średnią arytmetyczną ($\bar{x}$) i odchylenie standardowe (SD) oraz stosowano test t-Studenta przy nieznanych, ale równych wariancjach lub test Cochrana–Coxa przy nierównych wariancjach. Dla cech niezgodnych z rozkładem normalnym podano zakres zmienności i medianę oraz stosowano test U Manna–Whitneya. Przyjęto dopuszczalne prawdopodobieństwo „p" błędu pierwszego rodzaju (poziom istotności testu) $p \leq 0,05$. W ocenie parametrów elektrofizjologicznych pojedynczego pacjenta za prawidłowy wynik przyjęto wartości mieszczące się w przedziale $\bar{x} \pm 2$ SD dla

rozkładu normalnego oraz w przedziale między 2,5 a 97,5 percentylem dla rozkładu niezgodnego z rozkładem normalnym. W obliczeniach przyjęto liczebność próby badanej na podstawie przebadanej liczby oczu poszczególnych pacjentów (a nie liczby osób badanych) – zgodnie z metodyką przyjętą w większości prac z zakresu elektrofizjologii.

Wyniki

W FVEP w badanej grupie oczu stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie latencji fali P2 ($p < 0{,}004$) w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 1).

Jej wydłużenie zarejestrowano w 10% (3/10) badanych oczu (ryc. 1).

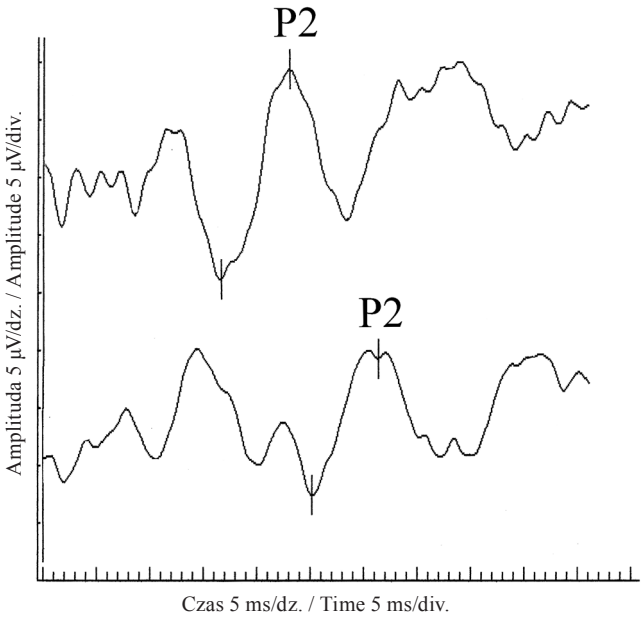


Ryc. 1. Częstość nieprawidłowości w badaniach elektrofizjologicznych u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera

Fig. 1. Abnormalities frequency in electrophysiological tests in patients with early stage of Alzheimer's disease

Analizując amplitudę fali P2 w grupie badanej i kontrolnej, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Przykład zapisu badania PVEP z wydłużoną latencją fali P2 u pacjenta we wczesnym stadium choroby Alzheimera w porównaniu z zapisem prawidłowym przedstawiono na rycinie 2.

W PVEP (szachownica o rozmiarach pojedynczego kwadratu 1°4') w badanej grupie oczu uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie latencji fali P100 ($p < 0{,}00005$) w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2).



Ryc. 2. Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji błyskiem – FVEP – wydłużenie latencji fali P2 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (poniżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (powyżej)

Fig. 2. Flash visual evoked potentials – FVEP – P2-wave latency increase in a patient with early stage of Alzheimer's disease (below) in comparison to the normal subject (above)

T a b e l a 1. **Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji błyskiem (FVEP)**

T a b l e 1. **Flash visual evoked potentials (FVEP)**

Fala Wave	Cecha Characteristic	Grupa Group	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
P2	Amplitude amplitude (µV)	ChA K	+ +	11,0 ± 4,9 11,2 ± 5,3	NS	159,0 162,0	207,3 206,0	250,0 245,0
	latencja latency (ms)	ChA K	+ +	136,0 ± 10,7 126,9 ± 12,5	< 0,004	115,5 105,5	136,5 125,0	157,5 245,0

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym / distribution: „+" normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

T a b e l a 2. **Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji wzorcem (PVEP 1°4')**

T a b l e 2. **Pattern visual evoked potentials (PVEP 1°4')**

Fala Wave	Cecha Characteristic	Grupa Group	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
P100	amplituda amplitude (µV)	ChA K	+ -	2,0 ± 0,8 2,1 ± 1,4	NS	0,7 0,8	2,1 1,9	3,2 6,4
	latencja latency (ms)	ChA K	- +	113,9 ± 7,3 105,7 ± 5,8	< 0,00005	105,0 102,0	110,5 104,0	129,0 116,0

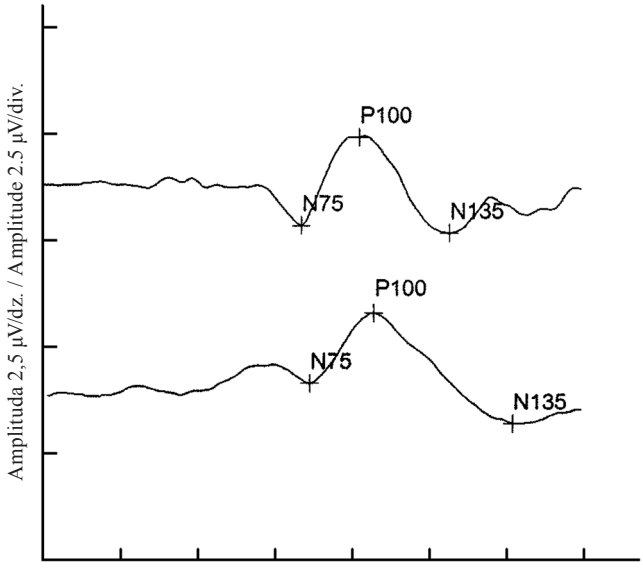
ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym; „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

Analizując amplitudę fali P100 w badanych oczach, nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych. Wydłużenie latencji fali P100 dotyczyło 36,7% (11/30) badanych oczu (ryc. 1). Na rycinie 3 przedstawiono przykład zapisu badania PVEP z wydłużoną latencją fali P100 u pacjenta we wczesnym stadium choroby Alzheimera w porównaniu z zapisem prawidłowym.

W PVEP (szachownica o rozmiarach pojedynczego kwadratu 16') w badanej grupie oczu w porównaniu z grupą kontrolną uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie latencji fali P100 ($p < 0,0001$) – tabela 3.

Analizując amplitudę fali P100 w grupie badanej i kontrolnej, nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych. Wydłużenie latencji fali P100 występowało w 23,3% (7/30) badanych oczu (ryc. 1). Na rycinie 4 przedstawiono przykład zapisu badania PVEP z wydłużoną latencją fali P100 u pacjenta we wczesnym stadium choroby Alzheimera w porównaniu z zapisem prawidłowym.

Porównując wielkość różnicy wydłużenia latencji fali P100 po zastosowaniu pojedynczego kwadratu szachownicy



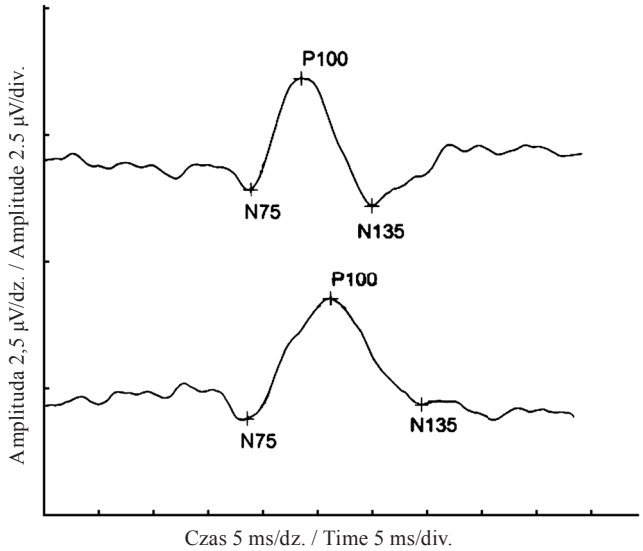
Ryc. 3. Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji wzorcem PVEP (1°4') – wydłużenie latencji fali P100 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (poniżej) w porównaniu do zapisu prawidłowego (powyżej)

Fig. 3. Pattern visual evoked potentials – PVEP (1°4') – P100-wave latency increase in a patient with early stage of Alzheimer's disease (below) in comparison to the normal subject (above)

16' i 1°4'w badanej grupie oczu i grupie kontrolnej, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (tab. 4).

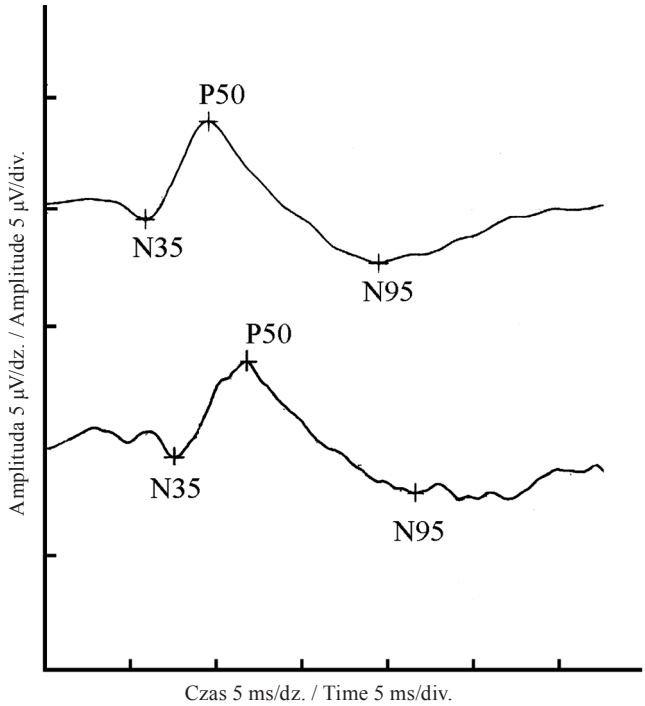
W PERG różnice istotne statystycznie w badanej grupie oczu dotyczyły wydłużenia latencji fali P50 ($p < 0,02$) oraz redukcji amplitudy fal: P50 ($p < 0,0003$) i N95 ($p < 0,00007$) – tabela 5 – w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie stosunku amplitud N95/P50. W badanej grupie oczu najczęstszą nieprawidłowością było wydłużenie latencji fali P50, którą zarejestrowano w 33,3% (10/30) badanych oczu (ryc. 1).



Ryc. 4. Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji wzorcem PVEP (16') – wydłużenie latencji fali P100 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (poniżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (powyżej)

Fig. 4. Pattern visual evoked potentials – PVEP (16') – P100-wave latency increase in a patient with early stage of Alzheimer's disease (below) in comparison to the normal subject (above)



Ryc. 5. Elektroretinogram po stymulacji wzorcem – PERG – wydłużenie latencji fali P50 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (poniżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (powyżej)

Fig. 5. Pattern electroretinogram – PERG – P50-wave latency increase in a patient with early stage of Alzheimer's disease (below) in comparison to the normal subject (above)

Przykładowy zapis badania PERG z wydłużoną latencją fali P50 u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera przedstawiono na rycinie 5.

W badanej grupie oczu w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie czasu siatkówkowo-korowego ($p < 0,0004$) – tabela 6. Jego wydłużenie zarejestrowano w 20% (6/30) badanych oczu.

T a b e l a 3. **Wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji wzorcem (PVEP 16')**

T a b l e 3. **Pattern *visual evoked potentials* (PVEP 16')**

Fala Wave	Cecha Characteristic	Grupa Group	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
P100	amplituda amplitude (μV)	ChA K	+ -	2,5 ± 1,1 3,1 ± 1,8	NS	0,5 1,2	2,6 2,7	4,8 8,7
	latencja latency (ms)	ChA K	+ -	122,3 ± 8,5 112,8 ± 7,7	< 0,0001	104,0 95,0	124,0 114,0	137,0 124,0

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym, „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

T a b e l a 4. **Porównanie wielkości różnicy wydłużenia latencji fali P100 w porównaniu z grupą kontrolną po zastosowaniu pola szachownicy o rozmiarze 1º4' i 16'**

T a b l e 4. **Comparison of the size difference of the P100-wave latency increase with control group after large check stimulus 1º4' and small check stimulus 16'**

Wielkość pola szachownicy The checkerboard size	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
1º4'	+	8,3 ± 9,2	NS	-7	8	30
16'	+	9,5 ± 10,9		-13	11	31

n – rozkład: „+" zgodny z normalnym / distribution: „+" normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

T a b e l a 5. **Elektroretinogram po stymulacji wzorcem (PERG)**

T a b l e 5. **Pattern electroretinogram (PERG)**

Fala Wave	Cecha Characteristic	Grupa Group	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
P50	amplituda amplitude (μV)	ChA K	+ -	3,1 ± 1,3 4,5 ± 1,2	< 0,0003	0,7 2,6	3,0 4,1	6,0 6,7
	latencja latency (ms)	ChA K	+ -	50,3 ± 3,6 48,6 ± 1,9	< 0,02	42,0 45,0	50,0 48,5	61,0 53,0
N95	amplituda amplitude (μV)	ChA K	+ -	4,6 ± 1,7 6,7 ± 2,0	< 0,00007	1,4 3,8	4,1 6,0	8,6 11,3
N95/P50	–	ChA K	- +	1,6 ± 0,5 1,5 ± 0,2	NS	0,6 0,8	1,5 1,5	3,7 1,9

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym, „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not norma; NS – nieistotny statystycznie / not significant

T a b e l a 6. **Czas siatkówkowo-korowy**

T a b l e 6. **Retinocortical time**

P100–P50	Grupa Group	n	$\bar{x} \pm SD$	p	Min.	Mediana Median	Maks. Max.
Latencja Latency (ms)	ChA K	+ -	72,0 ± 7,1 64,2 ± 7,2	< 0,0004	57,0 48,0	73,0 66,0	85,0 74,0

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym, „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not normal

Analizę parametrów badania ERG przedstawiono w tabelach 7 i 8.

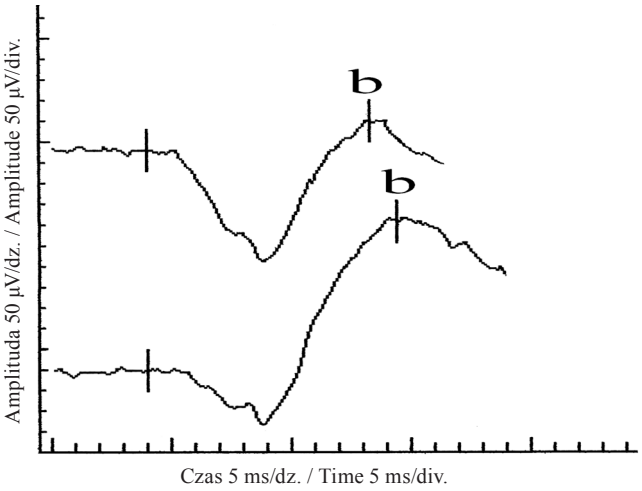
W badanej grupie oczu w odpowiedzi pręcikowo-czopkowej stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie latencji fali b ($p < 0,03$). Analizując poszczególne oczy pacjentów, wydłużenie latencji fali b zarejestrowano w 13,3% (4/30) badanych oczu (ryc. 1). Przykładowy zapis badania ERG z wydłużoną pręcikowo-czopkową latencją fali b u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera w porównaniu z zapisem prawidłowym przedstawiono na rycinie 6.

W odpowiedzi fotopowej czopkowej, po zastosowaniu błysków pojedynczych białych zaobserwowano istotną statystycznie redukcję amplitudy fali a ($p < 0,03$) w porów-

naniu z grupą kontrolną. Różnica ta była słabo wyrażona i dotyczyła tylko porównań średnich grupowych.

W skotopowych potencjałach oscylacyjnych w grupie badanej zarejestrowano istotną statystycznie redukcję sumy amplitud fal OP1 + OP2 + OP3 + OP4 ($p < 0,0008$) w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 8).

Stwierdzono ją w 6,7% (2/30) badanych oczu. Amplitudy i latencje poszczególnych fal OP1, OP2, OP3, OP4 nie różniły się istotnie w obu grupach. Analizując pozostałe parametry ERG, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.



Ryc. 6. Elektroretinogram błyskowy – ERG – wydłużenie latencji fali b w odpowiedzi pręcikowo-czopkowej u pacjenta z wczesną postacią choroby Alzheimera (poniżej) w porównaniu z zapisem prawidłowym (powyżej)

Fig. 6. Flash electroretinogram – ERG – the rod-cone b-wave latency increase in a patient with early stage of Alzheimer's disease (below) in comparison to the normal subject (above)

Dyskusja

U pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera występuje zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego potwierdzone badaniami FVEP, PVEP, PERG oraz ERG pomimo braku zmian w rutynowym badaniu okulistycznym. Obserwacje te są zgodne z wynikami innych autorów [3, 9, 10, 11, 12, 13].

Wzrokowe potencjały wywołane pozwalają ocenić funkcję drogi wzrokowej od siatkówki do wzrokowej części kory potylicznej, ze szczególnym uwzględnieniem nerwu wzrokowego. Z piśmiennictwa wiadomo, że PVEP są bardziej specyficzne i powtarzalne, ale FVEP można stosować u pacjentów słabo współpracujących lub z nieprzeźroczystymi ośrodkami [19]. Wyniki niektórych autorów [9] wskazują, że latencja fali P2 w FVEP jest parametrem, który może

T a b e l a 7. **Elektroretinogram błyskowy (ERG)**

T a b l e 7. **Flash electroretinogram (ERG)**

ERG	Amplituda / Amplitude (µV)				Latencja / Latency (ms)			
	ChA	n	K	p	ChA	n	K	p
Pręcikowy/Fala b b-wave/Rod	156,5 ± 47,5	+/-	146 ± 53,8	NS	112,0 ± 9,0	+/-	111,8 ± 7,4	NS
Pręcikowo-czopkowy Rod-cone fala a / a-wave fala b / b-wave	 165,2 ± 77,4 430,9 ± 112,5	 +/+ +/+	 196,8 ± 45,3 424,4 ± 79,0	 NS NS	 36,0 ± 45,4 48,9 ± 3,0	 -/+ +/+	 23,75 ± 1,0 47,1 ± 2,3	 NS < 0,02
Czopkowy Cone fala a / a-wave fala b / b-wave	 24,9 ± 11,8 100,1 ± 37,1	 +/- +/+	 33,1 ± 15,4 89,9 ± 27,9	 < 0,03 NS	 15,7 ± 1,3 31,4 ± 1,2	 +/+ +/-	 15,8 ± 1,3 31,3 ± 1,4	 NS NS
30 Hz błyski migocące 30 Hz flicker fala b / b-wave	67,2 ± 19,5	+/+	66,7 ± 14,0	NS	30,3 ± 1,9	+/+	30,3 ± 1,8	NS

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym, „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

T a b e l a 8. **Elektroretinogram błyskowy – potencjały oscylacyjne (ERG-OP`s)**

T a b l e 8. **Flash electroretinogram – oscilattory potentilas (ERG-OP`s)**

Fala / Wave	Amplituda / Amplitude (µV)				Latencja / Latency (ms)			
	ChA	n	K	p	Cha	n	K	p
OP1	28,3 ± 13,5	+/+	30,9 ± 11,5	NS	19,8 ± 1,6	-/+	19,4 ± 0,9	NS
OP2	58,5 ± 25,6	+/-	60,0 ± 23,1	NS	26,6 ± 1,4	-/-	25,6 ± 2,0	NS
OP3	38,3 ± 20,1	+/+	43,1 ± 13,8	NS	33,1 ± 1,6	+/-	32,6 ± 2,4	NS
OP4	16,8 ± 11,6	+/-	13,5 ± 9,7	NS	39,4 ± 2,6	+/-	41,1 ± 5,0	NS
OP1 + OP2 + OP3 + OP4	141,9 ± 53,0	+/-	194,0 ± 59,7	< 0,0008	–	–	–	–

ChA – choroba Alzheimera / Alzheimer's disease; K – grupa kontrolna / control group; n – rozkład: „+" zgodny z normalnym, „-" niezgodny z normalnym / distribution: „+" normal, „-" not normal; NS – nieistotny statystycznie / not significant

okazać się pomocny przy rozpoznawaniu choroby Alzheimera. W badanej grupie pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera stwierdzono wydłużenie latencji fali P2 (tab. 1), lecz tylko w 10% badanych oczu (ryc. 1) i nie potwierdzono wyników uzyskanych przez *Moore'a i wsp.* [10]. Z obserwacji własnych wynika, że wydłużenie latencji fali P2 u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera posiada małą wartość diagnostyczną.

W PVEP (po zastosowaniu dużego i małego rozmiaru pola szachownicy) uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie latencji fali P100 (tab. 2 i 3), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez *Kergoat i wsp.* [13]. Wiadomo, że zastosowanie dużego rozmiaru pola szachownicy (1°4') powoduje stymulację rejonu pozadołkowego, a mały rozmiar pola szachownicy (16') pozwala na uzyskanie odpowiedzi po stymulacji dołka plamki [20]. Brak różnic wielkości wydłużenia latencji fali P100 w grupie badanej i kontrolnej wskazuje na równomierny stopień uszkodzenia zarówno włókien nerwu wzrokowego regionu plamki, jak i poza plamką. W badanej grupie oczu po zastosowaniu szachownicy o rozmiarze pojedynczego pola 1º4' wydłużenie latencji fali P100 stwierdzono w 36,7% badanych oczu, a po stymulacji szachownicą o rozmiarze pola 16' w 23,3% badanych oczu (ryc. 1). Różnice częstości obserwowanych zmian mogą wynikać z małej liczebności badanej grupy.

W PERG potwierdzono uszkodzenie komórek zwojowych manifestujące się znamienną statystycznie redukcją amplitudy fali N95 oraz stwierdzono redukcję amplitudy fali P50 (tab. 5), która może wskazywać na uszkodzenie fotoreceptorów plamki [21]. W badanej grupie najbardziej charakterystyczną cechą w PERG było wydłużenie latencji fali P50, którą obserwowano w 33,3% badanych oczu (ryc. 1). Dane z piśmiennictwa wskazują, że wydłużenie latencji fali P50 nie jest charakterystyczną cechą dla uszkodzenia komórek zwojowych lub nerwu wzrokowego. Zmiany latencji fali P50 często obserwuje się natomiast w uszkodzeniach fotoreceptorów regionu plamki, w takich makulopatiach, jak np.: choroba Stargardta, centralna retinopatia surowicza czy obrzęk plamki [21]. Zatem wydłużenie latencji fali P50 u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzhiemera przemawia za uszkodzeniem fotoreceptorów czopkowych. Zmiany fali P50 w przebiegu choroby Alzheimera były także obserwowane w pracy *Parisi i wsp.* [3] w przeciwieństwie do *Strenn i wsp*., którzy nie wykazali odchyleń od normy [14].

W grupie badanej czas siatkówkowo-korowy był istotnie statystycznie wydłużony w 20% badanych oczu. Jego wydłużenie odzwierciedla zaburzenie przewodnictwa w obrębie nerwu wzrokowego po stymulacji regionu siatkówki plamki [18]. Oprócz nieprawidłowych wyników w badaniu PVEP jest to dodatkowy dowód na uszkodzenie nerwu wzrokowego. Według dostępnej literatury jest to pierwsze doniesienie, w którym zwrócono uwagę na ten parametr u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera.

W ERG błyskowym istotne zmiany dotyczyły skotopowej, pręcikowo-czopkowej fali b, fotopowej fali a oraz sumy amplitud potencjałów oscylacyjnych (tab. 7 i 8). Fala b generowana jest głównie przez komórki dwubiegunowe [19]. Wydłużenie jej latencji, wskazujące na uszkodzenie funkcji tych komórek, obserwowane było w 13,3% badanych oczu. Fotopowa fala a generowana jest przez fotoreceptory czopkowe [19]. Redukcja amplitudy fali a wskazuje na ich uszkodzenie. Obserwowane zmiany amplitudy fali a sugerują uszkodzenie funkcji fotoreceptorów czopkowych u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera. Potencjały oscylacyjne powstają szczególnie w komórkach amakrynowych, ale znaczący wpływ na ich powstanie posiadają także komórki zwojowe [19]. Stwierdzona redukcja indeksu fal potencjałów oscylacyjnych sugeruje zaburzenie funkcji bioelektrycznej wewnętrznych warstw siatkówki, szczególnie komórek amakrynowych. Zmiany te stwierdzono w 6,7% badanych oczu.

Otrzymane w obecnej pracy wyniki badań elektrofizjologicznych u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera wskazują na uszkodzenie funkcji nie tylko komórek zwojowych i nerwu wzrokowego – co przedstawiają dane z piśmiennictwa [3, 7, 9, 13] – ale także fotoreceptorów czopkowych i komórek dwubiegunowych. Przeprowadzone badania elektrofizjologiczne pozwoliły na wskazanie lokalizacji uszkodzenia w obrębie siatkówki i drogi wzrokowej w przebiegu choroby Alzheimera.

Na zmiany funkcji bioelektrycznej komórek zwojowych i ich aksonów wskazują parametry następujących badań: FVEP-P2, PVEP-P100, PERG-N95 i P50, czas siatkówkowo-korowy, a komórek amakrynowych: ERG – potencjały oscylacyjne. Dysfunkcja receptorów czopkowych manifestowała się nieprawidłową falą a w ERG, a w rejonie plamki wydłużoną latencją fali P50 w PERG. Nieprawidłowości w obrębie pręcikowo-czopkowej fali b w ERG sugerują głównie zaburzenia w obrębie komórek dwubiegunowych.

W badanej grupie pacjentów najczęstsze nieprawidłowości dotyczyły wydłużenia latencji fali P100 w PVEP oraz wydłużenia latencji fali P50 w PERG (tab. 9).

Z danych przedstawionych w tabeli 9 wynika, że u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera obserwuje się głównie zaburzenie funkcji komórek zwojowych i ich aksonów oraz fotoreceptorów regionu plamki. Zmiany w pozostałych częściach siatkówki są mniej wyrażone.

Dodatkowym potwierdzeniem uszkodzenia nerwu wzrokowego u pacjentów z chorobą Alzheimera, oprócz badań elektrofizjologicznych, są wyniki badań optycznej koherentnej tomografii OCT (*optical coherence tomography*). Redukcja grubości warstwy włókien nerwowych mierzona za pomocą OCT korelowała z nieprawidłowym wynikiem PERG u tych pacjentów [3, 22].

Najbardziej prawdopodobną przyczyną prowadzącą do zaburzenia funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego w przebiegu choroby Alzheimera jest obniżony poziom neurotransmiterów, przede wszystkim acetylocholiny. Największa jej koncentracja w siatkówce występuje w warstwie splotowatej wewnętrznej. Z badań na zwierzętach wynika, że acetylocholina jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek siatkówki, zwłaszcza komórek

T a b e l a 9. **Najczęstsze nieprawidłowości zaobserwowane w badaniach elektrofizjologicznych u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera**

T a b l e 9. **The most frequent abnormalities observed in electrophysiology tests in patients with early stage of Alzheimer's disease**

FVEP	PVEP 1°4'	PVEP 16'	PERG	ERG-OP's	ERG pręcikowo--czopkowa fala b ERG rod-cone b-wave	Czas siatkówkowo--korowy Retinocortical time
Wydłużenie latencji fali P2 P2-wave latency increase	Wydłużenie latencji fali P100 P100-wave latency increase	Wydłużenie latencji fali P100 P100-wave latency increase	Wydłużenie latencji fali P50 P-50 wave latency increase	Redukcja indeksu fal OP1 + OP2 + OP3 + OP4 Reduction of wave index OP1 + OP2 + OP3 + OP4	Wydłużenie latencji fali b b-wave latency increase	Wydłużenie czasu siatkówkowo--korowego Retinocortical time increase
10,0%	36,7%	23,3%	33,3%	6,7%	13,3%	20,0%

FVEP – wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji błyskiem / flash visual evoked potentials; PVEP – wzrokowe potencjały wywołane po stymulacji wzorcem / pattern visual evoked potentials; PERG – elektroretinogram po stymulacji wzorcem / pattern electroretinogram; ERG-OP`s – elektroretinogram błyskowy – potencjały oscylacyjne / flash electroretinogram – oscilattory potentilas; ERG – elektroretinogram błyskowy / flash electroretinogram

amakrynowych i zwojowych [23, 24]. Wpływ acetylocholiny na proces widzenia próbowano wytłumaczyć na podstawie badań doświadczalnych polegających na podaniu zdrowym ochotnikom lub zwierzętom jej antagonisty/agonisty i następnie wykonaniu wzrokowych potencjałów wywołanych [5, 24]. Podanie skopolaminy – antagonisty acetylocholiny działającej przez receptory muskarynowe – powodowało redukcję amplitudy fali P2 w FVEP oraz wywierało niewielki wpływ na zapis PVEP. Odwrotne działanie obserwowano po podaniu galantaminy – inhibitora acetylocholinoesterazy oraz bikukuliny – antagonisty receptora GABA, przez który także działa acetylocholina. Sugeruje się więc, że zaburzenia strukturalne i neuroprzekaźnictwa w przebiegu choroby Alzheimera można wykazać za pomocą badań VEP [5]. Ostatnie doniesienia wskazują, że u pacjentów z chorobą Alzheimera występują także zaburzenia szlaku glutaminergicznego [5, 25]. Glutamininian wywiera wpływ na fotoreceptory, komórki amakrynowe, dwubiegunowe oraz zwojowe, odgrywa zatem istotną rolę w funkcjonowaniu wszystkich neuronów siatkówki [26]. W jednej z hipotez sugeruje się, że charakterystyczne cechy choroby Alzheimerea, czyli β-amyloid oraz zwyrodnienie neurowłókienkowe indukują proces zapalny w mózgu, który osłabia funkcje receptorów glutaminergicznych [25]. Skoro glutaminian wpływa na zewnętrzne i wewnętrzne warstwy siatkówki, to na podstawie zaburzenia jego funkcjonowania można także tłumaczyć zmiany uzyskane w badaniach elektrofizjologicznych.

Obniżenie poziomu neuroprzekaźników w przebiegu choroby Alzheimera prowadzi do zaburzeń procesów bioelektrycznych zachodzących w siatkówce. Mogą one wyjaśniać zaburzenia widzenia podawane przez pacjentów z tym schorzeniem, u których nie stwierdza się zmian w rutynowym badaniu okulistycznym. Ze względu na dużą częstość stwierdzonych nieprawidłowości w badaniach PVEP i PERG oraz trudności rozpoznawania wczesnych stadiów choroby Alzheimera wydaje się zasadne wykonanie tych badań także u pacjentów z innym typem otępienia, np. miażdżycowym. Być może okażą się one pomocne w diagnostyce różnicowej choroby Alzheimera. Zaobserwowane w obecnej pracy zaburzenia elektrofizjologiczne u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera wskazują na celowość przeprowadzenia tych badań na większej grupie chorych.

Wnioski

U pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera bez zmian w rutynowym badaniu okulistycznym stwierdzono zaburzenie funkcji drogi wzrokowej, szczególnie komórek zwojowych i ich aksonów oraz fotoreceptorów regionu plamki, zarejestrowane za pomocą badań PVEP i PERG. Badania te są przydatne do wyjaśnienia przyczyny występowania zaburzeń widzenia u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Piśmiennictwo

1. *Holroyd S., Sphepherd M.L.*: Alzheimer's disease: a review for the ophthalmologist. Surv. Ophtalmol. 2001, 45, 516–524.
2. *Barcikowska M., Bilikiewicz A.*: Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej. Czelej, Lublin 2004, 37–85.
3. *Parisi V., Restuccia R., Fattapposta F., Mina C., Bucci M.G., Pierelli F.*: Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. Clin. Neurophysiol. 2001, 112, 1860–1867.
4. *Reniewska B., Mulak M., Misiuk-Hojło M., Kostuś E.*: Współistnienie choroby Alzheimera oraz zespołu rzekomego złuszczania PEX. Klin. Ocz. 2004, 106, 107–109.
5. *Beelke M., Sannita W.G.*: Cholinergic function and dysfunction in the visual system. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2002, 24, 113–117.
6. *Hutchins J.B., Hollyfield J.G.*: Acetylcholine receptors in the human retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985, 26, 1550–1557.
7. *Justino L., Kergoat M.J., Bergman H., Chertkow H., Robillard A., Kergoat H.*: Neuroretinal function is normal in early dementia of the Alzheimer type. Neurobiol. Aging, 2001, 22, 691–695.

8. *Pelak V.S., Hall D.A.*: Neuro-ophthalmic manifestations of neurodegenerative disease. Ophthalmol. Clin. North Am. 2004, 17, 311–320.
9. *Moore N.C.*: Visual evoked responses in Alzheimer's disease: A review. Clin. Electroencephalogr. 1997, 28, 137–142.
10. *Moore N.C., Tucker K.A., Jann M.W., Hostetler R.M., Coburn K.L.*: Flash P2 delay in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 1995, 19, 403–410.
11. *Coburn K.L., Arruda J.E., Estes K.M., Amoss R.T.*: Diagnostic utility of visual evoked potential changes in Alzheimer' disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2003, 15, 175–179.
12. *Philpot M.P., Amin D., Levy R.*: Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1990, 77, 323–329.
13. *Kergoat H., Kergoat M.J., Justino L., Chertkow H., Robillard A., Bergman H.*: Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer's type. Gerontology, 2002, 48, 197–203.
14. *Strenn K., Dal-Bianco P., Weghaupt H., Koch G., Vass C., Gottlob I.*: Pattern electroretinogram and luminance electroretinogram in Alzheimer's disease. J. Neural Transm. 1991, 33, 73–80.
15. *Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M., Meigen T., Vaegan, Bach M.*: ISCEV standard for clinical pattern electroretinography – 2007 update. Doc. Ophthalmol. 2007, 114, 111–116.
16. *Odom J.V., Bach M., Barber C., Brigell M., Marmor M.F.*: Visual evoked potentials standard (2004). Doc. Ophthalmol. 2004, 108, 115–123.
17. *Marmor M.F., Holder G.E., Seeliger M.W., Yamamoto S.*: Standard for clinical electroretinography (2004 update). Doc. Ophthalmol. 2004, 108, 107–114.
18. *Parisi V.*: Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1997, 135, 136–142.
19. *Palacz O., Lubiński W., Penkala K.*: Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego. Oftal, Warszawa 2003, 46–63.
20. *Lam B.L.*: Electrophysiology of vision. Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida 2005, 135.
21. *Holder G.E.*: The pattern electroretinogram. In: Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Eds: J.R. Heckenlively, G.B. Arden. The MIT Press, Cambridge, Messachusetts 2006, 341–348.
22. *Parisi V.*: Correlation between morphological and functional retinal impairement in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. Semin. Ophthalmol. 2003, 18, 50–57.
23. *Townes-Anderson E., Vogt B.A.*: Distribution of muscarinic acetylcholine receptors on processes of isolated retinal cells. J. Comp. Neurol. 1998, 290, 369–383.
24. *Nobili L., Sannita W.G.*: Cholinergic modulation, visual function and Alzheimer's disease. Vision Res. 1997, 37, 3559–3571.
25. *Wenk G.L.*: Neuropathologic changes in Alzheimer's disease: potential for treatment. J. Clin. Psychiatry, 2006, 67, 3–7.
26. *Peng Y.W., Blackstone C.D., Huganir R.L., Yau K.W.*: Distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina. Neuroscience, 1995, 66, 483–497.

Komentarz

Zaburzenia widzenia w chorobie Alzheimera są jednym z wcześniejszych objawów podawanych przez pacjentów. Występują one w większości przypadków bez zmian na dnie oka w rutynowym badaniu okulistycznym Mogą być następstwem zaburzenia funkcji siatkówki i nerwu wzrokowego, które przyżyciowo można oszacować za pomocą badań elektrofizjologicznych. Prac opisujących zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego w chorobie Alzheimera jest niewiele, a ich wyniki są niespójne. W celu wyjaśnienia tych rozbieżności autorzy zdecydowali się na wykonanie badań elektrofizjologicznych FVEP, PVEP, PERG i ERG z wczesnym stadium choroby Alzheimera. W badanej grupie stwierdzono zaburzenie funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego. Nieprawidłowości najczęściej występowały w badaniach PVEP i PERG, wskazując na uszkodzenie siatkówki i nerwu wzrokowego pomimo braku zmian na dnie oka w rutynowym badaniu okulistycznym. Otrzymane wyniki badań elektrofizjologicznych wskazują na uszkodzenie funkcji nie tylko komórek zwojowych i nerwu wzrokowego, na co wskazują także dane z piśmiennictwa, lecz także fotoreceptorów czopkowych głównie regionu plamki i komórek dwubiegunowych, co jest nową, nie opisywaną dotychczas obserwacją. Autorzy pracy słusznie sugerują, że najbardziej prawdopodobną przyczyną wyżej opisywanych zmian w badaniach elektrofizjologicznych są zaburzenia neuroprzekaźnictwa związane szczególnie z obniżonym poziomem acetylocholiny. Mogą one wyjaśniać zaburzenia widzenia podawane przez pacjentów z chorobą Alzheimera, u których nie stwierdza się zmian w rutynowym badaniu okulistycznym. Ze względu na dużą częstość nieprawidłowości w badaniach PVEP i PERG oraz trudności rozpoznawania wczesnych stadiów choroby Alzheimera wydaje się zasadne wykonanie tych badań u pacjentów z innym typem otępienia. Być może będą one pomocne w diagnostyce różnicowej choroby Alzheimera. Przedstawiona praca wnosi nowe informacje o zaburzeniach funkcjonalnych siatkówki i nerwu wzrokowego w przebiegu choroby Alzheimera. Jest przeprowadzona z należytą starannością pomimo trudnej współpracy z pacjentem.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 58–61

KRZYSZTOF PENKALA, MAREK JASKUŁA, WOJCIECH LUBIŃSKI[1]

POPRAWA DOKŁADNOŚCI POMIARU PARAMETRÓW PERG W DZIEDZINIE WSPÓŁCZYNNIKÓW CIĄGŁEJ TRANSFORMATY FALKOWEJ

IMPROVEMENT OF THE PERG PARAMETERS MEASUREMENT ACCURACY IN THE CONTINUOUS WAVELET TRANSFORM COEFFICIENTS DOMAIN

Zakład Cybernetyki i Elektroniki Instytutu Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki
Wydziału Elektrycznego Politechniki Szczecińskiej
ul. W. Sikorskiego 37, 70-313 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Krzysztof Penkala*

[1] Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Purpose: To determine parameters of the pattern electroretinogram (PERG) waveforms in the continuous wavelet transform (CWT) coefficients domain important in more precise clinical assessment of the recordings.

Material and methods: 102 normal PERG recordings were studied in two age groups (≤ 50 years, > 50 years). Continuous wavelet transform analysis was performed using the MatLab 7.0 software. Various wavelets were used in the experiments. Mother wavelets selection was optimized with the criterion based on minimal scatter of the results for normal PERG waveforms.

Results: Comparison with traditional, time-domain based analysis showed that determining the PERG parameters in CWT domain was achieved with better accuracy. Normal values for the test showed much less scatter. It was shown on some clinical examples (glaucomatous patients) that the sensitivity of the test was improved.

Conclusions: The CWT-based method of the PERG signal analysis is useful in clinical differentiation between normal and abnormal waveforms, particularly in objective early detection of glaucoma.

K e y w o r d s: signal analysis – pattern electroretinogram (PERG) – continuous wavelet transform (CWT).

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było określenie parametrów przebiegów elektroretinogramu wywołanego wzorcem (*pattern electroretinogram* – PERG) w dziedzinie współczynników ciągłej transformaty falkowej (*continuous wavelet transform* – CWT) istotnych dla bardziej precyzyjnej klinicznej oceny zapisów.

Materiał i metody: Analizom poddano 102 prawidłowe przebiegi PERG, w dwóch grupach wiekowych (≤ 50 lat, > 50 lat). Stosowano metody analizy CWT z użyciem narzędzi środowiska programistycznego MatLab 7.0 i różnych typów falek. Ich dobór optymalizowano ze względu na minimalny rozrzut wyników dla parametrów przebiegów prawidłowych.

Wyniki: Dzięki pomiarom parametrów sygnałów PERG w dziedzinie współczynników CWT uzyskano – w porównaniu z tradycyjnymi metodami oceny zapisów – zdecydowane zmniejszenie rozrzutu tych parametrów dla przebiegów normalnych. Na przykładzie kilku przypadków klinicznych (jaskra) wykazano, że czułość testu została poprawiona.

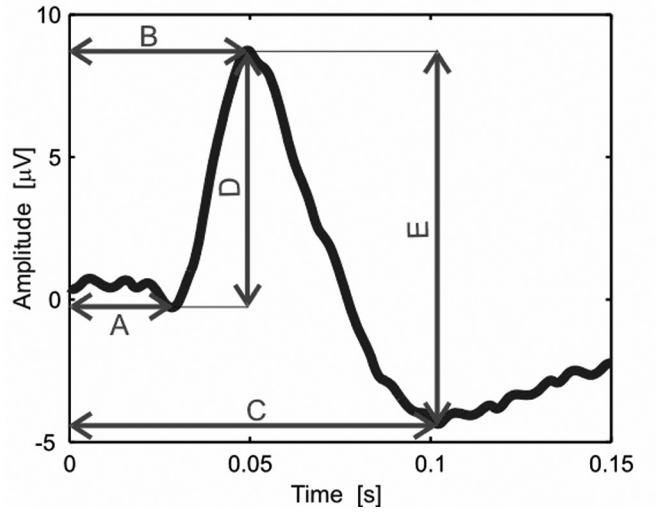
Wnioski: Metoda analizy sygnału PERG oparta na CWT jest użyteczna w odróżnianiu przebiegów nieprawidłowych od normy, zwłaszcza u pacjentów z jaskrą.

H a s ł a: analiza sygnałów – elektroretinogram wywołany wzorcem (PERG) – ciągła transformata falkowa (CWT).

Wstęp

Elektroretinogram wywołany wzorcem (*pattern electroretinogram* – PERG) jest elektryczną odpowiedzią siatkówki oka na bodziec optyczny w postaci okresowych zmian fazy kontrastu obrazu prezentowanego na ekranie monitora, tzw. wzorca – *pattern* (czarno-biała szachownica). Sygnał PERG powstaje w wewnętrznych strukturach siatkówki, a składniki morfologiczne sygnału odzwierciedlają elektryczną czynność komórek uczestniczących w przetwarzaniu informacji wzrokowej (głównie komórek zwojowych, w części także czopków) [1, 2, 3, 4]. Elektroretinogram wywołany wzorcem jest rejestrowany za pomocą elektrod rogówkowych, które nie ograniczają widzenia. Sposób rejestracji sygnału PERG i jego parametry przedstawiono na rycinie 1.

W praktyce elektrofizjologicznej diagnostyki klinicznej, zgodnie z obowiązującym standardem organizacji ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*) [1], oceniane są parametry czasowe (czas utajenia – *implicit time, peak time* T) i amplitudowe (A) poszczególnych fal (pików) składowych sygnału. Zostały one wyszczególnione w tabeli 1.



Ryc. 1. Rejestracja PERG i parametry zapisu (objaśnienia w tekście) [4, 5]

Fig. 1. PERG recording and waveform parameters (see text for explanations) [4, 5]

T a b e l a 1. **Parametry zapisu PERG**

T a b l e 1. **PERG waveform parameters**

Czasy utajenia fal (ms) Implicit time (ms)			Amplitudy fal (μV) Amplitude (μV)	
A	B	C	D	E
TN35*	TP50	TN95	AP50	AN95

W nazewnictwie parametrów stosuje się konwencję: pik dodatni to P, ujemny – N, zaś liczby oznaczają typowe, średnie czasy występowania fal wyrażone w milisekundach. Parametr A (oznaczony *) nie jest uwzględniany w zaleceniach ISCEV [1]. Oceniany jest także wskaźnik w postaci stosunku amplitud E/D, czyli AN95/AP50. Należy zaznaczyć, że test PERG, pomimo jego potencjalnych możliwości, ze względu na trudności techniczne związane z otrzymywaniem czytelnych zapisów (nawet po uśrednieniu 150–200 realizacji), a także z uwagi na bardzo duże rozrzuty wyników dla osób ze zdrowym układem wzrokowym, nie jest rozpowszechniony w elektrodiagnostyce okulistycznej i neurookulistyce [1, 2, 3, 4]. Dotyczy to szczególnie obiektywnej, wczesnej diagnostyki jaskry, schorzenia ważnego w skali społecznej. Szereg autorów stwierdza, że u dużej części pacjentów z klinicznie potwierdzoną jaskrą wyniki testu PERG są prawidłowe [2] – jest to efekt wspomnianych wcześniej rozrzutów normy. Czułość testu PERG, przy tradycyjnej ocenie parametrów fal sygnału w dziedzinie czasu, jest zbyt niska. Zespół badawczy z Politechniki Szczecińskiej i Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) od kilku lat zajmuje się rozwiązaniem tego problemu naukowego o dużym znaczeniu praktycznym. Szczegółowe wyniki badań były przedstawiane w wielu publikacjach [4, 6, 7, 8, 9, 10], a przegląd stosowanych metod zawarto ostatnio w pracy *Penkali i wsp.* [5].

W niniejszym artykule przedstawiono nowe rezultaty analizy sygnału PERG uzyskane z zastosowaniem ciągłej transformaty falkowej (CWT).

Materiał i metody

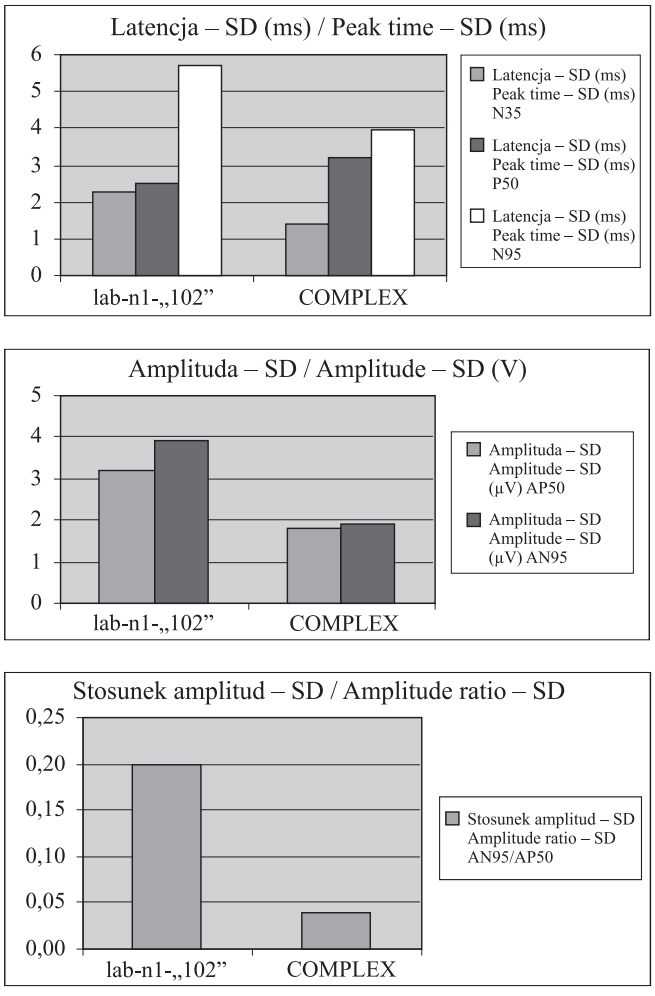
Analizom poddano 102 prawidłowe przebiegi PERG uzyskane u zdrowych pacjentów w dwóch grupach wiekowych (≤ 50 lat, > 50 lat). Zapisy pochodziły z bazy danych pacjentów badanych w Pracowni Elektrofizjologii Siatkówki, Dróg Wzrokowych i Perymetrii Statycznej Katedry i Kliniki Okulistyki PAM. Były one otrzymane zgodnie z zaleceniami aktualnych standardów ISCEV [1], z zastosowaniem systemu RetiPort (Roland Consult, Niemcy). Porównawcze pomiary parametrów wszystkich przebiegów były wykonywane metodą tradycyjną, w dziedzinie czasu, oraz w dziedzinie współczynników CWT. W stosowanej w klinice metodzie „tradycyjnej" wyniki pomiarów były generowane automatycznie przez system RetiPort, z ewentualną ręczną korekcją ustawienia kursorów na ekstremach wyświetlanych przebiegów. Taka opcjonalna korekcja – ze względu na zaszumienie zapisów – jest

zalecana w praktyce ich oceny przez standard ISCEV [1]. Analiza CWT sygnałów PERG, a także obliczenia i wizualizacja wyników były wykonywane za pomocą narzędzi środowiska programistycznego MatLab. Stosowano różne typy falek–matek. W przeprowadzonych eksperymentach komputerowych dokonywano optymalizacji doboru falek ze względu na minimalny rozrzut wyników (odchylenie standardowe – SD) dla poszczególnych parametrów przebiegów. W efekcie przeprowadzonej optymalizacji do analizy zostały wybrane następujące falki: *coif1* dla parametrów czasowych TN35 i TP50, *lem4* dla TN95 oraz *morlet* dla wszystkich parametrów amplitudowych. Wybrany zestaw optymalnych falek został zaimplementowany w programie MatLab jako narzędzie COMPLEX.

Wyniki

W obu grupach wiekowych w dziedzinie współczynników CWT uzyskano zdecydowane zmniejszenie rozrzutu wyników (za wyjątkiem czasu TP50, który w sposób tradycyjny jest wyznaczany nieco dokładniej). Przykładowe rezultaty analizy dla grupy wiekowej W1 (≤ 50 lat) przedstawiono na rycinie 2.

Na przykładzie kilku pacjentów ze zdiagnozowaną jaskrą, u których tradycyjne pomiary parametrów sygnału PERG nie wykazywały odstępstw od normy, zademonstrowano wstępnie zwiększoną czułość testu wykonywanego z użyciem opracowanej techniki CWT COMPLEX.



Ryc. 2. Zmniejszenie rozrzutu wyników w grupie wiekowej ≤ 50 lat (lab-n1-„102” oznacza tradycyjny pomiar parametrów, a „COMPLEX” – wyniki uzyskane metodą CWT)

Fig. 2. Decrease of the scatter of results in the age group ≤ 50 years (lab-n1-„102”: traditional measurements, “COMPLEX” – results obtained with the CWT method)

Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na możliwość dokładniejszego odróżniania przebiegów PERG nieprawidłowych od prawidłowych. Powinno to zwiększyć kliniczną użyteczność tego testu, doprowadzić do jego upowszechnienia, szczególnie we wczesnej, obiektywnej diagnostyce jaskry.

Piśmiennictwo

1. *Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M., Meigen T., Vaegan, Bach M.*: ISCEV Standard for Clinical Pattern Electroretinography – 2007 update. www.iscev.org, Doc. Ophthalmol. 2007, 114, 111–116.
2. *Hood D.C., Xu L., Thienprasiddhi P., Greenstein V.C., Odel J.G., Grippo T.M. et al.*: The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, 46, 7, 2411–2418.
3. *Palacz O., Lubiński W., Penkala K.*: Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego. OFTAL, Warszawa 2003.
4. *Penkala K.*: Analysis of bioelectrical signals of the human retina (PERG) and visual cortex (PVEP) evoked by pattern stimuli. Bulletin of the Polish Academy of Science. Tech. Sci. 2005, 53, 3, 223–229.
5. *Penkala K., Rogala T., Brykalski A.*: Selected methods of the pattern electroretinogram signal analysis. Pomiary Automatyka Kontrola (PAK) 2007, 53, 6, 22–25.
6. *Penkala K., Rogala T., Brykalski A.*: Analysis of the pattern electroretinogram signal using the wavelet transform. Proc. of the 48th Internat. Wissenschaftliches Kolloquium, Ilmenau 2003, 145–146.
7. *Penkala K., Rogala T., Brykalski A., Lubiński W., Palacz O.*: Wavelet approach to the PERG analysis and processing. Proc. of the 2nd Annual Meeting of the British Soc. for Clinical Electrophysiology of Vision (BriSCEV), Liverpool 2004, 103.
8. *Penkala K., Rogala T., Brykalski A., Lubiński W.*: Wavelet transform in analysis of the pattern responses of the human retina (pattern electroretinogram – PERG). Proc. of the 4th European Symposium on Biomedical Engineering, University of Patras, Greece (full paper: CD, http://bme.med.upatras.gr/patras2004), Patras 2004.
9. *Penkala K., Lubiński W., Rogala T., Palacz O.*: Analiza falkowa elektroretinogramu wywołanego wzorcem (PERG). I Symp. Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Międzyzdroje, PTO, PAM, Progr. 20–21. www.ams.edu.pl/oko, Szczecin 2005.
10. *Penkala K., Szlachta K., Lubiński W., Brykalski A.*: Bioelektryczne sygnały siatkówki oka i kory wzrokowej wywołane wzorcem (PERG, PVEP) – analiza statystyczna, modele, wstępna ocena ich przydatności klinicznej. Mat. XIV Kraj. Konf. Nauk. Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna, t. II, Częstochowa, AXON Zawiercie 2005, 911–916.

Komentarz

Test PERG (elektroretinogram wywołany wzorcem – *pattern electroretinogram*), pomimo jego potencjalnych możliwości, ze względu na trudności techniczne z czytelnością zapisów i na znaczne rozrzuty wyników dla osób ze zdrowym układem wzrokowym, nie jest wystarczająco upowszechniony w elektrodiagnostyce okulistycznej i neurookulistyce. Dotyczy to szczególnie obiektywnej, wczesnej diagnostyki jaskry. Czułość testu PERG przy tradycyjnej ocenie parametrów fal sygnału w dziedzinie czasu jest zbyt mała.

Autorzy pracy prezentują nowatorską technikę oceny parametrów przebiegów PERG w dziedzinie współczynników ciągłej transformaty falkowej (*continuous wavelet transform* – CWT), cech istotnych dla bardziej precyzyjnej interpretacji zapisów w zastosowaniach klinicznych.

Dzięki pomiarom parametrów sygnałów PERG z zastosowaniem techniki CWT uzyskano – w porównaniu z tradycyjnymi metodami oceny zapisów – zdecydowane zmniejszenie rozrzutu tych parametrów dla przebiegów prawidłowych. Na przykładzie kilku przypadków klinicznych (u pacjentów z jaskrą) wykazano, że czułość testu została poprawiona. Metoda analizy sygnału PERG oparta na CWT okazała się użyteczna w odróżnianiu przebiegów nieprawidłowych od normy.

Można przypuszczać, ze zastosowanie proponowanej przez Autorów oryginalnej w skali światowej metody analizy sygnału PERG umożliwi bardziej precyzyjną diagnozę schorzeń centralnej części siatkówki i nerwu wzrokowego.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 62–65

ŁUKASZ SANTAREK, MICHAŁ ZALESKI, WOJCIECH LUBIŃSKI[1], KRZYSZTOF PENKALA

KOMPUTEROWA FUZJA OBRAZÓW MFVEP I HVF

COMPUTER FUSION OF THE MFVEP AND HVF IMAGES

Zakład Cybernetyki i Elektroniki Instytutu Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki
Wydziału Elektrycznego Politechniki Szczecińskiej
ul. W. Sikorskiego 37, 70-313 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Krzysztof Penkala*

[1] Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Introduction: The purpose of this paper is to show a method of data fusion from two different tests: the multifocal visual evoked potentials (mfVEP) and humphrey visual field (HVF). Fusing the results may lead to a better diagnosis of various diseases associated with changes of patient's field-of-view.

Material and methods: Two methods were used: mfVEP and HVF. MatLab environment was used for computer fusion of the images obtained in the mfVEP and HVF tests.

Result: The two methods results' fusion was achieved during computer experiments.

Conclusions: Achieved results will allow more precise and objective analysis of patient's field-of-view.

K e y w o r d s: image fusion – static perimetry – humphrey visual field (HVF) – multifocal visual evoked potentials (mfVEP).

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było pokazanie metody fuzji danych pochodzących z dwóch różnych badań: wieloogniskowych wzrokowych potencjałów wywołanych (mfVEP) oraz *humphrey visual field* (HVF). Łączenie wyników może doprowadzić do lepszej diagnostyki różnych chorób związanych ze zmianami pola widzenia pacjenta.

Materiał i metody: Zastosowano dwie podstawowe metody: mfVEP oraz HVF. Do komputerowej fuzji obrazów wykorzystano środowisko programistyczne MatLab.

Wyniki: W drodze eksperymentów komputerowych uzyskano fuzję wyników pochodzących z badań przeprowadzanych tymi metodami.

Wnioski: Uzyskane wyniki umożliwią dokładniejsze i bardziej obiektywne analizowanie pola widzenia.

H a s ł a: fuzja obrazów – perymetria statyczna – humphrey visual field (HVF) – wieloogniskowe wzrokowe potencjały wywołane (mfVEP).

Wstęp

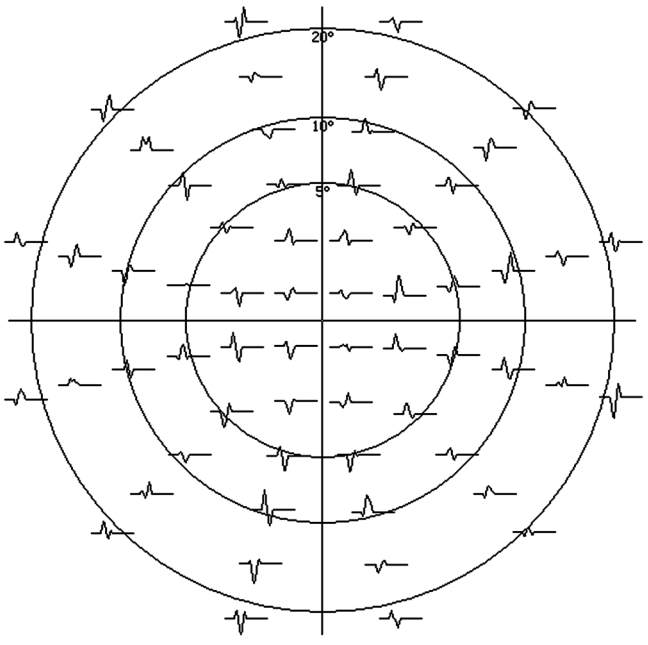
Celem pracy było zaprezentowanie metody fuzji obrazów pochodzących z badań komputerowej perymetrii statycznej (*humphrey visual field* – HVF) oraz wieloogniskowych wzrokowych potencjałów wywołanych (*multifocal visual evoked potentials* – mfVEP). Połączenie obrazów – map pochodzących z obu tych badań, wykonywanych przy użyciu całkowicie odmiennych technik i różnej aparatury, stwarza duże możliwości w elektrofizjologicznej diagnostyce układu wzrokowego i w neurookulistyce.

Materiał i metody

Pierwszą z metod, na których opiera się niniejsza praca, jest perymetria statyczna. Badanie to polega na wykreślaniu na schematach pola widzenia (obszaru widzianego nieruchomym okiem). Wykazuje ono ewentualne ubytki w tym polu będące najczęściej wynikiem zmian chorobowych samej siatkówki lub przerwania łączności bądź uszkodzenia dróg odprowadzających bodźce do ośrodków wzrokowych w mózgowiu. Granicą pomiędzy regionami niewidoczności i widoczności jest *isopter* – linia łącząca wszystkie punkty, w których bodziec jest bodźcem progowym. Badanie statyczne określa się również mianem perymetrii komputerowej (automatycznej), w której używa się głównie perymetru Humphrey lub Octopus.

Wynikiem badania jest mapa zindywidualizowana (skorygowana mapa prawdopodobieństw). Daje ona dość precyzyjną i bardzo prostą orientację w lokalnych ubytkach. Im mniejsza wartość parametru p, tym mniejsze prawdopodobieństwo zgodności z normą i tym większa istotność kliniczna wyniku oraz jednocześnie mniejsze prawdopodobieństwo jego przypadkowości. Wykres prawdopodobieństwa dla testu 24-2 HVF jest przedstawiony w prostokątnym układzie współrzędnych i obejmuje 24° (30° nosowo) i 54 lokacje, a poszczególne punkty oddalone są od siebie o 6°.

Kolejną metodą jest mfVEP. Wieloogniskowe VEP odgrywają dużą rolę w okulistycznej diagnostyce klinicznej dostarczając istotnych i obiektywnych informacji potrzebnych do postawienia prawidłowej diagnozy [1, 2]. Badanie mfVEP może wychwycić ogniskowe uszkodzenia komórek zwojowych i nerwu wzrokowego oraz być przydatne w diagnostyce schorzeń nerwu wzrokowego do skrzyżowania dróg wzrokowych [2]. Dzięki mfVEP łatwo jest zdiagnozować psychogenny ubytek pola widzenia, o ile stwierdza się prawidłowy mfVEP w obszarach głębokiego defektu w polu widzenia mierzonego za pomocą perymetru Humphreya. Badanie mfVEP może wykazać w obszarze zaburzeń wzroku (pacjenci po przebytym zapaleniu nerwu wzrokowego) bezwzględne lub względne wydłużenie latencji fal potwierdzając ogniskowy defekt nerwu wzrokowego, podczas gdy istnieje prawidłowe pole widzenia. U pacjentów z ubytkami pola widzenia w przebiegu np. guzów przysadki istnieje współzależność pomiędzy redukcją amplitudy mfVEP a redukcją czułości w automatycznej perymetrii statycznej. W wieloogniskowym VEP otrzymuje się 60 umiejscowień w promieniu 24° od punktu fiksacji, a mapa przedstawiona jest w układzie współrzędnych biegunowych. Na rycinie 1 przedstawiono przykład mapy mfVEP.



Ryc. 1. Przykładowa mapa mfVEP pochodząca z systemu RetiScan

Fig. 1. Sample mfVEP map from the RetiScan system

Wyniki

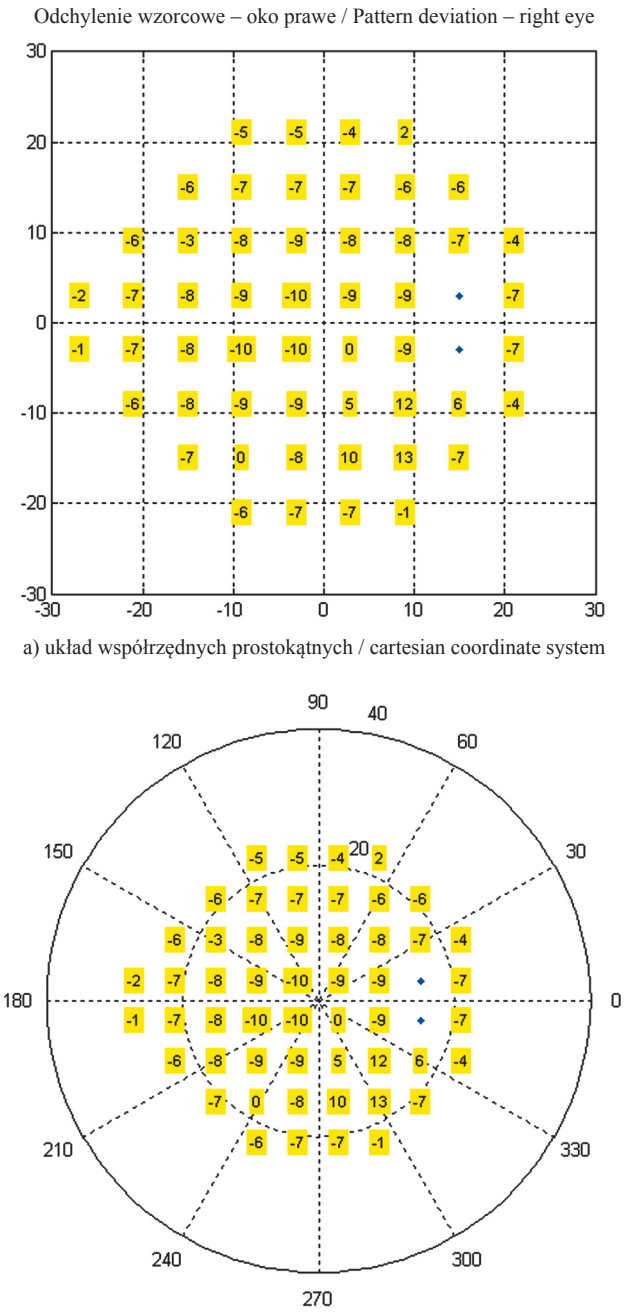
Dane obrazowe – mapy pochodzące z opisanych powyżej metod cechują się znaczącymi różnicami utrudniającymi ich dopasowanie i wspólną interpretację w celach diagnostycznych.

Cechy map (wykresów) pochodzących z systemu RetiScan 3.20 (wersja Science firmy Roland Consult, RFN) i aparatu Humphrey Field Analyzer II Model 750 (Zeiss):
– HVF: test 24-2 – prostokątny układ współrzędnych obejmujący 24° (poszerzone nosowo o 2 pola do 30°), 54 lokacje, punkty oddalone od siebie równomiernie o 6°;
– RetiScan: mapa mfVEP – układ współrzędnych biegunowych, 60 umiejscowień w promieniu 24° od punktu fiksacji, wyskalowanie mapy mfVEP w taki sposób, że centralne 10° zajmuje stosunkowo największy jej obszar, zaś w stronę obwodu obszary są coraz mniejsze.

W najprostszy sposób syntezy obrazu pochodzącego z testu 24-2 HVF (aparat Humphrey–Zeiss Field Analyzer II Model 750) z obrazem uzyskanym w badaniu mfVEP (system RetiScan 3.20, wersja Science) można dokonać, wykorzystując funkcję Image Superposition systemu RetiPort/RetiScan. Jednak takie proste rozwiązanie nie sprawdza się z kilku powodów. Po pierwsze, należy zeskanować i zapisać na nośniku (dyskietka lub płyta CD) interesującą nas mapę (*total deviation* lub *pattern deviation*) z wydruku badania statycznego, a następnie przenieść ją do systemu RetiScan. Cała ta operacja, wraz z dopasowaniem obrazów i zapisaniem wyników na dysku, jest dość kłopotliwa i czasochłonna. Drugim i najistotniejszym powodem jest brak korelacji pomiędzy tak nałożonymi obrazami – niezgodność układów współrzędnych i ilości badanych punktów. Wykres prawdopodobieństwa dla testu 24-2 przedstawiony jest w prostokątnym układzie współrzędnych, obejmuje 24° (poszerzone nosowo o 2 pola do 30°) i 54 lokacje, a punkty oddalone są od siebie równomiernie o 6°. Natomiast w wieloogniskowym VEP otrzymuje się 60 umiejscowień w promieniu 24° od punktu fiksacji, a mapa jest przedstawiona w układzie współrzędnych biegunowych. Sektory w mfVEP różnią się rozmiarem oraz rozmieszczeniem w stosunku do HVF. W technikach tych

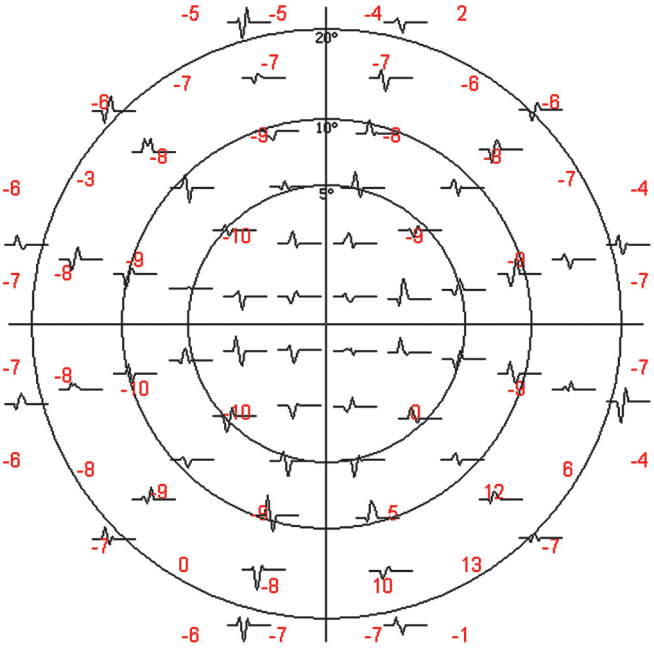
pole jest próbkowane w różny sposób. Przykładowo w polu centralnym promieniu 2,6° (średnica 5,2°) znajduje się 12 odpowiedzi mfVEP, ale tylko jeden punkt testu HVF, natomiast w zewnętrznym pierścieniu, trzy lub cztery punkty testu HVF przypadają na każdy z sektorów mfVEP [3].

Aby dopasować obrazy pochodzące z rozważanych technik, należy nanieść na przekonwertowany do układu współrzędnych biegunowych i wyskalowany wykres (mapa *total deviation* lub *pattern deviation*) testu 24-2 sektory wraz z odpowiedziami pochodzącymi z wieloogniskowego VEP. Jednak zanim to nastąpi można wcześniej dokonać interpolacji punktów HVF. Aby móc wykonać wszystkie



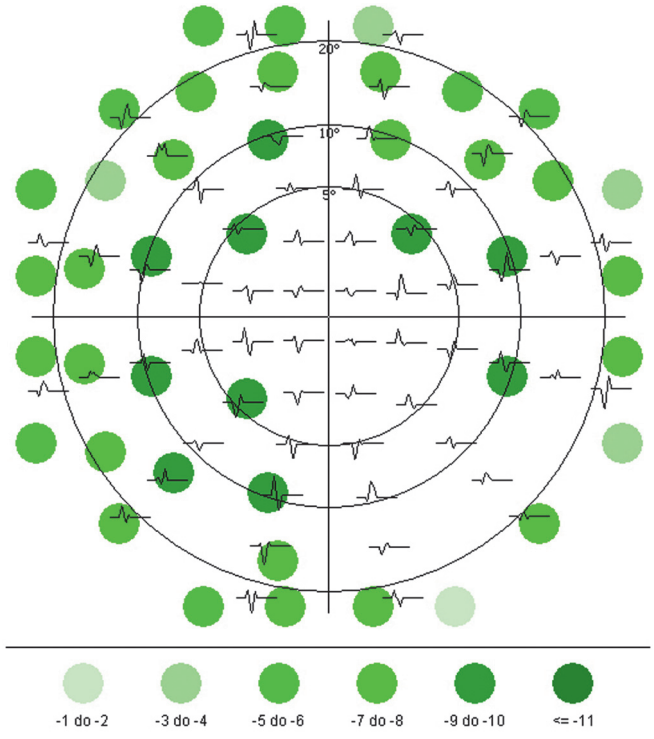
Ryc. 2. Porównanie układów współrzędnych: HVF (a) i mfVEP (b)

Fig. 2. Comparison of the coordinate systems: HVF (a) and mfVEP (b)



Ryc. 3. Fuzja mapy mfVEP z wartościami liczbowymi z testu HVF

Fig. 3. Fusion of the mfVEP map with numerical values from the HVF test



Ryc. 4. Fuzja graficzna w przykładowej skali. Legenda umieszczona poniżej połączonych map pokazuje w decybelach ubytki w polu widzenia (dane z HVF)

Fig. 4. Graphical fusion in sample scale. Caption below the superimposed maps shows in decibels defects in the field of view (data from HVF)

te operacje, należy stworzy specjalne oprogramowanie. Takiego zabiegu fuzji nie przeprowadzono, dokonano jedynie odpowiedniej adaptacji wykresu (mapy) HVF, czyli zmiany układu współrzędnych, oraz interpolacji. Na rycinach 2, 3 i 4 przedstawiono realizowaną programowo konwersję układu

współrzędnych oraz przykład uzyskanej fuzji map HVF i mfVEP w postaci liczbowej oraz w jednej z kilku testowanych w komputerowych eksperymentach skal barwnych.

Podsumowanie

W oparciu o dane z bazy wyników Pracowni Elektrofizjologii Siatkówki, Dróg Wzrokowych i Perymetrii Statycznej Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie stworzono aplikację, na którą składa się kilka programów napisanych w środowisku programistycznym MatLab. Umożliwia ona dokonanie fuzji dwóch typów obrazów pochodzących z badań mfVEP (system RetiScan) i testu 24-2 komputerowej perymetrii statycznej (HFA II Model 750).

Wnioski

Opracowane oprogramowanie ułatwia analizę porównawczą obrazów automatycznej perymetrii statycznej i wieloogniskowych wzrokowych potencjałów wywołanych, przydatną przy diagnozowaniu schorzeń siatkówki, drogi wzrokowej i kory wzrokowej.

Piśmiennictwo

1. *Penkala K.*: Opis projektu badawczego MNiSW, metodyka badań oraz charakterystyka oczekiwanych wyników. Zakład Cybernetyki i Elektroniki IETiI WE PS, Szczecin 2006.
2. *Lubiński W., Penkala K., Palacz O., Karczewicz D.*: Techniki mfERG i mfVEP w diagnostyce okulistycznej. In: The XXVII Symposium Retinologicum, Poznań, 14–16 kwietnia 2005. Poznań 2005.
3. *Hood D.C., Greenstein V.C.*: The multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2003, 22, 201–251.

Komentarz

Artykuł dotyczy technicznych zagadnień związanych z fuzją (połączeniem) wyników badań pola widzenia: subiektywnych, uzyskiwanych metodą statycznej perymetrii (*humphrey visual field* – HVF) oraz obiektywnych, które pochodzą z testu tzw. wieloogniskowych wzrokowych potencjałów wywołanych (mfVEP). Obie techniki można zaliczyć do obrazowych metod diagnostyki medycznej – okulistycznej i neurookulistycznej.

Problem fuzji danych obrazowych pochodzących z różnych modalności systemów jest we współczesnej medycynie bardzo ważny, gdyż fuzja takich wyników prowadzi do uzyskania nowej jakości w diagnostyce.

Autorzy pracy podjęli oryginalną w skali światowej próbę rozwiązania tego problemu. Zaprezentowali wyniki komputerowych eksperymentów, pozwalających – dzięki opracowanym algorytmom obliczeniowym – połączyć analizę wyników obu metod diagnostycznych. Wizualizacja wyników na wspólnych wykresach, z zastosowaniem różnych skal barwnych oraz z prezentacją danych liczbowych, stwarza klinicyście możliwość łatwiejszego ich porównania i głębszej interpretacji. Można wyrazić przekonanie, że ta nowa technika, stanowiąca niewątpliwie ciekawe narzędzie elektrodiagnostyki okulistycznej oraz neurookulistycznej, pozwoli na bardziej precyzyjną, pełniejszą ocenę wyników badań w licznych schorzeniach układu wzrokowego prowadzących do zaburzeń funkcji pola widzenia.

prof. dr hab. n. med. *Damian Czepita*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 66–71

EWA TOKARZ-SAWIŃSKA, SYLWIA KOZŁOWSKA, DANUTA KARCZEWICZ

ZACHOWANIE SIĘ OSTROŚCI WIDZENIA STEREOSKOPOWEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY Z DYSLEKSJĄ ROZWOJOWĄ

EVALUATION OF ACUITY STEREOPSIS IN SCHOOL CHILDREN AND TEENAGERS WITH DEVELOPMENTAL DYSLEXIA

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Introduction: The purpose of this study was to show to what extent developmental dyslexia influences a scope of stereoscopic.

Material and methods: 176 pupils and students with developmental dyslexia were examined, including 52 girls and 124 boys aged between 8 and 19. Subjects were divided into three groups in respect of their age: I group 8–10 years, II group 10–14 years, III group 15–19 years of age, and in respect of a type of dyslexia into: visual and spatial type (W), language and auditory (S) and mixed (M).

Long distance visual acuity in both eyes was 1.0 and near sight visual was 0.5 according to Snellen charts after correction of refraction error. Error of refraction ranged from ± 0.5 Dsph to -2.25 Dsph and +3.0 Dsph, while astigmatism ranged from ± 0.5 Dcyl to -2.0 Dcyl, +2.25 Dcyl. All the subjects had binocular vision in free space and on synoptophore (simultaneous perception, fusion, stereopsis). Reference group consisted of children and school children without ophthalmological pathological state. While analysing the obtained results it was found that the pupils and students with developmental dyslexia of group I and II and of dyslectic pathogenic groups (W, S, M) reached statistically considerably higher values of stereoscopic vision angle compared with analogous the control group. No significant differences were found between the age groups of pupils and students with dyslexia and dyslectic pathogenic groups and the control group within the scope of stereoscopic vision acuity and perception of Titmus test stereopsis threshold value of 40 arc sec.

Results: In dyslectic pathogenic groups (W, S, M) compared with the control group, the perception of Titmus test threshold value of 40 arc sec was observed significantly and statistically, less frequent.

Conclusions: In all pupils and students with developmental dyslexia value of stereopsis angle was statistically considerably higher, while the frequency of stereopsis threshold value perception for Titmus test was observed statistically considerably less often compared with values obtained in control group.

K e y w o r d s: developmental dyslexia – stereoscopic vision.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było wykazanie w jakim stopniu dysleksja rozwojowa wpływa na zakres stereopsji.

Materiał i metody: Przebadano 176 uczniów z dysleksją rozwojową, w tym 52 dziewczynki i 124 chłopców w wieku 8–19 lat. Badani zostali podzieleni na 3 grupy pod względem wieku: I gr. 8–10 lat, II gr. 10–14 lat, III gr. 15–19 lat, a pod względem typu dysleksji na: wzrokowo-przestrzenny (W), słuchowo-językowy (S) i mieszany (M).

Ostrość wzroku do dali w obu oczach wynosiła 1,0, a do bliży 0,5 wg tablic Snellena, po korekcji wady refrakcji. Wada refrakcji wahała się w granicach ± 0,5 Dsph do -2,25 Dsph. i +3,0 Dsph, a niezborność ± 0,5 Dcyl do +2,0 Dcyl, -2,25 Dcyl. Wszyscy badani posiadali widzenie obuoczne w wolnej przestrzeni i na synoptoforze (jednoczesna per-

cepcja, fuzja, stereopsja). Grupę porównawczą stanowiły dzieci i młodzież szkolna bez schorzeń okulistycznych.

Wyniki: Analizując uzyskane wyniki, stwierdzono, że uczniowie z dysleksją rozwojową I i II grupy wiekowej oraz grup dyslektycznych patogenetycznych (W, S, M) uzyskali istotnie statystycznie wyższe wartości kąta widzenia stereoskopowego w porównaniu z analogicznymi grupami porównawczymi. Grupy dyslektyczne wiekowe i grupy patogenetyczne nie różniły się istotnie między sobą w częstości postrzegania wartości progowej stereopsji dla testu Titmus równej 40″ kątowym i w zakresie widzenia stereoskopowego. W grupach dyslektycznych patogenetycznych (W, S, M) istotnie statystycznie rzadziej spostrzegano wartość progową testu Titmus równą 40″ kątowym w odniesieniu do grupy porównawczej. Nie wystąpiły istotne różnice pomiędzy grupami wiekowymi uczniów z dysleksją a grupami dyslektycznymi patogenetycznymi w zakresie ostrości widzenia stereoskopowego i postrzegania wartości progowej stereopsji równej 40″ kątowym testu Titmus.

Wnioski: U wszystkich uczniów z dysleksją rozwojową wartość kąta stereopsji była istotnie statystycznie wyższa, natomiast postrzeganie wartości progowej stereopsji dla testu Titmus występowało istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z wartościami uzyskanymi w grupie porównawczej.

H a s ł a: dysleksja rozwojowa – ostrość widzenia stereoskopowego.

Wstęp

Dysleksja rozwojowa (DR), jeden z wielu rodzajów trudności w uczeniu się, jest specyficznym zaburzeniem o podłożu językowym, uwarunkowanym konstytucjonalnie [1]. Dysleksja jest poważnym problemem, ponieważ w społeczeństwach rozwiniętych dotkniętych nią jest 5–17,5% osób [2].

Etiologia dysleksji rozwojowej nie jest do końca poznana. Istnieje kilka koncepcji określających pierwotne przyczyny specyficznych trudności w czytaniu i pisaniu [3, 4], należy do nich koncepcja genetyczna [5, 6, 7, 8, 9, 10], organiczna [6, 11, 12, 13, 14] i opóźnionego dojrzewania [3, 4, 15]. Wszystkie koncepcje na temat etiologii dysleksji raczej uzupełniają się wzajemnie niż wykluczają.

Dysleksję rozwojową rozpoznaje się tylko w przypadku stwierdzenia prawidłowego rozwoju umysłowego [3].

Podstawą rozpoznania DR jest występowanie:
– dysleksji – kłopoty z nauką czytania,
– dysortografii – trudności w poprawnej pisowni,
– dysgrafii – niemożności opanowania właściwego pisma pod względem kaligrafii.

Trudności te mogą występować jednocześnie lub osobno [3, 16].

Ze względu na występowanie różnorodnych zaburzeń u poszczególnych osób z DR istnieje kilka hipotez uszkodzenia centralnego układu nerwowego, takich jak:
– uszkodzenie drogi wzrokowej wielokomórkowej [11, 16, 17, 18, 19, 20, 21],
– dysfunkcja móżdżku [10, 19, 22, 23],
– zaburzenia fonologiczne [5, 15, 17],
– zaburzenia przetwarzania czasowego [21, 24, 25].

W związku z tym, że patomechanizm specyficznych zaburzeń w uczeniu się czytania i pisania jest odmienny u poszczególnych osób, wyróżnia się kilka typów dysleksji rozwojowej [3, 16]:

a) wzrokowo-przestrzenną – spowodowaną zaburzeniami percepcji i pamięci wzrokowej powiązanymi z nieprawidłową koordynacją wzrokowo-ruchową i ruchowo-przestrzenną;

b) słuchowo-językową – uwarunkowaną zaburzeniami postrzegania słuchowego i pamięci słuchowej dźwięków mowy oraz funkcji językowych;

c) mieszaną – w której występują jednocześnie zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i językowo-słuchowych;

d) integracyjną – gdy występują zakłócenia koordynacji funkcji percepcyjnych z motorycznymi, bez zaburzeń percepcji zmysłowej.

Współwystępowanie odchyleń w stanie narządu wzroku z deficytami funkcjonalnymi mózgu może w sposób istotny przyczyniać się do pogłębiania istniejących już specyficznych trudności w czytaniu i pisaniu u osób z dysleksją rozwojową.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy DR i jej typ patogenetyczny wpływają na ostrość widzenia stereoskopowego.

Materiał i metody

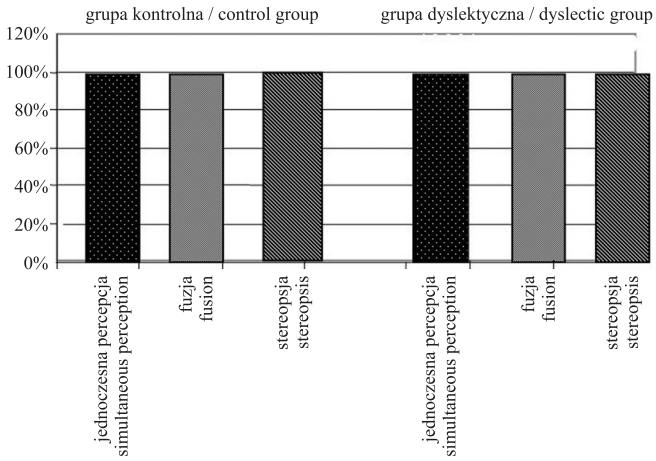
Przebadano 176 uczniów z dysleksją rozwojową, w tym 52 dziewczęta i 124 chłopców w wieku 8–19 lat. Badanych podzielono na 3 grupy (I–III) pod względem wieku i typu uwzględniającego patomechanizm dysleksji rozwojowej. Do I grupy zaliczono 34 osoby w wieku 8–10 lat, II grupa obejmowała 103 uczniów w wieku 11–14 lat, a III grupa liczyła 39 osób w wieku 15–19 lat.

Osoby badane również zostały podzielone na 3 grupy patogenetyczne dysleksji na podstawie danych zawartych w opinii psychologiczno-pedagogicznej. W grupie z dysleksją wzrokowo-przestrzenną (W) znajdowały się 32 osoby, z dysleksją słuchowo-językową (S) 36 osób, natomiast z dysleksją mieszaną (M) 85 osób.

Do badań włączono 103 uczniów, 59 dziewcząt i 44 chłopców w tym samym wieku, którzy stanowili grupę porównawczą. U wszystkich osób wykonano pełne badanie okulistyczne i nie stwierdzono żadnych odchyleń okulistycznych od stanu prawidłowego. Osoby te posiadały pełną ostrość wzroku do dali i bliży bez/lub w korekcji -2,25 Dsph. i +3,0 Dsph. z niezbornością -2.25 Dcyl. i +2.0 Dcyl. w grupie osób z dysleksją, a w grupie porównawczej w korekcji ± 1,0 Dsph. z niezbornością ± 0,75 Dcyl. Forię oceniano przy użyciu pałeczki Maddoxa i krzyża Maddoxa

do dali i heterotropometru do bliży. Widzenie obuoczne badano w wolnej przestrzeni: klasycznym testem Bagoliniego i w modyfikacji Starkiewicza, testem Bagoliniego z filtrami (1 filtrem i 2 filtrami), a stan stereopsji testem Titmus (ostrość widzenia stereoskopowego i częstość postrzegania wartości progowej stereopsji). Natomiast w synoptoforze oceniano widzenie obuoczne za pomocą paramakularnych obrazków: jednoczesną percepcję (żołnierz i budka), fuzję (myszka) i steropsję (wiaderko).

W analizie statystycznej za pomocą testu Shapiro–Wilka sprawdzono zgodność rozkładów poszczególnych zmiennych z rozkładem normalnym. Ze względu na brak rozkładu normalnego dla części zmiennych zastosowano testy nieparametryczne. Dla danych zmiennych niepowiązanych użyto testu analizy rang U Manna–Whitneya i Kruskala–Wallisa. Porównując ostrość widzenia stereoskopowego i częstość postrzegania wartości progowej między badanymi grupami, stosowano również test niezależności χ^2 i test χ^2 z poprawką Yatesa. Za istotne uznano wyniki na poziomie $p = 0,05$ dla testów dwustronnych.



Ryc. 1. Obecność jednoczesnej percepcji, fuzji i stereopsji u uczniów z dyslekcją rozwojową i bez dysleksji

Fig. 1. Incidence of simultaneous perception, fusion and stereopsis in dyslectic and control groups

Wyniki

Analizując uzyskane wyniki przy badaniu heterofonii, wykazano znamiennie częstsze występowanie do dali egzoforii ($p < 0,0001$) i rzadsze występowanie ortoforii ($p < 0,0008$) u uczniów dyslektycznych. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ortoforii, egzoforii i ezoforii do bliży porównując grupę uczniów z dysleksją i uczniów bez dysleksji (tab. 1). Najczęstszym ustawieniem oczu do bliży była egzoforia w grupie uczniów z dysleksją i bez dysleksji (tab. 1). Nie stwierdzono zależności częstości występowania ortoforii, egzoforii i ezoforii od typu patogenetycznego dysleksji rozwojowej. U wszystkich badanych stwierdzono obecność widzenia obuocznego (jednoczesną percepcję, fuzję i steropsję) w 100% (ryc. 1).

W badaniach własnych wszyscy uczniowie bez dysleksji uzyskali ostrość widzenia stereoskopowego równą 40 sekundom kątowym, natomiast u uczniów dyslektycznych kąt stereopsji wahał się w granicach 40–400 sekund kątowych. Analiza ostrości widzenia stereoskopowego pomiędzy grupami wiekowymi wykazała, że kąt widzenia stereoskopowego nie zależał od wieku zarówno u uczniów dyslektycznych, jak również u uczniów bez dysleksji.

Porównując ostrość widzenia stereoskopowego pomiędzy grupą dyslektyczną I, II i III nie wykazano różnic istotnych statystycznie ($p > 0,82$), natomiast u uczniów z grupy dyslektycznej I i II uzyskano istotne statystycznie wyższe wartości kąta widzenia stereoskopowego w porównaniu z analogiczną grupą porównawczą ($p < 0,03$, $p < 0,04$). Nie wystąpiła różnica kąta stereopsji pomiędzy III grupą wiekową uczniów z dysleksją a grupą kontrolną (ryc. 2).

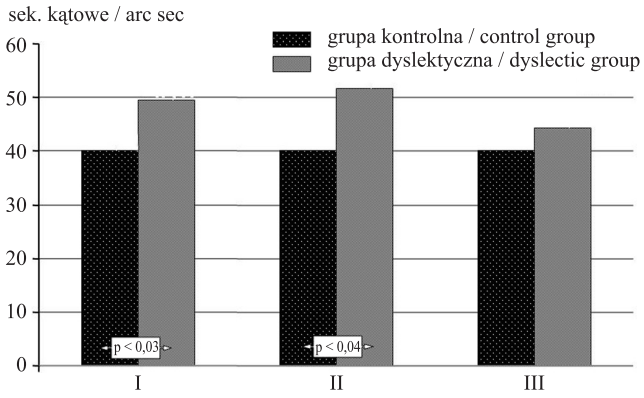
W grupie wszystkich uczniów z dysleksją wartość kątowa stereopsji była wysoce istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z wartością uzyskaną w grupie porównawczej ($p < 0,0003$) – rycina 3.

Grupy patogenetyczne z dysleksją wzrokowo-przestrzenną (Wc), słuchowo-językową (Sc) i mieszaną (Mc) nie różniły się między sobą pod względem ostrości widzenia stereoskopowego ($p > 0,24$). U uczniów z dysleksją typu Wc, Sc i Mc otrzymano istotne statystycznie wyższe wartości kąta stereopsji w porównaniu z grupą porównawczą ($p < 0,0001$, $p < 0,0002$, $p < 0,0004$) – rycina 4. Grupy dyslektyczne I, II i III nie różniły się znamiennie między sobą ani w porównaniu z grupą kontrolną I, II i III w często-

T a b e l a 1. **Częstość występowania ortoforii, egzoforii i ezoforii do bliży i dali u wszystkich uczniów dyslektycznych oraz wszystkich uczniów z grup kontrolnych wraz z oceną istotności różnic pomiędzy grupami (test χ^2)**

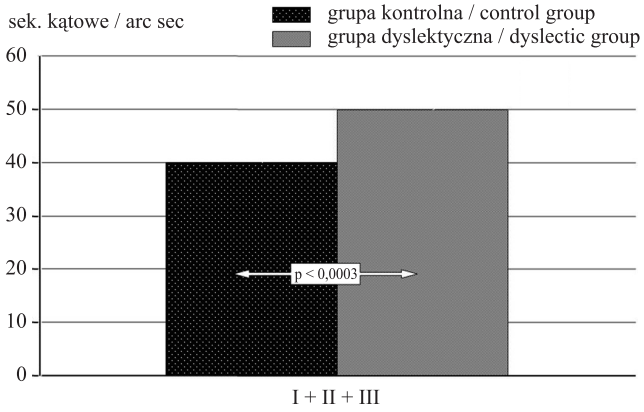
T a b l e 1. **Incidence of ortophoria, exophoria and esophoria for near and long distance in all dyslectic pupils and students of control group including the evaluation of significance differences between groups (χ^2 test)**

Porównanie częstości Frequency comparison		Ortoforia / Ortophoria		Egzoforia / Exophoria		Ezoforia / Esophoria	
		gr. dys. / dys. gr.	gr. kont. / cont. gr.	gr. dys. / dys. gr.	gr. kont. / cont. gr.	gr. dys. / dys. gr.	gr. kont. / cont. gr.
do bliży for near	n	176	103	176	103	176	103
	x	32	27	122	63	22	13
	%	18,2	26,2	69,3	61,2	12,5	12,6
	p	> 0,11		> 0,16		> 0,97	
do dali for far	n	176	103	176	103	176	103
	x	29	31	53	13	94	59
	%	16,5	30,1	30,1	12,6	53,4	57,3
	p	< 0,008		< 0,001		> 0,53	



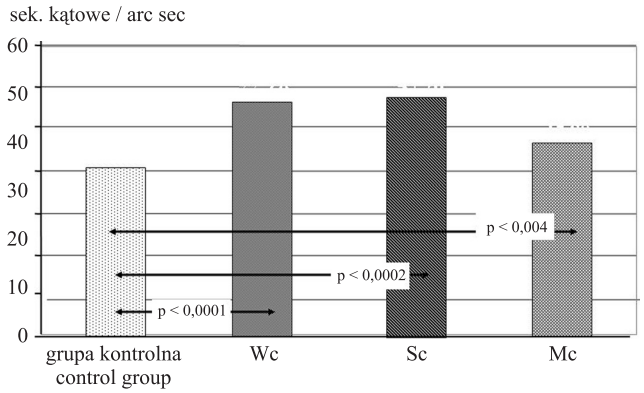
Ryc. 2. Ostrość widzenia stereoskopowego w grupach wiekowych porównawczych i dyslektycznych I, II i III

Fig. 2. Stereoscopic vision acuity in age-related control groups and dyslectic groups I, II, III



Ryc. 3. Ostrość widzenia stereoskopowego w grupie wszystkich uczniów bez dysleksji i w grupie wszystkich uczniów z dysleksją

Fig. 3. Stereoscopic vision acuity in group of all pupils and students without dyslexia and in group of all pupils and students with dyslexia

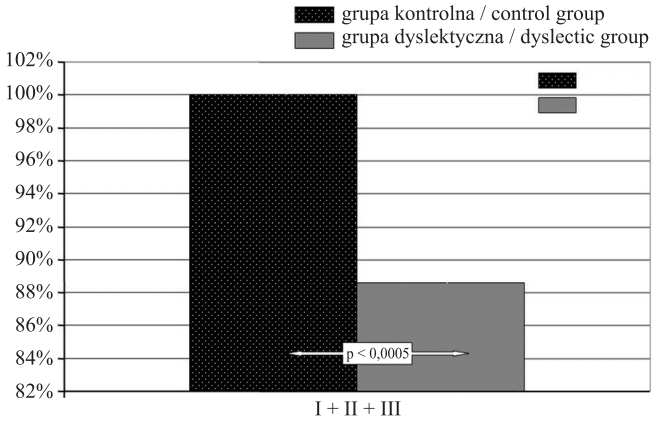


Ryc. 4. Ostrość widzenia stereoskopowego w grupie porównawczej i w grupach dyslektycznych patogenetycznych

Fig. 4. Stereoscopic vision acuity in control group and in dyslectic pathogenic groups

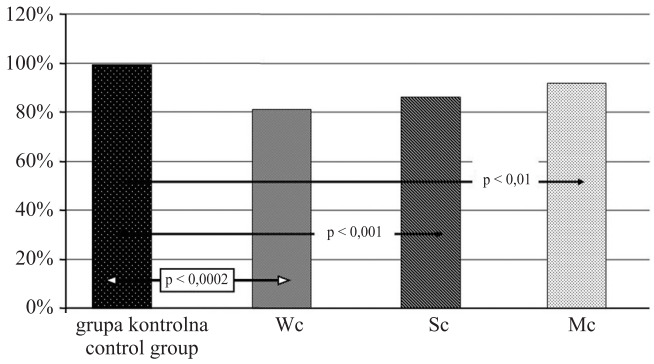
ści postrzegania wartości progowej stereopsji testu Titmus równej 40 sekundom kątowym ($p > 0,74$).

W grupie wszystkich uczniów z dysleksją (grupa I + II + III) wykazano wysoce znamiennie mniej częstsze postrzeganie wartości steropsji równej 40 sekundom kątowym w porównaniu z grupą wszystkich uczniów bez dysleksji (grupa I + II + III; $p < 0,0005$). Wszystkie bowiem



Ryc. 5. Częstość postrzegania wartości progowej stereopsji w teście Titmus (40″) w grupie porównawczej i dyslektycznej

Fig. 5. Frequency of stereopsis threshold value perception in Titmus test (40 arc sec) in control group and dyslectic group



Ryc. 6. Częstość postrzegania wartości 40″ stereopsji w grupie porównawczej i grupach dyslektycznych patogenetycznych

Fig. 6. Frequency of stereopsis 40 arc sec value perception in control group and dyslectic pathogenic groups

osoby bez dysleksji postrzegały wartość progową testu Titmus równą 40 sekundom kątowym (ryc. 5).

Grupy dyslektyczne patogenetyczne Wc, Sc, Mc nie różniły się między sobą w częstości postrzegania wartości progowej stereopsji dla testu Titmus równej 40 sekundom kątowym ($p > 0,19$) – rycina 6.

Uczniowie z dysleksją typu Wc, Sc, Mc wysoce istotnie statystycznie rzadziej postrzegali wartość progową testu Titmus równą 40 sekundom kątowym w odniesieniu do grupy porównawczej ($p < 0,0002$, $p < 0,001$, $p < 0,01$) – rycina 6.

Dyskusja

Heteroforia jest zaburzeniem równowagi mięśniowej utrzymywanym w ukryciu przez mechanizm fuzji, w związku z czym występuje prawidłowe widzenie obuoczne z oczami ustawionymi równolegle. Przeprowadzone badania ujawniły, że u osób dyslektycznych, jak i bez dysleksji, najczęstszym ustawieniem oczu do bliży była egzoforia, a do dali ezoforia. Natomiast do bliży i dali u uczniów dyslektycznych rzadziej występowała ortoforia w porównaniu do grupy kontrolnej, ale istotną różnicę stwierdzono tylko

do dali ($p < 0,008$). *Ygge i wsp.*, *Blika*, *Evans i wsp.* również nie stwierdzili istotnych różnic w częstości występowania ortoforii i heteroforii do bliży pomiędzy dziećmi z dysleksją i bez dysleksji [1, 9, 18, 26]. *Ygge i wsp.* w swojej pracy podają podobne wyniki występowania egzoforii do bliży u uczniów z dysleksją w 43,7%, a u uczniów bez dysleksji w 45,3% [21]. Natomiast *Lennerstrand i wsp.* [9] stwierdzili rzadsze występowanie ezoforii do bliży w porównaniu z dziećmi dobrze czytającymi.

Analiza wyników ustawienia oczu do dali wykazała istotnie częstsze występowanie egzoforii u uczniów dyslektycznych w odniesieniu do grupy porównawczej ($p < 0,001$). Odmienne wyniki w badaniu ustawienia oczu do dali otrzymali *Ygge i wsp.* [26], którzy stwierdzili u uczniów dyslektycznych najczęstsze występowanie ortoforii (65,5%) następnie egzoforii (16,3%) i ezoforii (10,3%). Według tych autorów w grupie uczniów bez dysleksji również najczęściej występowała ortoforia (74%), egzoforia w tym samym odsetku, co u dzieci z dysleksją, a najrzadziej ezoforia (7%).

Gdy analizę wyników przeprowadzono w poszczególnych grupach wiekowych, okazało się, że w porównaniu z analogicznymi grupami porównawczymi kąt widzenia stereoskopowego przyjmował istotnie statystycznie wyższe wartości u uczniów dyslektycznych w wieku 8–14 lat ($p < 0,03$, $p < 0,04$), tak samo jak wykazał w swojej pracy *Buzzeli* [27].

Jednakże w grupie najstarszych uczniów dyslektycznych wartość kąta stereopsji nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z wartościami w grupie porównawczej. Otrzymane wyniki mogą przemawiać za opóźnionym w czasie rozwojem widzenia stereoskopowego u dzieci dyslektycznych.

Lennerstrand i wsp. [9] w swojej pracy podali, że ostrość widzenia stereoskopowego równa przynajmniej 60 sekundom kątowym występowała w 66,3% u dzieci dyslektycznych, a w 65,1% u dzieci bez dysleksji w wieku 9,5 lat. Jednakże wyniki uzyskane w pracy własnej świadczą o częstszym występowaniu osłabienia widzenia stereoskopowego. Również w badaniu przeprowadzonym przez *Blika* kąt stereopsji wynosił 60–40 sekund kątowych u 73% uczniów źle czytających oraz u 81% uczniów z grupy kontrolnej [1]. Różnic w widzeniu stereoskopowym u dzieci dyslektycznych w wieku 7–15 lat w porównaniu z dziećmi bez dysleksji nie stwierdzili także *Evans i wsp.* oraz *Buzzelli* [18, 27].

Porównując zakres ostrości widzenia stereoskopowego u uczniów dyslektycznych z uczniami bez dysleksji nie uwzględniając wieku, stwierdzono osłabienie ostrości widzenia stereoskopowego u uczniów z dysleksją manifestujące się wysoce istotnym zwiększeniem wartości kąta stereopsji oraz wysoce znamienną mniejszą częstością postrzegania wartości progowej stereopsji dla testu Titmus. Wartość tę równą 40 sekundom kątowym, postrzegało 156 z 176 uczniów dyslektycznych, co stanowiło 88,6%, zaś w grupie porównawczej 100% uczniów.

Analizując związek osłabienia ostrości widzenia stereoskopowego u uczniów dyslektycznych z poszczególnymi typami dysleksji rozwojowej, stwierdzono, że ostrość widzenia stereoskopowego nie zależała od typu patogenetycznego. Różnice w zakresie kąta stereopsji pomiędzy grupami z wzrokowo-przestrzennym, słuchowo-językowym i mieszanym typem dysleksji okazały się nieistotne statystycznie. Natomiast we wszystkich trzech typach dysleksji rozwojowej ostrość widzenia stereoskopowego była znamiennie osłabiona w porównaniu z grupą kontrolną, co wyrażało się podwyższeniem wartości kąta stereopsji.

Ocena częstości postrzegania progu stereopsji o wartości równej 40 sekundom kątowym dla testu Titmus także nie ujawniła istotnych statystycznie różnic pomiędzy uczniami z trzech typów dysleksji rozwojowej. Natomiast w porównaniu z grupą kontrolną częstości postrzegania wartości progowej stereopsji równej 40 sekundom kątowym była istotnie statystycznie mniejsza we wszystkich trzech typach dysleksji rozwojowej.

Aasved badając postrzeganie głębi, zaobserwował, że zaburzenie stereopsji dotyczyło 7,1% uczniów z dysleksją słuchowo-językową (S), 9,1% uczniów z dysleksją mieszaną i tylko 1,4% uczniów z dysleksją wzrokowo-przestrzenną oraz 5,9% uczniów z grupy kontrolnej [28]. Wprawdzie grupy te różniły się między sobą pod względem częstości występowania zaburzeń w widzeniu stereoskopowym, to jednak różnice te były nieistotne statystycznie. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy, jak również podawane przez *Aasveda* nie wykazały związku zaburzeń ostrości widzenia stereoskopowego z typem patogenetycznym dysleksji rozwojowej. Autor ten nie zaobserwował różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupą uczniów z dysleksją wzrokowo-przestrzenną, słuchowo-językową i mieszaną a grupą kontrolną w zakresie ostrości widzenia stereoskopowego. Wyniki te różniły się od wyników uzyskanych w przedstawionej pracy.

Pomimo sprzecznych doniesień jednak większość autorów zgadza się z tym, że dysleksja rozwojowa wpływa na stopień ostrości widzenia stereoskopowego.

Wnioski

1. U uczniów dyslektycznych istnieje niepełna ostrość widzenia stereoskopowego.
2. Zaburzenie ostrości widzenia stereoskopowego nie ma związku z typem patogenetycznym zaburzeń dyslektycznych.

Piśmiennictwo

1. *Blika S.*: Ophthalmological findings in pupils of a primary school with particular reference to reading difficulties. Acta Ophthalmol. Scand. 1982, 60, 927–934.
2. *Shaywitz S.E., Shaywitz B.A.*: The science of reading and dyslexia. J. AAPOS, 2003, 7, 158–166.

3. *Bogdanowicz M.*: Specyficzne trudności w czytaniu i pisaniu u dzieci – nowa definicja i miejsce w klasyfikacjach międzynarodowych. Psychol. Wychow. 1996, 39, 13–22.
4. *Bogdanowicz M., Jaklewicz H.*: Specyficzne trudności w czytaniu i pisaniu (dysleksja rozwojowa) jako jednostka nozologiczna. Klin. Pediat. 2000, 8 (4), 473–480.
5. *Démonet J.-F., Taylor M.J., Chaix Y.*: Developmental dyslexia. Lancet, 2004, 363, 1451–1460.
6. *Fagerheim T., Raeymaekers P., Tonnessen F.E., Pedersen M., Tranebjærg L., Lubs H.A.*: A new gene (DYX 3) for dyslexia is located on chromosome 2. J. Med. Genet. 1999, 36, 664–669.
7. *Fisher S.E., Francks C., Marlow A.J., MacPhie I.L., Newbury D.F., Cardon L.R. et al.*: Independent genome – wide scans identify a chromosome 18 quantitative – trait locus influencing dyslexia. Nat. Genet. 2002, 30, 86–91.
8. *Grigorenko E.L., Wood F.B., Meyer M.S., Pauls D.L.*: Chromosome 6p influences on different dyslexia – related cognitive processes: further confirmation. Am. J. Hum. Genet. 2000, 66, 715–723.
9. *Lennerstrand G., Ygge J., Jacobsson C.*: Control of binocular eye movements in normals and dyslexics. Ann. NY Acad. Sci. 1993, 682, 231–239.
10. *Pennington B.F., Olson R.K.*: Genetyka dysleksji. In: Dysleksja: od badań mózgu do praktyki. Eds: A. Grabowska, K. Rymarczyk. Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa 2004, 145–184.
11. *Galaburda A., Livingstone M.*: Evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. Ann. NY Acad. Sci. 1993, 682, 70–82.
12. *Galaburda A.M.*: Developmental dyslexia: a multilevel syndrome. Dyslexia, 1999, 5, 183–191.
13. *Grabowska A.*: Dysleksja, płeć i tran. Charaktery, 2004, 12, 27–28.
14. *Rutter M., Caspi A., Fergusson D., Horwood L.J., Goodman R., Maughan B. et al.*: Sex differences in developmental reading disability. JAMA, 2004, 291, 2007–2012.
15. *Bogdanowicz M., Andryjanek A.*: Uczeń z dysleksją w szkole. Poradnik nie tylko dla polonistów. Operon, Gdynia 2004.
16. *Castels A., Coltheart M.*: Varieties of developmental dyslexia. Cognition, 1993, 47, 149–180.
17. *Backes W., Vuutman E., Wennekes R., Spronk P., Wuisman M., Engelshoven J. et al.*: Atypical brain activation of reading processes in children with developmental dyslexia. J. Child. Neurol. 2002, 17, 867–871.
18. *Evans B.J.W., Drasdo N., Richards I.L.*: Dyslexia: the link with visual deficits. Ophthalmic. Physiol. Opt. 1996, 16, 3–10.
19. *Frith Ch., Frith U.*: A biological marker for dyslexia. Nature, 1996, 382, 19–20.
20. *Stein J.*: The magnocellular theory of developmental dyslexia. Dyslexia, 2001, 7, 12–16.
21. *Wilmer J.B., Richardson A.J., Chen Y., Stein J.F.*: Two visual motion processing deficits in developmental dyslexia associated with different reading skills deficits. J. Cogn. Neurosci. 2004, 16, 528–540.
22. *Fawcett A.J., Nicolson R.I.*: Rola móżdżku w dysleksji. In: Dysleksja: od badań mózgu do praktyki. Eds: A. Grabowska, K. Rymarczyk. Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa 2004, 43–75.
23. *Rae C., Harasty J.A., Dzendrowskyj T.E., Talcott J.B., Simpson J.M., Blamire A.M. et al.*: Cerebellar morphology in developmental dyslexia. Neuropsychologia, 2002, 40, 1285–1292.
24. *Jaśkowski P., Rusiak P.*: Posterior parietal cortex and developmental dyslexia. Acta Neurobiol. Exp. 2005, 65, 79–94.
25. *Przedpelska-Ober E., Szczytko E.*: Neurobiologiczne podstawy dysleksji. Prz. Pediat. 1990, 20, 183–188.
26. *Ygge J., Lennerstrand G., Axelsson I., Rydberg A.*: Visual functions in a Swedish population of dyslexic and normally reading children. Acta Ophtahalmol. Scand. 1993, 71, 1–9.
27. *Buzzeli A.R.*: Stereopsis, accommodative and vergence facility: do they relate to dyslexia? Optom. Vis. Sci. 1991, 68, 842–846.
28. *Aasved H.*: Ophthalmological status of school children with dyslexia. Eye, 1987, 1, 61–68.

Komentarz

Dysleksja rozwojowa to zespół specyficznych trudności w uczeniu się czytania i pisania występujących przy prawidłowym rozwoju intelektualnym. Dysleksja rozwojowa obejmuje zaburzenia takie jak: dysleksję – trudności w czytaniu, dysortografię – trudności z opanowaniem poprawnej pisowni i dysgrafię – niski poziom graficzny pisma. Uwzględniając patomechanizm dysleksji rozwojowej, wyróżniono 3 typy dysleksji: wzrokowo-przestrzenny, słuchowo-językowy i mieszany.

Dysleksja rozwojowa jest poważnym problemem, ponieważ w społeczeństwach rozwiniętych dotkniętych nią jest 5–17,5% osób.

W grupach badanych dzieci młodszych z dysleksją stwierdzono osłabienie ostrości widzenia stereoskopowego, które manifestowało się istotnym zwiększeniem wartości kąta stereopsji oraz znaczącym zmniejszeniem postrzegania wartości progowej stereopsji. Zmiany te nie występowały w grupie młodzieży. Wykazano również, że ostrość widzenia stereoskopowego nie zależy od typu patogenetycznego dysleksji, ale jest obniżona we wszystkich trzech typach w odniesieniu do grupy porównawczej.

Występujące zmiany w funkcji narządu wzroku u dzieci młodszych mogą przemawiać za koncepcją opóźnionego rozwoju, która zakłada, że nieprawidłowości anatomiczno-funkcjonalne obserwowane w dysleksji rozwojowej są przejściowym etapem w spowolnionym rozwoju dojrzewania e.u.n. Jednakże jedynie badania prospektywne prowadzone na przestrzeni dłuższego czasu mogłyby tę tezę potwierdzić. Należałoby również prowadzić dalsze badania celem poszerzenia wiedzy dotyczącej patogenezy dysleksji.

Należy zaznaczyć, że praca ta jest pierwszą, która ocenia kompleksowo funkcję narządu wzroku u osób z dysleksją rozwojową.

dr hab. n. med. *Wojciech Lubiński*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 72–75

JAROSŁAWA KRAJKA-LAUER, MONIKA ŁUKASZEWICZ[1], ANNA SAWKO

NEUROPATIA PĘCZKA WZROKOWEGO U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

OPTIC NEUROPATHY IN DIABETIC PATIENTS

Katedra i Klinika Chorób Oczu Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębniki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: dr hab. n. med., prof. AMG *Krystyna Raczyńska*

[1] Regionalne Centrum Diabetologii przy Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębniki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Bogdan Wyrzykowski*

Summary

Introduction: Diabetes beyond the well described diabetic retinopathy symptoms leads also to other ophthalmology problems. Among them, there are less known neuropathies and other neuroophthalmological disorders. To determine whether optic neuropathy coexists with painful peripheral neuropathy.

Materials and methods: 50 patients (99 eyes) with diabetes (type one 21 patients and type two 29 patients) and painful neuropathy. Their mean age was 56.14 ± 11.31 standard deviation (SD) and their glycosylated hemoglobin (HbA1c) was 8.12 ± 1.46 SD. Mean duration of diabetes was 17.05 ± 9.47 SD. 50 healthy (100 eyes) age- and sex-matched individuals were evaluated as a control group. In all patients the basic ophthalmological exam was performed. Visual field was tested with Humphrey perimeter (Carl Zeiss Meditec HFA II 745); the mean defect (MD) and pattern standard deviation (PSD) parameters were counted. Optic disc tomography was determined by Heidelberg retina tomograph II; the cup/disk area ratio (C/D) and mean retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were considered.

Results: Diabetic eyes had significantly lower results of MD and RNFL thickness. Mean MD = -8.83 ± 8.5 SD and mean RNFL thickness = 0.29 ± 0.13 SD whereas PSD = 4.1 ± 3.27 SD significantly different values ($p < 0.001$; $p < 0.05$; $p < 0.05$ respectively). There was no statistically significant increase in C/D = 0.24 ± 0.14 SD versus control subjects ($p = 0.1$). We observed general reduction of retinal sensitivity and glaucoma-like changes in visual field as vell as diminished mean RNFL thickness.

Conclusions: The results of our study suggest that in diabetic patients with peripheral painful neuropathy not only peripheral nerves but also optic nerve are damaged.

K e y w o r d s: painful peripheral neuropathy – optic nerve – diabetes.

Streszczenie

Wstęp: Cukrzyca, poza dobrze znanymi objawami retinopatii cukrzycowej, jest również przyczyną innych zaburzeń narządu wzroku. Należą do nich liczne objawy neurookulistyczne, a wśród nich mniej znane neuropatie.

Materiał i metody: Autorzy przedstawiają wyniki badań klinicznych, w których oceniano częstość występowania patologii pęczka wzrokowego w grupie chorych na cukrzycę z objawami obwodowej neuropatii bólowej. Badaniu poddano 50 chorych na cukrzycę oraz 50 zdrowych ochotników. Wykonano badanie pola widzenia, oceniano średni defekt (MD) i odchylenie standardowe od wzorca (PSD) oraz badanie tarczy pęczka wzrokowego skaningowym tomografem siatkówki – HRT II, analizując stosunek powierzchni zagłębienia do powierzchni tarczy (C/D) i średnią grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL).

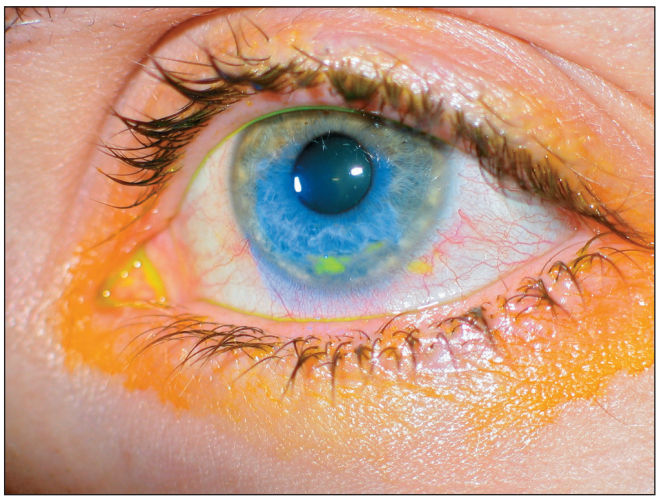
Wyniki: U chorych z cukrzycową polineuropatią bólową stwierdzono znamienne obniżenie wyników współczynnika MD i RNFL. Nie uzyskano statystycznej różnicy wyników wartości C/D wobec grupy kontrolnej. Zaobserwowano uogólniony spadek czułości siatkówki oraz zmiany w polu widzenia podobne do jaskry.

Wnioski: U chorych na cukrzycę z obwodową polineuropatią bólową może dochodzić do uszkodzenia zarówno nerwów obwodowych, jak i pęczka nerwu wzrokowego.

H a s ł a: obwodowa neuropatia bólowa – nerw wzrokowy – cukrzyca.

Wstęp

Cukrzyca jest najczęstszą przyczyną neuropatii w krajach zachodnich. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroba ta dotyka około 200 mln ludzi na całym świecie. Osoby z chorobą typu 1 (cukrzycą insulinozależną) stanowią 5–10%, a 90–95% to osoby z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną). Jednym z najczęstszych przewlekłych powikłań jest uszkodzenie układu nerwowego – neuropatia, która występuje w obu typach cukrzycy. Na podstawie badań wieloośrodkowych wykazano występowanie neuropatii w 28,5% przypadków [1], a nawet 5–100% [2, 3, 4]. Hiperglikemia, zaburzenia mikrokrążenia, stres oksydacyjny, czynniki genetyczne i stopień wyrównania metabolicznego u podatnych pacjentów prowadzą do rozwoju różnych zaburzeń struktury i funkcji tkanki nerwowej. Jedną z form neuropatii cukrzycowej jest obwodowa neuropatia bólowa. Ta postać neuropatii występuje zwykle po kilku, kilkunastu latach trwania cukrzycy, zarówno w typie 1, jak i 2, i cechuje się objawami bólowymi o różnym nasileniu oraz charakterze. Dolegliwości dotyczą zwykle kończyn dolnych, a szczególnie stóp i podudzi. Typowe skargi zgłaszane przez chorych to drętwienia, mrowienia, uczucie znieczulenia, zimna, kłucie oraz piekący, przeszywający albo tępy ból. Nasila się on zwykle wieczorami, nie reaguje na dostępne środki przeciwbólowe i jest trudny w leczeniu. Wielu pacjentów poddaje się terapii w poradniach leczenia bólu, a schematy terapii obejmują skojarzenia leków: przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, opiatów i innych. Skuteczność leczenia jest zwykle niezadowalająca, a objawy ulegają okresowym nasileniom i ciągłej progresji z jednoczesnym postępującym odnerwieniem. Patogeneza bólu neuropatycznego jest nadal niejasna. Grupa pacjentów z neuropatią bólową trudno poddaje się badaniom z powodu często towarzyszącej niesprawności (neuropatii ruchowej, ataksji cukrzycowej, zespołu stopy cukrzycowej, neuropatii układu nerwowego autonomicznego) [5]. Badania przyżyciowe nerwów obwodowych, poza badaniem neurologicznym i przewodnictwa nerwowego, wykonywane są rzadko – szczególnie dotyczy to badań histologicznych lub morfologicznych. Cukrzyca, poza dobrze opisanymi powikłaniami okulistycznymi w postaci retinopatii cukrzycowej, prowadzi również do innych zaburzeń narządu wzroku. Są wśród nich mniej znane neuropatie oraz powikłania neurookulistczne [6]. Obecnie uważa się, że przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego może występować częściej w cukrzycy, zwłaszcza w tak zwanej formie początkowej, bez typowych objawów choroby [7]. Lepiej znane są powikłania rogówkowe (uszkodzenia nabłonka oraz owrzodzenia) spowodowane neuropatią nerwów rogówkowych, przebiegające z zaburzeniami jej czucia (ryc. 1) [8, 9, 10].



Ryc. 1. Erozja rogówki w przebiegu cukrzycowej neuropatii nerwów czuciowych rogówki

Fig. 1. Cornea erosion in diabetic corneal neuropaty

Autorzy niniejszej publikacji postanowili zbadać, czy neuropatia pęczka wzrokowego u chorych na cukrzycę współistnieje z objawową neuropatią obwodową, dlatego celem pracy była ocena zmian w polu widzenia i tarczy pęczka wzrokowego u chorych na cukrzycę z polineuropatią bólową.

Materiał i metody

Przebadano 50 chorych na cukrzycę – 99 oczu (DM1 – 21 pacjentów oraz 29 osób z DM2) z objawami polineuropatii bólowej. Średni wiek chorych 56,14 ± 11,31 odchylenie standardowe (SD) z poziomem hemoglobiny glikozylowanej HbA1c = 8,12 ± 1,46 SD. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 17,05 ± 9,47 SD. Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych osób (100 oczu) dobranych pod względem wieku i płci. U wszystkich przeprowadzono podstawowe badanie okulistyczne, tak dobierając chorych i grupę kontrolna, aby nie było wśród nich osób z inną niż retinopatia prosta nieleczona wcześniej za pomocą fototerapii oraz z ostrością wzroku lepszą niż 0,6. Wykonano pole widzenia perymetrem Humphreya (Carl Zeiss Meditec HFA II 745), porównując parametry – średni defekt (*mean defekt* – MD) i odchylenie standardowe od wzorca (*pattern standard deviation* – PSD). Tomografię tarczy pęczka wzrokowego badano aparatem HRT II (*Heidelberg retina tomograph II*), oceniając stosunek powierzchni zagłębienia do powierzchni tarczy (*cup/disk area ratio* – C/D) oraz średnią grubość warstwy włókien nerwowych (*mean retinal nerve fiber layer thickness* – RNFL).

Wyniki

U chorych z cukrzycową polineuropatią bólową stwierdzono znamienne obniżenie wyników współczynnika MD i grubości warstwy włókien nerwowych. Średnia wartość MD = -8,83 ± 8,5 SD, a średnia grubość RNFL = 0,19 ± 0,13 SD w trakcie, gdy PSD = 4,1 ± 3,27 SD; uzyskano znamienność statystyczną (odpowiednio $p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Nie uzyskano statystycznej różnicy wyników wartości C/D = 0,24 ± 0,14 SD wobec grupy kontrolnej ($p = 0,1$). Zaobserwowano uogólniony spadek czułości siatkówki oraz zmiany w polu widzenia podobne do jaskry.

Dyskusja

Najwłaściwszą nazwą anatomiczną i histologiczną dla najbardziej do przodu wysuniętej wypustki mózgu jest pęczek wzrokowy. Jest to struktura biegnącą od siatkówki do skrzyżowania i mimo że nie jest anatomicznie nerwem obwodowym, to tradycyjnie traktuje się go jako II nerw czaszkowy i nazywa nerwem wzrokowym [11]. Należy jednak pamiętać, że nerw ten nie jest typowym nerwem czuciowym, nie posiada on osłonki Schwanna i jest otoczony pochewkami stanowiącymi przedłużenie opon otaczających tkankę mózgu. Jedynie krótki jego fragment o długości < 0,5 mm, część zaczynająca się od komórek dwubiegunowych do komórek zwojowych (od warstwy jądrzastej wewnętrznej do splotowatej wewnętrznej), jest prawdziwym nerwem w pojęciu fizjologicznym [11]. Nerw wzrokowy składa się z aksonów komórek zwojowych, a w neuropatii cukrzycowej dominującą nieprawidłowością jest utrata aksonów. Objawia się w to w badaniach elektrofizjologicznych głównie zmniejszeniem amplitudy, a nie zwolnieniem przewodnictwa nerwowego. Neuropatia cukrzycowa jest chorobą niejednorodną obejmującą szerokie spektrum nieprawidłowości bliższych i dalszych odcinków obwodowych nerwów czuciowych oraz ruchowych, a także autonomicznego układu nerwowego. Od dość dawna wiadomo, że istnieją dwie jednostki chorobowe dotyczące nerwu wzrokowego związane z cukrzycą: cukrzycowy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz neuropatia nerwu [12, 13]. W prostych, szybkich i bezkontaktowych badaniach uzyskano wyniki, na podstawie których potwierdzono, że u chorych z cukrzycą częściej dochodzi do uszkodzenia pęczka wzrokowego [6, 13].

Wnioski

Rezultaty przeprowadzonych badań dowodzą, że u chorych na cukrzycę z obwodową polineuropatią bólową może dochodzić do uszkodzenia zarówno nerwów obwodowych, jak i pęczka wzrokowego. Wiedza na ten temat pozwala otoczyć tych i tak trudnych chorych dodatkową opieką.

Piśmiennictwo

1. *Thomas P.K., Tomlinson D.R.*: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Peripheral Neuropathy. Eds: P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin, P.A. Low, J.F. Poduslo. WB Saunders, Philadelphia 1993, 1219–1250.
2. *Bloomgarden Z.T.*: Diabetic retinopathy and neuropathy. Diabetes Care, 2005, 28, 4, 963–970.
3. *Vinik A.I., Mitchell B.D., Leichter S.B., Wagner A.L., O'Brian J.T., Georges L.P.*: Epidemiology of the complications of diabetes. In: Diabetes: clinical science in practice. Eds: R.D.G. Leslie, D.C. Robbins. Cambridge University Press, Cambridge 1995, 221–287.
4. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al.*: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The rochester diabetic neuropathy study. Neurology, 1993, 43, 817–824.
5. *Vinik A.I.*: Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am. J. Med. 1999, 107, 17S–26S.
6. *Chihara E., Matsuoka T., Ogura Y., Matsumura M.*: Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. Ophthalmology, 1993, 100, 1147–1151.
7. *Hayreh S.S., Zimmerman M.B.*: Incipient nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology, 2007, 114, 9, 1763–1772.
8. *Grupcheva C.N., Wong T., Riley A.F., McGhee C.N.J.*: Assessing the sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by in vivo confocal microscopy. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002, 30, 187–190.
9. *Patel D.V., McGhee C.N.J.*: Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007, 35 (1), 71–88.
10. *Erie J.C., McLaren J.W., Hodge D.O., Bourne W.M.*: The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. Cornea, 2005, 24 (6), 705.
11. *Świetliczko I.*: Zagadnienia neurologiczne układu wzrokowego. In: Okulistyka współczesna. T.I. Ed. W. Orłowski. PZWL, Warszawa 1977, 328–336.
12. *Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E., Siitonen O., Uusitupa M.*: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1995, 333, 89–94.
13. *Topilow A., Bisland T.*: Diabetes mellitus as a cause of papillitis. Am. J. Ophthalmol. 1952, 36, 855–858.

Komentarz

Cukrzyca to jedna z głównych chorób społecznych naszych czasów. Powikłania występujące w jej przebiegu są najczęstszą przyczyną nabytej ślepoty w krajach rozwiniętych. Powikłaniem najczęściej występującym i najbardziej znanym jest retinopatia cukrzycowa. Należy pamiętać, że cukrzyca może prowadzić także do zmian w nerwie wzrokowym cukrzycowego obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i neuropatii nerwu wzrokowego, które mogą powodować obniżenie widzenia. Najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy jest neuropatia, której jedną z form jest obwodowa neuropatia bólowa.

Autorzy postanowili zbadać, czy neuropatia nerwu wzrokowego u chorych na cukrzycę współistnieje z obwodową neuropatią bólową.

W ostatnich czasach w piśmiennictwie polskim nie było doniesień na ten temat, dlatego też temat podjęty przez Autorów uważam za aktualny i potrzebny.

Wyniki badań wykazały, że u chorych na cukrzycę z obwodową polineuropatią bólową może dochodzić do uszkodzenia pęczka wzrokowego. Mają one znaczenie praktyczne zarówno dla okulistów, jak i neurologów, pod opieką których ci chorzy pozostają. Winni oni być okresowo kierowani na konsultacje okulistyczne z uwzględnieniem badań takich jak perymetria statyczna, HRT, GDx, które pozwoliłyby stwierdzić, czy nie ma uszkodzenia nerwu wzrokowego.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 76–79

BARBARA CHIPCZYŃSKA, MIROSŁAWA GRAŁEK, BEATA KĘPA

ZAPALENIE SIATKÓWKI I NERWU WZROKOWEGO U DZIECI – OBSERWACJE WŁASNE

NEURORETINITIS IN CHILDREN – INDEPENDENT OBSERVATIONS

Klinika Okulistyki Instytutu „Pomnik − Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie
al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Mirosława Grałek*

Summary

Introduction: Neuroretinitis in children is a rarely occurring entity that is characterized by optic disk edema, macular hard exudates, peripapillary subretinal exudates and the presence of posterior vitreous cells. Neuroretinitis' etiology can be infectious or non-infectious. The non-infectious causes include: systemic diseases, vascular diseases, diabetes, cancer. Most cases of neuroretinitis are idiopathic. Other forms can have an infectious cause: from animal, bacterial, viral, fungal. It occurs usually as a benign complication of pediatric infectious diseases, cat scratch disease (bartonellosis), tuberculosis. Relaminar vasculitis is responsible for the clinical picture of neuroretinitis as opposed to the primary demyelination seen in optic neuritis. Exudate from the optic nerve head resulted from leakage of the disc capillaries that had extended into the macular area along the plane of the outer plexiform layer.

Material and methods: The examination of 5 girls aged 8–12, hospitalized in the Ophthalmology Clinic of The Children's Memorial Health Institute in Warsaw in 2006–2007 revealed the intrabulbar neuroretinitis-type changes. Each patient was interviewed in detail and underwent full ophthalmologic examination.

Results: All patients suffered from the loss of vision, 2 of them had ocular pain when looking at the sides. There was a marked afferent pupillary defect and the changes in the visual field were also reported. Fluorescein angiogram showed leakage of disk vessels; there was no leakage of other retinal vessels. In case of each girl, a vast differential diagnostics of infectious and systemic diseases was applied.

Conclusion: Despite significant diagnostic difficulties in this age group, 2 girls were recognized with non-pulmonary tuberculosis as the cause of neuroretinitis. The application of tuberculosis treatment significantly improved recovery.

K e y w o r d s: differential diagnosis – tuberculosis – cat scratch disease – optic disk edema – fluorescein angiography.

Streszczenie

Wstęp: Neuroretinitis u dzieci jest bardzo rzadko występującą chorobą charakteryzującą się obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego i obecnością twardych ognisk w pęczku tarczowo-plamkowym oraz drobnokomórkowym wysiękiem w tylnej części ciała szklistego. Neuroretinitis może mieć etiologię nieinfekcyjną lub infekcyjną. Do czynników nieinfekcyjnych należą: choroby układowe, naczyniowe, cukrzyca, nowotwory. W większości przypadków nie udaje się ustalić przyczyny (tło idiopatyczne), pozostałe mogą mieć tło zapalne: choroby odzwierzęce, bakteryjne, wirusowe, grzybicze. Najczęściej występuje jako łagodne powikłanie chorób zakaźnych wieku dziecięcego, choroby kociego pazura (bartoneloza), gruźlicy. Pierwotne zapalenie naczyń włosowatych na tarczy jest odpowiedzialne za obraz kliniczny neuroretinitis w przeciwieństwie do pierwotnej demielinizacji w pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego. Twarde ogniska w plamce są wynikiem przesięku z naczyń obrzękniętej tarczy nerwu II.

Materiał i metody: Badania własne objęły 5 dziewczynek w wieku 8–12 lat, hospitalizowanych w Klinice Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie w okresie 2006–2007, u których stwierdzono zmiany zapalne narządu wzroku o charakterze neuroreti-

nitis. U każdej z pacjentek przeprowadzono szczegółowy wywiad, poddano je też pełnemu badaniu okulistycznemu. Pacjentki demonstrowały obniżenie ostrości wzroku, u 2 z nich z bólem przy spojrzeniu na boki. Obecny był objaw uszkodzenia dośrodkowej drogi odruchu źrenicznego oraz zmiany w polu widzenia. W badaniu angiograficznym stwierdzono narastającą hiperfluorescencję tarczy nerwu II i jej okolicy, bez przecieku fluoresceiny z naczyń siatkówki poza tarczą. W przypadku każdej dziewczynki przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową w kierunku chorób zapalnych i układowych.

Wnioski: Pomimo dużych trudności diagnostycznych w tej grupie wiekowej, rozpoznano u 2 pacjentek gruźlicę pozapłucną jako przyczynę neuroretinitis. Włączone leczenie przeciwprątkowe dało poprawę obrazu i przebiegu klinicznego choroby.

H a s ł a: diagnostyka różnicowa – gruźlica – choroba kociego pazura – obrzęk tarczy nerwu II – angiografia fluoresceinowa.

Wstęp

Zapalenie siatkówki i nerwu wzrokowego u dzieci jest bardzo rzadko występującą chorobą charakteryzującą się obniżeniem ostrości wzroku oraz zmianami w tylnym biegunie gałek ocznych, w polu widzenia. Za obraz kliniczny neuroretinitis jest odpowiedzialne pierwotne zapalenie naczyń włosowatych na tarczy w przeciwieństwie do pierwotnej demielinizacji w pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego.

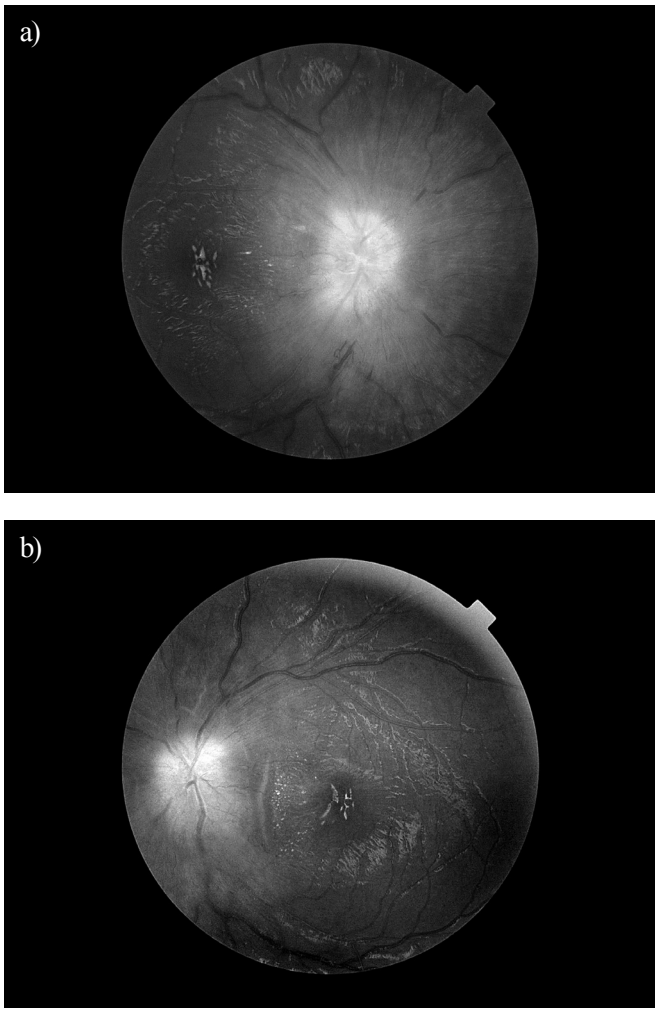
Nie ma jednoznacznego wyjaśnienia patologicznych procesów dotyczących usytuowania zmian i istoty uszkodzenia w neuroretinitis. *Dreyer i wsp.* [1] oraz *Gass* [2, 3] sugerują, że przyczyną zmian jest przenikanie przez uszkodzone naczynia białkowego płynu przesiękowego, który przemieszcza się od tarczy nerwu wzrokowego w obrębie pęczka tarczowo-plamkowego, w warstwie splotowatej zewnętrznej siatkówki (pętle Henlego). Twarde ogniska w tylnym biegunie są zejściem surowiczego odwarstwienia siatkówki pochodzącego z przesięku poszerzonych naczyń obrzękniętej tarczy nerwu II. Są one komponentą lipidową zresorbowanego przesięku. Zwężenie lub zamknięcie naczyń siatkówkowych w tylnym biegunie dna oka jest skutkiem mechanicznego ucisku w blaszce sitowej obrzękniętej tarczy nerwu wzrokowego oraz zapalnego uszkodzenia śródbłonka naczyń siatkówki, co stymuluje produkcję trombogennych mediatorów.

Materiał i metody

Badaniem objęto 5 dziewczynek w wieku 8–12 lat hospitalizowanych w Klinice Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie w okresie 2006–2007, u których stwierdzono zmiany zapalne w obrębie narządu wzroku o charakterze neuroretinitis. U każdej badanej przeprowadzono szczegółowy wywiad lekarski. Pacjentki poddane były pełnemu badaniu okulistycznemu, które obejmowało ocenę ostrości wzroku, przedniego odcinka, dna oka, badanie perymetryczne, angiografię fluoresceinową. Celem ustalenia etiologii choroby wykonano we wszystkich przypadkach szeroką diagnostykę różnicową w kierunku chorób zapalnych i układowych.

Wyniki i ich omówienie

Początkiem choroby u dziewczynek było nagłe pogorszenie ostrości wzroku 0,6–0,8 (tablice Snellena), u 2 dziewczynek występował ból gałek ocznych przy spojrzeniu na boki. Stwierdzono osłabienie odruchu dośrodkowej drogi źrenicznej i zmiany w polu widzenia o charakterze mroczków centralnych, paracentralnych z poszerzoną ślepą plamą. U wszystkich 5 pacjentek w obrazie klinicznym stwierdzano obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i okołotarczowe, wysię-



Ryc. 1. Neuroretinitis. Obraz dna oka prawego (a) i lewego (b): obrzęk tarczy nerwu II, twarde ogniska w plamce, surowicze odwarstwienie siatkówki przy tarczy nerwu II

Fig. 1. Neuroretinitis. The picture of right (a) and left (b) eye fundus with optic edema and macular hard exudates, peripapillary subretinal exudates

kowe odwarstwienie siatkówki. Ponadto w tylnej części ciała szklistego, nad tarczą nerwu II był obecny drobnokomórkowy wysięk, a obrzękowi tarczy nerwu wzrokowego towarzyszyły pojedyncze mikrokrwotoczki.

W wykonanej angiografii fluoresceinowej widoczna była narastającą hiperfluorescencja tarczy nerwu II i jej okolicy, bez cech przecieku fluoresceiny z naczyń siatkówki poza tarczą.

Ryc. 2. Neuroretinitis. Angiografia fluoresceinowa z charakterystycznie narastającą hiperfluorescencją tarczy nerwu II

Fig. 2. Neuroretinitis. Fluorescein angiography with characteristically increasing disk hyperfluorescence

W polu widzenia występowały centralne i paracentralne mroczki z poszerzeniem ślepej plamy. Rozpoznawanie barw na tablicach pseudoizochromatycznych było prawidłowe. U dwóch dziewczynek nie ustalono przyczyny neuroretinitis. U trzeciej dziewczynki należy przypuszczać, na podstawie obecności przeciwciał w surowicy (test bezpośredniej immunoflurescencji: IgM ujemne, IgG 1:64), że przebyła chorobę kociego pazura. U czwartej pacjentki z jednostronnym neuroretinitis uzyskano: dodatnią próbę Mtx RT 23 o średnicy 23 mm, dodatni wynik badania genetycznego popłuczyn z żołądka na prątki gruźlicy oraz obraz kliniczny ściany drzewa oskrzelowego w bronchoskopii odpowiadający zakażeniu gruźliczemu, co zadecydowało, po konsultacji pulmonologicznej, o rozpoznaniu etiologii gruźliczej i włączeniu pełnego leczenia przeciw prątkowego trzema lekami. U piątej pacjentki z obuoczną postacią neuroretinitis, u której w innym ośrodku nie uzyskano poprawy klinicznej pomimo zastosowanej kuracji antybiotykiem i steroidem, wykonano ponownie szereg badań diagnostycznych. Jedynym odchyleniem od normy była dodatnia próba Mtx RT 23, odczyn miał średnicę 28 mm. Wynik badania popłuczyn z żołądka był ujemny, natomiast bronchoskopii dodatni. Po konsultacji ftyzjatryczno-pulmologicznej włączono leczenie przeciwprątkowe z zastosowaniem tylko jednego leku przez okres pół roku. Uzyskano znaczną poprawę obrazu i przebiegu klinicznego. U dwóch pacjentek z idiopatycznym neuroretinitis również uzyskano poprawę ostrości wzroku i cofnięcie się zmian na dnie oczu w wyniku leczenia antybiotykami i steroidami.

Dyskusja

Neuroretinitis może mieć etiologię nieinfekcyjną lub infekcyjną. Do czynników nieinfekcyjnych należą: choroby układowe, naczyniowe, cukrzyca, nowotwory. Do przyczyn infekcyjnych zalicza się: choroby odzwierzęce, bakteryjne, wirusowe, grzybicze. Neuroretinitis występuje najczęściej jako łagodne powikłanie chorób zakaźnych wieku dziecięcego, choroby kociego pazura (bartoneloza), gruźlicy.

Diagnostyka różnicowa neuroretinitis powinna uwzględniać, poza oceną kliniczną, wyniki badań konsultacyjnych, laboratoryjnych, serologicznych, diagnostyki obrazowej. W większości przypadków neuroretinitis nie udaje się ustalić przyczyny i dlatego w takich przypadkach rozpoznanie brzmi: idiopatyczne zapalenie siatkówki i nerwu II typu Lebera. Jak wspomniano, za jedną z istotnych przyczyn neuroretinitis uważa się chorobę kociego pazura (bartoneloza), w której częstość występowania zmian na dnie oka szacuje się na 1–2%. Zmiany oczne w chorobie kociego pazura zwykle dotyczą jednego oka z typowym objawem „gwiazdy" w tylnym biegunie i mają charakterystyczny przebieg kliniczny (gorączka, limfadenopatia). Brak jest specyficznego leczenia. W postaci łagodnej bartoneloza wymaga jedynie obserwacji. Objawy choroby ustępują samoistnie po kilku miesiącach [4, 5].

W ostatnich latach coraz częściej obserwuje się wśród młodzieży wzrost zachorowania na gruźlicę pozapłucną z zajęciem narządu wzroku. Gruźlica jest chorobą zakaźną wywoływaną przez prątki należące do grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. W przypadku pierwotnego zakażenia prątkiem gruźlicy zmiany w płucach mogą być niewielkie i często ulegają samowyleczeniu w ciągu około 6 tygodni. Zakażenie zwykle przebiega bezobjawowo i tylko w 10% przechodzi w postać uogólnioną choroby [6]. Równocześnie drogą limfy i krwi prątki mogą przedostawać się do innych narządów, w tym do gałki ocznej, powodując trudną do diagnostyki tzw. gruźlicę pozapłucną [6, 7]. Do powstania zmian zapalnych w obrębie gałki ocznej dochodzi na skutek bezpośredniego zakażenia bądź w wy-

niku nadwrażliwości na proces zapalny toczący się poza gałką oczną. Biorą w nim udział mechanizmy związane z nadwrażliwością typu opóźnionego. Na świecie około 11% wszystkich zachorowań na gruźlicę dotyczy dzieci poniżej 14. roku życia, w tym aż 69% przypadków dotyczy postaci pozapłucnej [8].

Wnioski

Neuroretinitis jest chorobą rzadko występującą u dzieci i młodzieży, zwykle o nieustalonej etiologii, co wymaga rozszerzonej diagnostyki różnicowej. Obserwacje własne pozwalają przypuszczać, że tło gruźlicze może stanowić przyczynę zapalenia nerwu II i siatkówki, dlatego też należy wykonać badania diagnostyczne w tym kierunku.

Piśmiennictwo

1. *Dreyer R.F., Hopen G., Gass J.D., Smith J.L.*: Leber's idiopathic stellate neuroretinitis. Arch. Ophthalmol. 1984, 102, 1140−1145.
2. *Gass J.D.*: Stereoscopic atlas of macular diseases: Diagnosis and treatment. Mosby Co, St. Louis 1987, 746.
3. *Gass J.D.*: Diseases of the optic nerve that may simulate macular disease. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1977, 83, 76−79.
4. *Ormerod L.D., Skolnick K.A., Menosky M.M., Pavan P.R., Pon D.M.*: Retinal and choroidal manifestations of cat-scratch disease. Ophthalmology, 1988, 105, 1024−1031.
5. *Monahan S.R.*: Neuroretinitis: a clinical syndrome of cat-scratch disease. Clinical Eye Vision Care, 2000, 12, 155−159.
6. *Bonfioli A.A., de Miranda S.S, Campos W.R, Orefice F.*: Tuberculosis. Semin. Ophthalmol. 2005, 20 (3), 169−175.
7. *Mistr S., Chavis P.S.*: Treatment of neuro-ophthalmologic manifestations of tuberculosis. Curr. Treat. Options Neurol. 2006, 8, 53−67.
8. *Zielonka T.M.*: Gruźlica w Polsce, Europie i na świecie. Część I − zapadalność. Pol. Merkuriusz Lek. 2006, 123, 243−252.

Komentarz

Temat podjęty przez Autorki uważam za bardzo ważny i ciekawy zarówno z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Zapalenie siatkówki i nerwu wzrokowego u dzieci występuje bardzo rzadko. Na podkreślenie zasługuje więc fakt, że autorzy podają opis aż 5 dzieci, które diagnozowały i leczyły w przeciągu 1 roku. Przyczyną schorzenia mogą być choroby układowe, naczyniowe, cukrzyca. U dzieci może ono występować jako powikłanie chorób zakaźnych wieku dziecięcego, choroby kociego pazura. Nie należy też zapominać o etiologii gruźliczej, zwłaszcza że w ostatnich latach wzrosła zachorowalność na gruźlicę, także wśród dzieci i młodzieży. 69% przypadków dotyczy postaci pozapłucnej, w tym zapalenie błony naczyniowej, nerwu wzrokowego i siatkówki. Problematyka schorzenia, którą zajęły się Autorki jest niezmiernie ważna nie tylko dla lekarzy okulistów, ale i pediatrów i pulmonologów, ponieważ ci specjaliści są odpowiedzialni za diagnostykę i leczenie dzieci z tym schorzeniem.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 80–84

LIDIA PUCHALSKA-NIEDBAŁ, DARIUSZ JEŻEWSKI[1]

NAGŁE ZANIEWIDZENIE JAKO NASTĘPSTWO DEKOMPRESJI PO USUNIĘCIU TORBIELI PAJĘCZYNÓWKI OKOLICY SKRONIOWEJ. OPIS PRZYPADKU

SUDDEN LOSS OF VISION AS THE RESULT OF THE DECOMPRESSION AFTER THE REMOVAL OF THE ARACHNOID CYST OF THE TEMPORAL REGION. A CASE REPORT

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Katedra i Klinika Neurochirurgii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*

Summary

Introduction: The neurosurgical treatment of arachnoid cyst consist in evacuation of the cyst and in consequence the decrease of the endocranial pressure. From the neurosurgical point of view, both the endocranial hypertension and the sudden hypotension inside a skull after a surgical motion are very dangerous. The sudden loss of vision is the most adverse surgical complication for the patient.

The aim of the work is the presentation of the child, who suddenly and completely lost the sight after performing a neurosurgical evacuation of the cyst of the arachnoidea.

Case report: We introduce 6-year-old boy, who went blind after executed puncture of the arachnoidea cyst of temporal region of the brain. The dramatic, sudden lack of the feeling of light perception that lasted for about 2 weeks caused confusion and anxiety of the child. The vision slowly began to come back as time goes by, at first light perception recovered in one eye, and only after several months in the second eye too. Ptosis of one of the eyelid subided entirely. We observed the diminution of the squint angle, which appeared after the surgical intervention, as the result of applied treatment too.

Discussion: The mechanism of the origin of this occurrence has not been fully identified, most likely it comes into being as a result of disturbances in the microcirculation of the optical nerve and the chiasma optical. The boy has been treated three times with Trental during the first year. After eight months from the incident of loss of vision, the acuity vision in right eye was 1/50 and 0.2 in left eye. We applied the intensive treatment of amblyopia and squint according to Szczecin's school of the strabismus treatment. The child obtained the improvement of the eyesight in the right eye to 0.1 and in the left eye to 0.9 (according to Snellen test).

Conclusion: The operative treatment of the arachnoidea cyst is an efficient conduct, though, at times complications happen which make the result of the treatment worse.

K e y w o r d s: arachnoid cyst – neurosurgical treatment – blindness.

Streszczenie

Wstęp: Leczenie neurochirurgiczne torbieli pajęczynówki polega na opróżnieniu torbieli i obniżeniu tym samym ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Z neurochirurgicznego punktu widzenia zarówno nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, jak i nagłe obniżenie ciśnienia wewnątrz czaszki leczeniem chirurgicznym jest bardzo niebezpieczne. Najbardziej niekorzystnym pooperacyjnym powikłaniem dla pacjenta jest nagła utrata wzroku.

Celem pracy była prezentacja dziecka, które nagle całkowicie straciło widzenie po wykonanym neurochirurgicznym odbarczeniu cysty pajęczynówki.

Opis przypadku: W pracy przedstawiono przypadek 6-letniego chłopca, który zaniewidział po wykonanej punkcji torbieli pajęczynówki okolicy skroniowej. Dramatyczny, nagły brak poczucia światła trwający około 2 tygodni spowodował dezorientację i niepokój dziecka. W miarę upływu czasu powoli zaczęło powracać widzenie, najpierw pojawiło się poczucie światła w jednym oku, a dopiero po kilku miesiącach w drugim oku. Ustąpiło całkowite opadnięcie powieki oraz, na skutek zastosowanego leczenia, zmniejszył się zez.

Omówienie: Mechanizm powstania tego zjawiska nadal nie jest do końca poznany, najprawdopodobniej jest następstwem zaburzeń w mikrokrążeniu nerwu wzrokowego i skrzyżowania nerwów wzrokowych. W ciągu roku chłopcu 3-krotnie zastosowano kurację trentalem. Po 8 miesiącach od incydentu zaniewidzenia, przy ostrości widzenia w oku prawym 1/50 i 0,2 w lewym, zastosowano intensywne leczenie niedowidzenia i zeza wg szkoły szczecińskiej, uzyskując poprawę wzroku w oku prawym do 0,1, a w oku lewym do 0,9 (obrazki wg Snellena).

Wniosek: Operacyjne leczenie torbieli pajęczynówki jest skutecznym postępowaniem, jednak czasami zdarzają się powikłania, które pogarszają ostateczny wynik leczenia.

H a s ł a: torbiel pajęczynówki – leczenie neurochirurgiczne – ślepota.

Wstęp

Torbiel pajęczynówki jest wadą wrodzoną polegającą na wewnątrzczaszkowym nagromadzeniu płynu mózgowo-rdzeniowego w błoniastym zbiorniku, którego ściany stanowi zdwojona lub rozszczepiona opona pajęcza [1, 2]. Częstość występowania tej wady w populacji ocenia się na 0,5% [1]. Większość torbieli pajęczynówki jest bezobjawowa, a jeśli już pojawiają się objawy, to głównie po zakończeniu wzrostu kości czaszki. Ze względu na etiologię torbiele pajęczynówki dzieli się na pierwotne, powstające w życiu płodowym, oraz wtórne, powstające w życiu pozapłodowym, najczęściej w wyniku procesu zapalnego lub urazu [1, 2]. U 90% chorych torbiele występują pojedynczo, ale opisywano również torbiele mnogie u dzieci [3].

Torbiele pajęczynówki mają charakter dynamiczny, tzn. mogą samoistnie zanikać lub powiększać się. Najczęściej torbiele pajęczynówki położone są nadnamiotowo, w środkowym dole czaszki (30−50% torbieli pajęczynówki). Drugą co do częstości występowania torbieli jest lokalizacja w tylnym dole czaszki (ok. 25%) [1, 2, 4]. Torbiele przegrody przezroczystej częściej występują u wcześniaków i niemowląt do 6. miesiąca życia, u chorych z upośledzeniem rozwoju psychoruchowego, otępieniem oraz u osób narażonych na wielokrotne urazy głowy [4]. Opisywane zespoły chorobowe, które towarzyszą torbielom przegrody przezroczystej, to: bóle głowy, wodogłowie, postępujący niedowład, psychozy, upośledzenie umysłowe, zmiany w zapisie czynności bioelektrycznej mózgu, schizofrenia, nadciśnienie śródczaszkowe i zaburzenia snu [2, 4]. Przy lokalizacji torbieli w tylnym dole czaszki obserwuje się ponadto ataksję, nudności, szumy i zaburzenia słuchu [2, 3, 4]. Torbielom mogą towarzyszyć anomalie ośrodkowego układu nerwowego, takie jak dysgeneza ciała modzelowatego, guzy mózgu i heterotropia (zez) [2]. Wykazano również wpływ torbieli na uogólnione zaburzenie ukrwienia mózgu [5].

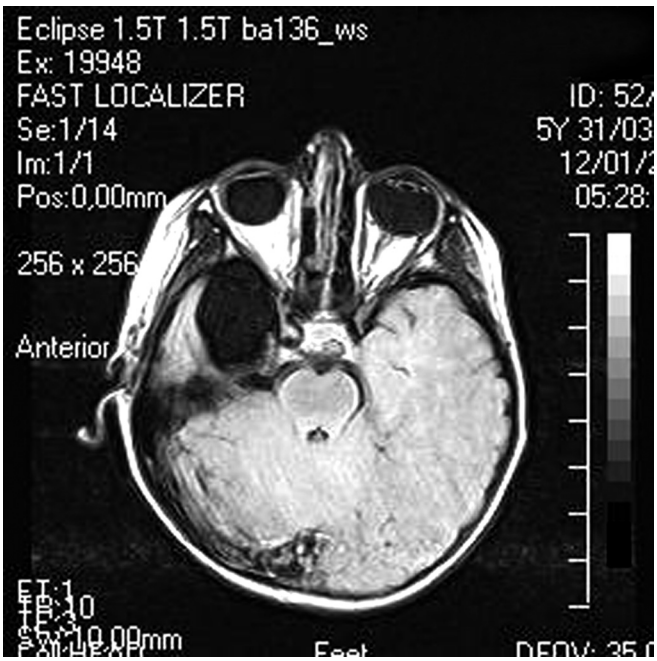
Nie u wszystkich chorych z wewnątrzczaszkowym procesem wypierającym (guz, torbiel) powstaje tarcza zastoinowa, co wynikać może z pewnych anatomicznych nieprawidłowości. W przypadku guzów zlokalizowanych w półkulach mózgowych rozwój tarczy zastoinowej jest powolniejszy niż w lokalizacji w tylnym dole czaszki. Z kolei obrzęk tarczy nerwu wzrokowego powstaje wtórnie do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, jest prawie zawsze obustronny, ale może być niesymetryczny. Wystąpienie podwójnego widzenia może być m.in. następstwem rozciągania nerwu odwodzącego nad szczytem części skalistej kości skroniowej.

Z punktu widzenia neurochirurgicznego zarówno nadciśnienie, jak i nagłe obniżenie ciśnienia wewnątrz czaszki gestem chirurgicznym może prowadzić do zjawiska wewnątrzczaszkowej dekompensacji ciśnieniowej i wystąpienia niebezpiecznych objawów. Najbardziej niekorzystnym dla pacjenta jest nagła utrata wzroku. Mechanizm powstania tego objawu nadal nie jest do końca poznany.

Celem pracy była prezentacja dziecka, które nagle całkowicie straciło widzenie po wykonanym neurochirurgicznym odbarczeniu cysty pajęczynówki.

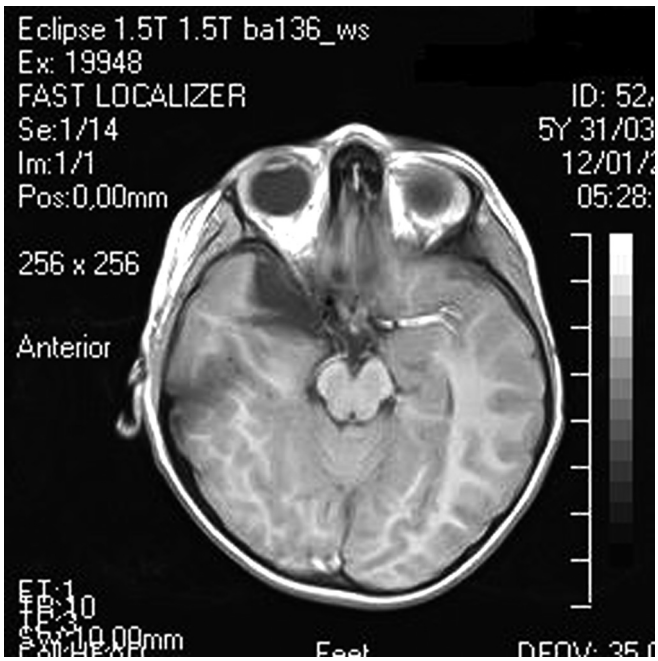
Opis przypadku

W grudniu 2003 r. 6-letni chłopiec trafił do szpitala rejonowego z powodu trwających od dwóch miesięcy bólów głowy. Ból zlokalizowany był w okolicy skroniowej oraz potylicznej i pojawiał się kilkakrotnie w godzinach nocnych. Z wywiadu wiadomo było, że przed zabiegiem neurochirurgicznym dziecko miało prawidłową ostrość wzroku i nie zgłaszało dolegliwości ze strony narządu wzrokowego. W chwili przyjęcia do szpitala stan ogólny dziecka był dobry. W badaniu przedmiotowym nie było odchyleń od normy. W tomografii komputerowej głowy stwierdzono torbiel pajęczynówki o wymiarach 3,0 × 2,6 cm zajmującą podstawę prawego środkowego dołu czaszki, układającą się przy siodle tureckim (ryc. 1). Dziecko skierowano do Poradni Neurochirurgicznej PAM celem dalszej diagnostyki. W badaniu rezonansu magnetycznego głowy potwierdzono obecność torbieli pajęczynówki o wymiarach 4,3 × 2,8 cm oraz poszerzenie do 3 mm przestrzeni płynowych przymózgowych w okolicy płatów czołowych. W styczniu 2004 r. dziecko zostało przyjęte do Kliniki Neurochirurgii PAM.



Ryc. 1. Obraz tomografii komputerowej dziecka – widoczna dużych rozmiarów torbiel pajęczynówki

Fig. 1. Computer tomography image of a child. Large arachnoid cyst is visible



Ryc. 2. Kontrolny obraz tomografii komputerowej bezpośrednio po punkcji torbieli pajęczynówki

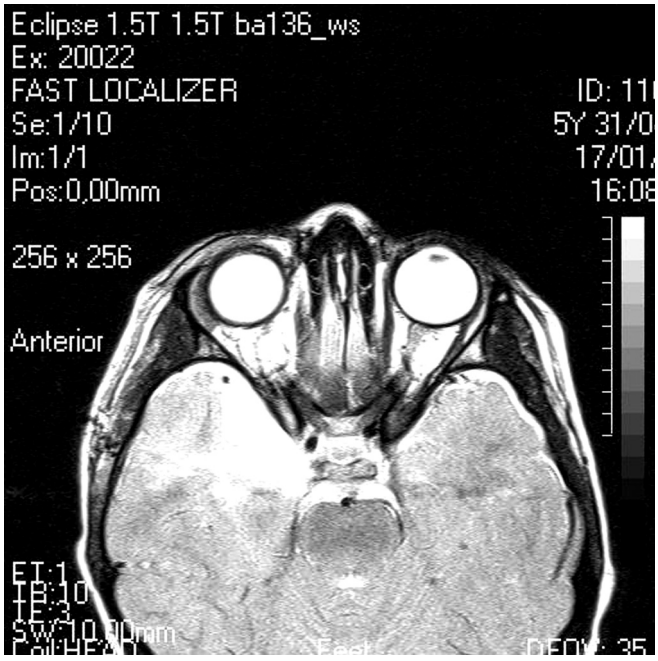
Fig. 2. Control computer tomography image directly after the puncture of the arachnoid cyst

W dniu przyjęcia nie stwierdzono objawów ubytkowych, dziecko było przytomne, ale pokładające się. Chłopiec został zakwalifikowany do pilnej endoskopowej fenestracji torbieli. Zastosowano leczenie operacyjne: na drodze trepanopunkcji w okolicy skroniowej prawej endoskopowo otwarto torbiel pajęczynówki do zbiorników podstawy mózgu w okolicy nerwu okoruchowego i tętnicy szyjnej wewnętrznej (*cysto-cysternostomia endoscopica*).

Efekt leczenia

Po operacji chłopiec był przytomny, w kontakcie słowno-logicznym, bez niedowładów i bez bólów głowy. Bezpośrednio po operacji stwierdzono typowe objawy dla porażenia prawego nerwu okoruchowego (efekt podrażnienia nerwu III?). W 3. godzinie po operacji również lewa źrenica uległa rozszerzeniu. Chłopiec całkowicie stracił widzenie w obu oczach. W badaniach kontrolnych tomografii komputerowej (TK) – rycina 2 – i rezonansu magnetycznego (MRI) głowy wykluczono krwawienie pooperacyjne oraz uszkodzenie skrzyżowania i nerwów wzrokowych (ryc. 3). Jako przyczynę utraty wzroku uznano efekt dekompresji wewnątrzczaszkowej po otwarciu torbieli. W leczeniu zastosowano leki poprawiające krążenie (trental) oraz sterydy.

Po 2 tygodniach od zabiegu w oku prawym stwierdzono całkowicie opadniętą powiekę górną, rozbieżne i ku dołowi ustawienie oka prawego, źrenica była szeroka, bez reakcji na światło. W oku lewym źrenica przybrała kształt pionowo owalny, nieco szersza i leniwie reagowała na światło. Widzenie okiem lewym było bardzo słabe (1/50 na obrazkach



Ryc. 3. Kontrolne badanie tomografii komputerowej, które nie wykazało uszkodzenia ani nerwów wzrokowych, ani skrzyżowania nerwów

Fig. 3. Control computer tomography examination, which has not revealed any injuries to optic nerves or chiasma nerves

wg Snellena), natomiast w oku prawym nie można było ocenić. Dno obu oczu było prawidłowe. Wykonano badanie elektrofizjologiczne: wzrokowe potencjały wywołane (FVEP), które wykazało dodatnią odpowiedź z obu oczu. Powtórzono kurację z trentalem.

Po pół roku od momentu utraty widzenia zaobserwowano stopniową poprawę widzenia do 1/50 w prawym oku i 0,2 w oku lewym (wg Snellena). Całkowicie cofnęło się

opadnięcie powieki górnej oka prawego, jednak nadal utrzymywało się rozbieżne ustawienie oka prawego (zez -35º). Na dnie obu oczu stwierdzono zmianę barwy tarcz nerwu wzrokowego na szarawą. Kontrolne badanie elektrofizjologiczne FVER wykazało redukcję amplitudy fali P2, co potwierdziło zmiany w obu nerwach wzrokowych. Dziecko zostało przyjęte na Oddział Dziecięcy Kliniki Okulistyki PAM, gdzie zastosowano kolejną kurację trentalem oraz leczenie zachowawcze wg szczecińskiej szkoły leczenia zeza.

Ryc. 4. Dziecko po wykonanym zabiegu neurochirurgicznym – rozbieżne ustawienie oczu

Fig. 4. The child after neurosurgical procedure. Divergence of eyes

Po 8 miesiącach rehabilitacji ostrość widzenia uległa zasadniczo poprawie i wynosiła w oku lewym 0,9, a w oku prawym 0,1 (wg Snellena). Kąt zeza zmniejszył się do -15º (ryc. 4).

Omówienie

Autorzy niniejszej publikacji przedstawili rzadko opisywane powikłanie u dziecka − całkowite obuoczne zaniewidzenie po wykonanej punkcji torbieli pajęczynówki okolicy skroniowej. Dramatyczny, nagły brak poczucia światła po zabiegu neurochirurgicznym trwający około 2 tygodni, spowodował dezorientację i niepokój dziecka. W miarę upływu czasu powoli zaczęło powracać widzenie. Najpierw pojawiło się poczucie światła w jednym oku, a dopiero po kilku miesiącach w drugim. Rozszerzenie źrenic, pojawienie się zeza rozbieżnego i opadnięcie powieki wystąpiły jako następstwo bezpośredniego podrażnienia nerwu okoruchowego w trakcie wykonywanego zabiegu. Nagłe zaniewidzenie mogło być spowodowane następową dekompresją. Po opróżnieniu torbieli doszło do niedotlenienia obu nerwów wzrokowych i uszkodzenia przynajmniej części ich włókien, co potwierdziły badania elektrofizjologiczne FVER.

Klinicznie torbiel pajęczynówki zachowuje się jak proces wypierający o charakterze guzowym-torbielowatym. W zależności od lokalizacji torbieli dają one objawy kliniczne wynikające z miejscowego ucisku mózgowia (niedowłady, zaburzenia mowy, padaczka) oraz ogólne objawy nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (bóle głowy, nudności, wymioty). Według *Gaaba* i *Schroedera* [6] operacyjnie powinny być leczone wszystkie przypadki torbieli objawowych, które w badaniach TK lub MRI dają efekt masy (przemieszczenie struktur linii środkowej z uciśnięciem układu komorowego mózgu) oraz torbieli bezobjawowych z wyżej wymienionymi objawami radiologicznymi u osób młodych [1, 6, 7].

Leczenie neurochirurgiczne torbieli pajęczynówki polega na opróżnieniu torbieli i obniżeniu tym samym ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Można to osiągnąć poprzez jednorazowe nakłucie torbieli na drodze trepanopunkcji. Jest to zabieg niekiedy ratujący życie, jednak mało efektywny ze względu na możliwość szybkiego nawrotu torbieli. Kolejnym sposobem postępowania jest implantacja zastawki (*shunt*) trwale odprowadzającej płyn z torbieli pajęczynówkowej do otrzewnej lub do serca. Ze względu na wysokie, sięgające nawet 30%, ryzyko niepowodzeń związanych z wszczepianiem zastawek procedura ta jest stosowana jako ostateczność. Trwałą ewakuację torbieli uzyskuje się poprzez jej otwarcie (fenestrację) do naturalnych zbiorników płynowych podstawy mózgu lub układu komorowego na drodze operacji mikroneurochirurgicznej lub neuroendoskopowej. Obecnie technika endoskopowa jest rekomendowaną metodą z wyboru w leczeniu torbieli pajęczynówki [1, 8, 9, 10].

Operacja neuroendoskopowa polega na wprowadzeniu endoskopu do światła torbieli i tą drogą wykonuje się przy użyciu koagulacji otwarcie torbieli. Taki sposób postępowania leczniczego zastosowano w opisanym przypadku. Połączenie torbieli pajęczynówki ze zbiornikami płynowymi w otoczeniu powoduje wypływ płynu z torbieli, dążąc do wyrównania ciśnień w torbieli i w jej otoczeniu. Z praktycznego punktu widzenia niebagatelną rolę odgrywa pierwotne nakłucie torbieli przy wprowadzaniu endoskopu i ewakuacja pod ciśnieniem płynu z torbieli pajęczynówki. Ten gwałtowny proces odbywający się w ułamkach sekund może skutkować trudnymi do przewidzenia następstwami. W tym świetle elementarną zasadą praktycznego postępowania neurochirurgicznego w leczeniu procesów o charakterze torbielowatym jest bardzo powolne upuszczanie płynnej zawartości torbieli. Takie same zasady ostrożności w operacji zastosowano w przypadku opisywanego chłopca.

Z neurochirurgicznego punktu widzenia zarówno nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, jak i nagłe obniżenie ciśnienia wewnątrz czaszki gestem chirurgicznym jest bardzo niebezpieczne. Doprowadza bowiem do zjawiska wewnątrzczaszkowej dekompensacji ciśnieniowej [11]. Najbardziej niekorzystnym dla pacjenta jest nagła utrata wzroku. Mechanizm powstania tego zjawiska nadal nie jest do końca poznany, najprawdopodobniej powstaje w następstwie zaburzeń w mikrokrążeniu nerwu wzrokowego i skrzyżowania nerwów wzrokowych [12]. *Brew i wsp.* [13] podkreślają znaczenie skurczu mikronaczyń zaopatrujących siatkówkę, z kolei według *Beck* i *Greenberg* [14] zmniejszenie przepływu w części przed blaszkowej (*prelaminar portion*) nerwu wzrokowego odpowiada za to zjawisko.

Postępująca utrata ostrości wzroku oraz zaburzenia w polu widzenia są objawami bardzo charakterystycznymi i towarzyszącymi procesom rozwijającym się wewnątrzczaszkowo w okolicy nerwów wzrokowych oraz skrzyżowania nerwów wzrokowych. Zalicza się do nich gruczolaki przysadki, czaszkogardlak, oponiak siodła tureckiego. Wszystkie te procesy rozrostowe uciskając bezpośrednio na drogę wzrokową prowadzą do zmian zwyrodnieniowych

i upośledzenia funkcji [11, 14]. Niekiedy w wymienionych przypadkach pojawienie się objawów lub pogorszenie może przebiegać w sposób nagły udarowy, spowodowany gwałtownym powiększeniem masy guza w wyniku krwotoku do niego. Takie stany wymagają natychmiastowej interwencji neurochirurgicznej z powodu zagrożenia życia, jak i dla ratowania wzroku [15]. W sytuacjach powolnego narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego ze stwierdzaną stazą na dnie oczu, jak to ma miejsce w przypadkach rzekomych guzów mózgu (*pseudotumor cerebri*) i wad rozwojowych postępujących powoli lub we wrodzonym zroście szwów czaszkowych (*craniosynostosis*) u dzieci, zaniewidzenie występuje bardzo rzadko. Tym bardziej dekompresja wewnątrzczaszkowa uważana jest za zabieg poprawiający ostrość wzroku. W dostępnej literaturze opisywane są pojedyncze przypadki nagłej utraty wzroku w następstwie dekompresji wad rozwojowych [12]. *Campbell i wsp.* opisali przypadek 3-letniego chłopca z przewlekłą stazą na dnie oczu, który oślepł w 3 miesiące po operacji *craniosynostosis* (rekonstrukcji twarzowo-czaszkowej) w następstwie ciągle utrzymującego się nadciśnienia wewnątrzczaszkowego [16]. W literaturze nie znaleziono przypadku zaniewidzenia u pacjenta po operacji torbieli pajęczynówki w środkowym dole czaszki. Chłopcu 3-krotnie na przestrzeni roku zastosowano kurację trentalem. Po 8 miesiącach od incydentu zaniewidzenia, przy ostrości widzenia w oku prawym 1/50 i 0,2 w lewym, zastosowano intensywne leczenie niedowidzenia i zeza wg szkoły szczecińskiej, uzyskując poprawę wzroku w oku prawym do 0,1, a w oku lewym do 0,9 na obrazkach wg Snellena. Dziecko pozostaje nadal pod kontrolą Przyklinicznej Poradni Strabologicznej i Poradni Neurochirurgicznej PAM.

Wniosek

Operacyjne leczenie torbieli pajęczynówki jest skutecznym postępowaniem, lecz czasami zdarzają się powikłania, które pogarszają ostateczny wynik leczenia.

Piśmiennictwo

1. *Santamarta D., Aguas J., Ferrer E.*: The natural history of arachnoid cyst and cine-mode MRI evidence of slit-valve mechanism. Minim. Invasive Neurosurg. 1995, 38, 133–137.
2. *Greenberg M.S.*: Developmental anomalies: Arachnoid cyst. In: Handbook of neurosurgery. Thieme. New York, Stuttgart 2001, 135–137.
3. *Mason T., Chiriboga C., Feldstein N.*: Massive intracranial arachnoid cyst in a developmentally normal infant: case report and literature review. Pediatr. Neurol. 1997, 16, 59.
4. *Strzyżewski K., Jarmusz K., Nowakowska P., Hubar Z., Małosiak P.*: Endoskopowe leczenie torbieli pajęczynówki u dzieci. Neuroskop, 2005, 7, 44–49.
5. *Sgouros S., Chapman S.*: Congenital middle fossa arachnoid cysts may cause global brain ischaemia: a study with 99Tchexamethylpropyleneamineoxime single photon emission computerised tomography scans. Pediatr. Neurol. 2001, 35, 188–194.
6. *Gaab M.R., Schroeder H.W.S.*: Arachnoid cyst. In: Endoscopy of the central and peripheral nervous system. Eds: W. King, J. Frazee, A. De Salles. Thieme. New York, Stuttgart 1998, 137–147.
7. *Hopf N.J. Perneczky A.*: Endoscopic neurosurgery and endoscope assisted microneurosurgery for treatment of intracranial cyst. Neurosurgery, 1998, 43, 1330–1337.
8. *Stachura K., Czepko R.*: Wyniki leczenia torbieli pajęczynówki u dorosłych przy zastosowaniu techniki endoskopowej. Neurol. Neurochir. Pol. 2006, 40, 391–396.
9. *Roszkowski M., Barszcz S., Jurkiewicz E.*: Operacje endoskopowe w chorobach mózgu u dzieci. In: Minimalnie inwazyjne techniki w neurochirurgii dziecięcej. Ed. M. Roszkowski. Wyd. EMU. Warszawa 2002, 67–117.
10. *Nowosławska E., Polis L., Kaniewska D.*: Wykorzystanie technik neuroendoskopowych w leczeniu torbieli pajęczynówki u dzieci na tle innych metod operacyjnych. Neurol. Neurochir. Pol. 2003, 37, 387–391.
11. *Kala M.*: Postoperative blindness. A potential consequence of intracranial decompression? Cas. Lek. Cesk. 1988, 127, 1494–1496.
12. *Stark K.L., Kaufman B., Lee B.C., Primack J., Tychsen L.*: Visual recovery after a year of craniopharyngioma related amaurosis: report of nine-year-old child and review of pathological mechanisms. J. Amer. Pediatr. Ophthalmol. Soc. 1999, 3, 366–371.
13. *Brew B.J., Garrick R., Connelley T.J.*: Lumboperitoneal shunting as a cause of visual loss in benign intracranial hypertension. Clin. Exp. Neurol. 1987, 23, 233–235.
14. *Beck R.W., Greenberg H.S.*: Post-decompression optic neuropathy J. Neurosurg. 1985, 63, 196–199.
15. *Lubina A., Olchovsky D., Berezin M.*: Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. Acta Neurochir. (Wien), 2005, 147, 151–155.
16. *Campbell J.W., Albright A.L., Losken H.W., Bieglan A.W.*: Intracranial hypertension after cranial vault decompression for craniosynostosis. Pediatr. Neurosurg. 1995, 22, 270–273.

Komentarz

Procesy rozrostowe wewnątrzczaszkowe, które uciskają bezpośrednio na drogę wzrokową prowadzą do upośledzenia funkcji narządu wzroku. Postępująca utrata widzenia i zaburzenia w polu widzenia są objawami towarzyszącymi procesom wypierającym wewnątrzczaszkowo. Nagłe zaniewidzenie może być spowodowane gwałtownym powiększeniem masy guza. W takich sytuacjach konieczna jest interwencja neurochirurgiczna ratująca wzrok, a niekiedy życie.

Autorzy opisują przypadek 6-letniego chłopca, który bezpośrednio po wykonanej punkcji torbieli pajęczynówki w okolicy skroniowej nagle całkowicie stracił widzenie łącznie z brakiem poczucia światła na okres 2 tygodni. W wykonanych badaniach rezonansu magnetycznego bezpośrednio po interwencji neurochirurgicznej nie wykazano uszkodzenia obu nerwów wzrokowych. Towarzyszące temu objawy w postaci opadnięcia powieki i rozszerzenia źrenic mogło wskazywać na uszkodzenie nerwu okoruchowego.

Autorzy poddają dyskusji przyczynę nagłego zaniewidzenia, sugerując zjawisko dekompresji po nagłym opróżnieniu torbieli. Obserwowana powolna poprawa funkcji narządu wzroku może sugerować, że nie doszło do anatomicznego uszkodzenia nerwów po interwencji neurochirurgicznej.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 85–89

LIDIA PUCHALSKA-NIEDBAŁ

OBJAWY NEUROLOGICZNE I OCZNE U DZIECKA PO CIĘŻKIM URAZIE GŁOWY NA SKUTEK WYPADNIĘCIA Z PIĄTEGO PIĘTRA. OPIS PRZYPADKU

THE NEUROLOGICAL AND OPHTHALMIC SYMPTOMS IN THE CHILD AFTER THE SERIOUS HEAD INJURY DUE TO THE FALL FROM THE FIFTH STOREY. A CASE REPORT

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Introduction: The prognosis in the case of head injury may be different, Serious head injures are the leading causes of the death. In the remaining cases, the child recovers entirely, or disturbances of the cognitive and motor activities remain.

The aim of the work is to show neurological and ophthalmological complications at the child after the fali down from the fifth storey.

Case reports: A four-years-old girl with severe injuries of the body as result of the fall down from the fifth storey has been described. She had serious changes within head – the bruise of the brain with typical symptoms after brain trauma. The period spent in coma lasted for quite long time, therefore the return of the basie life activities also stretched over months. Control computer tomography scan of the head showed multiple fractures of the skull bones and of brain tissue injury. The organ of sight complications concerned visual acuities, the large angle squint, the entire lack of the convergence reflex and post-traumatic symptoms on the fundus of eyeballs.

Result: The long-term suitable medical care let the child to survive and then slowly recover.

Conclusion: The intensive treatment and the rehabilitation of the child after the heavy head trauma allowed to obtain the astounding improvement of the psychomotor activities. It is very important for the children after the head trauma to conduct for the multispecialist treatment and proper long-term rehabilitation of children.

K e y w o r d s: head injures – child – abnormality of vision.

Streszczenie

Wstęp: Rokowanie w przypadku urazów głowy jest bardzo różne. Ciężkie urazy głowy są głównymi przyczynami zgonu. W pozostałych przypadkach dziecko powraca do całkowitego zdrowia albo utrzymują się zaburzenia czynności poznawczych lub motorycznych.

Celem pracy było przedstawienie powikłań neurologicznych i okulistycznych u dziecka po upadku z piątego piętra.

Opis przypadku: U 4-letniej dziewczynki w wyniku upadku z piątego piętra doszło do ciężkich obrażeń ciała oraz ciężkich zmian w obrębie głowy – stłuczenie mózgu z typowymi jego następstwami. Okres śpiączki utrzymywał się dość długo, stąd powrót podstawowych czynności życiowych również rozciągał się na miesiące. Kontrolne badania tomografii komputerowej głowy wykazywały przebyte liczne złamania kości czaszki oraz obrażenia tkanki mózgowej. Ze strony narządu wzroku powikłania dotyczyły ostrości wzroku, wystąpienia dużego kąta zeza rozbieżnego, całkowitego braku zbieżności oraz pourazowych objawów na dnie oka. Długoterminowa odpowiednia opieka medyczna pozwoliła na przeżycie dziecka oraz na powolną rekonwalescencję.

Podsumowanie: Intensywne leczenie i rehabilitacja dziecka po ciężkim urazie głowy pozwoliły uzyskać zdumiewającą poprawę stanu psychomotorycznego.

Wniosek: Konieczne jest postępowanie zespołowe wielospecjalistyczne w celu właściwego leczenia oraz właściwej, długoterminowej rehabilitacji dzieci po urazie głowy.

H a s ł a: uraz głowy – dziecko – zaburzenia wzroku.

Wstęp

Ciężkie urazy głowy są głównymi przyczynami zgonu i nabytych zaburzeń neurologicznych u dzieci. Uszkodzenie mózgu stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu urazu [1]. U ponad 1/3 osób, które przeżyły średniego lub znacznego stopnia uraz głowy, stwierdza się następstwa neurologiczne i psychologiczne. Główną przyczynę urazów głowy u dzieci stanowią upadki. Ciężkie uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w następstwie urazu głowy związane jest ze specyficzną fizjologią oraz patofizjologią mózgowia i środowiska wewnątrzczaszkowego. Mózgowie otacza opona, która jest grubą, stosunkowo mało elastyczna błoną. Na zewnątrz opony twardej znajdują się kości pokrywy czaszki. Obie te struktury tworzą sztywną, niepodatną puszkę wokół mózgu. Czaszka stanowi zamkniętą przestrzeń. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (CWC) może wynikać z nieskompensowanego zwiększenia objętości mózgu spowodowanego obrzękiem, krwotokiem lub wodogłowiem. W momencie upadku (uraz pierwotny) dochodzi do nieodwracalnego zniszczenie komórek nerwowych. Jest to wynik bezpośredniego uderzenia, działania sił przyspieszenia lub opóźnienia.

Pojęcie wtórnego uszkodzenia mózgu odnosi się do uszkodzenia i martwicy pierwotnie zdrowych neuronów, które nie ucierpiały podczas wypadku, ale uległy zniszczeniu w wyniku następstw pierwotnego uszkodzenia lub powikłań współistniejących. Pierwotne urazowe uszkodzenie mózgu jest nieodwracalne i nie można go wyleczyć. Złamania kości czaszki w wyniku doznanych urazów głowy mogą mieć różny charakter; często dochodzi do złamań liniowych, które świadczą o dużej sile urazu [2, 3]. W wyniku urazu głowy u dzieci dochodzi do złamania kości podstawy czaszki, które obejmują części podstawne kości czołowej, sitowej, klinowej, skroniowych i potylicznej, wskazując na dużą siłę uderzenia. Rozpoznanie ustala się zwykle na podstawie obrazu klinicznego i tomografii komputerowej – TK (u 40% dzieci nie stwierdza się objawów radiologicznych) [4]. Objawy kliniczne zależą od lokalizacji złamania. Złamania w obrębie przedniego dołu czaszki mogą być przyczyną wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, krwiaka okularowego, utraty powonienia czy też porażenia ruchów gałek ocznych. Podejrzenie złamania w obrębie dołu środkowego czaszki mogą nasuwać następujące objawy: krwiak jamy bębenkowej, wyciek z ucha, zawroty głowy oraz jednostronną utratę słuchu. Złamania w obrębie tylnego dołu czaszki mogą spowodować ucisk pnia mózgu i prowadzić do wystąpienia zaburzeń oddychania, spadku ciśnienia tętniczego (hipotonii) i przyspieszenia częstotliwości rytmu serca [3]. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może być późnym powikłaniem złamań podstawy czaszki.

Złamania z wgnieceniem kości powstają w wyniku zadziałania siły wgłębiającej na niewielką powierzchnię czaszki. W tych przypadkach mogą wystąpić objawy ogniskowe, a badanie TK głowy wykaże ucisk mózgu przez odłamek kostny lub krwiak pod miejscem złamania. Wstrząśnienie mózgu to jedno z najczęstszych następstw urazu głowy, które daje zaburzenia świadomości łącznie z utratą przytomności [5]. Zaburzenia orientacji często są bardzo dyskretne i mogą polegać na zmniejszeniu zdolności koncentracji, zaburzeniu spójnego, logicznego myślenia oraz niezdolności do wykonania celowych ruchów [5].

Znane jest również powikłanie zwane „zespołem drugiego uderzenia" [5] polegające na wystąpieniu u chorego, u którego utrzymują się objawy wstrząśnienia, przekrwienia mózgu lub utraty autoregulacji przepływu mózgowego, co prowadzi do złośliwego obrzęku mózgu i znacznego zwiększenia CWC.

Stłuczenie mózgu wiąże się ze zniszczeniem tkanki mózgowej w wyniku rozerwania i wynaczynienia krwi. Jest to najczęściej stwierdzane w TK urazowe uszkodzenie mózgu. Stłuczenia kory powstają zwykle w wyniku bezpośredniego uderzenia lub odbicia mózgu o wyniosłości kostne czaszki. Ogniska stłuczenia występują również pod miejscem złamań kości czaszki. Do objawów klinicznych należą: utrata przytomności, zaburzenia siły mięśniowej lub czucia, zaburzenia widzenia oraz objawy ogniskowe, takie jak drgawki. Powikłaniem stłuczenia mózgu może być obrzęk mózgu i krwotok w miejscu stłuczenia [2, 6].

Krwiak nadtwardówkowy najczęściej powstaje po złamaniu kości skroniowej. U dzieci ok. 25% krwiaków jest pochodzenia żylnego [3, 7]. U starszych dzieci choroba może manifestować się objawami związanymi ze wzrostem CWC, zaburzeniami świadomości albo objawami ogniskowymi (porażenie lub niedowład połowiczy, poszerzenie źrenicy po stronie urazu, zaburzenia postawy lub osłabienie siły mięśniowej po stronie przeciwnej do urazu). Objawy krwiaka nadtwardówkowego powstałego w wyniku uszkodzenia naczyń tętniczych rozwijają się szybko (w ciągu kilku godzin), natomiast w krwiakach pochodzenia żylnego są one mniej burzliwe i rozwijają się w ciągu kilku dni.

Krwiak podtwardówkowy jest zbiornikiem krwi pomiędzy oponą twardą a uszkodzeniem kory mózgowej [3, 7] i niemal zawsze powstaje w wyniku ciężkiego urazu. W obrazie klinicznym dominuje postępujące pogorszenie stanu neurologicznego. W TK mózgowia można wykazać zmianę sierpowatego kształtu zlokalizowaną przy powierzchni mózgu oraz objawy obrzęku mózgu [7]. U dzieci krwiaki śródmózgowe są zwykle wczesnym lub późnym następstwem stłuczenia kory mózgowej i świadczą o bardzo ciężkim urazie oraz objawiają się nasilonymi zaburzeniami neurologicznymi [7, 8].

Celem opracowania jest przedstawienie powikłań neurologicznych i okulistycznych u dziecka po upadku z piątego piętra.

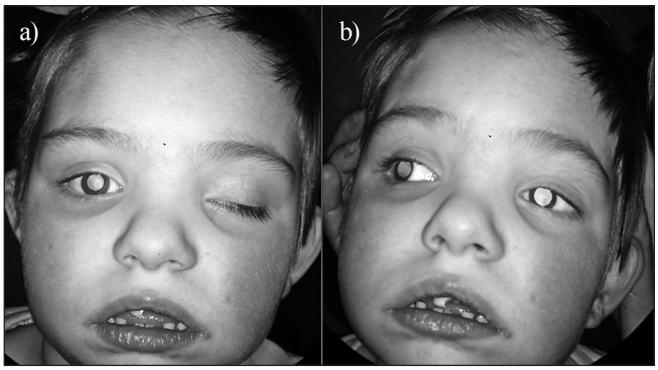
Opis przypadku

Do Przyklinicznej Konsultacyjnej Poradni Strabologicznej SPSK 2 zgłosiła się matka z 5-letnią dziewczynką z powodu słabego widzenia i dużego zeza. Dziecko w 4. r.ż. przebyło uraz wielonarządowy na skutek upadku z piątego piętra. Hospitalizowana początkowo w szpitalu w Turcji (30 dni), po powrocie do Polski została przyjęta do Centrum Urazów Wielonarządowych PAM (3 dni), gdzie stwierdzono stłuczenie mózgu, złamanie kości czaszki wielomiejscowe, złamanie otwarte kości udowej. W dniu przyjęcia na oddział dziecko było w głębokiej śpiączce mózgowej, z szerokimi sztywnymi źrenicami, bez odruchu ssania i połykania. Tomografia komputerowa mózgowia wykazała pourazowe zaniki korowo-podkorowe oraz zbiornik płynowy podtwardówkowy. W leczeniu zastosowano intensywną antybiotykoterapię z powodu infekcji układu moczowego oraz wydzielania się martwaka w przebiegu gojenia otwartego złamania kości udowej. Po opanowaniu zakażenia został usunięty martwak fragmentu kości udowej. Po wykonaniu kontrolnego badania TK głowy, bez konieczności dalszej interwencji chirurgicznej, dziecko przekazano na Oddział Dziecięcy w rejonie celem dalszej rehabilitacji i opieki. Kolejnym kontrolnym badaniem TK głowy potwierdzono pourazowe zmiany w obrębie kośćca i mózgu: poszerzenie przestrzeni przymózgowych w okolicach czołowych na tle zanikowym (pourazowym) bez cech ucisku na układ komorowy. Ponadto stwierdzono dużych rozmiarów (75 × 8 mm) wodniaka podtwardówkowkowego, ogniska hipodensyjne widoczne w tylnej odnodze torebki wewnętrznej, w płacie czołowym, ciemieniowym i skroniowym po prawej stronie, które mogły odpowiadać ogniskom stłuczenia oraz widoczne zaniki móżdżku. Po prawej stronie były widoczne złamania kości ciemieniowej, skroniowej, wieloodłamowe kości czołowej i skrzydła większego z wpukleniem odłamu do oczodołu, kości nosowej oraz obecność treści patologicznej w lewej zatoce szczękowej.

W okresie pobytu w szpitalu rejonowym (2 miesiące) stosowano intensywną rehabilitację, wynikiem której uzyskano powolną poprawę stanu ogólnego, sprawności ruchowej i stanu psychicznego. Dziewczynka rozumiała coraz więcej poleceń, zaczęła wymawiać pojedyncze słowa. Wykonano kolejną kontrolną TK głowy po 3 miesiącach od wypadku, która ukazała progresję zmian mózgowych pourazowych oraz poszerzenie przestrzeni płynowej przy prawym biegunie czołowym. Widoczne były obszary zaniku w istocie białej prawego płata czołowego, w przyśrodkowej części płata skroniowego oraz w okolicy skroniowo-potylicznej zaznaczony zanik korowo-podkorowy. Prawa komora boczna była poszerzona. Widoczne były przebyte wieloodłamowe złamanie podstawy dołu czaszkowego oraz szczelina złamania zachodząca na część tylną ściany bocznej oczodołu prawego. Powtarzane badania TK głowy na przestrzeni 3 lat wykazały obszary zaniku korowo-podkorowego z poszerzaniem przestrzeni płynowej po stronie prawej (okolicy skroniowej na długości 50 mm i sięgającej na wysokość 12 mm do poszerzonego rogu skroniowego komory bocznej). Na dnie obu oczu stwierdzono kredowo-blade tarcze nerwów wzrokowych.

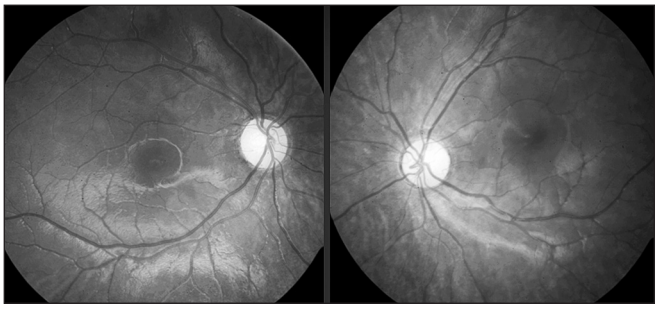
W dniu zgłoszenia się na konsultację w Poradni Strabologicznej SPSK 2 (8 miesięcy od wypadku) stan ogólny dziecka był nadal niezadowalający: dziewczynka przytomna, trudny kontakt słowno-logiczny, mówiła pojedyncze niezrozumiałe słowa, sama nie siedziała i nie chodziła (wg słów matki była cały czas rehabilitowana ambulatoryjnie). Wykonano badanie okulistyczne i stwierdzono bardzo duży zez rozbieżny (kąt -50°), częściowo opadniętą powiekę górną oka lewego zakrywającą 1/3 źrenicy od góry. Przy spojrzeniu w stronę prawą powieka lewa unosiła się do góry (ryc. 1). Była zachowana ruchomość gałek ocznych w poziomie, oprócz niewielkiego niedociągania do wewnątrz oka prawego. Stwierdzono całkowity brak zbieżności, ostrość wzroku trudną do dokładnej oceny. Źrenice były szerokie, bez reakcji na światło, a na dnie obu oczu tarcze nerwu wzrokowego o granicach wyraźnych, w poziomie dna, bledsze od skroni.

Dziecko zgłoszono do badania kontrolnego po przeszło 2 latach od pierwszej wizyty, tj. 3 lata od wypadku; w międzyczasie było operowane z powodu zeza.



Ryc. 1. Stan dziecka po 8 miesiącach od wypadku (publikacja za zgodą matki): a) podczas patrzenia na wprost występuje całkowite opadnięcie powieki górnej po stronie lewej, szeroka źrenica w oku prawym; b) podczas spojrzenia w prawą stronę lewa powieka uległa uniesieniu, obie źrenice szerokie

Fig. 1. The condition of a child 8 month after the accident (the photo taken with the permission of the mother): a) total upper left eyelid ptosis while looking straightt ahead; b) the right pupil is wide; left eyelid raised while looking right, both pupils arę wide



Ryc. 2. Dno obu oczu po 3 latach od wypadku. Tarcze nerwu wzrokowego blade

Fig. 2. Fundus of both eyes 3 years after the accident, pale optic disc

Ryc. 3. Stan dziecka po 3 latach od wypadku. Przy patrzeniu na wprost widać niewielkie opadnięcie powieki po stronie lewej oraz zez rozbieżny

Fig. 3. The condition of a child 3 years after the accident. Minimal left eyelid ptosis and convergent squint looking stright ahead

Stan dziewczynki po 3 latach przedstawiał się następująco: dziecko chodziło niepewnie (z pomocą drugiej osoby), utykało, umiarkowany kontakt słowno-logiczny, mówiło bardzo wolno i miało ubogie słownictwo; ostrość wzroku w oku prawym była równa 1,0, a w oku lewym wynosiła 0,1; opadnięta częściowo powieka górna w oku lewym częściowo przykrywała źrenicę: oczy ustawione rozbieżnie: kąt zeza -15°; źrenice szersze, leniwo reagowały na światło, blade tarcze obu nerwów wzrokowych (ryc. 2); fiksacja ekscentryczna w lewym oku. Na rycinie 3. przedstawiono dziecko po 3 latach od wypadku.

Omówienie

W Polsce urazy stanowią główną przyczynę śmierci i kalectwa w populacji osób w wieku 1–40 lat, a śmiertelność z tego powodu jest jedną z największych w Europie [9]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, obrzęk mózgu po ciężkich urazach głowy występuje 2–5 razy częściej u dzieci niż u dorosłych [10].

W zaprezentowanym przypadku w wyniku upadku z piątego piętra doszło do ciężkich obrażeń ciała, szczególnie do ciężkich zmian w obrębie głowy, do stłuczenia mózgu z typowymi jego następstwami. Długoterminowa odpowiednia opieka medyczna pozwoliła na przeżycie dziecka oraz na powolną rekonwalescencję. Kontrolna TK głowy wykazywała przebyte liczne złamania kości czaszki oraz obrażenia tkanki mózgowej. Zmiany stwierdzane w TK nie zawsze korelują z objawami klinicznymi poważnych obrażeń mózgu, stąd konieczność powtarzania tych badań dla monitorowania dynamiki zmian, co miało miejsce również u przedstawianej dziewczynki. Pomimo ciężkich zmian w obrębie czaszki, stan dziecka powoli poprawiał się. Kolejno powracały podstawowe funkcje życiowe oraz następowała poprawa motoryki. Wielu badaczy próbowało określić czynniki, które wpływają na rokowanie u osób po urazie głowy [11, 12]. U dzieci, które przebyły ciężki uraz, w późniejszym okresie stwierdzono kłopoty z nauką i zachowaniem [13].

Inni autorzy [14] podają, że u dzieci po ciężkich, zamkniętych obrażeniach głowy istnieje korelacja pomiędzy długością czasu śpiączki po urazie i niepamięci wstecznej a występowaniem pourazowych zaburzeń neurologicznych, zaburzeń zachowania i czynności intelektualnych. U opisanego w niniejszej publikacji dziecka okres śpiączki utrzymywał się dość długo, około 3 miesięcy, stąd powrót podstawowych czynności życiowych również rozciągał się na miesiące. Praktycznie dopiero po 3 latach od ciężkiego urazu głowy dziewczynka zaczęła samodzielnie wykonywać podstawowe czynności życia codziennego. Po tak długim czasie stał się możliwy logiczny kontakt z chorą. U dziewczynki zaobserwowano zmienne nastroje emocjonalne oraz zaburzenia ze strony narządu wzroku (opadnięcie powieki, zez, brak zbieżności, szerokie źrenice, blade tarcze nerwu wzrokowego), które są następstwem przebytego ciężkiego urazu głowy, a ich leczenie jest bardzo trudne. Osoby, które przebyły w dzieciństwie uraz głowy, częściej skarżą się na trudności w nauce, kłopoty ze znalezieniem pracy, problemy psychologiczne i psychiatryczne oraz zaburzenia więzi rodzinnych [15]. Od ciężkości urazu głowy uzależniony jest proces zdrowienia i odległe rokowanie [11], co potwierdza obserwacja opisanego przypadku. Pacjenci, którzy doznali wstrząśnienia mózgu, mogą skarżyć się na długotrwałe zaburzenia pamięci, drgawki oraz zaburzenia emocjonalne i psychospołeczne [15].

Dzieci, które doznały urazu głowy, wymagają specjalnej opieki po wypisaniu ze szpitala. W takim przypadku rehabilitacja może poprawić stan chorego i przyczynić się do ograniczenia upośledzenia oraz inwalidztwa, a także poprawia funkcjonowanie rodziny chorego dziecka.

Podsumowanie

Intensywne leczenie i rehabilitacja dziecka po ciężkim urazie głowy pozwoliły uzyskać zdumiewająca poprawę stanu psychomotorycznego. Właściwe zrozumienie fizjologii układu nerwowego dziecka i patofizjologii urazów mózgu jest niezbędne do właściwej oceny i postępowania z chorym, który doznał urazu głowy. Konieczne jest postępowanie zespołowe wielospecjalistyczne w celu właściwego leczenia oraz właściwej, długoterminowej rehabilitacji dzieci po urazie głowy.

Piśmiennictwo

1. *GhajarJ., Hariri R.J.*: Management of pediatric head injury. Pediatr. Clin. North Am. 1992. 39, 1093–1123.
2. *Bruce D.A.*: Head injuries in the pediatric population. Curr. Probl. Pediatr. 1990, 20, 61–107.
3. *Vernon-Levett P.*: Head injuries in children. Crit. Care Nurs. Clin. North Am. 1991, 3, 411–421.
4. *Kadish H.A., Schunk J.E.*: Pediatric basilar skull fracture: do children with normal neurologic findings and no intracranial injury require hospitalization? Ann. Emerg. Med. 1995, 26, 37–41.
5. *Kelly J.P., Rosenberg J.H.*: Diagnosis and management of concussion in sports. Neurology, 1997, 48, 575–580.

6. *Dolan M.*: Head trauma. In: Pediatrie emergency medicine: Concepts and clinical practice, Ed. R.M. Barkin. Mosby Year Book, St. Louis 1997, 236–251.
7. *Davis R.J., Tait Y.F., Dean J.M., Goldberg A.L., Rogers M.C.*: Head and spinal cord injury. In: Textbook of pediatric intensive care. Ed. M.C. Rogers. Md. Williams & Wilkins, Baltimore 1992, 805–857.
8. *Miller J.D.*: Head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, 56, 440–447.
9. *Jastrzębski J.*: Urazy komunikacyjne w Polsce. Med. Dypl. 1995, 4, 11.
10. *Zwienenberg M., Muizelaar J.P.*: The role of hyperemia revisited. J. Neurotrauma, 1999, 16, 937.
11. *Klonoff H., Clark C., Klonoff P.S.*: Long-term outcome of head injuries: a 23 year follow up study of children with head injuries. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1993, 56, 410–415.
12. *Bowen J.M., Clark E., Bigler E.D., Gardner M., Nilsson D., Gooch J.*: Childhood traumatic brain injury: neuropsychological status at the rime of hospital discharge. Dev. Med. Child Neurol. 1997, 39, 17–25.
13. *Knights R.M., Ivan L.P., Ventureyra E.C.G., Bentivoglio C., Stoddart C., Winogron W. et al.*: The effects of head injury in children on neuropsychological and behavioral functioning. Brain Inj. 1991, 5, 339–351.
14. *Ruijs M.B.M., Gabreels F.J.M., Keyser A.*: The relation between neurological trauma parameters and longterm outcome in children with closed head injury. Eur. J. Pediatr. 1993, 152, 844–847.
15. *Zuckerman G.B., Conway E.E.*: Accidental head injury. J. Pediatric Annals, 1997, 26, 621–632.

Komentarz

Główną przyczyną urazów głowy u dzieci są upadki, których następstwem często są ciężkie uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, niejednokrotnie kończą się zejściem śmiertelnym. Objawy kliniczne doznanego urazu czaszki zależą od lokalizacji złamania. Późnym powikłaniem złamań podstawy czaszki może być zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz porażenia nerwów czaszkowych. Powikłania ze strony narządu wzroku mogą mieć różny charakter od zaburzeń ruchomości gałek ocznych, dwojenia, aż do zupełnej utraty widzenia.

Autorka opisuje przypadek ciężkiego urazu głowy w wyniku upadku z wysokości. Rokowanie co do życia dziecka było poważne. Po okresie długiej rekonwalescencji obserwowano powolny powrót podstawowych czynności życiowych, poprawę motoryki, mowy i nieznaczną poprawę widzenia.

Prawidłowe leczenie i rehabilitacja po ciężkich urazach głowy może ograniczyć jego następstwa, a nawet pozwolić na poprawę stanu psychomotorycznego i powrót do normalnego życia.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2007, 53, SUPPL. 1, 90–93

LIDIA PUCHALSKA-NIEDBAŁ

OBJAWY NEUROLOGICZNE I ZABURZENIA WIDZENIA WYWOŁANE WSTRZĄSEM ANAFILAKTYCZNYM PO UŻĄDLENIU PRZEZ SZERSZENIA. OPIS PRZYPADKU

NEUROLOGICAL SYMPTOMS AND VISUAL DISTURBANCE TRIGGERED BY ANAPHYLACTIC SHOCK THE STING OF A HORNET. CASE REPORT

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

Summary

Introduction: Neurological symptoms after the insect stings are comparatively seldom described. They may have the character of the inflammation of the peripherial nerves, convulsive seizures or take the form of the depression or the psychoorganic syndrome.

The aim of this work is to present a case of a child with serious neurological and ophthalmological complications after the sting of a hornet.

Case report: The girl with untypical course of reactions after the sting of a hornet is presented in this article. Neurological symptoms, which were growing in first days after the sting, dominated, providing picture of a serious psychomotor deterioration in 14-year-old girl. Several months later after the sting, problems with sight during close-up work and the headaches, which caused accommodation disturbances and lack of convergence, remained. It is believed that the cause of the problems might be the toxins of insect venom, which had negative effect on centres responsible for accommodation and convergence of eyes.

Results: The treatment and rehabilitation, despite the serious complications after the sting of a hornet, allowed slowly recovery of physiological processes and let her get back to her normal activity. Her sight also improved. The headaches during close-up work subsided and her her accommodation and convergence of eyes improved. The girl came back to the normal life after two-year dramatic struggle with serious complications after the sting of a hornet, and she undertook the learning in normal school.

K e y w o r d s: vespa crabro – neurological disturbances – accommodation.

Streszczenie

Wstęp: Stosunkowo rzadko opisywane są objawy neurologiczne po użądleniu przez owady. Mogą one mieć charakter zapalenia nerwów obwodowych, napadów drgawek lub przybierać postać depresji albo zespołu psychoorganicznego.

Celem pracy było przedstawienie dziecka, u którego po użądleniu przez szerszenia wystąpiły ciężkie powikłania neurologiczne i okulistyczne.

Opis przypadku: Dziewczynka prezentowała nietypowy przebieg reakcji po użądleniu przez szerszenia. Głównie dominowały objawy neurologiczne, które narastały w pierwszych dniach po użądleniu, dając obraz ciężkiej degradacji psychoruchowej u 14-letniego dziecka. Po wielu miesiącach od użądlenia utrzymywały się dolegliwości z widzeniem przy pracy z bliska oraz bóle głowy, których przyczyną było wystąpienie zaburzenia akomodacji i braku zbieżności. Można przypuszczać, że u opisywanego dziecka przyczyną dolegliwości mogły być toksyny jadu owada, które zadziałały negatywnie na ośrodki odpowiedzialne za akomodację i zbieżność oczu.

Zastosowane leczenia oraz rehabilitacja u dziecka, pomimo tak dramatycznie przebiegających powikłań po użądleniu

przez szerszenia, pozwoliły na powolny powrót czynności fizjologicznych, jak i wyuczonych uprzednio czynności życia codziennego. Poprawiło się również widzenie. Ustąpiły bóle głowy przy pracy z bliska oraz poprawiła się akomodacja i zbieżność oczu.

Wyniki: U młodych osób z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi po użądleniu przez szerszenia podjęte odpowiednie leczenie i rehabilitacja daje możliwość uzyskania poprawy zdrowia i powrotu do normalnego życia.

H a s ł a: szerszeń – zaburzenia neurologiczne – akomodacja.

Wstęp

Spośród owadów błonkoskrzydłych (*hymenoptera*), z alergicznego punktu widzenia, najistotniejszymi są przedstawiciele z rodziny pszczołowatych i osowatych, do których należy szerszeń (*Vespa crabro*). Jad owadów jest źródłem alergenów składających się z 100–400 aminokwasów [1]. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych wykazuje wiele podobieństw do innych postaci klinicznych alergii, lecz reakcje na jad owadów rozwijają się z większą dynamiką. W najpoważniejszych przypadkach alergii przybierają postać gwałtownych odczynów stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia. Taki typ alergii jest efektem wprowadzenia śródskórnie przez żądlącego owada dużej dawki kilku silnych alergenów. Dodatkowo za nagłość objawów odpowiadają właściwości fizyczne i chemiczne jadu, które zapewniają alergenom i uwolnionym mediatorom szybką dystrybucję w ustroju. Z dotychczasowych doniesień wynika, że miejscowe odczyny po użądleniu występują u 8–27% osób, natomiast objawy ogólne występują w niższym odsetku, tj. u 0,4–8,9 osób [2, 3, 4]. Stwierdzono również, że objawy alergii na jad owadów występują częściej u dzieci. Grupę osób szczególnie narażoną na użądlenia owadów stanowią pszczelarze i ich rodziny (14–35%) [5].

Użądlenie przez owady błonkoskrzydłe wywołuje w miejscu wprowadzenia jadu dotkliwy ból, zaczerwienienie i obrzęk [6]. Najgroźniejsze w skutkach są odczyny rozwijające się bezpośrednio po użądleniu, tj. w ciągu 5–20 minut. Zdarzają się odczyny rozpoczynające się po 2 godzinach, a wyjątkowo nawet po 72.

W patomechanizmie większości alergicznych odczynów pożądleniowych udokumentowano udział przeciwciał klasy IgE [7]. Bezpośrednio po zadziałaniu alergenu jadu może dojść do uogólnionej reakcji alergicznej przebiegającej z objawami krążeniowymi, oddechowymi i pokarmowymi. Jest to ciężka, zagrażająca życiu reakcja nadwrażliwości.

Objawy neurologiczne mogą rozwijać się po kilku dniach lub tygodniach od użądlenia i mieć postępujący charakter. Mechanizm uszkodzenia układu nerwowego nie jest poznany.

Celem pracy było przedstawienie dziecka, u którego po użądleniu przez szerszenia wystąpiły ciężkie powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Opis przypadku

Czternastoletnia dziewczynka w stanie wstrząsu anafilaktycznego została przywieziona karetką R z ośrodka wypoczynkowego na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej w Białymstoku. Dziecko zostało użądlone przez szerszenia w okolicę nad kostką prawej nogi. Po 10 min od użądlenia dziewczynka zaczęła uskarżać się na dreszcze i nieostre widzenie. Po 0,5 godzinie wystąpiło drętwienie prawej ręki i pojawił się szczękościsk. Po kolejnych 40 min nastąpiła utrata świadomości. Podczas przyjęcia na oddział dziecko było w stanie ogólnym bardzo ciężkim. Brak było reakcji na bodźce zewnętrzne. Źrenice były szerokie, bardzo leniwie reagujące na światło. Dziecko zostało zaintubowane, stwierdzono niewydolność krążenia. W leczeniu zastosowano śpiączkę barbituranową, oddech kontrolowany, leki krążeniowe i przeciwobrzękowe, intensywną płynoterapię oraz włączono antybiotykoterapię. Stopniowo stan dziewczynki ulegał poprawie. W 4. dobie dziecko pozostawiono na własnym oddechu, odstawiono leki krążeniowe. Kontakt słowny z dzieckiem był trudny, dziewczynka okresowo była niespokojna i pobudzona.

W badaniu tomografii komputerowej głowy nie stwierdzono zmian ogniskowych. Po 5 dniach utrzymywał się nadal trudny kontakt słowny. Dziecko było pobudzone ruchowo, nie zgłaszało potrzeb fizjologicznych. Źrenice były szerokie, ale prawidłowo reagowały na światło. W badaniu neurologicznym stwierdzono asymetrię siły mięśniowej (prawa strona była słabsza). W 3. tygodniu od ukąszenia konsultacja psychiatryczna wykazała ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości. Chora była bez rzeczowego kontaktu, pobudzona ruchowo, nadwrażliwa na bodźce zewnętrzne. Stwierdzono autoagresję.

Po miesiącu leczenia na OIOM dziewczynka w stanie średnim, z utrudnionym kontaktem słowno-logicznym i z zaburzeniami neurologicznymi została przekazana do Kliniki Chorób Dziecięcych PAM. Chora była zalękniona, wykazywała niepokój ruchowy, okresowo skarżyła się na uogólnione bóle, twarz maskowata, kontakt słowny okresowo był nielogiczny. Stwierdzono zaburzenia mowy o typie afazji mieszanej i aleksję. Nie fiksowała wzroku, źrenice nadal były szerokie i leniwo reagowały na światło. Na dnie obu oczu obserwowano zblednięcie tarcz nerwu wzrokowego. Dziecko miało problemy z połykaniem i często krztusiło się. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład czterech kończyn ze wzmożonym napięciem w kończynach górnych z przewagą strony prawej, w kończynach dolnych przewaga strony lewej. Odruchy głębokie wygórowane w kończynach górnych i poliklonicznie w kończynach dolnych z tendencją do odruchu Babińskiego po lewej stronie.

Po kolejnych 7 dniach leczenia odnotowano poprawę stanu chorej, kontakt z pacjentką uległ poprawie. Nadal jednak utrzymywały się wygórowane odruchy głębokie kończyn górnych i poliklonicznе w kończynach dolnych. Stwierdzono afazję mieszaną.

Stan okulistyczny po 7 tygodniach od ukąszenia przedstawiał się następująco: ocena ostrości wzroku trudna, pacjentka widziała rękę z odległości 1 metra, jednak nie potrafiła policzyć palców. Ruchomość gałek ocznych była zachowana. Stwierdzono anizokorię – lewa źrenica nieco szersza. Źrenice na światło reagowały leniwo, zwłaszcza w oku prawym. Na dnie oczu stwierdzono bledsze od skroni tarcze nerwu wzrokowego. Wykonano badanie wzrokowych potencjałów wywołanych i uzyskano wynik w granicach normy. Badaniem GDx (Analizator Warstwy Włókien Nerwowych Siatkówki) nie można było wykluczyć neuropatii nerwu II w oku prawym; oko lewe – w granicach normy.

Po 8 tygodniach od użądlenia przez owada stwierdzono wyraźną poprawę stanu ogólnego. Dziewczynka zaczęła rozpoznawać znajomych, rozumieć większość poleceń. Pod opieką logopedy rozpoczęła naukę czytania. Dziecko przekazano na oddział rehabilitacji, gdzie stopniowo uzyskiwało poprawę siły mięśniowej, lokomocji oraz sprawności manualnej.

Po roku od chwili użądlenia przez szerszenia, badanie psychologa wykazało, że pacjentka miała trudności w zrozumieniu złożonych pytań i instrukcji. Stwierdzono również trudności w znajdowaniu właściwych słów oraz nieznaczne zaburzenia orientacji co do czasu. Zaburzona była również pamięć krótkotrwała. Chora skarżyła się na problemy z pisaniem i na zaburzenia nastroju. Testy psychologiczne wskazywały na wtórne obniżenie procesów poznawczych, co mogło stanowić istotny dowód zmian organicznych w obrębie centralnego układu nerwowego.

Kontrolna konsultacja psychologiczna po 2 latach wykazała wtórne obniżenie funkcji poznawczych (osłabienie funkcji spostrzegania wzrokowego, koncentracji uwagi, pamięci krótkotrwałej, szybkości psychomotorycznej i wzrokowo-przestrzennej), co mogło stanowić istotny dowód zmian organicznych w obrębie centralnego układu nerwowego. Kontrolna tomografia rezonansu magnetycznego głowy nie wykazała zmian patologicznych. Dziewczynka zgłosiła się do Przyklinicznej Konsultacyjnej Poradni Strabologicznej SPSK 2 po 2 latach od ukąszenia przez szerszenia, skarżąc się na zaburzenie widzenia, trudności przy pracy z bliska i częste bóle głowy, zwłaszcza przy czytaniu. Dziewczynka w kontakcie logicznym, prawidłowo odpowiadała na pytania. Stan okulistyczny w dniu przyjęcia przedstawiał się następująco: ostrość wzroku prawidłowa po korekcji astygmatyzmu (visus oka prawego = 1,0 cc -2,0 dioptrii cylindrycznych ax 180°; visus oka lewego = 1,0 cc -2,5 dioptrii cylindrycznych ax 170°). Stwierdzono brak zbieżności i nieprawidłową akomodację. Punkt bliży oka prawego wynosił 28 cm, lewego 25 cm. Pole widzenia kinetyczne było zwężone obwodowo o 20°. U chorej zalecono intensywne leczenie zachowawcze poprawiające akomodację. W wyniku zastosowanego leczenia, po upływie 6 miesięcy ustąpiły bóle głowy. Chora nie zgłaszała dolegliwości ze strony narządu wzroku. Badaniem przedmiotowym stwierdzono poprawę zbieżności i akomodacji: punkt bliży w oku prawym znajdował się 11 cm przed okiem, w oku lewym 9 cm. Pole widzenia w granicach normy. Pacjentka pozostaje pod kontrolą Krajowej Przyklinicznej Poradni Strabologicznej SPSK 2.

Dyskusja

Większość występujących reakcji patologicznych na jad owadów błonkoskrzydłych jest związana z nadwrażliwością typu natychmiastowego. U niewielkiej grupy chorych kontakt z jadem wywołuje objawy, których patomechanizm nie ma nic wspólnego z nadwrażliwością. Mogą być one związane z toksycznym działaniem jadu, reakcją nadwrażliwości typu III, rzadko IV, lub są następstwem zaburzeń związanych ze wstrząsem [7]. Uogólnione alergiczne odczyny po użądleniu przez owady mogą wystąpić w każdym wieku, ale większość z nich obserwowana jest u osób < 20. r.ż., tak jak to miało miejsce u opisywanej w tym artykule 14-letniej dziewczynki. Przed użądleniem przez szerszenia u chorej nie stwierdzono skłonności do odczynów alergicznych, a więc zaistniały incydent był pierwszorazowy.

Obserwowane są różne typy kliniczne po użądleniu owadów: reakcja dwufazowa, przedłużona czy izolowana późna [8]. Reakcja toksyczna przy dużej dawce sumarycznej toksyn zawartych w jadzie może powodować rozwój objawów hemolizy, uszkodzenia narządów miąższowych i mózgu [9]. Objawy neurologiczne po użądleniu przez owady mogą rozwijać się po kilku dniach lub tygodniach od użądlenia i mieć różny charakter, tj. zapalenia nerwów obwodowych, zapaleń wielonerwowych typu Guillaina–Barre'a, zespołu psychoorganicznego, zmian strukturalnych mózgu, napadów drgawek i pobudzenia psychoruchowego, zaburzeń koncentracji, depresji, zaburzeń świadomości do śpiączki włącznie (najprawdopodobniej spowodowane obrzękiem mózgu). W literaturze opisano pacjenta, który w następstwie wstrząsu po użądleniu przez osę 2-krotnie przebył pełnoobjawowe napady padaczkowe [10].

Przedstawiona w tym artykule dziewczynka prezentowała nietypowy przebieg reakcji po użądleniu przez szerszenia, gdyż u chorej dominowały objawy neurologiczne, które narastały w pierwszych dniach. Z relacji rodziców wynikało, że uwstecznienie było tak głębokie, iż dziecko od początku musiało uczyć się podstawowych czynności fizjologicznych oraz czynności motorycznych – od samodzielnego siadania do samodzielnego chodzenia. Użądlenie spowodowało zmiany psychiczne u dziecka objawiające się zmianami nastroju oraz autoagresję, aż po depresję. Można przypuszczać, że wystąpienie neurologicznych objawów u dziewczynki mogło być spowodowana wstrząsem anafilaktycznym i niewydolnością krążenia oraz następowym obrzękiem mózgu. Druga teoria wystąpienia objawów neu-

rologicznych opierać by się mogła na toksycznym działaniu jadu owada, który spowodował zaburzenia odwracalne na drodze przekazywania bodźców w ośrodkowym układzie nerwowym. W okresie obserwacji dziecka, obejmującym 3 lata od użądlenia przez owada, można było śledzić powolną poprawę stanu ogólnego. Stwierdzone problemy okulistyczne przy pracy z bliska, które powodowały występowanie bólów głowy i zaburzenia widzenia, były spowodowane niedomogą akomodacji i brakiem zbieżności. W wielu przypadkach przyczyną bólów głowy są zaburzenia akomodacji [11]. U przedstawianego dziecka można by przypuszczać, że toksyny jadu owada wpłynęły negatywnie na ośrodki odpowiedzialne za akomodację. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia ustąpiły bóle głowy i trudności w czytaniu – akomodacja wróciła do normy. Po 3 latach dramatycznego zmagania się z następstwami po użądleniu przez szerszenia dziewczynka podjęła naukę w normalnej szkole. Kontrolne badania psychologiczne chorej sugerują zmiany organiczne mózgu, które nie zostały morfologicznie potwierdzone w wykonanych badaniach rezonansu magnetycznego głowy.

Podsumowanie

U młodych osób, u których wystąpiły ciężkie powikłania neurologiczne po użądleniu przez szerszenia, podjęcie odpowiedniego leczenie i rehabilitacja dają szansę na uzyskanie poprawy zdrowia i powrót do normalnego życia.

Piśmiennictwo

1. *Fernandes J., Blanca M., Soriano J., Sanchez J., Juarez C.*: Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in the Mediterranean area. Clin. Exp. Allergy, 1999, 29, 1069–1074.
2. *Maurielo P.M., Barde S.H., Georgitis J.W., Reisman R.E.*: N natural history of large local reactions from stingings insects. J. Allergy Clin. Immunol. 1984, 74, 494–498.
3. *Nittner-Marszalska M.*: Epidemiologia alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Alergologia w praktyce. Tom II. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych. Ed. M. Nittner-Marszalska. Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2003, 31–38.
4. *Nittner-Marszalska M., Liebhart J., Liebhart E., Dor A., Dobek R., Obojski A. et al.*: Comparison of the prevalence of clinical symptoms of Hymenoptera allergy and its current immunological markers in the adults in Poland. Med. Sci. Monit. 2004, 10 (7), 324–329.
5. *Nittner-Marszalska M.*: Alergia na jady owadów żądlących. Podstawy alergologii. Ed. W. Mędrala. Wyd. Med. Górnicki, Wrocław 2006, 465–480.
6. *King T.P., Spangfort M.D.*: Structure and biology of stinging insect venom allergens. Int. Arch. Allergy Immunol. 2000, 123, 99–106.
7. *Pawliczak R., Kowalski M.L.*: Molekularne mechanizmy nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych. Alergologia w praktyce. Tom II. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych. Ed. M. Nittner-Marszalska. Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2003, 39–49.
8. *Reisman R.E., Livingston A.*: Late-onset allergic reaction, including serum sickness, after insect stings. J. Allergy Clin. Immunol. 1989, 84, 331–337.
9. *Watemberg N., Weizman Z., Shahak E., Aviram M., Maor E.*: Fatal multiple organ failure following massive hornet stings. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1995, 33, 471–474.
10. Project team of tha Resuscitation Council (UK). The emergency medical treatment of anaphylactic reactions. J. Accid. Emerg. Med. 1999, 16, 243–247.
11. *Puchalska-Niedbał L., Baranowska-George T.*: Zaburzenia akomodacji jako przyczyna bólów głowy – doniesienie wstępne. Okulistyka, 2005, 3 (8), 61–63.

Komentarz

Reakcje patologiczne jakie występują po ugryzieniu przez owady są reakcją na jad owadów najczęściej związaną z nadwrażliwością typu natychmiastowego objawiającą się obrzękiem, swędzeniem lub bólem skóry w miejscu użądlenia. Uogólniony odczyn po użądleniu może wystąpić natychmiast lub nawet po 72 godzinach, dotyczy najczęściej zmian ze strony układu oddechowego lub układu krążenia.

Autorka w pracy opisuje rzadko występujące powikłanie ze strony centralnego układu nerwowego przebiegające bardzo dramatycznie z zagrożeniem życia dziecka. W wyniku użądlenia doszło prawdopodobnie do toksycznego działania jadu na centralny układ nerwowy, którego następstwem była całkowita degradacja podstawowych czynności życiowych łącznie z zaniewidzeniem. W miarę upływu czasu i prowadzonego leczenia obserwowano powolną rekonwalescencję chorej, odległe zmiany ze strony narządu wzroku w postaci zaburzeń widzenia z bliska oraz ubytki w polu widzenia.

Opisany przypadek powikłań po użądleniu przez szerszenia może być ostrzeżeniem, że nie należy bagatelizować użądlenia zarówno przez osobę poszkodowaną, jak i przez lekarza.

prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

PRAWDZIWI LUDZIE.
PRAWDZIWE WYNIKI.

"Korzyść z operacji to nie tylko brak bólu. Miałam również wakacje w tym roku… i moje marzenia."

– Brooke S.

CD HORIZON®
SEXTANT® II
System przezskórnej stabilizacji kręgosłupa

2 lata po zabiegu-pełna aktywność fizyczna…

W firmie Medtronic rozwijamy chirurgię kręgosłupa w kierunku nowoczesnych metod leczenia. 10 lat doświadczeń klinicznych pokazało, że nasza technologia Minimal Access Spinal Technologies "MAST™" (Techniki Minimalnoinwazyjnej Chirurgii Kręgosłupa) pozwala osiągać takie same wyniki jak leczenie operacyjne metodą klasyczną (otwartą) ale ze znacznie mniejszym cięciem skóry oraz znacznie mniejszym uszkodzeniem mięśni Twojego Pacjenta. Bazując na doświadczeniu, edukacji oraz innowacyjności nasze rozwiązania w technice MAST™ mogą pomóc Tobie w leczeniu Twoich pacjentów, zmniejszając pole operacyjne, utratę krwi oraz skracając ogólny czas leczenia w porównaniu z metodami klasycznymi.

Aby dowiedzieć się więcej na temat możliwości systemu przezskórnej stabilizacji kręgosłupa CD HORIZON® SEXTANT™ II prosimy o telefon pod:

022 4656900
022 4656968

www.medtronic .pl
www.kregoslup.pl

BROOKE S.

- 25 letnia nauczycielka
- złamanie trzonów L2/L3 oraz L5 – S1
- małoinwazyjne dojście oraz transforaminalna stabilizacja międzytrzonowa TLIF

CHOROBY SERCA I CHOROBY NACZYNIOWE • CHOROBY NEUROLOGICZNE • CHRONICZNY BÓL • CHOROBY KREGOSŁUPA
CUKRZYCA • CHOROBY UROLOGICZNE • CHOROBY UKŁADU POKARMOWEGO • CHOROBY USZU, NOSA I GARDŁA

Medtronic

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Papers in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors. Each volume consists of three parts: (1) original articles, concise doctoral theses, reviews, etc.; (2) chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year with the inaugural address by the Rector opening the current academic year; and (3) list of departments and annual bibliography of the University.

As of volume 50, changes have been introduced into the Notice to Contributors.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. I n t r o d u c t i o n: presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. M e t h o d s: easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. R e s u l t s: in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. D i s c u s s i o n: focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. C o n c l u s i o n s: related to the study objectives and concisely presented. S t r u c t u r e d a b s t r a c t (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. A b b r e v i a t i o n s: used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s should belong to the international SI system. K e y w o r d s: 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

---

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej 1997, 11 (21), 67–87.*