

Marta Pawlak

**Morfologiczna i funkcjonalna ocena nerwu
wzrokowego i warstwy włókien nerwowych
siatkówki u dzieci i młodzieży.**

Promotor: dr hab. Anna Gotz - Więckowska

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2010

Spis treści

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Wstęp..... | 8 |
| 1.1. | Anatomia i fizjologia drogi wzrokowej, warstwy włókien nerwowych siatkówki i nerwu wzrokowego | 8 |
| 1.2. | Historia poznawania budowy i funkcjonowania nerwu wzrokowego | 9 |
| 1.3. | Prawidłowa tarcza nerwu wzrokowego..... | 12 |
| 1.4. | Przyczyny powstawania patologicznego zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego i jej zblednięcia w grupie wiekowej od 7. do 18. roku życia | 14 |
| 1.4.1. | Jaskra dziecięca i młodzieńcza | 15 |
| 1.4.2. | Zaburzenia rozwojowe tarczy nerwu wzrokowego o cechach zagłębienia..... | 16 |
| 1.4.3. | Dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych | 18 |
| 1.4.3.1. | Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych - ADOA | 19 |
| 1.4.3.2. | Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera - LHON ... | 21 |
| 1.4.3.3. | Inne dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych | 23 |
| 1.4.4. | Pourazowa neuropatia nerwu wzrokowego | 23 |
| 1.4.5. | Neuropatia uciskowa nerwu wzrokowego..... | 24 |
| 1.4.6. | Neuropatia toksyczna nerwu wzrokowego | 24 |
| 1.4.7. | Neuropatia niedoborowa nerwu wzrokowego..... | 24 |
| 1.4.8. | Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu chorób metabolicznych . | 24 |
| 1.4.9. | Neuropatia nerwu wzrokowego po radioterapii..... | 25 |
| 1.5. | Nerw wzrokowy u dzieci urodzonych przedwcześnie | 26 |
| 2. | Cele pracy | 28 |
| 3. | Pacjenci..... | 29 |
| 4. | Metody..... | 35 |
| 4.1. | Metody badań..... | 35 |
| 4.1.1. | Ostrość wzroku..... | 36 |
| 4.1.2. | Odcinek przedni i dno oka | 36 |
| 4.1.3. | Reakcja źrenic na światło | 36 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.1.4. | Test naprzemiennych błysków | 36 |
| 4.1.5. | Ciśnienie wewnątrzgałkowe | 37 |
| 4.1.6. | Wada refrakcji | 37 |
| 4.1.7. | Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych..... | 37 |
| 4.1.8. | Wrażliwość na kontrast..... | 37 |
| 4.1.9. | Widzenie barwne | 38 |
| 4.1.10. | Pole widzenia | 38 |
| 4.1.11. | Długość gałki ocznej..... | 39 |
| 4.1.12. | Centralna grubość rogówki..... | 39 |
| 4.1.13. | Optyczna koherentna tomografia | 39 |
| 4.2. | Metody statystyczne | 40 |
| 5. | Wyniki..... | 41 |
| 5.1. | Wada refrakcji w badanych grupach..... | 41 |
| 5.2. | Grupa I - pacjenci z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych..... | 41 |
| 5.2.1. | Badania genetyczne | 41 |
| 5.2.2. | Ostrość wzroku..... | 42 |
| 5.2.3. | Wrażliwość na kontrast..... | 42 |
| 5.2.4. | Ciśnienie wewnątrzgałkowe | 42 |
| 5.2.5. | Centralna grubość rogówki..... | 42 |
| 5.2.6. | Długość gałki ocznej..... | 42 |
| 5.2.7. | Optyczna koherentna tomografia | 42 |
| 5.2.8. | Pole widzenia | 44 |
| 5.2.9. | Widzenie barwne | 44 |
| 5.2.10. | Wzrokowe potencjały wywołane | 44 |
| 5.3. | Grupa II - pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie..... | 45 |
| 5.3.1. | Ostrość wzroku..... | 45 |
| 5.3.2. | Wrażliwość na kontrast..... | 45 |
| 5.3.3. | Ciśnienie wewnątrzgałkowe | 45 |
| 5.3.4. | Centralna grubość rogówki..... | 45 |
| 5.3.5. | Długość gałki ocznej..... | 45 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 5.3.6. | Optyczna koherentna tomografia | 46 |
| 5.3.7. | Pole widzenia | 47 |
| 5.3.8. | Widzenie barwne | 48 |
| 5.3.9. | Wzrokowe potencjały wywołane | 48 |
| 5.4. | Grupa III – pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzeni przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego | 48 |
| 5.4.1. | Ostrość wzroku | 48 |
| 5.4.2. | Wrażliwość na kontrast | 49 |
| 5.4.3. | Ciśnienie wewnątrzgałkowe | 49 |
| 5.4.4. | Centralna grubość rogówki | 49 |
| 5.4.5. | Długość gałki ocznej | 49 |
| 5.4.6. | Optyczna koherentna tomografia | 49 |
| 5.4.7. | Pole widzenia | 50 |
| 5.4.8. | Widzenie barwne | 51 |
| 5.4.9. | Wzrokowe potencjały wywołane | 51 |
| 5.5. | Grupa IV – pacjenci z grupy kontrolnej | 51 |
| 5.5.1. | Ostrość wzroku | 51 |
| 5.5.2. | Wrażliwość na kontrast | 52 |
| 5.5.3. | Ciśnienie wewnątrzgałkowe | 52 |
| 5.5.4. | Centralna grubość rogówki | 52 |
| 5.5.5. | Długość gałki ocznej | 52 |
| 5.5.6. | Optyczna koherentna tomografia | 52 |
| 5.5.7. | Pole widzenia | 52 |
| 5.5.8. | Widzenie barwne | 53 |
| 5.5.9. | Wzrokowe potencjały wywołane | 53 |
| 5.6. | Pacjenci z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych (grupa I) i pacjenci z grupy kontrolnej (grupa IV) – porównanie | 64 |
| 5.7. | Pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie (grupa II) i pacjenci z grupy kontrolnej (grupa IV) – porównanie | 68 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 5.8. | Pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzeni przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego (grupa III) i grupa kontrolna (grupa IV) – porównanie | 71 |
| 5.9. | Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia – wartości normatywne na podstawie grupy kontrolnej | 74 |
| 6. | Dyskusja | 76 |
| 7. | Wnioski | 96 |
| 8. | Streszczenie | 97 |
| 9. | Summary | 99 |
| 10. | Spis rycin | 101 |
| 11. | Spis tabel | 102 |
| 12. | Piśmiennictwo | 105 |

Słowa kluczowe: nieprawidłowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego, warstwa włókien nerwowych siatkówki - RNFL, dziedziczne zaniki nerwów wzrokowych, wcześniactwo.

Wykaz skrótów

- ADOA – ang. autosomal dominant optic atrophy – autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych, in. typu Kjera;
- AL– ang. axial length – długość osiowa gałki ocznej;
- CCT – ang. central corneal thickness – centralna grubość rogówki;
- c/d – ang. cup to disc ratio – stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy nerwu wzrokowego;
- CVI – ang. cerebral visual impairment - zaburzenie widzenia pochodzenia mózgowego;
- FVEP - ang. flash visual evoked potentials – wzrokowe potencjały wywołane błyskiem;
- ISCEV – ang. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision - Międzynarodowe Towarzystwo Klinicznej Elektrofizjologii Wzroku;
- LHON – ang. Leber’s hereditary optic neuropathy – dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera;
- MRI - ang. Magnetic Resonance Imaging – obrazowanie rezonansu magnetycznego;
- mtDNA – mitochondrialne DNA;
- OCT – ang. optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia;
- OMIM – ang. Online Mendelian Inheritance in Man – baza danych o wszystkich chorobach uwarunkowanych genetycznie
- PVEP – ang. pattern visual evoked potentials – wzrokowe potencjały wywołane wzorcem;
- RNFL - ang. retinal nerve fiber layer – warstwa włókien nerwowych siatkówki;
- SNR - ang. signal to noise ratio – współczynnik sygnału do szumu;
- T – łac. tonus – ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- WHO - ang. World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia;

1. Wstęp

1.1. Anatomia i fizjologia drogi wzrokowej, warstwy włókien nerwowych siatkówki i nerwu wzrokowego

Światło docierające do gałki ocznej pobudza fotoreceptory siatkówki. Powstający w nich impuls wzrokowy zostaje modulowany w układzie neuronalnym siatkówki i dociera do komórek zwojowych siatkówki. Aksony komórek zwojowych tworzą dziewiątą warstwę siatkówki - warstwę włókien nerwowych siatkówki – RNFL (ang. retinal nerve fiber layer). Włókna te zbiegają się w obrębie tarczy nerwu wzrokowego (łac. papilla s. discus nervi optici). Po wyjściu z gałki ocznej przez blaszkę sitową twardówki uzyskują osłonkę rdzenną i tworzą nerw wzrokowy (łac. nervus opticus). Części nosowe obu nerwów wzrokowych ulegają skrzyżowaniu, części skroniowe pozostają po tej samej stronie. Za skrzyżowaniem nerwów wzrokowych (łac. chiasma nervi optici) rozpoczyna się prawe i lewe pasmo wzrokowe (łac. tractus opticus) rozciągające się aż do ciał kolankowatych bocznych (łac. corpus geniculatum laterale). Główną ich funkcją jest dalsza modulacja pobudzenia przesłanego z komórek zwojowych siatkówki. Są one także miejscem, do którego dochodzą informacje z innych zmysłów. W ciałach kolankowatych bocznych dochodzi do połączenia synaptycznego z włóknami wzrokowymi tworzącymi promienistość wzrokową (łac. radiatio optica). Zajmuje ona znaczną przestrzeń i biegnie do tzw. kory wzrokowej pierwotnej. Leży ona wzdłuż ściany górnej i dolnej bruzdy ostrogowej (łac. sulcus calcarinus) w płacie potylicznym i stanowi 17 pole Brodmanna, które jest połączone włóknami asocjacyjnymi z 18 i 19 polem Brodmanna. Pola te, stanowiące ośrodek korowy układu wzrokowego, stanowią pewną stację pośrednią, która moduluje impuls pochodzący z niższych pięter układu wzrokowego i prowadzi do innych obszarów kory mózgu, w których impuls jest rozpoznawany i uświadamiany. Percepcja wzrokowa powstaje zatem z działania mózgu jako całości [58, 69, 90, 101].

Warstwa włókien nerwowych siatkówki - RNFL fizjologicznie nie występuje w dołeczku (łac. foveola) oraz w obrębie zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego [69]. W kwadrantach górnym i dolnym siatkówki okołotarczowej jest ona najgrubsza przez co wykres obrazujący grubość RNFL w poszczególnych

kwadrantach wokół tarczy nerwu wzrokowego ma charakterystyczny kształt podwójnego garba.

Zarówno rozwojowo, jak i czynnościowo nerw wzrokowy jest częścią mózgowia i rozpoczyna się w komórkach zwojowych siatkówki [10, 101]. Ma długość około 50 mm, licząc od gałki ocznej do skrzyżowania nerwów wzrokowych i może być anatomicznie podzielony na cztery odcinki: wewnątrzgałkowy (tarcza nerwu wzrokowego) długości około 1.0 mm, wewnątrzoczdolowy (od gałki ocznej do kanału wzrokowego) długości 25-30 mm, wewnątrzkanałowy (w kanale nerwu wzrokowego) długości ok. 6 mm i wewnątrzczaszkowy (sięgający do skrzyżowania nerwów wzrokowych) długości średnio 10mm [46]. Po przejściu przez blaszkę sitową włókna nerwowe otrzymują osłonkę mielinową [10]. Mielinizacja nerwu wzrokowego i drogi wzrokowej nie jest zakończona w momencie urodzenia i trwa podczas pierwszych dwóch lat życia [61, 92].

Jako część mózgu nerw wzrokowy jest otoczony pochewkami odpowiadającymi oponom mózgowia: pochewką wewnętrzną (łac. vagina interna n. optici), odpowiada oponie miękkiej; pochewką zewnętrzną (łac. vagina externa n. optici), odpowiada oponie twardej; oraz rozpościerającą się między nimi pochewką środkową odpowiadającą pajęczynówce. Między pochewką zewnętrzną a środkową znajduje się szczelinowata przestrzeń międzypochewkowa (łac. spatium intervaginale) odpowiadająca jamie podtwardówkowej, nie mająca większego znaczenia dla komunikacji z odpowiednią przestrzenią śródczaszkową. Natomiast płyn krążący między pochewką środkową i wewnętrzną, w przestrzeni odpowiadającej jamie podpajęczynówkowej, nieprzerwanie łączy się z podpajęczynówkowym płynem śródczaszkowym. Przy wejściu do kanału wzrokowego nerw wzrokowy traci pochewkę zewnętrzną, która zrasta się z okostną kanału [10].

1.2. Historia poznawania budowy i funkcjonowania nerwu wzrokowego

Historia poznawania budowy i funkcjonowania nerwu wzrokowego jest jedną z najdłuższych w rozwoju neurobiologii.

W czasach starożytnych podejście do fizjologii widzenia opierało się na koncepcji wrażeń poruszających się w świetle wydrążonego nerwu wzrokowego, przenoszonych przez materialną substancję – lotną *pneuma*. „Kanały” nerwowe opisane zostały po raz pierwszy przez Herofiliusa (330-260 r.p.n.e.) i Erasistratusa (330-255 r.p.n.e.), pierwszych anatomów, którzy nauczali w hellenistycznej Aleksandrii [59]. Według greckiego medyka Galena (129-216 r.n.e.) *pneuma* wydostawała się z oka by połączyć się z docierającym do niego światłem, co stanowiło istotę procesu widzenia. W modelu oka wg Galena siatkówka utworzona była przez rozgałęziający się nerw wzrokowy. Nerwy wzrokowe spotykały się w obrębie skrzyżowania (od greckiej litery X – chi) by powstało jedno wrażenie przy widzeniu obuocznym ale nie krzyżowały się [cyt. za 76].

Jednym z najważniejszych dzieł, na których średniowieczni okuliści opierali swoją wiedzę było „Book of the Ten Treatises on the Eye” („Księga dziesięciu rozpraw o oku”) Hunain’a ibn Ishaq’a (809-873 r.n.e.) opisująca teorie widzenia i anatomię oka według Galena. Zawierało ono najstarsze znane diagramy anatomii oka: wydrążony nerw wzrokowy transportujący *pneuma* rozpoczynał się w mózgu a osłonięty był dwoma błonami – *pia mater* i *dura mater*. Organem odpowiadającym za widzenie była soczewka [cyt. za 76]. Pierwszymi badaczami, którzy sugerowali, że nerwy wzrokowe krzyżują się w obrębie skrzyżowania byli Rhazes (zm. 925 r.) i Avicenna (zm. 1037 r.) a optyczne modele widzenia opisane przez Alhazen’a (965-1038 r.) posłużyły Johannesowi Keplerowi (1571-1630) do stworzenia teorii powstawania obrazu siatkówkowego [cyt. za 76]. William z Conches (1090-1154 r.) przyczynił się w znacznym stopniu do rozwoju nauk przyrodniczych w XII-wiecznej Europie. Pisząc prawie tysiąc lat po Galenie utrzymał jego interpretację widzenia: kiedy dusza chce widzieć wysyła *pneuma* poprzez nerwy wzrokowe do oczu, *pneuma* wydostaje się przez źrenice, miesza ze światłem zewnętrznym i dociera do oglądanego obiektu; następnie rozprasza się po jego powierzchni i wraca do duszy, niosąc wrażenie wzrokowe [15].

W epoce renesansu za najważniejsze uznawano poszukiwanie prawdy [100]. Pierwszym, który poddał w wątpliwość istnienie, opisywanych przez Galena, kanałów nerwowych w obrębie nerwu wzrokowego był belgijski anatom

Andreas Vesalius (1514-1564) [cyt. za 76]. Następcy Vesaliusa, Gabrielle Fallopi (1523-1563) i Volcher Coiter (1534-1600) nie tylko kwestionowali istnienie kanałów nerwowych ale także pierwsi wprowadzili „włókna” jako elementy tworzące nerwy. Jednak, jako że nerw pozostał strukturą przez którą przepływała substancja, włókna te były wydrążone lub o strukturze porowatej [cyt. za 76]. Rene Descartes’a (1596-1650) opisywał nerw wzrokowy jako przewód składający się z pęczków mniejszych przewodów zawierających wiele bardzo cienkich nici [18]. Został on potwierdzony mikroskopowo w 1717 roku przez Antoniego Leeuwenhook’a (1632-1723). Jego ilustracje nerwów obwodowych pokazywały pęczek aksonów otoczonych osłonką mielinową. Leeuwenhook interpretował aksony jako kanały, które zapadły się gdy wypływała z nich „bardzo płynna ciecz”. Rozumiał on jednak, że musi istnieć przepływ informacji do i z oka dlatego zaproponował mechaniczną teorię widzenia, w której wrażenia wzrokowe przenoszone były nerwami do mózgu jak kągni po wodzie [cyt. za 76]. W mechanicznym modelu funkcjonowania nerwu Isaak’a Newton’a (1642-1727) nerw wzrokowy nie musiał już być wydrążony: powstający w oku pod wpływem światła eter, rozprzestrzeniał się poprzez *capillamenta* (włosowate włókna) nerwu wzrokowego do ośrodka wrażeń [cyt. za 76]. W tym samym czasie szwedzki lekarz Felix Platter (1536-1614) zaproponował zmianę organu odpowiedzialnego za widzenie z soczewki na nerw wzrokowy i jego przedłużenie w oku – siatkówkę. Centralną ostrość wzroku na tarczy nerwu wzrokowego tłumaczono ogniskowaniem *visual spirit* w miejscu, gdzie nerw graniczy z siatkówką [cyt. za 76].

W XVIII wieku większość badaczy zastąpiła koncepcję *visual spirit* koncepcją *vis nervosa*. Zaproponowana w 1791 roku przez Luigi’ego Galvani’ego (1737-1798) teza, iż układ nerwowy jest w rzeczywistości generatorem elektryczności była podstawą do ostatecznego odrzucenia mechanicznej teorii widzenia oraz dała podstawę do dalszych badań nad elektrycznością i funkcjonowaniem nerwów. W 1843 roku Emil du Bois-Reymond (1818-1896) wykazał niepodważalnie istnienie impulsów elektrycznych w nerwach. Zaproponował teorię według której sygnały elektryczne były zewnętrzną manifestacją niepoznanego dotąd mechanizmu przewodzenia. Podejrzewał iż jego podstawą są reakcje chemiczne zachodzące

w nerwach i rozprzestrzeniającej się wzdłuż nich [cyt. za 76]. Większość badań prowadzonych w połowie XIX wieku koncentrowała się na opisywaniu analogii pomiędzy impulsami elektrycznymi w nerwach i prądem elektrycznym. W 1850 roku Herman Helmholtz (1821-1994) zmierzył prędkość przewodzenia w nerwie i wykazał, że jest ona wolniejsza niż prędkość prądu elektrycznego [cyt. za 76]. Podstawy naszej obecnej wiedzy o funkcjonowaniu nerwów dały badania Edgara D. Adriana (1889-1977) i jego zespołu prowadzone na początku XX wieku. Wykazały one, że przewodzenie sygnału wynika z przechodzenia jonów w poprzek błony włókien nerwowych powodujących powstanie fali depolaryzacji lub potencjału czynnościowego wzdłuż aksonu [cyt. za 76].

Wprowadzenie przez Helmholtza oftalmoskopu do praktyki klinicznej w 1851 roku uznawane jest za początek współczesnej okulistyki [3]. Zmusiło ono okulistów do interpretacji widzianego obrazu. Eduard Jaeger (1818-1884) opublikował pierwszą ilustrację tarczy nerwu wzrokowego w jaskrze, na której była ona uniesiona w stosunku do otaczającej siatkówki [9]. von Graefe natomiast opisywał tarczę nerwu wzrokowego jako „mocno uniesione, zaokrąglone wzgórze”. Dopiero badania histopatologiczne ujawiły, że „wzgórze” było w rzeczywistości zagłębieniem. Oftalmoskopia pozwoliła także na odkrycie i opisanie pewnych prawidłowych wariantów tarczy nerwu wzrokowego oraz wyróżnienie cech, które mogłyby wskazywać na jego patologię. W ostatecznej interpretacji obrazu pomagały jednak w dużym stopniu badania histopatologiczne [cyt. za 76].

Można odnieść wrażenie, że w obecnych czasach, wyposażeni w najnowocześniejsze sprzęty, wiemy lepiej niż nasi poprzednicy. Tak naprawdę jednak wiemy inaczej lecz tak samo niedoskonale jak oni. Jak powiedział Izaak Newton w hołdzie Robertowi Hook'owi „Jeśli widzę dalej to tylko dlatego, że stoję na ramionach olbrzymów.” [76].

1.3. Prawidłowa tarcza nerwu wzrokowego

Prawidłowa tarcza nerwu wzrokowego wykazuje duży stopień zróżnicowania zarówno pomiędzy różnymi osobami jak i pomiędzy oczami u jednej osoby. Na jej wygląd ma wpływ wiele czynników. Są to wiek, rasa, wada refrakcji [30, 86] a także czynniki anatomiczne: średnica i długość kanału

twardówkowego, liczba aksonów komórek zwojowych siatkówki czy komórek podporowych i glejowych [75, 88].

Wielkość tarczy nerwu wzrokowego jest zróżnicowana w obrębie populacji - prawidłowe mogą być zarówno tarcze duże jak i małe. Badania populacyjne wykazały, że zarówno małe (1.1-1.3 mm średnicy) jak i duże (1.8-2.0 mm średnicy) tarcze nerwu wzrokowego występują stosunkowo często, odpowiednio 16,1% i 9,0% populacji. Tarcze bardzo małe (ang. microdiscs, <1.0 mm) i bardzo duże (ang. macrodiscs > 2.0 mm) występują rzadko [16].

Prawidłowa tarcza znajduje się na tym samym poziomie co siatkówka i nie wystaje w postaci brodawki nad otoczenie, jakby to sugerowała jej dawna łacińska nazwa „papilla” [10].

Przeciętna tarcza nerwu wzrokowego ma kształt owalny: jej wymiar pionowy jest około 7-10% dłuższy od wymiaru poziomego [42].

Granice prawidłowej tarczy nerwu wzrokowego są wyraźne, choć jej brzeg nosowy może być nieco zatarty, gdyż przebiega tędy więcej włókien nerwowych [10].

W swojej centralnej części tarcza nerwu wzrokowego jest zwykle zagłębiona w miejscu, gdzie zbiega się wiązka naczyniowa zawierająca odgałęzienia tętnicy i żyły środkowej siatkówki. Fizjologicznie zagłębienie tarczy nerwu wzrokowego ma kształt owalny: wymiar poziomy jest nieco większy niż wymiar pionowy [41]. Jest ono nieco bledsze niż część obwodowa tarczy. Zagłębienie oraz bladość wynikają z braku w tym miejscu włókien nerwowych i tkanki glejowej oraz uwidocznienia blaszki sitowej [47]. Stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy - c/d (ang. cup to disc ratio) powinien być oceniony w obu wymiarach zarówno pionowym jak i poziomym. W większości prawidłowych oczu stosunek c/d w obu tych wymiarach wynosi 0.3 lub mniej i tylko w 2% przypadków c/d jest większy niż 0.7. Spotyka się jednak także tarcze, w których zagłębienie fizjologiczne nie istnieje [72]. Ważną cechą jest symetria wartości stosunku c/d w obojgu oczach - ich różnica przy podobnych rozmiarach tarcz nie powinna przekraczać 0.2 [46, 69].

Pierścień nerwowo-siatkówkowy jest obszarem, na którym zbiegają się włókna nerwowe siatkówki (aksony komórek zwojowych). Ma on pomarańczowo-różowe zabarwienie. Jest najszerszy w dolnym regionie tarczy i

zweża się kolejno w biegunie górnym, części nosowej i sektorze skroniowym. Akronim powstały z pierwszych liter angielskich nazw poszczególnych sektorów tarczy tworzy regułę ISN'T (ang. inferior, superior, nasal, temporal).

Podobnie jak sama tarcza nerwu wzrokowego czy jego zagłębienie, pierścień nerwowo-siatkówkowy wykazuje znaczne międzyosobnicze różnice, które korelują z wielkością tarczy nerwu wzrokowego: im większa powierzchnia tarczy, tym większa powierzchnia pierścienia nerwowo-siatkówkowego [42, 93].

Okołotarczową warstwę włókien nerwowych siatkówki najlepiej ocenia się przy rozszerzonej źrenicy w świetle bezczerwiennym (540 nm). W warunkach fizjologicznych jest ona równomiernie rozmieszczona a pęczki włókien nerwowych widoczne są jako pasma refleksów świetlnych. Refleksy te są najlepiej widoczne w części dolnoskroniowej, następnie górnoskroniowej, górnonosowej i dolnonosowej [44].

Zanik w okolicy okołotarczowej charakteryzujący się nieregularną hipopigmentacją, hiperpigmentacją i miejscowym ścieńczeniem warstwy naczyńiówkowo-siatkówkowej, obecny jest , w mniejszym lub większym stopniu, w większości zdrowych oczu [41, 43].

Naczynia krwionośne biegnące w nerwie wzrokowym pojawiają się na tarczy w centrum zagłębienia a następnie przebiegają w kierunku donosowym wzdłuż brzegu zagłębienia. Tętnica środkowa siatkówki leży zwykle nosowo w stosunku do żyły środkowej siatkówki [46]. Tętnice są jasnoczerwone, żyły są szersze, ciemnoczerwone [10]. Średnica naczyń tętniczych i żylnych jest najszersza w obrębie arkady dolnoskroniowej, następnie górnoskroniowej, górnonosowej i dolnonosowej. Średnica tętnic i żył zmniejsza się z wiekiem [98].

1.4. Przyczyny powstawania patologicznego zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego i jej zblednięcia w grupie wiekowej od 7. do 18. roku życia

Rozważając przyczyny powstawania patologicznego zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego i jej zblednięcia w grupie wiekowej uwzględnionej w przedstawianej pracy należy wziąć pod uwagę jaskrę dziecięcą i młodzieńczą, zaburzenia rozwojowe tarczy nerwu II o cechach zagłębienia, dziedziczne

neuropatie nerwów wzrokowych, neuropatie: pourazową, uciskową, toksyczną, niedoborową, w przebiegu chorób metabolicznych, po radioterapii.

1.4.1. Jaskra dziecięca i młodzieńcza

Jaskra dzieci i młodzieży stanowi ważny rozdział w okulistyce dziecięcej. Ma ona często ciężki przebieg. U małych pacjentów pojawia się jednak rzadko i stanowi ogromne wyzwanie dla okulistów. Dotychczas przedstawiono wiele podziałów jaskry u dzieci i młodzieży, co świadczy o dużych trudnościach w sklasyfikowaniu tej choroby. Swoje klasyfikacje zaproponowali m.in. Kwitko, Kański, Niżankowska, de Luise i Anderson czy Hoskins [17]. Przyjmując podział jaskry u dzieci i młodzieży za Czajkowskim w uwzględnionej w prezentowanej pracy grupie wiekowej należy wziąć pod uwagę: od 7. do 10. roku życia - pierwotną jaskrę wrodzoną o późnym początku – jaskrę dziecięcą, łac. glaucoma infantile oraz od 10. do 18. roku życia - pierwotną jaskrę młodzieńczą, łac. glaucoma juvenile. Jaskra wrodzona występuje raz na 10000 urodzeń i stanowi około 3% wszystkich przypadków jaskry [17]. Brak natomiast danych co do częstości występowania pierwotnej jaskry wrodzonej o późnym początku. Obraz kliniczny jaskry dziecięcej charakteryzuje się zaburzeniami rozwoju kąta rogówkowo-tęczówkowego, które powodują utrudnienia w odpływie cieczy wodnistej z gałki ocznej. Przyjmuje się, że jej początek przypada na okres od 3. do 10. roku życia. Dziedziczenie ma charakter autosomalny recesywny ale tylko w 20-25% przypadków można wykazać uwarunkowania genetyczne. Charakterystyczną cechą jest skąpoobjawowość. Pacjent bardzo rzadko podaje ból oka. Nie stwierdza się obrzęku nabłonka czy powiększenia średnicy rogówki. Ciśnienie wewnątrzgałkowe osiąga wartości powyżej 24 mmHg. W obrazie gonioskopowym stwierdza się otwarty kąt przesączania ze słabo zróżnicowanymi strukturami, trabekulodysgenezę i przednie odejście tęczówki. Zmiany na dnie oka w postaci jednolitego poszerzenia zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego z uogólnionym uszkodzeniem pierścienia nerwowo-siatkówkowego są często pierwszym objawem choroby [17].

Pierwotna jaskra młodzieńcza wg Goldwyna stanowi tylko 0.7% wszystkich przypadków jaskry a wg Leydheckera jest wyjątkowo rzadka. Etiologia tej

postaci jaskry jest nieznana. Patomechanizm może polegać na zmniejszonym odpływie cieczy wodnistej przy prawidłowym przednim odcinku gałki ocznej lub w związku z jego nieprawidłowościami. Przyjmuje się, że jej początek przypada między 10. a 35. rokiem życia. Może ona występować jako późno ujawniająca się pierwotna jaskra wrodzona (po 10. roku życia) lub jako wcześniej rozwijająca się jaskra pierwotna otwartego kąta. Dziedziczy się zazwyczaj w sposób autosomalny dominujący z różną penetracją genu. Także i w tej postaci jaskry charakterystyczny jest brak dolegliwości aż do zaawansowanego uszkodzenia pola widzenia. Rzadko pojawiają się niecharakterystyczne objawy, takie jak: brak apetytu, zmiany w zachowaniu dziecka, bóle oczu i głowy, przewlekłe, trudno poddające się leczeniu zapalenie spojówek czy dyskomfort widzenia. Nie dochodzi do powiększenia gałki ocznej czy obrzęku rogówki. Ciśnienie wewnątrzgałkowe osiąga wartość 21 mmHg i powyżej. Dobowe fluktuacje przekraczają 4-5 mmHg a różnice między oczami są większe niż 4 mmHg. Gonioskopowo stwierdza się szeroko otwarty kąt przesączania, bez wyraźnych cech patologicznych. W pierwotnej jaskrze młodzieńczej zagłębienie tarczy nerwu wzrokowego jest zazwyczaj znaczne. Warto jednak zaznaczyć, że we wczesnym okresie rozwoju pierwotnej jaskry młodzieńczej postęp zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego, jako wykładnik zaniku włókien nerwowych, ma zdecydowanie mniejsze znaczenie diagnostyczne niż u dorosłych i może nie korespondować z ubytkami w polu widzenia [17].

1.4.2. Zaburzenia rozwojowe tarczy nerwu wzrokowego o cechach zagłębienia

Zaburzenia rozwojowe tarczy nerwu wzrokowego o cechach zagłębienia to: szczelina tarczy nerwu wzrokowego, dołek rozwojowy tarczy nerwu wzrokowego, zespół kwiatu powoju, zespół tarczy pochylej [69].

Szczelina tarczy nerwu wzrokowego (łac. coloboma disci nervi optici) jest wynikiem niecałkowitego zamknięcia szczeliny pierwotnego pęcherzyka ocznego. Występuje jednostronnie lub, w przypadkach dziedziczonych autosomalnie dominująco, obustronnie. Tarcza jest duża a zagłębienie położone jest najczęściej w części dolnej lub centralnej. Wielkość szczeliny bywa różna, duże obejmują zwykle także przylegającą siatkówkę i

naczyniówkę. Pęczek naczyniowy jest przesunięty ku górze lub jego położenie na tarczy w ogóle nie jest widoczne. Szczeliny tarczy mogą towarzyszyć szczeliny naczyniówki, ciała rzęskowego i tęczówki. W polu widzenia obecne są odpowiadające, niepostępujące ubytki. Obniżenie ostrości wzroku jest zwykle znaczne i zależy też od zajęcia plamki i towarzyszących wad refrakcji.

Do powstania dołka rozwojowego tarczy dochodzi w wyniku przesunięcia się w okresie organogenezy odprysku siatkówki pomiędzy twardówką a otoczkę zewnętrzną nerwu wzrokowego, będącą przedłużeniem opony twardej. Jest widoczny jako białawe lub szarawe, okrągłe lub owalne zagłębienie, położone najczęściej przy skroniowym brzegu tarczy. W polu widzenia obecny jest przeciwległe położony, paracentralny, łukowaty ubytek. Obniżenie ostrości wzroku może być spowodowane towarzyszącym surowicznym odwarstwieniem siatkówki w plamce.

Zespół kwiatu powoju jest bardzo rzadką, najczęściej jednostronną anomalią rozwojową, częściej spotykaną u kobiet. Stanowi prawdopodobnie odmianę tylnego przetrwałego pierwotnego ciała szklistego lub wynik nieprawidłowego zamknięcia szczeliny pierwotnego pęcherzyka ocznego. Różowa lub pomarańczowa tarcza nerwu wzrokowego jest powiększona i wraz z przyległą siatkówką przesunięta ku tyłowi. Jej zagłębienie jest wypełnione szarawą tkanką glejową. Tarczę otacza wypukły wał o kremowym lub białawym zabarwieniu ze skupiskami barwnika na obwodzie. Naczynia siatkówki wynurzają się szprychowato na obwodzie tarczy. Ostrość wzroku jest często znacznie obniżona.

Zespół tarczy pochylej jest częstą, zwykle obustronną, nieprawidłowością anatomiczną tarczy nerwu wzrokowego wynikającą ze skośnego odejścia nerwu wzrokowego od gałki ocznej. Na dnie oka można zaobserwować: pochylenie tarczy (górny biegun wydaje się wyraźnie wyżej położony), sierp twardówkowy położony od dołu lub dolnonosowo (tzw. stożek dolny tarczy – łac. *conus inferioris*), nosowy kierunek wyjścia skroniowych łuków naczyniowych (łac. *situs inversus*), ścieńczenie naczyniówki i nabłonka barwnikowego po stronie dolnonosowej uwidoczniające rysunek dużych naczyń naczyniówki. Ubytki w polu widzenia lokalizują się w kwadrancie górno-

skroniowym. Ostrość wzroku jest zwykle prawidłowa po korekcji współistniejącej wysokiej krótkowzroczności i astygmatyzmu [69,73,92].

1.4.3. Dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych

W dziedzicznych neuropatiach nerwów wzrokowych także dochodzi do powstania patologicznego zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego. Jest to heterogenna grupa chorób nerwu wzrokowego a dokładniej komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów [64]. Dokładne miejsce pierwotnego uszkodzenia wzdłuż komórki zwojowej i jej aksonu a także patomechanizm uszkodzenia nerwu wzrokowego pozostają jednak nieznane [66].

Dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych są ogólnie klasyfikowane na podstawie typu dziedziczenia, które może być autosomalne dominujące, autosomalne recesywne, sprzężone z chromosomem X lub mitochondrialne. Jednak przypadki z dziedzicznym defektem genetycznym mogą występować przy nieobciążonym wywiadzie rodzinnym, co utrudnia klasyfikację. Z kolei ten sam defekt genetyczny może często prowadzić do różnych zmian fenotypowych i odwrotnie, różne defekty genetyczne mogą dawać podobne a nawet identyczne fenotypy. Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych – ADOA (ang. autosomal dominant optic atrophy) i dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera – LHON (ang. Leber's hereditary optic neuropathy) są najczęściej występującymi dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych [39, 69, 71, 73, 92]

Charakterystyczne cechy kliniczne dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych to: obustronne, symetryczne obniżenie ostrości wzroku z zajęciem pęczka płamkowo-tarczowego powodujące mroczki centralne i centrocekalne, zaburzenie widzenia barwnego czy zblednięcie skroniowej części tarczy nerwu wzrokowego [64]. Uszkodzenie nerwu wzrokowego jest zwykle trwałe i w wielu przypadkach postępujące. W niektórych dziedzicznych neuropatiach nerwów wzrokowych dysfunkcja nerwu wzrokowego jest jedynym objawem klinicznym choroby. W innych, obserwuje się dodatkowo liczne neurologiczne i ogólne nieprawidłowości [66].

1.4.3.1. Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych - ADOA

Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych (ADOA), typu Kjera (OMIM 165500) uważany jest za najczęstszą spośród dziedzicznych neuropatii nerwu wzrokowego. Szacowana częstość jego występowania wynosi 1:50 000 a w Danii nawet 1: 10 000 [66].

Dziedziczenie jest autosomalne dominujące.

Większość mutacji odpowiedzialnych za ADOA zlokalizowano w genie *OPA1* znajdującym się na ramieniu długim chromosomu 3. Mutacje w tym genie odpowiedzialne są za 90% przypadków ADOA [13]. Produkt genu *OPA1* – białko z rodziny tzw. dynamin – jest transportowane do mitochondrium, gdzie odgrywa rolę w mechanizmie fuzji błon mitochondrialnych, w kontroli programowanej śmierci komórki, w fosforylacji oksydacyjnej i stabilizacji mitochondrialnego DNA [64]. Zidentyfikowano także dwa inne geny – *OPA4* i *OPA5*, których mutacje są odpowiedzialne za ADOA [5, 48].

Na podstawie badań histologicznych stwierdzono, że w ADOA dochodzi do pierwotnej degeneracji komórek zwojowych siatkówki. Badania elektrofizjologiczne potwierdzają utratę funkcji komórek zwojowych głównie w centralnej części siatkówki [66]. Także w najnowszych badaniach z użyciem OCT wykazano ścieńczenie warstwy włókien nerwowych siatkówki i komórek zwojowych siatkówki z zachowaniem integralności warstwy fotoreceptorów [64, 6465].

Choroba rozpoczyna się zwykle w pierwszej dekadzie życia łagodnego stopnia spadkiem ostrości wzroku symetrycznie w obu oczach. Z racji niewielkiego upośledzenia widzenia, braku zaburzeń widzenia zmierzchowego i braku szybkiej progresji, początek choroby jest zwykle przeoczony i wielu pacjentów nie potrafi podać dokładnego momentu obniżenia ostrości wzroku. Istnieje duże zróżnicowanie ostrości wzroku między rodzinami oraz między członkami tej samej rodziny. W licznych badaniach odnotowano ostrość wzroku od 20/20 do poczucia światła [33, 53, 94]. W niektórych badaniach wykazano, że tritanopia jest charakterystycznym zaburzeniem widzenia barwnego u pacjentów z ADOA [52, 96]. Inne badania sugerują jednak, że częstsza jest uogólniona dyschromatopsja z zaburzeniem zarówno w osi niebiesko-żółtej jak i

czerwono-zielonej [53]. W polu widzenia charakterystyczne są mroczki centralne, paracentralne i centrocekalne.

Charakterystyczną cechą tarczy nerwu wzrokowego jest jej zblednięcie w części skroniowej tworzące szarawy sierp w obrębie pierścienia nerwowo-siatkówkowego, choć tarcza może przybierać wygląd od zupełnie prawidłowego do całkowitego zaniku [14, 84, 94, 96]. Zwykle wygląd obu tarcz jest symetryczny [96]. Votruba i wsp. wykazali w swoich badaniach skroniowe zblednięcie tarczy w 52% przypadków genetycznie potwierdzonego ADOA a całkowitą bladość tarczy w 48% przypadków [96]. Występowanie zagłębienia jest także dobrze udokumentowaną cechą ADOA. W cytowanej powyżej pracy autorzy stwierdzili w około 80% przypadków zagłębienie w formie płytkiego spodka, głównie w skroniowej części tarczy. W pozostałych 20 % przypadków zagłębienie było głębokie, z widocznym ugięciem naczyń [96]. W badaniach pacjentów z ADOA wykazano, że u 48-89% z nich wartość współczynnika c/d wynosi powyżej 0.5 a okołotarczowy zanik występuje u 69-100% pacjentów, choć wydaje się, że nie koreluje on bezpośrednio z nasileniem zblednięcia tarczy [23, 96].

U niektórych pacjentów wraz z postępem choroby dochodzi do znacznego obniżenia ostrości wzroku, podczas gdy u innych ostrość wzroku pozostaje stabilna przez całe życie. Samoistna poprawa ostrości wzroku nie jest charakterystyczna dla tej choroby.

Choć ADOA opisywany był początkowo jako izolowany zanik nerwów wzrokowych, obecnie uważa się, że u około 10% pacjentów posiadających mutację w *OPA1* występują dodatkowe pozaokulistyczne nieprawidłowości. U niektórych pacjentów może rozwinąć się niedosłuch odbiorczy (czuciowo-nerwowy) – ADOAD (ang. autosomal dominant optic atrophy and deafness) [64, 66]. Wyróżniono także zespół ADOA „plus” łączący zanik nerwu wzrokowego pojawiający się w dzieciństwie z przewlekłą postępującą zewnętrzną oftalmoplegią, ataksją, niedosłuchem czuciowo-nerwowym, neuropatią czuciowo-ruchową i miopatią pojawiającą się w późniejszym wieku [64].

1.4.3.2. Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera - LHON

W 1871 roku niemiecki okulista Theodore Leber po raz pierwszy opisał chorobę, która dziś nosi nazwę od jego nazwiska (OMIM 535000). Mimo wielu prowadzonych badań częstość występowania LHON nie jest dokładnie określona i znana tylko w niektórych regionach geograficznych. W Finlandii szacowana jest na 1 na 50000 mieszkańców [35], w Holandii - 1 na 53000 mieszkańców [87], w północnej Anglii - 1 na 31000 mieszkańców [62].

W Australii odpowiada za 2% prawnej ślepoty u pacjentów poniżej 65 roku życia i za około 11% przypadków obustronnej neuropatii nerwów wzrokowych [60]. W północno-wschodniej Anglii rozpowszechnienie dziedziczenia mutacji mtDNA wynosi 11.82 na 100000 mieszkańców [62].

Dokładny patomechanizm powstawania choroby jest nadal nie do końca zbadany. Na pewno LHON powodowana jest przez mutacje mitochondrialnego DNA (mtDNA). Trzy punktowe mutacje mtDNA odpowiedzialne są za 90-95% przypadków LHON na świecie. Są to: mutacja w pozycji 11778 (69% przypadków), 14484 (14%) i 3460 (13%) [66]. Jednak mutacja w obrębie mtDNA, choć konieczna, jest niewystarczająca do ujawnienia się choroby. Niezbędne są inne czynniki. Ostatnie badania wskazują, że znaczenie mogą mieć zarówno czynniki środowiskowe, takie jak palenie papierosów, alkohol, ekspozycja na czynniki toksyczne jak i czynniki genetyczne, takie jak haplogrupy mtDNA i przypuszczalnie modyfikujące geny jądrowe na chromosomie X [34, 51, 68, 77, 83]. Niektórzy autorzy sugerują, że także budowa i struktura tarczy nerwu wzrokowego ma wpływ zarówno na penetrację jak i kliniczną ekspresję choroby. Uważają oni, że większa tarcza nerwu wzrokowego, z mniejszym stłoczeniem aksonów stanowi czynnik ochronny analogicznie do hipotezy „disc-at-risk” w przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego bez zapalenia tętnic - NAION (ang. non-arteritis anterior ischemic optic neuropaty) [32, 75]. Dlatego penetracja w LHON nie jest całkowita i może się różnić między członkami tej samej rodziny dziedziczącymi homoplazmatyczną mutację mtDNA.

U podstaw histopatologicznych leży degeneracja komórek zwojowych siatkówki i utrata aksonów w obrębie nerwu wzrokowego. Włókna pęczka

tarczowo-plamkowego o małym przekroju są wybiórczo tracone na wczesnym etapie choroby. Wraz z jej progresją tracone są pozostałe aksony, co doprowadza do zaniku nerwu wzrokowego.

LHON typowo dotyczy mężczyzn w 15-35 roku życia. W przypadkach atypowych może występować u kobiet i rozpoczynać się w każdym wieku między 2 a 60 rokiem życia. Choroba rozpoczyna się jednostronną, bezbolesną, ostrą lub podostrą utratą widzenia centralnego. Drugie oko zostaje zajęte w ciągu tygodni lub miesięcy po wystąpieniu objawów w pierwszym oku, w 97% w ciągu jednego roku. Ostateczna ostrość wzroku wynosi zwykle mniej niż 0.1. Obniżonej ostrości wzroku towarzyszy znaczne upośledzenie widzenia barwnego, przede wszystkim barwy czerwonej i zielonej. Reakcja źrenic na światło może pozostawać prawidłowa. Badanie pola widzenia wykazuje centralne lub centrocekalne ubytki.

W typowych przypadkach w ostrej fazie choroby na dnie oka obserwuje się poszerzenie naczyń włosowatych na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego i przylegającej siatkówce (mikroangiopatia teleangiektatyczna), obrzęk okołotarczowej warstwy włókien nerwowych (pseudoobrzęk tarczy nerwu wzrokowego) oraz poszerzenie i krętość naczyń w tylnym biegunie. Jednak u niektórych pacjentów dno oka nie wykazuje nieprawidłowości, nawet podczas ostrej fazy choroby. Z czasem zanikają teleangiektatyczne naczynia a pseudoobrzęk tarczy ustępuje. Prawdopodobnie z powodu pojawiającego się w ostrej fazie choroby przekrwienia, tarcza nerwu wzrokowego początkowo nie wydaje się blada. Cecha ta w połączeniu z zachowanymi odruchami źrenicznymi oraz bezbolesnym przebiegiem może prowadzić do błędnego rozpoznania nieorganicznej przyczyny obniżenia ostrości wzroku. W końcu jednak rozwija się zanik nerwu wzrokowego z towarzyszącym zanikiem warstwy włókien nerwowych siatkówki, wyraźnym zwłaszcza w pęczku tarczowo-plamkowym co na dnie oka manifestuje się wyraźnym zblednięciem skroniowej części pierścienia nerwowo-siatkówkowego [7, 24, 46, 66]. Nie dochodzi jednak do jego całkowitego zaniku [63, 78]. U niektórych pacjentów zaobserwować można powiększenie zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego. Uważa się, że przyczyną jego powstawania jest utrata niezmielinizowanych aksonów (które posiadają więcej mitochondriów niż aksony zmielinizowane).

U większości pacjentów obniżenie ostrości wzroku jest znaczne i trwałe. U nielicznych chorych dochodzi do stopniowej poprawy ostrości wzroku, zwykle w ciągu 6-12 miesięcy od początkowego epizodu obniżenia ostrości wzroku.

Poprawa ta jest bardziej znacząca u pacjentów, których średni wiek w momencie zachorowania jest niższy. Na rokowanie ma wpływ także typ mutacji mitochondrialnej: mutacja w pozycji 11778 związana jest z najgorszym a w pozycji 14484 z najlepszym rokowaniem co do poprawy ostrości wzroku [7, 46, 66]. Chorobie nie towarzyszą objawy ogólne.

1.4.3.3. Inne dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych

Inne dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych, poza ADOA i LHON, są rzadkie. W niewielu z nich dysfunkcja nerwu wzrokowego jest jedynym objawem chorobowym. W większości przypadków dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych występują w połączeniu z innymi objawami neurologicznymi czy ogólnoustrojowymi lub z chorobami wielonarządowymi, w których zanik nerwów wzrokowych jest tylko jednym z wielu objawów. Do grupy chorób dziedzicznych należą: ataksje, polineuropatie, spastyczne paraplegie, dystrofie mięśniowe oraz choroby spichrzeniowe i choroby mitochondrialne inne niż LHON [49, 66].

1.4.4. Pourazowa neuropatia nerwu wzrokowego

Najczęstszą przyczyną pourazowej neuropatii nerwu II jest jego uszkodzenie w odcinku wewnątrzkanałowym. W kanale nerwu wzrokowego pochewki nerwu wzrokowego są mocniej połączone ze sobą i z okostną. Nerw jest ściśle przytwierdzony do kości. W momencie silnego urazu głowy dochodzi do nagłego przesunięcia luźnych fragmentów nerwu wzrokowego, co powoduje przeniesienie siły trakcyjnej na odcinek wewnątrzkanałowy i doprowadza do przerwania naczyń oraz rozerwania aksonów. Przerwanie naczyń opony miękkiej powoduje niedokrwienie nerwu wzrokowego, nekrozę aksonów i ostatecznie ich utratę co doprowadza do powstania patologicznego zagłębienia. Inny mechanizm powstawania pourazowej neuropatii nerwu wzrokowego może polegać na ucisku lub przecięciu nerwu wzrokowego przez odłamy kostne czy wewnątrzczodołowe ciało obce lub na ucisku na nerw wzrokowy na skutek

krwotoku lub obrzęku okolicznych tkanek. W ostrej fazie tarcza nerwu wzrokowego wygląda prawidłowo. Do jej zblednięcia dochodzi po kilku tygodniach od urazu [69,73,92].

1.4.5. Neuropatia uciskowa nerwu wzrokowego

Neuropatię uciskową powodują zmiany w odcinku wewnątrzoczodołowym, takie jak orbitopatia tarczycowa, glejak czy oponiak nerwu wzrokowego, nerwiak osłonkowy, guzy oczodołu, m.in. naczyniak, ropowica oczodołu. Przyczyną mogą być także choroby obejmujące odcinek wewnątrzkanałowy, takie jak naciekający neuroblastoma, dysplazja włóknista, marmurkowatość kości, choroba Pageta czy odcinek wewnątrzczaszkowy - oponiak, gruczolak przysadki. Tarcza nerwu wzrokowego jest początkowo obrzęknięta i przekrwiona a następnie dochodzi do jej segmentowego lub uogólnionego zblednięcia i zaniku [69,73,92].

1.4.6. Neuropatia toksyczna nerwu wzrokowego

Toksyczne uszkodzenie nerwu wzrokowego mogą wywołać leki cytostatyczne, izoniazyd, streptomycyna, amiodaron, chloramfenikol, czy metanol.

1.4.7. Neuropatia niedoborowa nerwu wzrokowego

Neuropatia niedoborowa może być spowodowana ciężkim niedożywieniem – z niedoborem witaminy B1 czy anemią złośliwą – na skutek upośledzonego wchłaniania witaminy B 12.

Zarówno w przebiegu neuropatii toksycznej jak i metabolicznej dochodzi do obustronnego zblednięcia tarczy nerwu wzrokowego od strony skroniowej a następnie do zaniku nerwu wzrokowego. Czasem jednak tarcza nerwu wzrokowego może wyglądać prawidłowo [92].

1.4.8. Neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu chorób metabolicznych

Uszkodzenie nerwu wzrokowego prowadzące do jego zaniku jest jednym z istotnych objawów ocznych w przebiegu chorób metabolicznych. Postępująca

neuropatia nerwu II jest wynikiem zaburzeń wewnątrzkomórkowych przemian energetycznych lub niedoboru czy braku enzymów uczestniczących w procesach biochemicznych. Najczęściej występującymi czynnikami neuropatii nerwu II są: apoptoza komórek zwojowych siatkówki, uszkodzenie aksonów komórek zwojowych siatkówki, zniszczenie osłonki mielinowej formującej oligodendrocyty, zaburzenia układu mikrokrążenia nerwu II.

Choroby metaboliczne można podzielić na choroby wynikające z zaburzenia funkcji mitochondriów, peroksysomów czy lizosomów. Neuropatia nerwu II występuje w kilku zespołach mitochondrialnych: zespół MELAS (ang. mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes; OMIM 540000), zespół Leigha (OMIM 256000), zespół Kearns-Sayre (OMIM 530000), zespół NARP (ang. neuropaty, ataxia, pigment ary retinopathy; OMIM 551500). Zmiany w nerwach wzrokowych połączone z zaburzeniami funkcji peroksysomów występują między innymi w: zespole Zellwegera (OMIM 214000), zespole Refsuma (OMIM 266500) i w chorobie Siemerlinga–Creutzfeldta (OMIM 300100). Choroby lizosomalne, w przebiegu których występują objawy ze strony nerwu II to: mukopolisacharydozy (OMIM 252700), lipidozy (gangliozydoza GM1, choroba Tay-Sachsa, choroba Sandhofa, choroba Niemann-Picka), neuronalne lipofuscynozy.

Cechą zaniku nerwu wzrokowego w przebiegu chorób metabolicznych jest błądność tarczy z typowymi objawami klinicznymi [24].

1.4.9. Neuropatia nerwu wzrokowego po radioterapii

Neuropatia nerwu wzrokowego jest rzadkim ale poważnym powikłaniem radioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów głowy i szyi (gałki ocznej, oczodołu, zatok, nosogardła, rzadziej mózgu). Powoduje zwykle szybko postępujące obniżenie ostrości wzroku doprowadzające do ślepoty jednego lub obu oczu. Objawy neuropatii związanej z radioterapią rozwijają się nawet po roku lub kilku latach od naświetlań. Typowe początkowe objawy to obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, który często współistnieje z objawami retinopatii. W końcowej fazie dochodzi do zaniku nerwu wzrokowego [69, 73, 92].

1.5. Nerw wzrokowy u dzieci urodzonych przedwcześnie

Urodzenie noworodka po ukończeniu 22 tygodnia ciąży a przed upływem 37 tygodnia ciąży nazywa się, zgodnie z propozycją WHO, porodem przedwczesnym [12]. Postęp jaki dokonał się w technikach reanimacji i opiece neonatologicznej na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci pozwolił na utrzymywanie przy życiu dzieci urodzonych przedwcześnie o co raz niższym wieku ciążowym i mniejszej masie urodzeniowej. W Polsce w ciągu ostatnich 10 lat umieralność wcześniaków zmalała o 50%. Potwierdzają to ogólnopolskie dane zbierane przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie na podstawie ankiet ze wszystkich polskich szpitali oraz publikowane przez Główny Urząd Statystyczny wskaźniki umieralności dzieci urodzonych przedwcześnie.

Poród przed terminem niesie ze sobą znacznie zwiększone ryzyko powikłań u dziecka, manifestujących się na przykład dysplazją oskrzelowo-płucną czy uszkodzeniem mózgu. U dzieci urodzonych przed czasem zwiększone jest także ryzyko powikłań okulistycznych. Do upośledzenia funkcji wzrokowych dochodzi nie tylko z powodu retinopatii ale także z powodu zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. Niedojrzała droga wzrokowa jest bardzo wrażliwa na różnorodne okołoporodowe czynniki uszkodzające. Niedotlenienie, niedokrwienie i zawały w ośrodkowym układzie nerwowym mogą powodować uszkodzenie istoty białej z niedojrzałości (ang. – white matter injury of prematurity), opisywane też jako leukomalacja okołokomorowa, która u dzieci urodzonych przedwcześnie jest dość częsta. Kora ciemieniowo-potyliczna jest jednym z obszarów najbardziej wrażliwych na niedotlenienie. Jej uszkodzenia mogą być związane z zaburzeniami widzenia o różnym nasileniu. Mogą się one manifestować jako obniżona ostrość wzroku, nieprawidłowości w polu widzenia, oczopląs, zez, hipoplazja nerwu wzrokowego, powiększone zagłębienie tarczy nerwu wzrokowego czy ślepota korowa. Częstym powikłaniem przy niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego są także krwawienia dokomorowe i/lub okołokomorowe. Ich rozległość warunkuje ciężkość powikłań neurologicznych i zaburzeń widzenia [25, 56].

Rozważając nieprawidłowości dotyczące tarczy nerwu wzrokowego, szacuje się, że występują one u 6-10 % wcześniaków, włączając zanik i hipoplazję nerwu wzrokowego [29]. Do uszkodzenia nerwu wzrokowego u

dzieci urodzonych przedwcześnie może dochodzić w okresie prenatalnym i może być ono spowodowane czynnikami odpowiedzialnymi za poród przedwczesny. Może do niego dochodzić także okołoporodowo lub po urodzeniu z przyczyn związanych z niedojrzałością [28]. W literaturze znaleźć można prace, w których autorzy opisują nieprawidłowości tarczy nerwu wzrokowego w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie lub z niską masą urodzeniową. Fledelius podaje, że u dzieci badanych w 10 roku życia, urodzonych przedwcześnie, z masą urodzeniową mniejszą niż 2000g zagłębienie tarczy było bardziej zaznaczone niż u dzieci urodzonych o czasie [22]. Z kolei Hellstrom i wsp. porównując tarcze u dzieci urodzonych przed 29 tygodniem ciąży i urodzonych o czasie podaje, iż choć u tych pierwszych miały one mniejszą powierzchnię, to powierzchnia zagłębienia nie różniła się między opisywanymi grupami [28]. Znacząco większy stosunek c/d u dzieci z niską masą urodzeniową w porównaniu do dzieci z większą masą urodzeniową opisuje w swojej pracy Samarawickrama i wsp [81].

Wczesne rozpoznanie wewnątrzmacicznych czy okołoporodowych uszkodzeń mózgu oraz układu wzrokowego ma ogromne znaczenie gdyż pozwala na wczesną rehabilitację i zapewnienie jak najlepszej jakości życia.

2. Cele pracy

1. Określenie przydatności wybranych badań stosowanych w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży.
2. Ocena znaczenia klinicznego nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży urodzonych o czasie, tj. po 37 tygodniu ciąży.
3. Ocena znaczenia klinicznego nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży urodzonych przed 37 tygodniem ciąży lub z powikłaniami okresu okołoporodowego.
4. Stworzenie bazy danych grubości RNFL dla grupy wiekowej od 7 do 18 roku życia.

3. Pacjenci

Analizie poddano wyniki badań 83 pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Okulistycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Grupę tą stanowiło 36 dziewczynek i 47 chłopców (166 oczu) w wieku 7 do 18 lat (średni wiek 12.1 lat).

Kryteria włączenia do badania.

1. Wiek od 7 do 18 lat.
2. Nieprawidłowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego - oceniony przez dwóch niezależnych okulistów.
3. Za kryterium różnicujące poród przedwczesny i poród o czasie przyjęto ukończony 37 tydzień ciąży [12].
4. Dzieci z powikłaniami okresu okołoporodowego w wywiadzie, takimi jak: niedotlenienie wewnątrzmaciczne, zamartwica, zespół zaburzeń oddychania, krwawienie dokomorowe I° lub II°, zaburzenia adaptacyjne, zakażenie wewnątrzmaciczne.
5. Dzieci z obrazem klinicznym dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych, u których konsultacja genetyczna pozwoliła na potwierdzenie tej diagnozy lub jej podejrzenie z dużym prawdopodobieństwem.
6. Do grupy kontrolnej kwalifikowano pacjentów urodzonych o czasie, bez powikłań okresu okołoporodowego w wywiadzie, u których nie stwierdzono nieprawidłowości w wyglądzie tarcz nerwów II.

Kryteria wyłączenia z badania.

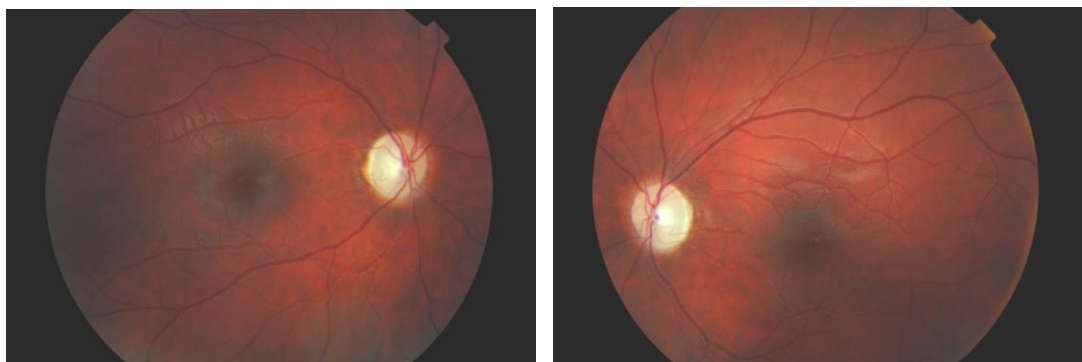
Z badania wyłączono pacjentów:

1. z wysoką wadą refrakcji zdefiniowaną jako ekwiwalent sferyczny równy lub większy niż +/- 6,0 D i/lub astygmatyzm większy niż 3,5 D [21];
2. z niedowidzeniem;

3. z nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego w postaci jej uniesienia, zatarcia granic, tarcze małe, tarcze ukośne;
4. z wrodzonymi anomaliami oczu w przebiegu zespołów układowych lub rozwojowych;
5. z występującą w jednym lub obu oczach chorobą siatkówki i/lub wrodzonym zaburzeniem rozwojowym tarczy nerwu wzrokowego;
6. leczonych z powodu aktywnej retinopatii wcześniaków (krio- lub laseroterapią);
7. z krwawieniem dokomorowym III° i IV° w wywiadzie;
8. z upośledzeniem umysłowym.

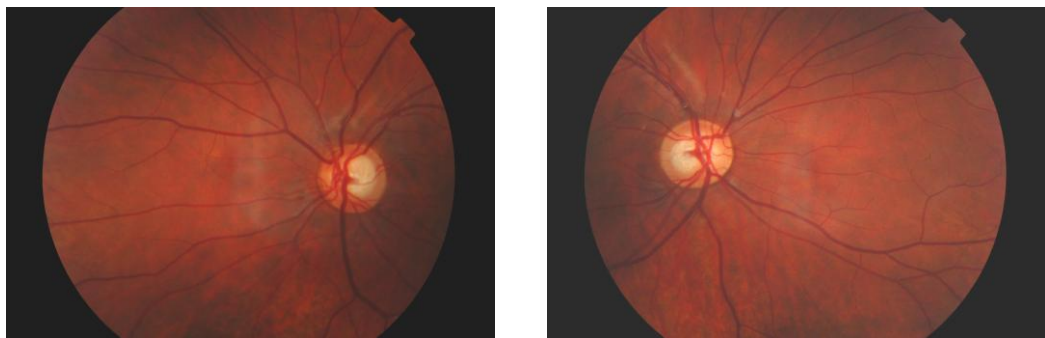
Pacjentów podzielono na 4 grupy (Tabela 1, Rycina 4):

Grupa I: 14 pacjentów (7 dziewczynek i 7 chłopców; 28 oczu) w wieku 8-18 lat (średnio 13.5 lat) z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych (dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera - LHON, autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych - ADOA, inne dziedziczne neuropatie nerwów wzrokowych bez objawów układowych).



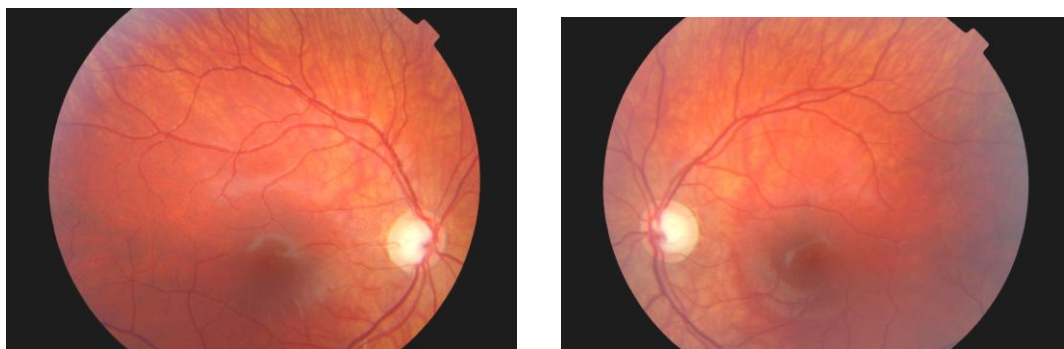
Rycina 1. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy I (potwierdzone genetycznie LHON).

Grupa II: 29 pacjentów (11 dziewczynek i 18 chłopców; 58 oczu) w wieku 7-16 lat (średnio 11.5 lat) z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny, urodzonych o czasie.



Rycina 2. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy II.

Grupa III: 20 pacjentów (10 dziewczynek i 10 chłopców; 40 oczu) w wieku 7-18 lat (średnio 12.0 lat) z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego.

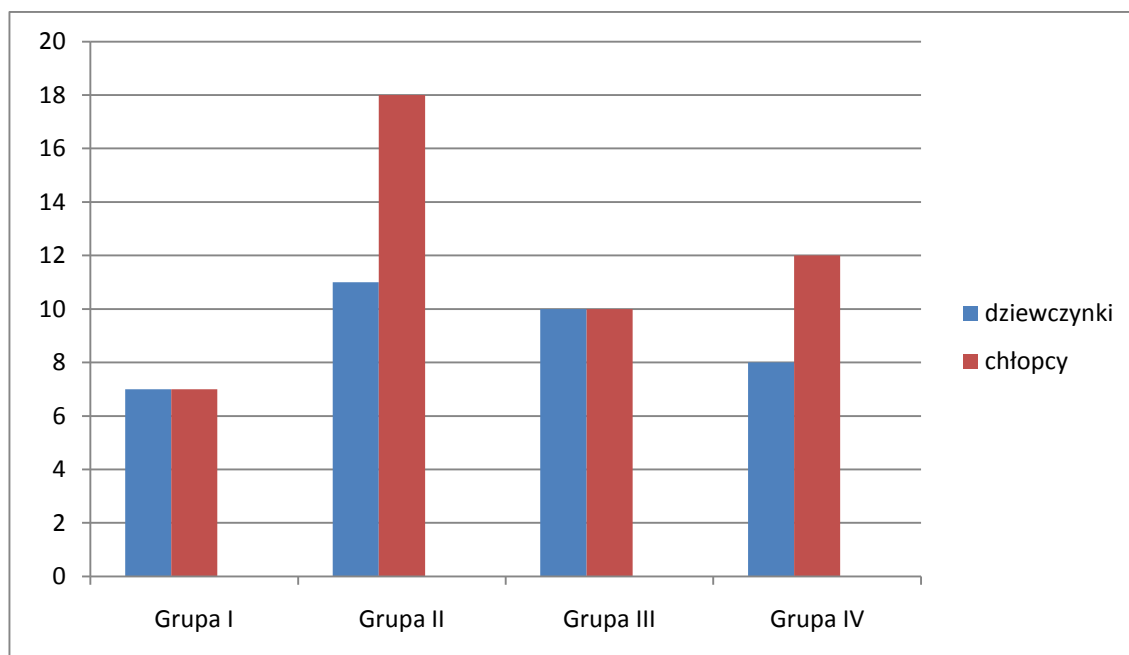


Rycina 3. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy III.

Grupa IV: 20 pacjentów (8 dziewczynek i 12 chłopców; 40 oczu) w wieku 7-18 lat (średnio 12.3 lat) - grupa kontrolna.

Tabela 1. Liczebność i rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach.

| | Liczba pacjentów | % | Płeć | |
|--------------|------------------|------------|-------------|-----------|
| | | | dziewczynki | chłopcy |
| Grupa I | 14 | 16,9 | 7 | 7 |
| Grupa II | 29 | 34,9 | 11 | 18 |
| Grupa III | 20 | 24,1 | 10 | 10 |
| Grupa IV | 20 | 24,1 | 8 | 12 |
| Razem | 83 | 100 | 36 | 47 |



Rycina 4. Rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach.

W grupie I, tj. z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych, średni wiek ciążowy wynosił 39,3 tygodnia (33-41 tydzień), średnia masa urodzeniowa 3445 g (1580-4500 g), średnia wartość w skali Apgar w pierwszej minucie wynosiła 8,8 (4-10). Wszyscy pacjenci urodzeni byli z ciąży pojedynczych.

W grupie II, tj. z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny u dzieci urodzonych o czasie, średni wiek ciążowy wynosił 39,2 tygodnia (37-42 tydzień), średnia masa urodzeniowa 3175 g (2220-4200 g), średnia wartość w skali Apgar w pierwszej minucie wynosiła 9,4 (7-10). Wszyscy pacjenci urodzeni byli z ciąż pojedynczych.

W grupie III, tj. z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych u dzieci urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego, średni wiek ciążowy wynosił 31,8 tygodnia (26-36 tydzień), średnia masa urodzeniowa 1775 g (820-2700 g), średnia wartość w skali Apgar w pierwszej minucie wynosiła 6 (2-10). W grupie tej 11 pacjentów urodzonych było z ciąż pojedynczych, 7 pacjentów z ciąż bliźniaczych, 2 z ciąży trojaczej.

W grupie IV, tj. grupie kontrolnej, średni wiek ciążowy wynosił 39,4 tygodnia (37-41 tydzień), średnia masa urodzeniowa 3250 g (2240-4420 g), średnia wartość w skali Apgar w pierwszej minucie wynosiła 9,7 (8-10). W grupie tej 17 pacjentów urodzonych było z ciąż pojedynczych, 3 pacjentów z ciąż bliźniaczych.

Tabele 2, 3, 4, 5 przedstawiają powyższe dane w formie zbiorczej.

Tabela 2. Wiek ciążowy pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Wiek ciążowy (tygodnie) | | | | |
|-----------|-------------------------|-----|---------|------|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 39,3 | 2,0 | 40,0 | 33,0 | 41,0 |
| Grupa II | 39,2 | 1,4 | 39,0 | 37,0 | 42,0 |
| Grupa III | 31,8 | 3,5 | 32,5 | 26,0 | 36,0 |
| Grupa IV | 39,4 | 1,3 | 40,0 | 37,0 | 41,0 |

Tabela 3. Masa urodzeniowa pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Masa urodzeniowa (gramy) | | | | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|--------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 3445,0 | 678,9 | 3475,0 | 1580,0 | 4500,0 |
| Grupa II | 3175,5 | 489,9 | 3200,0 | 2220,0 | 4200,0 |
| Grupa III | 1775,3 | 555,2 | 1865,0 | 820,0 | 2700,0 |
| Grupa IV | 3250,5 | 597,9 | 3320,0 | 2240,0 | 4420,0 |

Tabela 4. Wartość skali Apgar w pierwszej minucie życia pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Apgar w 1' | | | | |
|-----------|------------|-----|---------|-----|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 8,85 | 1,8 | 9,5 | 4,0 | 10,0 |
| Grupa II | 9,4 | 0,9 | 10,0 | 7,0 | 10,0 |
| Grupa III | 6,0 | 2,6 | 6,0 | 2,0 | 10,0 |
| Grupa IV | 9,7 | 0,6 | 10,0 | 8,0 | 10,0 |

Tabela 5. Mnogość ciąży w poszczególnych grupach

| | Ciąża pojedyncza | Ciąża bliźniacza | Ciąża trojacza |
|-----------|------------------|------------------|----------------|
| Grupa I | 14 | 0 | 0 |
| Grupa II | 29 | 0 | 0 |
| Grupa III | 11 | 7 | 2 |
| Grupa IV | 17 | 3 | 0 |

4. Metody

Podstawą rozpoczęcia pracy badawczej była zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 18 grudnia 2008.

Badanie prowadzono prospektywnie od grudnia 2008 do listopada 2009. Wszystkie badania zostały przeprowadzone przez autorkę.

4.1. Metody badań

U wszystkich pacjentów wykonywano badanie:

1. ostrości wzroku do dali i do bliży,
2. przedmiotowe odcinka przedniego i dna oka,
3. test bezpośredniej i pośredniej reakcji źrenic na światło,
4. test naprzemiennych błysków,
5. pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego,
6. wady refrakcji,
7. wzrokowych potencjałów wywołanych – VEP (ang. visual evoked potentials),
8. wrażliwości na kontrast,
9. widzenia barwnego,
10. pola widzenia,
11. pomiar długości gałki ocznej,
12. pomiar centralnej grubości rogówki – CCT (ang. central corneal thickness),
13. optycznej koherentnej tomografii - OCT (ang. optical coherence tomography) plamki i tarczy nerwu wzrokowego.

Podczas wykonywania każdego z badań jako pierwsze badano oko prawe, następnie oko lewe.

W wybranych przypadkach pacjentów kierowano na konsultację neurologiczną (w tym badanie rezonansu magnetycznego – MRI, ang. Magnetic Resonance Imaging) i/lub genetyczną.

4.1.1. Ostrość wzroku

Ostrość wzroku każdego oka do dali i do bliży badano osobno przy użyciu tablic Snellena.

4.1.2. Odcinek przedni i dno oka

Za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową oceniano odcinek przedni oka. Dno oka oceniano po rozszerzeniu źrenic, za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową stosując oftalmoskopię pośrednią z użyciem szkła Volka 78D a w pojedynczych przypadkach za pomocą wziernika pośredniego Fisona z użyciem soczewki 20 D. Celem dokumentacji, oprócz opisu dna oka, posługiwano się rysunkami schematycznymi. W wybranych przypadkach wykonywano także zdjęcie barwne dna oka oraz tarczy nerwu wzrokowego.

4.1.3. Reakcja źrenic na światło

Bezpośrednią reakcję źrenic na światło badano obserwując reakcję źrenic po chwilowym przysłonięciu obu oczu a następnie naprzemiennym ich odsłanianiu. W celu oceny pośredniej reakcji źrenic na światło oświetlano bezpośrednio każdą ze źrenic obserwując reakcję źrenicy oka przeciwstronnego [69].

4.1.4. Test naprzemiennych błysków

Test naprzemiennych błysków przeprowadzano według następującego schematu. Najpierw w przyciemnionym pomieszczeniu proszono pacjenta by spojrzął na odległy przedmiot i oświetlano jednocześnie oboje oczu kierując źródło światła pod kątem około 45° poniżej linii wzroku (tak by pacjent patrzył ponad i poza źródło światła). Oczy oświetlano z dwóch różnych odległości oceniając czy obie źrenice są równej wielkości. Następnie za pomocą źródła światła o słabszym natężeniu oświetlano jedno oko i po 2-3 sekundach szybko przenoszono źródło światła na drugie oko. Po kolejnych 2-3 sekundach ponownie oświetlano pierwsze oko. Czynność tą powtarzano kilkakrotnie oceniając jednocześnie szybkość i stopień zwężenia źrenicy w oświetlanym oku oraz porównując reakcję w obu oczach [82]. W przypadku dzieci, które miały trudności z utrzymaniem wzroku na odległym przedmiocie i mimowolnie

fiksowały źródło światła (przez co akomodacyjne zwężenie źrenicy utrudniało interpretację), badanie przeprowadzano przy normalnym oświetleniu [102].

4.1.5. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzono metodą bezkontaktową – tonometrem powietrznym. Do analizy wykorzystano skorygowaną wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego, to znaczy wartość otrzymaną po uwzględnieniu centralnej grubości rogówki.

4.1.6. Wada refrakcji

Badanie wady refrakcji wykonywano zawsze po uprzednim podaniu do worka spojówkowego kropli Cyclogyl (1% cyklopentolat).

4.1.7. Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych

Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) wykonywano wykorzystując aparat RETIport32 firmy Roland Consult zgodnie ze standardami Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Elektrofizjologii Wzroku (ISCEV). Stosowano stymulację naprzemienną wzorcem - PVEP (ang. pattern VEP; biało-czarna szachownica, wielkość kątowna boku pojedynczego kwadratu $0.25^\circ=15'$ i $1.0^\circ=60'$, częstotliwość zmian wzorca 1.5 Hz). W wybranych przypadkach stosowano także stymulację błyskiem – FVEP (ang. flash VEP; biały błysk wytwarzany przez lampę ganzfeld; siła bodźca $3,0 \text{ cds/m}^{-2}$; częstotliwość błysków 2 i 12 Hz). Analizowano kształt zapisu, latencję (implicit time) i amplitudę załamka P 100 w zapisie PVEP przy stymulacji 1° oraz kształt krzywej w zapisie FVEP 2 Hz.

4.1.8. Wrażliwość na kontrast

Wrażliwość na kontrast badano jednoocześnie za pomocą tablicy Pelli-Robson. Pacjent znajdował się w odległości około 1 metra od tablicy i czytał litery poziomo w kolejnych rzędach, rozpoczynając od ciemnych liter o najwyższym kontraście w lewym górnym rogu. Przy każdej pomyłce zachęcano pacjenta do ponownej próby. Jako uzyskany wynik przyjmowano tę wartość w

skali logMAR, przy której pacjent odczytał bezbłędnie dwie z trzech liter w trójce o najniższym kontraście.

4.1.9. Widzenie barwne

Do badania widzenia barwnego stosowano tablice pseudoizochromatyczne Ishihary oraz test Farnsworth'a - Panel D15.

Na podstawie badania z użyciem tablic Ishihary pacjenta klasyfikowano do jednej z grup: czytający prawidłowo lub z zaburzeniami widzenia w osi czerwień – zieleń.

Przed rozpoczęciem badania za pomocą testu Farnsworth'a pacjentowi udzielano szczegółowych instrukcji dotyczących badania. Nie wprowadzano ograniczeń czasowych. Po wykonaniu badania pacjenta zachęcano by sprawdził ułożenie poszczególnych pionków i, jeśli uznał to za konieczne, zmienił ich kolejność. Ułożenie pionków zapisywano i zaznaczano na diagramie, po czym dokonywano jego wzrokowej oceny. Za kryteria prawidłowo wykonanego badania przyjęto: bezbłędną kolejność ułożenia pionków, pojedynczą zamianę sąsiadujących pionków, dwie pojedyncze zamiany sąsiadujących pionków, pojedynczą pomyłkę izochromatyczną 7-15-i następnie w odwróconej kolejności do pionka nr 8, dwie nierównoległe linie na diagramie. Zaburzenie widzenia barwnego w określonej osi rozpoznawano jeśli diagram przedstawiał przynajmniej sześć równoległych do niej linii [8]. Na podstawie powyższych kryteriów każdego pacjenta kwalifikowano do jednej z grup: wynik prawidłowy; zdefiniowane zaburzenie widzenia barwnego (protanopia, deuteranopia, tritanopia); wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia widzenia barwnego.

4.1.10. Pole widzenia

Badanie pola widzenia przeprowadzano przy użyciu perymetru Goldmana oraz techniką perymetrii komputerowej. W perymetrii kinetycznej do wykreślenia izoptery obwodowej używano znaczka III-4-e (wielkość znaczka-jasność znaczka-brak filtra przyciemniającego), natomiast do wyznaczenia granic plamy ślepej znaczka I-4-e. W przypadku znacznie obniżonej ostrości wzroku dostosowywano wielkość i jasność znaczka do ostrości wzroku pacjenta.

Analizowano zewnętrzne granice pola widzenia, wyrażone w stopniach, w czterech południkach: 0°, 90°, 180° i 270°. Badanie perymetrii statycznej przeprowadzano za pomocą perymetru Medmont. Badanie wykonywano w specjalnie do tego przeznaczonym pomieszczeniu, w warunkach ciszy i komfortu. Przed rozpoczęciem badania objaśniano pacjentowi szczegółowo procedurę badania, miał on także możliwość zadania pytań badającemu. W trakcie badania pacjent mógł je przerwać w dowolnym momencie. Badanie kontynuowano po przerwie. Przez cały czas kontrolowano i monitorowano jego przebieg. Zastosowano siatkę jaskrową (centralnie 22° i dodatkowo 50° nosowo) w strategii przyspieszonej progowej. U każdego pacjenta analizowano wynik badania pod kątem wiarygodności biorąc pod uwagę parametry wiarygodności – ubytki fiksacji (wyrażone w procentach), próby fałszywie negatywne (wyrażone w procentach), próby fałszywie pozytywne (wyrażone w procentach), proporcję liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych, czas trwania badania. Jeśli badanie oceniono jako wiarygodne – mniej niż 25% ubytków fiksacji, mniej niż 20% prób fałszywie negatywnych, mniej niż 15% prób fałszywie pozytywnych - do analizy włączono również parametry zbiorcze: wadę wzorcową i wadę ogólną [91, 97].

4.1.11. Długość gałki ocznej

Pomiaru długości gałki ocznej dokonywano za pomocą urządzenia IOL-Master firmy Zeiss. Odrzucano zapisy o współczynniku sygnału do szumu - SNR (ang. signal to noise ratio) mniejszym niż 2.0. Do analizy wykorzystano wartość średnią z trzech wiarygodnych pomiarów.

4.1.12. Centralna grubość rogówki

Centralną grubość rogówki (CCT) mierzono przy użyciu mikroskopu lustrzanego firmy Topcon. Do analizy użyto wartości średnich z trzech pomiarów.

4.1.13. Optyczna koherentna tomografia

Badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) wykonywano aparatem Stratus OCT 3000 firmy Zeiss. Badanie przeprowadzano po rozszerzeniu

żrenic. Używano fiksatora wewnętrznego a w przypadkach gdy pacjent nie był w stanie go zobaczyć – fiksatora zewnętrznego. Wykorzystano następujące protokoły badania: Fast Macular Thickness Map, Fast RNFL Thickness (3.4) oraz Fast Optic Disc. Analizie poddano tylko skany dobrej jakości technicznej – odrzucano skany o mocy sygnału mniejszej niż 6 lub wykazujące artefakty [21].

Po komputerowej analizie (Retinal Thickness Analysis) protokołu Fast Macular Thickness Map do analizy wykorzystano następujące parametry: grubość siatkówki w dołku (Foveal Thickness) oraz całkowita objętość plamki (Total Macular Volume).

Protokół Fast RNFL Thickness (3.4) analizowano za pomocą RNFL Thickness Average Analysis. Do analizy wykorzystano następujące parametry: średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (łącznie we wszystkich kwadrantach) oraz średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach wokół tarczy nerwu wzrokowego: górnym, nosowym, dolnym i skroniowym.

Protokół Fast Optic Disc poddano analizie Optic Nerve Head Analysis. W razie konieczności dokonywano ręcznej modyfikacji położenia znaczników. Z otrzymanych danych do dalszej analizy wykorzystano następujące parametry: średnica tarczy w poziomie i w pionie (horizontal i vertical disc diameter) oraz powierzchnia tarczy (disc area).

4.2. Metody statystyczne

Dla oceny statystycznej wyników zastosowano program Statistica 9.0. Dane porównywano za pomocą testu t-studenta dla zmiennych niepowiązanych a w przypadku danych nie wykazujących rozkładu normalnego, posługując się testem nieparametrycznym Mann'a-Whitney'a.

W przypadku zastosowania zarówno testu Mann'a-Whitney'a jak i testu t-studenta badania wykonywano na poziomie istotności $\alpha = 0.05$.

5. Wyniki

5.1. Wada refrakcji w badanych grupach

Wartość wady refrakcji w poszczególnych grupach rozkładała się następująco (Tabela 6) :

Grupa I: wada sferyczna od -4.25 do +2.0 D, astygmatyzm od -1.75 do 0.0 D, ekwiwalent sferyczny od -5.0 do +1.75 D.

Grupa II: wada sferyczna od -4.0 do +2.5 D, astygmatyzm od -2.75 do 0.0 D, ekwiwalent sferyczny od -4.0 do +2.5 D.

Grupa III: wada sferyczna od -4.75 do +5.75 D, astygmatyzm od -2.00 do 0.0 D, ekwiwalent sferyczny od -4.25 do +5.75 D.

Grupa IV: wada sferyczna od -3.0 do +2.0 D, astygmatyzm od -1.75 do 0.0 D, ekwiwalent sferyczny od -2.25 do +1.75 D.

Tabela 6. Wartość wady refrakcji sferycznej (Ref sfer), astygmatyzmu (Ref cyl) i ekwiwalentu sferycznego (Ref S.E.) pacjentów w poszczególnych grupach – średnia +/- odchylenie standardowe. D – dioptrie.

| | Średnia +/-SD (D) | | |
|-----------|-------------------|----------------|----------------|
| | Ref sfer | Ref cyl | Ref S.E. |
| Grupa I | -0.27 +/- 1.69 | -0.68 +/- 0.57 | -0.61 +/- 1.88 |
| Grupa II | 0.16 +/- 1.49 | -0.38 +/- 0.55 | 0.01 +/- 1.58 |
| Grupa III | 0.83 +/- 1.99 | -0.40 +/- 0.45 | 0.73 +/- 1.88 |
| Grupa IV | 0.66 +/- 0.98 | -0.29 +/- 0.40 | -0.63 +/- 0.85 |

5.2. Grupa I - pacjenci z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych

5.2.1. Badania genetyczne

W przedstawionym materiale - w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych - u jednego spośród 14 pacjentów zidentyfikowano mutację mtDNA 11778, co pozwoliło na postawienie rozpoznania dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych typu Lebera. U 4 pacjentów analiza rodowodu wskazywała na możliwość występowania

dominującego zaniku nerwów wzrokowych typu Kjera. Jednak badania molekularne genu *OPA1*, którego mutacje odpowiedzialne są za 90% przypadków ADOA [66] nie potwierdziły tego rozpoznania.

5.2.2. Ostrość wzroku

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w opisywanej grupie wynosiła od 0.02 do 1.0, średnio 0.36 (Tabela 7). U 6 pacjentów ostrość wzroku oka prawego i oka lewego była taka sama, u pozostałych pacjentów różnica między okiem prawym a okiem lewym nie była większa niż 0.3. U jednego pacjenta występował zez, natomiast oczopląs o różnym stopniu nasilenia obserwowano u 4 pacjentów.

5.2.3. Wrażliwość na kontrast

Badanie wrażliwości na kontrast wykonywano metodycznie u wszystkich pacjentów, tj. tych, którzy byli w stanie zobaczyć choć pierwszą trójkę liter na tablicy Pelli-Robson. Wyniki uzyskano u 12 pacjentów (23 oczu), ze średnią wartością 0,93 w skali log mar (Tabela 8).

5.2.4. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Średnia skorygowana wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w opisywanej grupie wynosiła 14,64 mmHg (Tabela 8).

5.2.5. Centralna grubość rogówki

Średnia centralna grubość rogówki wynosiła 559 μ m. Badania tego nie wykonano u jednego pacjenta ze względu na silny oczopląs (Tabela 8).

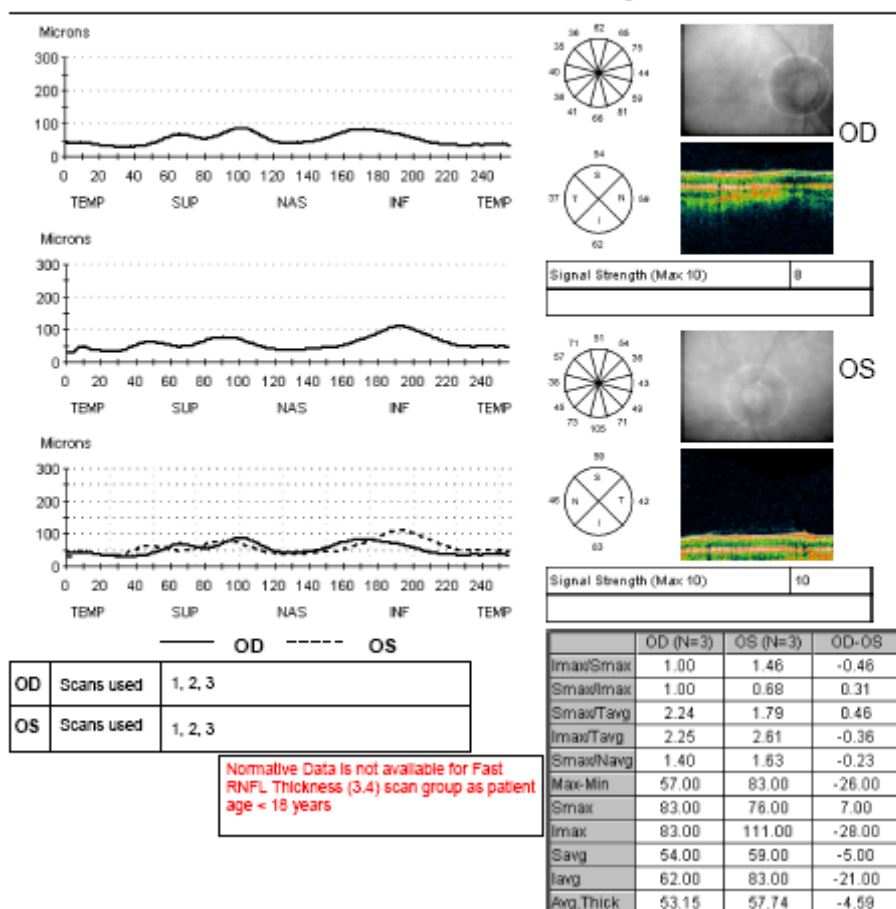
5.2.6. Długość gałki ocznej

Średnia długość gałki ocznej wynosiła 23,47 mm (Tabela 8).

5.2.7. Optyczna koherentna tomografia

W badaniu OCT uzyskano wiarygodne wyniki parametrów siatkówki w obszarze plamki u 12 pacjentów (24 oczu), tarczy nerwu wzrokowego u 11 pacjentów (21 oczu) oraz warstwy włókien nerwowych u wszystkich pacjentów

(28 oczu). Średnia grubość siatkówki w dołku i średnia całkowita objętość plamki wynosiły odpowiednio: 179,95 μm i 5,93 mm^3 (Tabele 9 i 10, Rycina 8, Rycina 9). Parametry morfologiczne tarczy nerwu wzrokowego przedstawiały się następująco: średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie: 1,49 mm, średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie: 1,61 mm, średnia powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego: 2,20 mm^2 (Tabele 11, 12 i 13, Rycina 10, Rycina 11). Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym wynosiła odpowiednio: 52,95; 65,92; 48,67; 60,67 i 36,60 μm (Tabele 14, 15, 16, 17 i 18, Rycina 12 i Rycina 13). Wynik badania OCT- RNFL jednego z pacjentów z opisywanej grupy przedstawia Rycina 5.



Rycina 5. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy I.

5.2.8. Pole widzenia

W grupie tej podczas badania pola widzenia przy użyciu perymetru Goldmana u pacjentów ze znacznie obniżoną ostrością wzroku dostosowywano wielkość i jasność znaczka do ostrości wzroku pacjenta. Dlatego wyników nie poddano analizie statystycznej a do ich przedstawienia posłużono się opisem. U 3 pacjentów stwierdzono zawężenie pola widzenia w obu oczach: u jednego znaczne – do 10-20° pola widzenia centralnego, u dwóch pacjentów średniego stopnia – do 30-40° pola widzenia centralnego. U pozostałych pacjentów granice pola widzenia były prawidłowe. U 4 pacjentów stwierdzono w obu oczach poszerzenie plamy ślepej lub mroczek centro-cekalny, u pozostałych pacjentów nie udało się określić położenia i wielkości plamy ślepej.

Wiarygodne, według przyjętych kryteriów, wyniki badania pola widzenia metodą perymetrii statycznej uzyskano u 3 pacjentów (6 oczu). Średnia wartość proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych wynosiła 3,05, średni czas trwania badania 8,3 minuty, średnia wartość wady wzorcowej 10,33 a średnia wartość wady ogólnej -1,42 (Tabela 20).

5.2.9. Widzenie barwne

Wykonanie badania widzenia barwnego za pomocą tablic Ishihary ze względu na ostrość wzroku możliwe było u 10 pacjentów (20 oczu). Zaburzenie w osi czerwień-zieleń stwierdzono u 70% oczu pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych.

Badanie widzenia barwnego przy pomocy panelu D-15 ze względu na ostrość wzroku możliwe było u 10 pacjentów (20 oczu). U 50% badanych oczu otrzymano wynik prawidłowy, u pozostałych 50% - wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia widzenia barwnego.

5.2.10. Wzrokowe potencjały wywołane

Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji naprzemiennej wzorcem wykonano u wszystkich pacjentów. Zapis o prawidłowej morfologii uzyskano u 7 pacjentów (14 oczu): średnia wartość latencji załamka P100 wynosiła 126,92 ms, średnia amplituda załamka P100 wynosiła 5,93 μ V (Tabele 21 i 22, Rycina 14, Rycina 15.). U 7 pacjentów (14

oczu), u których otrzymano zapis o nieprawidłowej morfologii, wykonano dodatkowo badanie wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji błyskiem uzyskując zapis u 5 z nich (10 oczu). W każdym przypadku amplituda zapisu była niska.

5.3. Grupa II - pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie

5.3.1. Ostrość wzroku

Średnia wartość najlepszej skorygowanej ostrości wzroku u pacjentów w tej grupie wynosiła 0.97, zakres od 0.5 do 1.0 (Tabela 7). U żadnego z pacjentów z obniżoną ostrością wzroku nie stwierdzono anizotropii czy nieprawidłowego obrazu plamki w badaniu OCT.

U czterech pacjentów zanotowano występowanie zeza (wszyscy oni mieli pełną ostrość wzroku w obu oczach), oczopląsu nie stwierdzono u żadnego pacjenta z tej grupy.

5.3.2. Wrażliwość na kontrast

Średnia wartość wrażliwości na kontrast w badaniu na tablicach Pelli-Robson wynosiła 1,68 w skali log mar (Tabela 8).

5.3.3. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Średnia skorygowana wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w opisywanej grupie wynosiła 16,74 mmHg (Tabela 8).

5.3.4. Centralna grubość rogówki

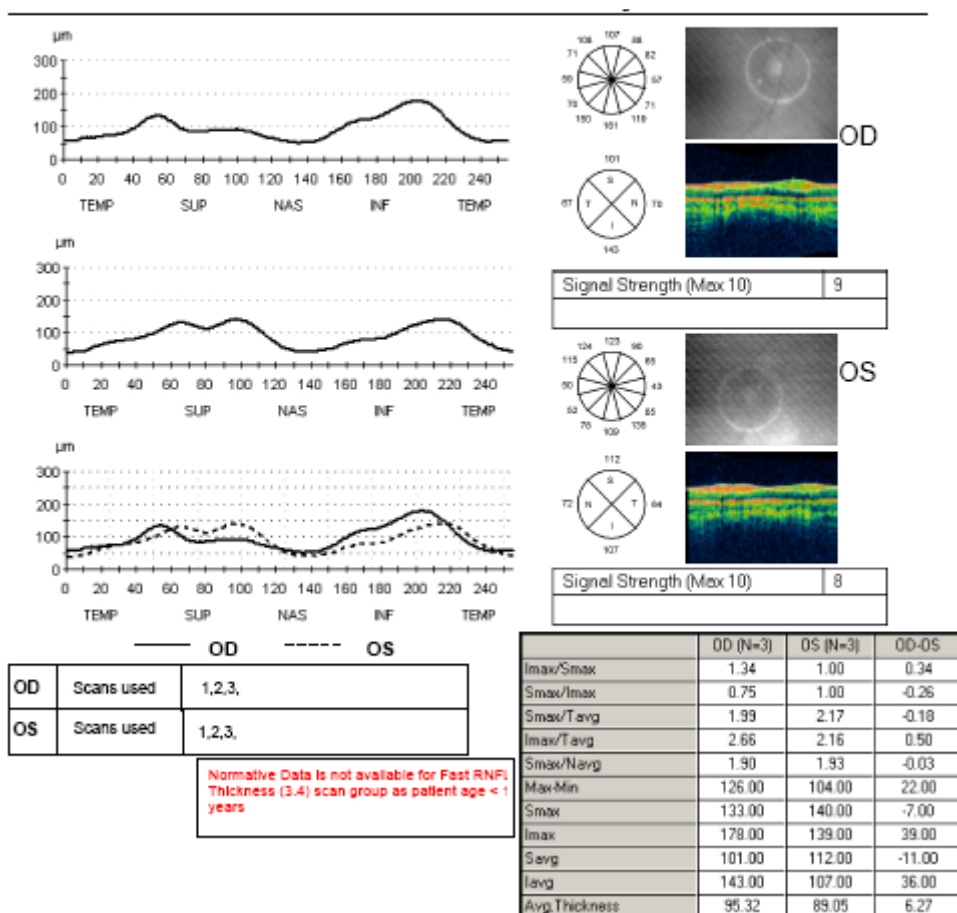
Średnia centralna grubość rogówki wynosiła 546 μ m (Tabela 8).

5.3.5. Długość gałki ocznej

Średnia długość gałki ocznej wynosiła 23,45 mm (Tabela 8).

5.3.6. Optyczna koherentna tomografia

Wyniki parametrów siatkówki w obszarze plamki, tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych w badaniu OCT przedstawiały się następująco. Średnia grubość siatkówki w dołku i średnia całkowita objętość plamki wynosiły odpowiednio: 173,45 μm i 7,05 mm^3 (Tabele 9 i 10, Rycina 8, Rycina 9). Średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie wynosiła 1,78 mm, średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie wynosiła 2,05 mm, średnia powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego wynosiła 2,82 mm^2 (Tabele 11, 12 i 13, Rycina 10, Rycina 11). Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym wynosiła odpowiednio: 102,05; 125,79; 78,78; 127,74 i 74,05 μm (Tabele 14, 15, 16, 17 i 18, Rycina 12, Rycina 13). Wynik badania OCT- RNFL jednego z pacjentów z opisywanej grupy przedstawia Rycina 6.



Rycina 6. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy II.

5.3.7. Pole widzenia

Badanie pola widzenia przy użyciu perymetru Goldmana nie udało się wykonać u dwóch pacjentów z opisywanej grupy ze względu na brak współpracy. Wśród pozostałych pacjentów z tej grupy (27 pacjentów, 54 oczu) średni zakres zewnętrznych granic pola widzenia od góry, od nosa, od dołu i od skroni wynosił odpowiednio 40°, 49°, 56° i 78° (Tabela 19). Pacjentów, u których stwierdzono zawężenie pola widzenia w którymkolwiek z kwadrantów kierowano na konsultację neurologiczną (w tym badanie MRI).

U 13 pacjentów (26 oczu) ze względu na brak współpracy nie udało się określić położenia i zakresu plamy ślepej. U pozostałych pacjentów z tej grupy (16 pacjentów, 32 oczu) położenie i zakres plamy ślepej były prawidłowe.

Wiarygodne, według przyjętych kryteriów, wyniki badania pola widzenia metodą perymetrii statycznej uzyskano u 18 pacjentów (32 oczu). Średnia wartość proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych wynosiła 2,37, średni czas trwania badania 6,35 minuty, średnia wartość wady wzorcowej 2,99 a średnia wartość wady ogólnej -0,55 (Tabela 20).

5.3.8. Widzenie barwne

W badaniu widzenia barwnego przy pomocy tablic Ishihary u wszystkich pacjentów z opisywanej grupy (29 pacjentów, 58 oczu) uzyskano wynik prawidłowy.

Badanie widzenia barwnego przy pomocy panelu D-15 wykazało prawidłowy wynik, według przyjętych kryteriów, u 84.5% oczu a wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia widzenia barwnego u 15.5% oczu.

5.3.9. Wzrokowe potencjały wywołane

Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji naprzemiennej wzorcem wykonano u wszystkich pacjentów z opisywanej grupy (29 pacjentów, 58 oczu) otrzymując zapisy o prawidłowej morfologii. Średnia wartość latencji załamka P100 wynosiła 107,95 ms, średnia amplituda załamka P100 wynosiła 20,49 μ V (Tabele 21 i 22, Rycina 14, Rycina 15).

5.4. Grupa III – pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzeni przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego

5.4.1. Ostrość wzroku

W przypadku dwóch oczu dwóch pacjentów stwierdzono obniżoną ostrość wzroku: 0.4 i 0.3. U jednego z nich stwierdzono anizometrię, obraz plamki w OCT był prawidłowy u obu tych pacjentów. Pozostali pacjenci mieli pełną ostrość wzroku (Tabela 7).

U trzech pacjentów zanotowano występowanie zezą (wszyscy oni mieli pełną ostrość wzroku w obu oczach), oczopląsu nie stwierdzono u żadnego pacjenta z tej grupy.

5.4.2. Wrażliwość na kontrast

Średnia wartość wrażliwości na kontrast w badaniu na tablicach Pelli-Robson wynosiła 1,72 w skali log mar (Tabela 8).

5.4.3. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Średnia skorygowana wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w opisywanej grupie wynosiła 16,48 mmHg (Tabela 8).

5.4.4. Centralna grubość rogówki

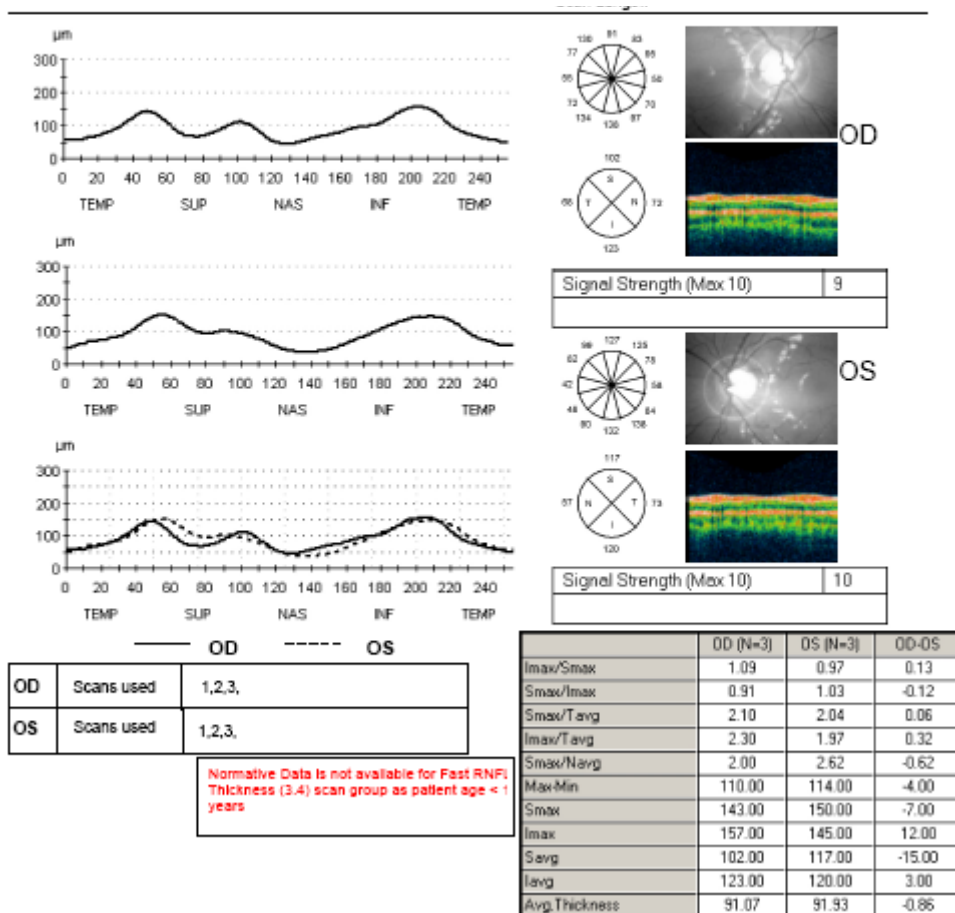
Średnia centralna grubość rogówki wynosiła 546 μm (Tabela 8).

5.4.5. Długość gałki ocznej

Średnia długość gałki ocznej wynosiła 22,93 mm (Tabela 8).

5.4.6. Optyczna koherentna tomografia

Wyniki parametrów siatkówki w obszarze plamki, tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych w badaniu OCT przedstawiały się następująco. Średnia grubość siatkówki w dołku i średnia całkowita objętość plamki wynosiły odpowiednio: 200,38 μm i 6,97 mm^3 (Tabele 9 i 10, Rycina 8, Rycina 9). Średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie wynosiła 1,68 mm, średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie wynosiła 1,93 mm, średnia powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego wynosiła 2,54 mm^2 (Tabele 11, 12 i 13, Rycina 10, Rycina 11). Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym wynosiła odpowiednio: 94,13; 110,90; 76,38; 125,28 i 63,83 μm (Tabele 14, 15, 16, 17 i 18, Rycina 12, Rycina 13). Wynik badania OCT- RNFL jednego z pacjentów z opisywanej grupy przedstawia Rycina 7.



Rycina 7. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy III.

5.4.7. Pole widzenia

Badanie pola widzenia przy użyciu perymetru Goldmana wykonano u wszystkich pacjentów z opisywanej grupy (20 pacjentów, 40 oczu). Średni zakres zewnętrznych granic pola widzenia od góry, od nosa, od dołu i od skroni wynosił odpowiednio 41°; 50°; 59° i 79° (Tabela 19). Pacjentów, u których stwierdzono zawężenie pola widzenia w którymkolwiek z kwadrantów kierowano na konsultację neurologiczną (w tym badanie MRI). U 12 pacjentów (24 oczu) ze względu na brak współpracy nie udało się określić położenia i zakresu plamy ślepej. U 7 pacjentów położenie i zakres plamy ślepej były prawidłowe w obu oczach. U jednego pacjenta z tej grupy w prawym oku nie

udało się określić położenia i zakresu plamy ślepej, w oku lewym położenie i zakres plamy ślepej były prawidłowe.

Wiarygodne, według przyjętych kryteriów, wyniki badania pola widzenia metodą perymetrii statycznej uzyskano w przypadku 13 oczu (10 pacjentów). Średnia wartość proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych wynosiła 2,53, średni czas trwania badania 6,75 minuty, średnia wartość wady wzorcowej 4,32 a średnia wartość wady ogólnej -0,03 (Tabela 20).

5.4.8. Widzenie barwne

W badaniu widzenia barwnego za pomocą tablic Ishihary u wszystkich pacjentów z opisywanej grupy (20 pacjentów, 40 oczu) uzyskano wynik prawidłowy.

Badanie widzenia barwnego za pomocą panelu D-15 wykazało prawidłowy wynik, według przyjętych kryteriów, w 80% oczu a wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia widzenia barwnego w 20% badanych oczu.

5.4.9. Wzrokowe potencjały wywołane

U pacjentów z opisywanej grupy w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji naprzemiennej wzorcem otrzymano zapisy o prawidłowej morfologii. Średnia wartość latencji załamka P100 wynosiła 107,34 ms, średnia amplituda załamka P100 wynosiła 17,55 μV (Tabele 21 i 22, Rycina 14, Rycina 15).

5.5. Grupa IV – pacjenci z grupy kontrolnej

5.5.1. Ostrość wzroku

W grupie tej najlepsza skorygowana ostrość wzroku wynosiła u wszystkich pacjentów 1.0 (Tabela 7).

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono zeza czy oczopląsu.

5.5.2. Wrażliwość na kontrast

Średnia wartość wrażliwości na kontrast w badaniu na tablicach Pelli-Robson wynosiła 1,65 w skali log mar (Tabela 8).

5.5.3. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Średnia skorygowana wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w opisywanej grupie wynosiła 16,48 mmHg (Tabela 8).

5.5.4. Centralna grubość rogówki

Średnia centralna grubość rogówki wynosiła 565 μm (Tabela 8).

5.5.5. Długość gałki ocznej

Średnia długość gałki ocznej wynosiła 23,18 mm (Tabela 8).

5.5.6. Optyczna koherentna tomografia

Wyniki parametrów siatkówki w obszarze plamki, tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych w badaniu OCT przedstawiały się następująco. Średnia grubość siatkówki w dołku i średnia całkowita objętość plamki wynosiły odpowiednio: 166,70 μm i 7,22 mm^3 (Tabele 9 i 10, Rycina 8, Rycina 9). Średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie wynosiła 1,61 mm, średnia średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie wynosiła 2,03 mm, średnia powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego wynosiła 2,53 mm^2 (Tabele 11, 12 i 13, Rycina 10, Rycina 11). Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym i skroniowym wynosiła odpowiednio: 109,38; 135,90; 88,15; 138,00 i 75,53 μm (Tabele 14, 15, 16, 17 i 18, Rycina 12, Rycina 13).

5.5.7. Pole widzenia

Badanie pola widzenia przy użyciu perymetru Goldmana wykonano u 14 pacjentów (28 oczu) z opisywanej grupy. Średni zakres zewnętrznych granic pola widzenia od góry, od nosa, od dołu i od skroni wynosił odpowiednio 40°; 50°; 61° i 83° (Tabela 19). U 8 pacjentów (16 oczu) nie udało się określić

położenia i zakresu plamy ślepej. U pozostałych pacjentów z tej grupy (12 pacjentów, 24 oczu) położenie i zakres plamy ślepej były prawidłowe.

Wiarygodne, według przyjętych kryteriów, wyniki badania pola widzenia metodą perymetrii statycznej uzyskano u 14 pacjentów (25 oczu). Średnia wartość proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych wynosiła 2,33, średni czas trwania badania 6,0 minut, średnia wartość wady wzorcowej 3,12 a średnia wartość wady ogólnej -0,22 (Tabela 20).

5.5.8. Widzenie barwne

W badaniu widzenia barwnego przy pomocy tablic Ishihary w 5% oczu stwierdzono zaburzenie w osi czerwień-zieleni.

W badaniu za pomocą panelu D-15 W grupie kontrolnej wyniki przedstawiały się następująco: u 82.5% oczu otrzymano wynik prawidłowy, u 12.5% - wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia widzenia barwnego, u 5% - zaburzenie w osi zielonej.

5.5.9. Wzrokowe potencjały wywołane

U pacjentów z opisywanej grupy w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji naprzemiennej wzorcem otrzymano zapisy o prawidłowej morfologii. Średnia wartość latencji załamka P100 wynosiła 106,95 ms, średnia amplituda załamka P100 wynosiła 24,65 μ V (Tabele 21 i 22, Rycina 14, Rycina 15).

Tabela 7. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (Vis) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Vis | | | | |
|-----------|---------|------|---------|------|-----|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 0,36 | 0,34 | 0,30 | 0.02 | 1.0 |
| Grupa II | 0,97 | 0,10 | 1,00 | 0.5 | 1.0 |
| Grupa III | 0,97 | 0,14 | 1,00 | 0.3 | 1.0 |
| Grupa IV | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 1.0 | 1.0 |

Tabela 8. Wrażliwość na kontrast (Pelli), skorygowane ciśnienie wewnątrzgałkowe (To), centralna grubość rogówki (CCT) oraz długość gałki ocznej (AL) pacjentów w poszczególnych grupach - wartości średnie.

| | Pelli (log MAR) | To (mmHg) | CCT (μm) | AL (mm) |
|-----------|-----------------|-----------|-----------------------|---------|
| Grupa I | 0.93 | 14,64 | 559 | 23,47 |
| Grupa II | 1.68 | 16,74 | 546 | 23,45 |
| Grupa III | 1.72 | 16,48 | 546 | 22,93 |
| Grupa IV | 1.65 | 16,48 | 565 | 23,18 |

Tabela 9. Grubość siatkówki w dołku (Fov Th) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Fov Th (μm) | | | | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|--------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 179,95 | 32,83 | 184,00 | 94,00 | 227,00 |
| Grupa II | 173,45 | 28,54 | 171,50 | 84,00 | 257,00 |
| Grupa III | 200,38 | 27,26 | 206,50 | 150,00 | 248,00 |
| Grupa IV | 166,70 | 19,37 | 164,50 | 128,00 | 223,00 |

Tabela 10. Całkowita objętość płamki (Tot M Vol) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | Tot M Vol (mm ³) | | | | |
|-----------|------------------------------|------|---------|------|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 5,93 | 0,67 | 6,09 | 3,70 | 6,78 |
| Grupa II | 7,05 | 0,44 | 7,07 | 6,13 | 7,96 |
| Grupa III | 6,97 | 0,43 | 6,86 | 6,37 | 8,03 |
| Grupa IV | 7,22 | 0,33 | 7,29 | 6,62 | 7,85 |

Tabela 11. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie (DD hor) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | DD hor (mm) | | | | |
|-----------|-------------|------|---------|------|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 1,49 | 0,21 | 1,45 | 1,16 | 2,00 |
| Grupa II | 1,78 | 0,25 | 1,75 | 1,28 | 2,48 |
| Grupa III | 1,68 | 0,24 | 1,59 | 1,32 | 2,20 |
| Grupa IV | 1,61 | 0,19 | 1,57 | 1,19 | 2,01 |

Tabela 12. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie (DD ver) pacjentów w poszczególnych grupach - Średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | DD ver (mm) | | | | |
|-----------|-------------|------|---------|------|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 1,61 | 0,27 | 1,51 | 1,25 | 2,09 |
| Grupa II | 2,05 | 0,30 | 2,04 | 1,50 | 2,72 |
| Grupa III | 1,93 | 0,25 | 1,91 | 1,51 | 2,63 |
| Grupa IV | 2,03 | 0,33 | 2,05 | 1,41 | 2,66 |

Tabela 13. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego (DA) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | DA (mm ²) | | | | |
|-----------|-----------------------|------|---------|------|------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 2,20 | 0,46 | 2,23 | 1,52 | 3,24 |
| Grupa II | 2,82 | 0,59 | 2,70 | 1,92 | 4,49 |
| Grupa III | 2,54 | 0,44 | 2,47 | 1,87 | 3,67 |
| Grupa IV | 2,53 | 0,46 | 2,48 | 1,36 | 4,20 |

Tabela 14. Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki we wszystkich kwadrantach wokół tarczy nerwu wzrokowego (RNFL 360°) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | RNFL 360° (µm) | | | | |
|-----------|----------------|-------|---------|-------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 52,95 | 11,73 | 55,93 | 32,74 | 68,16 |
| Grupa II | 102,05 | 12,64 | 101,80 | 78,80 | 128,39 |
| Grupa III | 94,13 | 15,00 | 96,23 | 60,84 | 127,53 |
| Grupa IV | 109,38 | 9,17 | 110,77 | 87,23 | 126,53 |

Tabela 15. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie górnym (RNFL S) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | RNFL S (µm) | | | | |
|-----------|-------------|-------|---------|-------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 65,92 | 18,39 | 66,50 | 37,00 | 99,00 |
| Grupa II | 125,79 | 22,23 | 129,00 | 19,00 | 168,00 |
| Grupa III | 110,90 | 22,46 | 112,50 | 55,00 | 152,00 |
| Grupa IV | 135,90 | 14,32 | 136,50 | 97,00 | 165,00 |

Tabela 16. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie nosowym (RNFL N) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | RNFL N (μm) | | | | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|-------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 48,67 | 14,44 | 50,00 | 26,00 | 77,00 |
| Grupa II | 78,78 | 16,43 | 78,00 | 51,00 | 138,00 |
| Grupa III | 76,38 | 20,49 | 75,00 | 42,00 | 134,00 |
| Grupa IV | 88,15 | 13,25 | 89,50 | 61,00 | 132,00 |

Tabela 17. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie dolnym (RNFL I) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | RNFL I (μm) | | | | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|--------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 60,67 | 16,71 | 62,50 | 31,00 | 91,00 |
| Grupa II | 127,74 | 20,86 | 128,50 | 87,00 | 181,00 |
| Grupa III | 125,28 | 19,05 | 128,50 | 87,00 | 164,00 |
| Grupa IV | 138,00 | 14,90 | 138,00 | 112,00 | 180,00 |

Tabela 18. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie skroniowym (RNFL T) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

| | RNFL T (μm) | | | | |
|-----------|--------------------------|-------|---------|-------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 36,60 | 8,02 | 36,00 | 21,00 | 54,00 |
| Grupa II | 74,05 | 12,41 | 73,00 | 50,00 | 109,00 |
| Grupa III | 63,83 | 13,69 | 66,00 | 37,00 | 96,00 |
| Grupa IV | 75,53 | 12,68 | 73,00 | 43,00 | 100,00 |

Tabela 19. Pole widzenia w badaniu za pomocą perymetru Goldmana (PW Goldmann) - średni zakres w kwadrancie górnym, nosowym, dolnym, skroniowym pacjentów w poszczególnych grupach. W grupie I nie wyliczono wartości średnich gdyż ze względu na dużą rozpiętość ostrości wzroku stosowano znaczki testowe różnej wielkości.

| | PW Goldmann (°) | | | |
|-----------|-----------------|-----|-----|------|
| | Góra | Nos | Dół | Skoń |
| Grupa I | - | - | - | - |
| Grupa II | 40 | 49 | 56 | 78 |
| Grupa III | 41 | 50 | 59 | 79 |
| Grupa IV | 40 | 50 | 61 | 83 |

Tabela 20. Badanie pola widzenia metodą komputerową (PW komp) - średnie wartości proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych (proporcja lpb do lpt), czasu trwania badania, wady wzorcowej i wady ogólnej w spełniających kryteria wiarygodności badaniach u pacjentów w poszczególnych grupach.

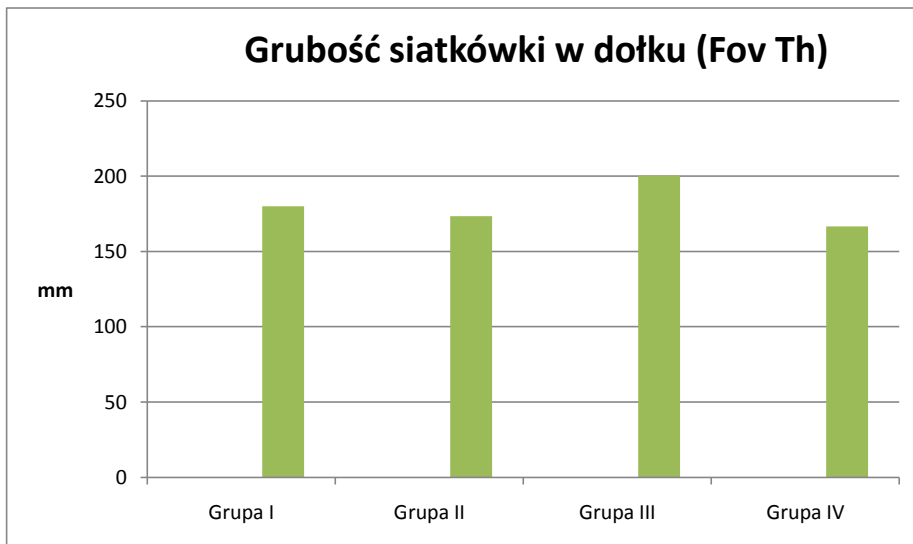
| | PW komp | | | | |
|-----------|------------------------------------|----------------------|----------|---------------|-------------|
| | Liczba wiarygodnych wyników (oczy) | Proporcja lpb do lpt | Czas (s) | Wada wzorcowa | Wada ogólna |
| Grupa I | 6 | 3,05 | 500,00 | 10,33 | -1,42 |
| Grupa II | 32 | 2,37 | 380,91 | 2,99 | -0,55 |
| Grupa III | 13 | 2,53 | 404,85 | 4,32 | -0,03 |
| Grupa IV | 25 | 2,33 | 359,92 | 3,12 | -0,22 |

Tabela 21. Latencja załamek P100 (lat P100) w badaniu VEP pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

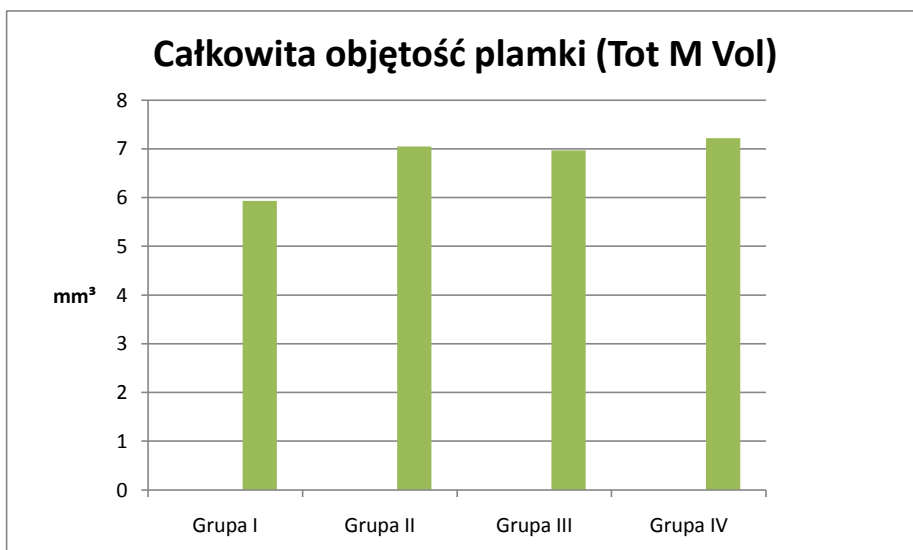
| | Lat P100 (ms) | | | | |
|-----------|---------------|-------|---------|-------|--------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 126,92 | 14,50 | 127,00 | 85,00 | 146,00 |
| Grupa II | 107,95 | 4,86 | 107,00 | 99,00 | 119,00 |
| Grupa III | 107,34 | 6,21 | 107,00 | 96,00 | 127,00 |
| Grupa IV | 106,95 | 4,57 | 109,00 | 97,00 | 114,00 |

Tabela 22. Amplituda załamek P100 (amp P100) w badaniu VEP pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres.

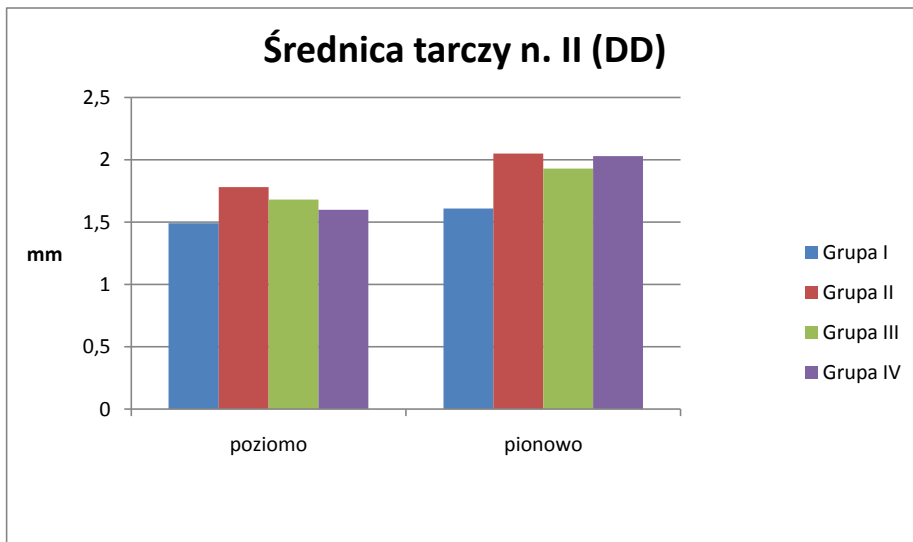
| | Amp P100 (μ V) | | | | |
|-----------|---------------------|-------|---------|-------|-------|
| | średnia | SD | mediana | min | max |
| Grupa I | 5,93 | 2,31 | 6,43 | 1,16 | 9,01 |
| Grupa II | 20,49 | 10,15 | 20,65 | 5,31 | 49,60 |
| Grupa III | 17,55 | 7,24 | 16,15 | 6,93 | 33,60 |
| Grupa IV | 24,65 | 9,47 | 21,85 | 12,90 | 47,40 |



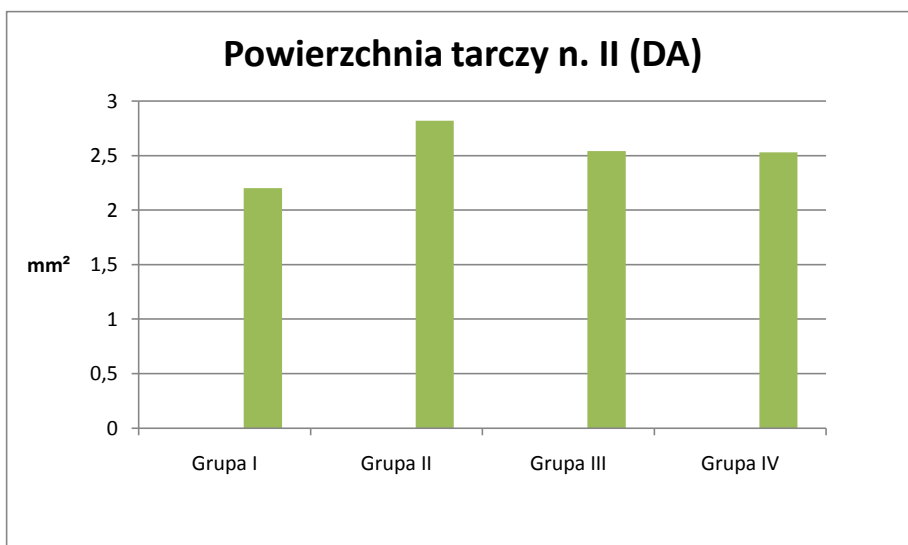
Rycina 8. Grubość siatkówki w dołku w poszczególnych grupach.



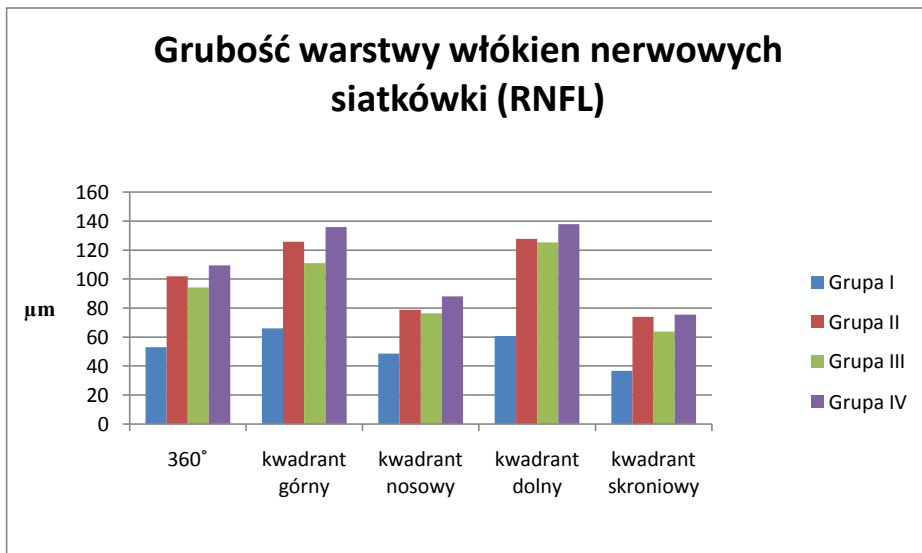
Rycina 9. Całkowita objętość plamki w poszczególnych grupach.



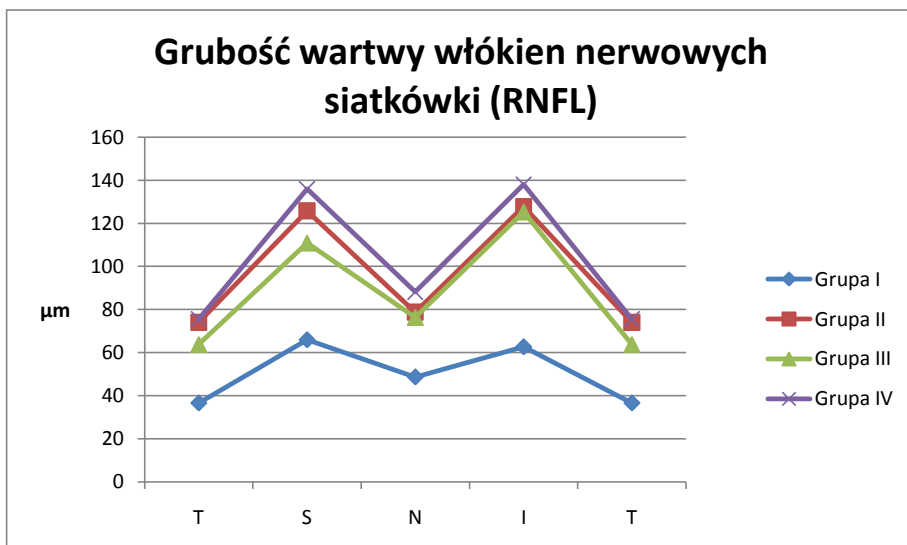
Rycina 10. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach.



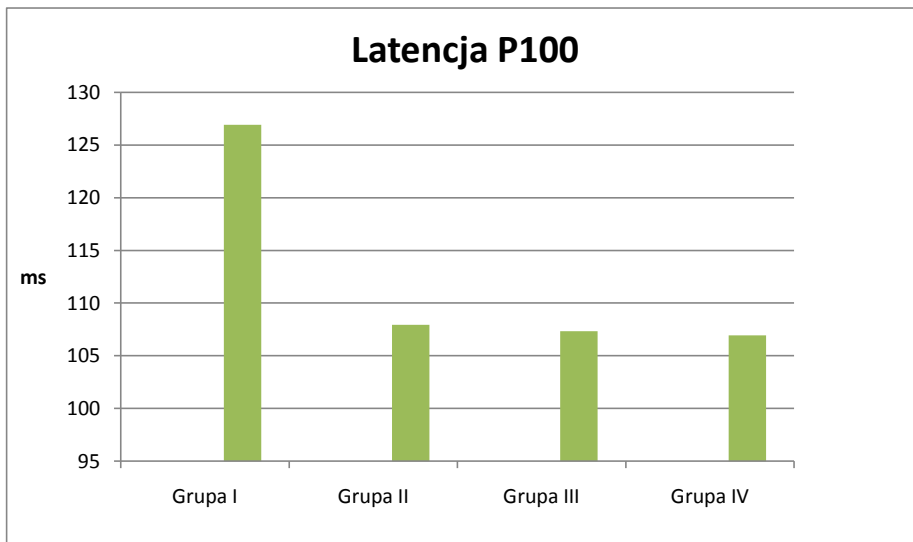
Rycina 11. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach.



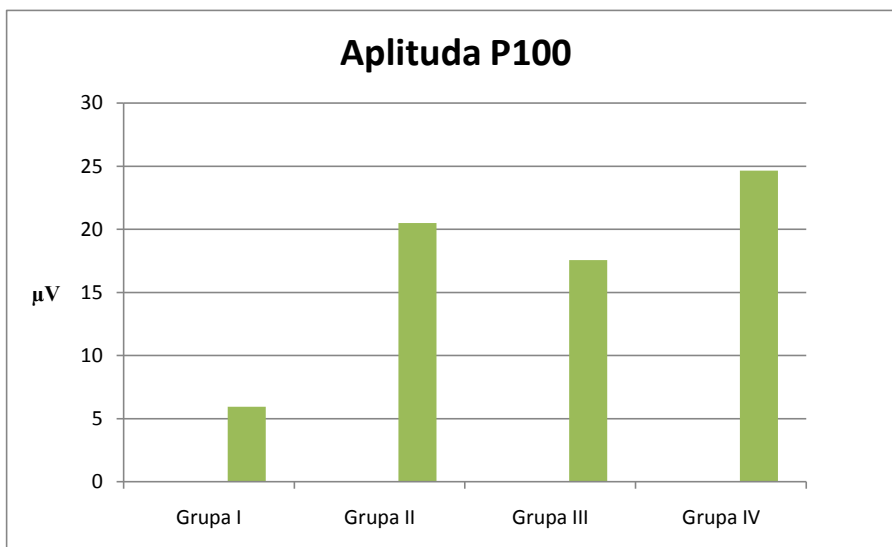
Rycina 12. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych grupach.



Rycina 13. Graficzne przedstawienie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach (T - kwadrant skroniowy, S – górny, N – nosowy, I - dolny) wokół tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach – charakterystyczny kształt podwójnego garba.



Rycina 14. Latencja załamka P100 w poszczególnych grupach.



Rycina 15. Amplituda załamka P100 w poszczególnych grupach.

5.6. Pacjenci z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych (grupa I) i pacjenci z grupy kontrolnej (grupa IV) – porównanie

Średni wiek pacjentów w porównywanych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (Tabela 23).

Tabela 23. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie I i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa I | Grupa IV | Poziom istotności (p) |
|--------------------|---------|----------|-----------------------|
| Średni wiek (lata) | 13.57 | 12.30 | ns |

Tabela 24. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy I i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa I | | | | | Grupa IV | | | | | Poziom istotności (p) |
|------------------------------|---------|-------|--------|--------|--------|----------|-------|--------|--------|--------|-----------------------|
| | średnia | SD | med | min | max | średnia | SD | med | min | Max | |
| Vis | 0,36 | 0,34 | 0,30 | 0,02 | 1,0 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 1,0 | 1,0 | <0.001 |
| To (mmHg) | 14,64 | 2,71 | 14,50 | 10,00 | 21,00 | 16,48 | 1,96 | 16,00 | 13,00 | 20,00 | 0.002 |
| Ref sfer (D) | -0,27 | 1,69 | 0,50 | -4,25 | 2,00 | 0,66 | 0,98 | 1,00 | -3,00 | 2,00 | - |
| Ref cyl (D) | -0,68 | 0,57 | -0,50 | -1,75 | 0,00 | -0,29 | 0,40 | -0,25 | -1,75 | 0,00 | - |
| Ref S.E. (D) | -0,61 | 1,88 | 0,25 | -5,00 | 1,75 | 0,63 | 0,85 | 0,75 | -2,25 | 1,75 | - |
| Pelli (log MAR) | 0,93 | 0,54 | 0,75 | 0,00 | 1,80 | 1,65 | 0,08 | 1,65 | 1,50 | 1,95 | - |
| CCT (μm) | 559,26 | 33,14 | 548,00 | 509,00 | 609,00 | 564,85 | 43,00 | 588,00 | 477,00 | 675,00 | ns |
| Fov Th (μm) | 179,95 | 32,83 | 184,00 | 94,00 | 227,00 | 166,70 | 19,37 | 164,50 | 128,00 | 223,00 | 0.008 |
| Tot M Vol (mm ³) | 5,93 | 0,67 | 6,09 | 3,70 | 6,78 | 7,21 | 0,33 | 7,29 | 6,62 | 7,85 | <0.001 |
| RNFL 360° (μm) | 52,95 | 11,73 | 55,93 | 32,74 | 68,16 | 109,38 | 9,17 | 110,77 | 87,23 | 126,53 | <0.001 |
| RNFL S (μm) | 65,92 | 18,39 | 66,50 | 37,00 | 99,00 | 135,90 | 14,32 | 136,50 | 97,00 | 165,00 | <0.001 |
| RNFL N (μm) | 48,67 | 14,44 | 50,00 | 26,00 | 77,00 | 88,15 | 13,25 | 89,50 | 61,00 | 132,00 | <0.001 |
| RNFL I (μm) | 60,67 | 16,71 | 62,50 | 31,00 | 91,00 | 138,00 | 14,90 | 138,00 | 112,00 | 180,00 | <0.001 |
| RNFL T (μm) | 36,60 | 8,02 | 36,00 | 21,00 | 54,00 | 75,53 | 12,68 | 73,00 | 43,00 | 100,00 | <0.001 |
| DD hor (mm) | 1,49 | 0,21 | 1,45 | 1,16 | 2,00 | 1,60 | 0,19 | 1,57 | 1,19 | 2,01 | 0.04 |
| DD ver (mm) | 1,61 | 0,27 | 1,51 | 1,25 | 2,09 | 2,03 | 0,33 | 2,05 | 1,41 | 2,66 | <0.001 |
| DA (mm ²) | 2,20 | 0,46 | 2,23 | 1,52 | 3,24 | 2,53 | 0,46 | 2,48 | 1,36 | 4,20 | 0.007 |
| AL (mm) | 23,47 | 0,94 | 23,50 | 22,02 | 25,97 | 23,18 | 0,69 | 23,13 | 21,78 | 24,96 | ns |
| PWGoldman G (°) | - | - | - | - | - | 40,36 | 2,33 | 40,00 | 35,00 | 45,00 | - |
| PWGoldman N (°) | - | - | - | - | - | 50,00 | 3,33 | 50,00 | 40,00 | 55,00 | - |
| PWGoldman D (°) | - | - | - | - | - | 60,54 | 3,43 | 60,00 | 50,00 | 65,00 | - |
| PWGoldman S (°) | - | - | - | - | - | 82,68 | 2,88 | 82,50 | 80,00 | 90,00 | - |
| PW komp-lpb | 3,05 | 0,37 | 3,2 | 2,5 | 3,4 | 2,33 | 0,17 | 2,30 | 2,20 | 2,83 | <0.001 |
| PW komp-czas (s) | 500,00 | 67,62 | 531,00 | 413,00 | 568,00 | 359,92 | 32,51 | 361,00 | 308,00 | 437,00 | <0.001 |
| PW komp-wa wzor | 10,33 | 7,53 | 7,49 | 3,45 | 20,78 | 3,12 | 0,79 | 2,93 | 1,98 | 5,03 | <0.001 |
| PW komp-wa og | -1,42 | 1,15 | -1,82 | -2,55 | 0,02 | -0,22 | 0,87 | -0,29 | -1,85 | 1,54 | 0.04 |
| Lat P100 (ms) | 126,92 | 14,50 | 127,00 | 85,00 | 146,00 | 106,95 | 4,57 | 109,00 | 97,00 | 114,00 | <0.001 |
| Amp P100 (μV) | 5,93 | 2,31 | 6,43 | 1,16 | 9,01 | 24,65 | 9,47 | 21,85 | 12,90 | 47,40 | <0.001 |

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w opisywanej grupie była istotnie statystycznie niższa od najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 0.30 i 1.00, zakres odpowiednio od 0.02 do 1.00 i od 1.00 do 1.00; $p < 0.001$.

Średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych wynosiła 14.64 ± 2.7 mmHg i była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej, w której średnia wartość wynosiła 16.48 ± 1.96 mmHg; $p = 0.002$.

Grubość siatkówki w dołku w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 184.00 i 164.50 μm , zakres odpowiednio od 94.00 do 227.00 μm i od 128.00 do 223.00 μm ; $p = 0.008$.

Całkowita objętość plamki w grupie I była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 6.09 i 7.29 mm^3 , zakres odpowiednio od 3.70 do 6.78 mm^3 i od 6.62 do 7.85 mm^3 ; $p < 0.001$.

Średnia grubość warstwy włókien nerwowych wokół tarczy nerwu wzrokowego (RNFL 360) w opisywanej grupie była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 55.93 i 110.77 μm , zakres odpowiednio od 32.74 do 68.16 μm i od 87.23 do 126.53 μm ; $p < 0.001$.

Średnie wartości grubości warstwy włókien nerwowych w kwadrantach górnym, nosowym, dolnym, skroniowym w opisywanej grupie wynosiły odpowiednio: $65,92 \pm 18.39$; $48,67 \pm 14.44$; $60,67 \pm 16.71$ i $36,60 \pm 8.02$ μm i były istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej (wartości odpowiednio $135,90 \pm 14.32$; $88,15 \pm 13.25$; $138,00 \pm 14.90$ i $75,53 \pm 12.68$ μm), wartość p w każdym przypadku < 0.001 . Największe różnice w wartościach występowały kolejno w kwadrantach: dolnym (77.33), górnym (69.98), nosowym (39.48) i skroniowym (38.92).

Kolejne wyniki różniące się istotnie statystycznie między grupą pacjentów z dziedzicznymi zanikami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną to parametry dotyczące morfologii tarczy nerwu wzrokowego otrzymane w badaniu OCT. Zarówno pozioma jak i pionowa średnica tarczy nerwu wzrokowego była

mniejsza w grupie pacjentów z dziedzicznymi zanikami nerwów wzrokowych niż w grupie kontrolnej. Średnia pozioma średnica tarczy nerwu wzrokowego w opisywanych grupach wynosiła odpowiednio 1.49 +/- 0.21 mm i 1.61 +/- 0.19 mm; $p=0.047$. Mediana pionowej średnicy tarczy w grupie I wynosiła 1.51 mm, zakres od 1.25 do 2.09 mm natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła 2.05 mm, zakres od 1.41 do 2.66; $p<0.001$. Także powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego była mniejsza w opisywanej grupie niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 2.23 i 2.48 mm², zakres odpowiednio od 1.52 do 3.24 mm² i od 1.36 do 4.21 mm²; $p=0.007$.

W analizie porównawczej wszystkie oceniane parametry pola widzenia w badaniu metodą perymetrii statycznej okazały się istotnie statystycznie różne. Wartość wady wzorcowej była większa w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 7.49 i 2.93, zakres odpowiednio: od 3.45 do 20.78 i od 1.98 do 5.03; $p<0.001$. Wartość wady ogólnej była w grupie I bardziej ujemna niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: -1.82 i -0.29, zakres odpowiednio: od -2.55 do 0.02 i od -1.85 do 1.54; $p=0.036$. Proporcja liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych była większa w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 3.20 i 2.30, zakres odpowiednio: od 2.50 do 3.40 i od 2.20 do 2.83; $p<0.001$. W opisywanej grupie badanie trwało dłużej niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 8.9 i 6.0 min, zakres odpowiednio: od 6.9 do 9.5 min i od 5.1 do 7.3 min; $p<0.001$.

Różnica między grupą pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną okazała się istotna statystycznie w obu parametrach badania wzrokowych potencjałów wywołanych ze stymulacją naprzemienną wzorcem (PVEP). Latencja załamka P 100 w opisywanej grupie była dłuższa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 127 i 109 ms, zakres odpowiednio od 85 do 146 ms i od 97 do 114 ms; $p<0.001$. Amplituda załamka P 100 w opisywanej grupie była niższa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 6.43 i 21.85 μV , zakres odpowiednio od 1.16 do 9.01 μV i od 12.90 do 47.40 μV ; $p<0.001$.

5.7. Pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie (grupa II) i pacjenci z grupy kontrolnej (grupa IV) – porównanie

Średni wiek pacjentów w porównywanych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (Tabela 25).

Tabela 25. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie II i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa II | Grupa IV | Poziom istotności (p) |
|--------------------|----------|----------|-----------------------|
| Średni wiek (lata) | 11.55 | 12.30 | ns |

Tabela 26. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy II i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa II | | | | | Grupa IV | | | | | Poziom istotności (p) |
|---|----------|-------|--------|--------|--------|----------|-------|--------|--------|--------|-----------------------|
| | średnia | SD | med | min | max | średnia | SD | med | min | max | |
| Vis | 0,97 | 0,10 | 1,00 | 0,5 | 1,0 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 1,0 | 1,0 | ns |
| To (mmHg) | 16,74 | 3,52 | 17,00 | 9,00 | 23,00 | 16,48 | 1,96 | 16,00 | 13,00 | 20,00 | ns |
| Ref sfer (D) | 0,16 | 1,49 | 0,75 | -4,00 | 2,50 | 0,66 | 0,98 | 1,00 | -3,00 | 2,00 | ns |
| Ref cyl (D) | -0,38 | 0,55 | -0,25 | -2,75 | 0,00 | -0,29 | 0,40 | -0,25 | -1,75 | 0,00 | ns |
| Ref S.E. (D) | 0,01 | 1,58 | 0,63 | -4,00 | 2,50 | 0,63 | 0,85 | 0,75 | -2,25 | 1,75 | ns |
| Pelli (log MAR) | 1,68 | 0,11 | 1,65 | 1,50 | 1,95 | 1,65 | 0,08 | 1,65 | 1,50 | 1,95 | ns |
| CCT (μm) | 545,62 | 29,59 | 552,50 | 486,00 | 599,00 | 564,85 | 43,00 | 588,00 | 477,00 | 675,00 | 0.02 |
| Fov Th (μm) | 173,45 | 28,54 | 171,50 | 84,00 | 257,00 | 166,70 | 19,37 | 164,50 | 128,00 | 223,00 | ns |
| Tot M Vol (mm^3) | 7,05 | 0,44 | 7,07 | 6,13 | 7,96 | 7,21 | 0,33 | 7,29 | 6,62 | 7,85 | 0.03 |
| RNFL 360° (μm) | 102,05 | 12,64 | 101,80 | 78,80 | 128,39 | 109,38 | 9,17 | 110,77 | 87,23 | 126,53 | 0.001 |
| RNFL S (μm) | 125,79 | 22,23 | 129,00 | 19,00 | 168,00 | 135,90 | 14,32 | 136,50 | 97,00 | 165,00 | 0.01 |
| RNFL N (μm) | 78,78 | 16,43 | 78,00 | 51,00 | 138,00 | 88,15 | 13,25 | 89,50 | 61,00 | 132,00 | <0.001 |
| RNFL I (μm) | 127,74 | 20,86 | 128,50 | 87,00 | 181,00 | 138,00 | 14,90 | 138,00 | 112,00 | 180,00 | 0.006 |
| RNFL T (μm) | 74,05 | 12,41 | 73,00 | 50,00 | 109,00 | 75,53 | 12,68 | 73,00 | 43,00 | 100,00 | ns |
| DD hor (mm) | 1,78 | 0,25 | 1,75 | 1,28 | 2,48 | 1,60 | 0,19 | 1,57 | 1,19 | 2,01 | <0.001 |
| DD ver (mm) | 2,05 | 0,30 | 2,04 | 1,50 | 2,72 | 2,03 | 0,33 | 2,05 | 1,41 | 2,66 | ns |
| DA (mm^2) | 2,82 | 0,59 | 2,70 | 1,92 | 4,49 | 2,53 | 0,46 | 2,48 | 1,36 | 4,20 | 0.03 |
| AL (mm) | 23,45 | 1,03 | 23,29 | 21,43 | 25,70 | 23,18 | 0,69 | 23,13 | 21,78 | 24,96 | ns |
| PWGoldmanG(°) | 40,28 | 5,27 | 40,00 | 20,00 | 45,00 | 40,36 | 2,33 | 40,00 | 35,00 | 45,00 | ns |
| PWGoldmanN(°) | 48,61 | 5,61 | 50,00 | 30,00 | 55,00 | 50,00 | 3,33 | 50,00 | 40,00 | 55,00 | ns |
| PWGoldmanD(°) | 56,39 | 8,27 | 60,00 | 25,00 | 65,00 | 60,54 | 3,43 | 60,00 | 50,00 | 65,00 | 0.01 |
| PWGoldmanS(°) | 78,24 | 10,10 | 80,00 | 30,00 | 85,00 | 82,68 | 2,88 | 82,50 | 80,00 | 90,00 | 0.006 |
| PWkomp-lpb | 2,37 | 0,29 | 2,30 | 2,10 | 3,60 | 2,33 | 0,17 | 2,30 | 2,20 | 2,83 | ns |
| PWkompczas(s) | 380,91 | 66,14 | 360,00 | 307,00 | 597,00 | 359,92 | 32,51 | 361,00 | 308,00 | 437,00 | ns |
| PWkomp-wawzo | 2,99 | 0,78 | 2,76 | 2,12 | 6,15 | 3,12 | 0,79 | 2,93 | 1,98 | 5,03 | ns |
| PW komp-wa og | -0,55 | 1,09 | -0,24 | -4,02 | 0,75 | -0,22 | 0,87 | -0,29 | -1,85 | 1,54 | ns |
| Lat P100 (ms) | 107,95 | 4,86 | 107,00 | 99,00 | 119,00 | 106,95 | 4,57 | 109,00 | 97,00 | 114,00 | ns |
| Amp P100 (μV) | 20,49 | 10,15 | 20,65 | 5,31 | 49,60 | 24,65 | 9,47 | 21,85 | 12,90 | 47,40 | ns |

Średnia centralna grubość rogówki u pacjentów w opisywanej grupie wynosiła 545.62 +/- 29.59 μm i była istotnie statystycznie mniejsza niż u pacjentów w grupie kontrolnej, gdzie wynosiła ona 564.85 +/- 43.00 μm ; $p=0.017$.

Spośród parametrów ocenianych w badaniu OCT opisujących plamkę tylko całkowita jej objętość różniła się istotnie statystycznie i była mniejsza w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego bez ustalonej przyczyny urodzonymi o czasie niż u pacjentów z grupy kontrolnej; mediana odpowiednio: 7.07 i 7.29 mm^3 , zakres odpowiednio od 6.13 do 7.96 mm^3 i od 6.62 do 7.85 mm^3 ; $p=0.030$.

Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oceniana w badaniu OCT różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami w zakresie wartości średniej ze wszystkich kwadrantów (RNFL 360) oraz w kwadrantach: górnym, nosowym i dolnym. Średnia wartość grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL 360°) wynosiła w grupie II 102.05 +/- 12.64 μm i była mniejsza niż w grupie kontrolnej gdzie wynosiła 109.38 +/- 9.17 μm ; $p=0.001$. Także w kwadrancie dolnym parametr ten był mniejszy i wynosił średnio odpowiednio 127.74 +/- 20.86 μm i 138.00 +/- 14.90 μm ; $p=0.006$. Podobnie, w kwadrantach górnym i nosowym, grubość warstwy włókien nerwowych w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego bez ustalonej przyczyny urodzonymi o czasie była mniejsza niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Kwadrant górny odpowiednio: mediana 129.00 i 136.50 μm , zakres od 19.00 do 168.00 μm i od 97.00 do 165.00 μm ; $p=0.012$. Kwadrant nosowy odpowiednio: mediana 78.00 i 89.50 μm , zakres od 51.00 do 138.00 μm i od 61.00 do 132.00 μm ; $p<0.001$. W kwadrancie nosowym różnica ta była największa, następnie w kwadrancie dolnym i górnym.

W badaniu OCT oceniano także parametry dotyczące morfologii tarczy nerwu wzrokowego. Wyniki różniące się istotnie statystycznie między opisywanymi grupami to pozioma średnica tarczy nerwu wzrokowego i powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego. Pozioma średnica tarczy nerwu wzrokowego była większa w grupie II niż w grupie kontrolnej; średnia

odpowiednio 1.78 +/- 0.25 mm i 1.60 +/- 0.19 mm; $p < 0.001$. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego była większa w opisywanej grupie niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 2.70 i 2.48 mm², zakres odpowiednio od 1.92 do 4.49 mm² i od 1.36 do 4.21 mm²; $p = 0.027$.

W badaniu pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna wynik istotnie statystycznie różniący się między opisywanymi grupami otrzymano w kwadrantach dolnym i skroniowym. W kwadrancie dolnym mediana w obu grupach wynosiła 60° natomiast zakres w grupie II był większy i wynosił od 25 do 60°, w grupie kontrolnej od 50 do 65°; $p = 0.014$. Zakres pola widzenia w kwadrancie skroniowym był w grupie dzieci z nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego bez ustalonej przyczyny urodzonymi o czasie mniejszy niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 80° i 82.50°, zakres odpowiednio od 30 do 85° i od 80 do 90°; $p = 0.007$. U wszystkich pacjentów, u których udało się wyznaczyć granice plamy ślepej były one prawidłowe.

W badaniu widzenia barwnego za pomocą panelu D-15 w opisywanej grupie u 84.5% pacjentów otrzymano wynik prawidłowy, u 15.5% wynik nieprawidłowy ale nie pozwalający na określenie osi zaburzenia. Wyniki te są prawie identyczne z otrzymanymi w grupie kontrolnej: 82.5% wyników prawidłowych, 17.5% wyników nieprawidłowych.

5.8. Pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzeni przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego (grupa III) i grupa kontrolna (grupa IV) – porównanie

Średni wiek pacjentów w porównywanych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (tabela 27.).

Tabela 27. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie III i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa III | Grupa IV | Poziom istotności (p) |
|--------------------|-----------|----------|-----------------------|
| Średni wiek (lata) | 12.05 | 12.30 | ns |

Tabela 28. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy III i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$.

| | Grupa III | | | | | Grupa IV | | | | | Poziom istotności (p) |
|----------------------------|-----------|-------|--------|--------|--------|----------|-------|--------|--------|--------|-----------------------|
| | średnia | SD | med | Min | max | średnia | SD | med | min | max | |
| Vis | 0,96 | 0,14 | 1,00 | 0,3 | 1,0 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 1,0 | 1,0 | ns |
| To (mmHg) | 16,48 | 3,73 | 16,50 | 9,00 | 24,00 | 16,48 | 1,96 | 16,00 | 13,00 | 20,00 | ns |
| Ref sfer (D) | 0,83 | 1,99 | 0,50 | -4,75 | 5,75 | 0,66 | 0,98 | 1,00 | -3,00 | 2,00 | ns |
| Ref cyl (D) | -0,40 | 0,45 | -0,25 | -2,00 | 0,00 | -0,29 | 0,40 | -0,25 | -1,75 | 0,00 | ns |
| Ref S.E. (D) | 0,73 | 1,88 | 0,50 | -4,25 | 5,75 | 0,63 | 0,85 | 0,75 | -2,25 | 1,75 | ns |
| Pelli (log MAR) | 1,72 | 0,16 | 1,65 | 1,35 | 1,95 | 1,65 | 0,08 | 1,65 | 1,50 | 1,95 | ns |
| CCT (μm) | 546,08 | 45,68 | 548,50 | 454,00 | 665,00 | 564,85 | 43,00 | 588,00 | 477,00 | 675,00 | ns |
| Fov Th (μm) | 200,38 | 27,26 | 206,50 | 150,00 | 248,00 | 166,70 | 19,37 | 164,50 | 128,00 | 223,00 | <0.001 |
| Tot M Vol(mm^3) | 6,97 | 0,43 | 6,86 | 6,37 | 8,03 | 7,21 | 0,33 | 7,29 | 6,62 | 7,85 | 0.002 |
| RNFL 360°(μm) | 94,13 | 15,00 | 96,23 | 60,84 | 127,53 | 109,38 | 9,17 | 110,77 | 87,23 | 126,53 | <0.001 |
| RNFL S (μm) | 110,90 | 22,46 | 112,50 | 55,00 | 152,00 | 135,90 | 14,32 | 136,50 | 97,00 | 165,00 | <0.001 |
| RNFL N (μm) | 76,38 | 20,49 | 75,00 | 42,00 | 134,00 | 88,15 | 13,25 | 89,50 | 61,00 | 132,00 | 0.003 |
| RNFL I (μm) | 125,28 | 19,05 | 128,50 | 87,00 | 164,00 | 138,00 | 14,90 | 138,00 | 112,00 | 180,00 | 0.001 |
| RNFL T (μm) | 63,83 | 13,69 | 66,00 | 37,00 | 96,00 | 75,53 | 12,68 | 73,00 | 43,00 | 100,00 | <0.001 |
| DD hor (mm) | 1,68 | 0,24 | 1,59 | 1,32 | 2,20 | 1,60 | 0,19 | 1,57 | 1,19 | 2,01 | ns |
| DD ver (mm) | 1,93 | 0,25 | 1,91 | 1,51 | 2,63 | 2,03 | 0,33 | 2,05 | 1,41 | 2,66 | ns |
| DA (mm^2) | 2,54 | 0,44 | 2,47 | 1,87 | 3,67 | 2,53 | 0,46 | 2,48 | 1,36 | 4,20 | ns |
| AL (mm) | 22,93 | 1,26 | 23,22 | 19,67 | 25,09 | 23,18 | 0,69 | 23,13 | 21,78 | 24,96 | ns |
| PWGoldmannG(°) | 40,88 | 4,65 | 40,00 | 25,00 | 45,00 | 40,36 | 2,33 | 40,00 | 35,00 | 45,00 | ns |
| PWGoldman N(°) | 50,25 | 4,80 | 50,00 | 40,00 | 60,00 | 50,00 | 3,33 | 50,00 | 40,00 | 55,00 | ns |
| PWGoldman D(°) | 58,75 | 6,38 | 60,00 | 45,00 | 70,00 | 60,54 | 3,43 | 60,00 | 50,00 | 65,00 | ns |
| PWGoldman S(°) | 79,13 | 6,49 | 80,00 | 55,00 | 85,00 | 82,68 | 2,88 | 82,50 | 80,00 | 90,00 | 0.01 |
| PW komp-lpb | 2,53 | 0,30 | 2,50 | 2,20 | 3,30 | 2,33 | 0,17 | 2,30 | 2,20 | 2,83 | 0.01 |
| PW komp-czas(s) | 404,85 | 56,84 | 402,00 | 309,00 | 540,00 | 359,92 | 32,51 | 361,00 | 308,00 | 437,00 | 0.003 |
| PW komp-wawzo | 4,32 | 1,76 | 3,36 | 2,79 | 8,61 | 3,12 | 0,79 | 2,93 | 1,98 | 5,03 | 0.004 |
| PW komp-wa og | -0,03 | 1,83 | -0,03 | -3,50 | 2,85 | -0,22 | 0,87 | -0,29 | -1,85 | 1,54 | ns |
| Lat P100 (ms) | 107,34 | 6,21 | 107,00 | 96,00 | 127,00 | 106,95 | 4,57 | 109,00 | 97,00 | 114,00 | ns |
| Amp P100 (μV) | 17,55 | 7,24 | 16,15 | 6,93 | 33,60 | 24,65 | 9,47 | 21,85 | 12,90 | 47,40 | <0.001 |

Parametrami istotnie statystycznie różniącymi się między opisywaną grupą – pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego - a grupą kontrolną były parametry dotyczące plamki oceniane w badaniu OCT. Średnia wartość grubości siatkówki w dołku w opisywanej grupie wynosiła 200.38 +/- 27.26 μm i była większa niż w grupie kontrolnej: 166.70 +/- 19.37 μm ; $p < 0.001$. Całkowita objętość plamki w opisywanej grupie była mniejsza niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 6.86 i 7.29 mm^3 , zakres odpowiednio od 6.37 do 8.03 mm^3 i od 6.62 do 7.85 mm^3 ; $p = 0.002$.

Także parametry dotyczące grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oceniane w badaniu OCT różniły się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Zarówno wartość średnia ze wszystkich kwadrantów (RNFL 360) jak i wartości w poszczególnych kwadrantach: górnym, nosowym, dolnym i skroniowym były mniejsze w grupie dzieci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego niż w grupie kontrolnej, średnie odpowiednio 94.13 vs 109.38 μm , $p < 0.001$; 110.90 vs 135.90 μm , $p < 0.001$; 76.38 vs 88.15 μm , $p = 0.003$; 125.28 vs 138.00 μm , $p = 0.001$ i 63.83 vs 75.53 μm , $p < 0.001$. Różnica ta była największa w kwadrancie górnym, następnie skroniowym, dolnym i nosowym.

W kinetycznym badaniu pola widzenia wynik różniący się istotnie statystycznie między opisywanymi grupami otrzymano tylko w kwadrancie skroniowym. Zakres pola widzenia w tym kwadrancie był w grupie III mniejszy niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 80° i 83°, zakres odpowiednio od 55 do 85° i od 80 do 90°; $p = 0.001$. Plamy ślepej nie udało się wyznaczyć u 62.5% pacjentów z opisywanej grupy w porównaniu z 14% pacjentów z grupy kontrolnej.

W komputerowym badaniu pola widzenia wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w parametrach wiarygodności.

Czas trwania badania w grupie III był dłuższy niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 402 i 361 sekund, zakres odpowiednio od 309 do 540 sekund i od 308 do 437 sekund; $p = 0.003$. Proporcja liczby prezentacji bodźca

do liczby punktów testowych była w opisywanej grupie większa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 2.5 i 2.3, zakres odpowiednio od 2.2 do 3.3 i od 2.2 do 2.8; $p=0.015$.

Istotna statystycznie okazała się także różnica w wartości wady wzorcowej, która w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego była większa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 3.36 i 2.93, zakres odpowiednio od 2.79 do 8.61 i od 1.98 do 5.03; $p=0.004$.

Spośród dwóch analizowanych parametrów badania wzrokowych potencjałów wywołanych ze stymulacją wzorcem (PVEP) amplituda załamka P100 różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Była ona niższa w grupie III niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio 16.15 μV i 21.85 μV , zakres odpowiednio od 6.93 do 33.60 μV i od 12.90 do 47.40 μV ; $p<0.001$.

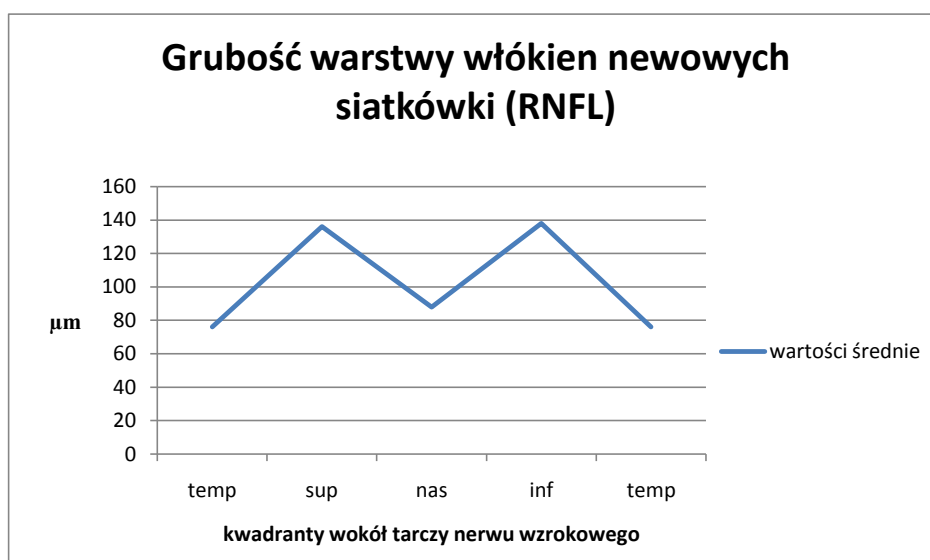
5.9. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia – wartości normatywne na podstawie grupy kontrolnej

W przedstawianym materiale wartości normatywne obliczono na podstawie danych z 40 oczu, 20 pacjentów w średnim wieku 12.3 +/- 2.9 lat (zakres od 7 do 18 lat), urodzonych o czasie. Wszyscy pacjenci mieli pełną najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do dali. Średnia wartość wady refrakcji sferycznej wynosiła 0.66 +/- 0.98 D (zakres od -3.0 D do +2.0 D) a średnia wartość wady refrakcji cylindrycznej wynosiła -0.29 +/- 0.39 D (zakres od -1.75 D do 0.0 D). Wartości normatywne w przedziale wartości od 5 do 95 centyla oraz wartości średnie i odchylenie standardowe średniej grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) wokół tarczy jak i w poszczególnych kwadrantach przedstawiono w Tabeli 29. Wartości grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki przyjęły rozkład normalny zarówno w poszczególnych kwadrantach jak i w wartości średniej grubości wokół tarczy nerwu wzrokowego. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrantach górnym i dolnym była większa niż w kwadrantach skroniowym i nosowym, nadając wykresowi

charakterystyczny kształt podwójnego garbu (Rycina 16). W kwadrancie nosowym grubość RNFL była większa niż w kwadrancie skroniowym.

Tabela 29. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego (360°) oraz w poszczególnych kwadrantach (S-górny, N-nosowy, I-dolny, T-skroniowy) – wartości normatywne (w przedziale 5-95 centyl) oraz wartości średnie i odchylenie standardowe.

| | Przedział wartości 5-95 centyl (μm) | Średnia +/- SD (μm) |
|-----------|--|----------------------------------|
| RNFL 360° | 94-124 | 109 +/- 9 |
| RNFL S | 111-159 | 136 +/- 14 |
| RNFL N | 66-106 | 88 +/- 13 |
| RNFL I | 117-160 | 138 +/- 15 |
| RNFL T | 60-100 | 75 +/- 13 |



Rycina 16. Średnie wartości grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach – wykres o charakterystycznym kształcie podwójnego garba.

6. Dyskusja

Stereoskopowe badanie biomikroskopowe pozwala na szczegółową ocenę tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych. Mimo to lista wyzwań przed jakimi staje okulista oceniający te struktury pozostaje długa. Po pierwsze, tarcza nerwu wzrokowego zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych wykazuje dużą różnorodność fenotypową. Po drugie, wczesne zmiany w pewnych chorobach są na tyle subtelne iż nie różnią się od stanu prawidłowego. Po trzecie, różne choroby mogą powodować podobne zmiany w wyglądzie tarczy nerwu wzrokowego. Po czwarte, subiektywna natura badania klinicznego powoduje różnice w ocenie między dwiema badającymi osobami, w zależności od czynników takich jak doświadczenie czy jakość obrazu [1, 45, 71, 73]. Dodatkowym wyzwaniem w przypadku dzieci jest zachęcenie ich do współpracy, konieczność, czasami wielokrotnego, powtarzania badania oraz pokonanie strachu, nieśmiałości czy znużenia małego pacjenta. Nie zawsze udaje się uzyskać wiarygodne wyniki wszystkich zaplanowanych badań, co dodatkowo utrudnia postawienie rozpoznania. Tak cenne są dlatego metody pozwalające na szybką i obiektywną zarówno bezpośrednią jak i pośrednią ocenę tarczy nerwu wzrokowego oraz warstwy włókien nerwowych oraz dobór jak najmniejszej liczby badań pozwalających na ostateczną diagnozę.

Podczas kwalifikacji pacjentów do badania posłużono się kryteriami włączenia i wyłączenia. Początkowo zaplanowano także utworzenie grupy pacjentów z jaskrową neuropatią nerwów wzrokowych z wykluczeniem przypadków jaskry wrodzonej (stosowane nazewnictwo wg klasyfikacji J. Czajkowskiego [17]). Jednak pod opieką Katedry Okulistyki i Kliniki Okulistycznej UM w Poznaniu pozostawał, podczas prowadzenia badań prospektywnych, tylko jeden pacjent w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia spełniający to kryterium. W piśmiennictwie częstość występowania pierwotnej jaskry młodzieńczej jest określana jako wyjątkowo rzadka [17].

Rozpoznanie dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych zależy od szczegółowej oceny morfologii tarczy nerwu wzrokowego oraz jej korelacji z wywiadem rodzinnym, innymi objawami klinicznymi i oceną funkcji nerwu wzrokowego. Konieczne jest także wykluczenie wszystkich innych przyczyn

zaniku nerwów wzrokowych, zwłaszcza guzów, zapaleń i urazów. Właściwa i szybka diagnostyka kliniczna, wsparta metodami badań obrazowych stanowi podstawę optymalnego postępowania z chorym i właściwego poradnictwa i informowania pacjenta co do naturalnego przebiegu choroby [55, 71].

W przedstawionym materiale w grupie I – u pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych – u jednego spośród 14 pacjentów na podstawie badań molekularnych zidentyfikowano mutację mtDNA 11778, co pozwoliło na postawienie rozpoznania dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych typu Lebera. Jest to typowa i najczęściej występująca mutacja będąca przyczyną dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych typu Lebera [66]. U pozostałych pacjentów wykonane badania molekularne mtDNA nie pozwoliły na zidentyfikowanie mutacji odpowiedzialnych za tę chorobę. Jednakże, ponieważ badanie to obejmowało trzy mutacje mtDNA: 11778, 14484 i 3460, odpowiedzialne za 90-95% przypadków LHON, nie można jednoznacznie wykluczyć takiego rozpoznania, gdyż możliwe jest występowanie innych rzadziej występujących, niebadanych mutacji. U 4 pacjentów analiza rodowodu wskazywała na możliwość występowania dominującego zaniku nerwów wzrokowych typu Kjera. Badania molekularne genu *OPA1*, którego mutacje odpowiedzialne są za 90% przypadków ADOA, nie potwierdziły tego rozpoznania. Jednak i w tych przypadkach, z tych samych przyczyn co w LHON, wykluczenie rozpoznania autosomalnego dominującego zaniku nerwów wzrokowych nie jest możliwe.

Podobne wyniki podaje w swojej pracy Bosley TM i wsp. [11]. Badał on mtDNA w grupie 21 pacjentów ze zdiagnozowaną obuoczną symetryczną neuropatią nerwów wzrokowych. Średni wiek pacjentów wynosił 13.6 lat. U jednego z nich potwierdzono mutację 11778 rozpoznając dziedziczną neuropatię nerwów wzrokowych typu Lebera, u trzech pacjentów wykryto prawdopodobnie patologiczne zmiany w mtDNA, natomiast u żadnego z pacjentów nie wykryto polimorfizmu czy mutacji *OPA1* czy *OPA3*. We wnioskach autor zauważa, że u niewielu pacjentów z badanej grupy stwierdzono nieprawidłowości w obrębie badanych parametrów mtDNA. Podkreśla, że obuoczna neuropatia nerwów wzrokowych może wynikać z

innych genetycznych, epigenetycznych czy środowiskowych uszkodzeń nerwu wzrokowego lub z niebadanych zaburzeń mitochondrialnych.

Inną przyczyną tak niewielkiej liczby potwierdzonych genetycznie rozpoznań dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych może być zakres wiekowy badanej grupy: 8-19 lat (średnio 13.5 lat). W przypadku ADOA początkowe objawy, choć pojawiają się już w pierwszej dekadzie życia, mają postać łagodnego stopnia upośledzenia widzenia bez szybkiej progresji. Powoduje to, że początek choroby jest zwykle przeoczony i ostateczne rozpoznanie stawiane jest później [85]. W swojej pracy Johnson i wsp. [40] podaje, że tylko 58% pacjentów z genetycznie potwierdzonym ADOA zauważyło spadek ostrości wzroku przed 11 rokiem życia a opisuje on także przypadki pacjentów z genetycznie potwierdzonym ADOA, którzy podawali pierwsze objawy pogorszenia ostrości wzroku w wieku 60 lat. Według badań Kline'a i wsp. [53] troje z 12 (25%) badanych pacjentów z ADOA (wiek od 8 do 78 lat) było nieświadomych zaburzeń widzenia i zostało zdiagnozowanych podczas badań genetycznych z powodu rozpoznania ADOA u innego członka rodziny. Z kolei Votruba i wsp. [94] podaje iż 3 z 87 (3.4%) badanych pacjentów w wieku od 2 do 84 lat (mediana 37 lat) nie było świadomych swojej choroby mimo jej występowania w rodzinie. Natomiast dla występowania LHON typowa jest druga i trzecia dekada życia a nie wiek dziecięcy i wczesnomłodzieńczy, ze znacznym obniżeniem ostrości wzroku w ostrej fazie choroby.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w opisywanej grupie była istotnie statystycznie niższa niż najlepsza skorygowana ostrość wzroku w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 0.30 i 1.00, zakres odpowiednio od 0.02 do 1.00 i od 1.00 do 1.00. Biorąc pod uwagę naturalny przebieg dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych, gdzie jednym z głównych objawów jest różnego stopnia obniżenie ostrości wzroku, wynik ten nie jest zaskoczeniem. Dane te są porównywalne z danymi podawanymi w piśmiennictwie. W grupie 21 pacjentów ze zdiagnozowaną obuoczną symetryczną neuropatią nerwów wzrokowych badanych przez Bosley'a i wsp. [11] ostrość wzroku wynosiła od liczenia palców z 3 metrów do 0.7, średnio 0.1. Barboni i wsp. [6] badał grupę 14 pacjentów z LHON rozpoznany przed 10 rokiem życia. Wyróżnił on następujące podgrupy pacjentów: podgrupę z ostrym obustronnym LHON, w której średnia ostrość

wzroku wynosiła 0.1 +/- 0.07 w gorszym oku i 0.3 +/- 0.38 w oku lepszym; podgrupę z ostrym jednostronnym LHON ze średnią ostrością wzroku 0.13 +/- 0.02 w zajęтым oku i 1.0 w drugim oku; oraz podgrupę z wolno postępującym LHON, ze średnią ostrością wzroku 0.45 +/- 0.18 w gorszym oku i 0.67 +/- 0.19 w lepszym oku. W pracy Cohn'a i wsp. [14] analizującej naturalny przebieg ADOA z mutacją *OPA1* u 69 pacjentów średnia ostrość wzroku wynosiła 0.3 (zakres od ruchów ręki do 1.25). Jednak średni wiek pacjentów w cytowanej pracy wynosił 41.9 +/- 19.4 (zakres 7 do 82 lat) i był większy niż w opisywanej grupie (średnia 13.57 +/- 3.3; zakres od 8 do 19 lat). Spośród pacjentów z ADOA badanych przez Votrubę i wsp. [94] w grupie wiekowej do 20 roku życia (18 pacjentów) u 2 z nich stwierdzono ostrość wzroku 0.5 lub lepszą, u 8 pacjentów ostrość wzroku wynosiła od 0.17 do 0.3, u kolejnych 8 natomiast 0.1 lub mniej.

W przedstawianym materiale w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe było istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej. Wynik ten jest zaskakujący i nie znajduje wytłumaczenia ani potwierdzenia w dostępnym piśmiennictwie. Bosley i wsp. [11] w swojej pracy dotyczącej sporadycznych neuropatii nerwów wzrokowych u dzieci podaje, iż u żadnego z pacjentów nie stwierdził podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nie podaje on jednak konkretnych uzyskanych wartości.

W opisywanej grupie I, u pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych, u żadnego z nich nie było konieczności zastosowania kryterium nr 1 wyłączenia z badania: wysoka wada refrakcji zdefiniowana jako ekwiwalent sferyczny równy lub większy niż +/- 6,0 D i/lub astygmatyzm większy niż 3,5 D. Zanotowano natomiast dość szeroki zakres wady refrakcji, zarówno sferycznej jak i astygmatyzmu, odpowiednio od -4.25 do +2.0 D i od -1.75 do 0.0 D. Nie zaobserwowano charakterystycznej wady refrakcji. Spostrzeżenia te są podobne do podawanych przez Kline'a i wsp. [53] w pracy dotyczącej ADOA. W dostępnym piśmiennictwie brak danych dotyczących wady refrakcji u pacjentów z LHON.

Choć badanie wrażliwości na kontrast wykonywano metodycznie u wszystkich pacjentów z grupy I. Ostatecznie jednak, ze względu na niską

ostrość wzroku, nie porównywano wyników tej grupy z grupą kontrolną. W dostępnym piśmiennictwie także brak danych opisujących ten parametr w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych.

W wielu doniesieniach ostatnich lat zwraca się szczególną uwagę na przydatność badania OCT, jako metody nieinwazyjnej i powtarzalnej, w diagnostyce różnego typu neuropatii u dzieci [6, 7, 37, 50, 71, 75]. Badanie OCT wykorzystano także w przedstawianej pracy do oceny siatkówki w plamce, warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz do oceny morfologii samej tarczy nerwu wzrokowego.

Grubość siatkówki w dołku w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 184.00 i 164.50 μm , zakres odpowiednio od 94.00 do 227.00 μm i od 128.00 do 223.00 μm . Wyniki te pokrywają się częściowo z wynikami badań pacjentów z ADOA uzyskanymi przez Ito i wsp. [37], który stwierdził zmniejszenie grubości siatkówki w plamce u tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich mierzonych punktach z wyjątkiem dołka, gdzie, mimo, iż nieistotna statystycznie, grubość siatkówki u pacjentów z ADOA była większa niż w grupie kontrolnej i wynosiła 195.3 +/- 15.9 μm (grupa kontrolna 185.5 +/- 14.3 μm). Należy dodatkowo wziąć pod uwagę, że w badaniu tym do oceny grubości siatkówki w plamce zastosowano inny protokół (5 mm cross-sectional scans) a następnie poddano go analizie komputerowej bez użycia oprogramowania aparatu OCT w 9 wyznaczonych punktach.

Całkowita objętość plamki w grupie I była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej; mediana odpowiednio: 6.09 i 7.29 mm^3 , zakres odpowiednio od 3.70 do 6.78 mm^3 i od 6.62 do 7.85 mm^3 . Wyniki te pokrywają się z danymi podawanymi w literaturze. W cytowanej powyżej pracy Ito i wsp [37] średnia objętości plamki u pacjentów z ADOA wynosiła 5.5 +/- 0.2 mm^3 i była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej.

Średnia grubość warstwy włókien nerwowych wokół tarczy nerwu wzrokowego (RNFL 360) w opisywanej grupie była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej.

Podobnie, średnie wartości grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach były istotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych niż w grupie kontrolnej. Największe różnice w wartościach występowały w kwadrantach: dolnym, następnie górnym, nosowym i skroniowym. W literaturze opisywany jest uogólniony ubytek warstwy włókien nerwowych w ADOA [95]. Jednak w odróżnieniu od prezentowanego materiału, największy ubytek obserwuje się w kwadrancie skroniowym [37, 50, 96], co tłumaczone jest wybiórczą utratą pęczka płamkowo-tarczowego, w którym przebiegają włókna nerwowe ze skroniowo położonej plamki. Należy jednak zaznaczyć, że żadna z cytowanych prac nie dotyczy grupy wiekowej poniżej 18 roku życia z ADOA. W pracach poświęconych LHON autorzy zwracają uwagę, iż grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki zależy od fazy choroby: w fazie ostrej (do 6 miesięcy od początku objawów) dochodzi do jej pogrubienia, które jest najbardziej znaczące w kwadrantach kolejno: górnym, nosowym i dolnym, co koreluje z obrazem klinicznym obrzęku tarczy i okołotarczowej warstwy włókien nerwowych, natomiast w fazie zanikowej (powyżej 6 miesięcy początku objawów) dochodzi do jej ścieńczenia we wszystkich kwadrantach przy czym jest ono najmniejsze w kwadrancie nosowym [7]. W swojej pracy Barboni i wsp. [6] opisując grupę pacjentów z LHON rozpoznanych przed 10 rokiem życia stwierdził, że w przypadku choroby o ostrym przebiegu dochodzi do wczesnej, szybkiej utraty włókien pęczka płamkowo-tarczowego po czym dochodzi do całkowitego zaniku nerwu wzrokowego. Z kolei w przypadkach wolno postępujących i subklinicznych zaobserwował największe zmiany w kwadrantach dolnoskroniowych z relatywnym zaoszczędzeniem innych sektorów. Autor sugeruje dwie możliwe tego przyczyny. Jedną z nich jest utrzymujący się obrzęk włókien nerwowych, który z czasem ustępuje. Drugim możliwym wyjaśnieniem takiego obrazu jest faktyczne zachowanie zdrowych, funkcjonujących aksonów. Wątpliwości te mają wyjaśnić dalsze badania.

Analizując wyżej przedstawione informacje należy zwrócić uwagę na dwie rzeczy. Choć w opisywanej grupie wartości grubości RNFL i stopień jej zmniejszenia w poszczególnych kwadrantach różnią się od podawanych w piśmiennictwie to jednak ubytek włókien nerwowych przyjmuje

charakterystyczny kształt podwójnego garba z zachowaniem największej grubości w kwadrantach górnym i dolnym. Poza tym opisywana grupa pacjentów jest niejednorodna pod względem rozpoznań i zaliczono do niej pacjentów z różnymi postaciami dziedzicznych zaników nerwów wzrokowych co stanowi ograniczenie w porównywaniu prezentowanego materiału z cytowanym piśmiennictwem.

Kolejne wyniki różniące się istotnie statystycznie między grupą pacjentów z dziedzicznymi zanikami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną to parametry opisujące morfologię tarczy nerwu wzrokowego otrzymane w badaniu OCT. Zarówno pozioma jak i pionowa średnica tarczy nerwu wzrokowego była mniejsza w grupie pacjentów z dziedzicznymi zanikami nerwów wzrokowych niż w grupie kontrolnej. Także powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego była mniejsza w opisywanej grupie niż w grupie kontrolnej. Wyniki te korelują z wynikami Barboniego i wsp. [6] dotyczącymi LHON o ostrym przebiegu u pacjentów poniżej 10 roku życia. Stwierdził on, iż w tej właśnie grupie powierzchnia tarczy i jej wymiar pionowy jest mniejszy niż w grupie kontrolnej, sugerując, że mała tarcza nerwu wzrokowego jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym. Do podobnych wniosków doszła Ramos i wsp. [75] porównując wymiar pionowy i poziomy tarczy nerwu wzrokowego oraz powierzchnię tarczy u pacjentów z LHON. Wykazała ona, że średnia powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego oraz jej wymiar pionowy były znacząco większe u nosicieli LHON niż u chorych z pełnoobjawowym LHON oraz, że u pacjentów chorujących na LHON, u których doszło do poprawy ostrości wzroku poziomy wymiar tarczy nerwu wzrokowego był znacząco większy niż u tych, u których do takiej poprawy nie doszło. Zdaniem autorki większa tarcza nerwu wzrokowego, prawdopodobnie powodująca mniejsze stłoczenie aksonów komórek zwojowych siatkówki, może być czynnikiem chroniącym nosicieli LHON przed rozwinięciem ostrej fazy choroby. Podsumowując, można zauważyć, iż każdy oceniany w badaniu OCT parametr był istotnie statystycznie różny pomiędzy porównywanymi grupami. Daje to podstawę do stwierdzenia, że ocena zarówno plamki jak i warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz tarczy nerwu wzrokowego za pomocą OCT jest bardzo przydatna w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych.

Ze względu na znacznie obniżoną ostrość wzroku u pacjentów z opisywanej grupy, podczas badania pola widzenia za pomocą perymetru Goldmana wielkość i jasność znaczka dostosowywano do ostrości wzroku pacjenta. Uniemożliwiło to przeprowadzenie analizy statystycznej wyników, jednak forma opisowa pozwala na odniesienie otrzymanych wartości do danych z literatury. U 3 pacjentów stwierdzono zawężenie pola widzenia w obu oczach: u jednego znaczne – do 10-20° pola widzenia centralnego, u dwóch pacjentów średniego stopnia – do 30-40° pola widzenia centralnego. U pozostałych pacjentów granice pola widzenia były prawidłowe. U 4 pacjentów stwierdzono w obu oczach poszerzenie plamy ślepej lub mroczek centro-cekalny, u pozostałych pacjentów nie udało się określić położenia i wielkości plamy ślepej. Bosley i wsp. [11] w swojej pracy dotyczącej dzieci ze sporadycznymi obustronnymi neuropatiami nerwów wzrokowych uzyskał w grupie 21 pacjentów: prawidłowy wynik badania pola widzenia za pomocą perymetru Goldmana u 8 pacjentów, poszerzenie plamy ślepej lub mroczek centro-cekalny u kolejnych 8, badania nie można było wykonać u 5 pacjentów z tej grupy. Ito i wsp. [37] badając ośmiu pacjentów z genetycznie potwierdzonym ADOA stwierdzili u 3 z nich prawidłowy wynik pola widzenia, u jednego koncentryczne zawężenie pola widzenia natomiast u 4 pozostałych poszerzenie plamy ślepej lub mroczek centro-cekalny. Prawidłowe granice obwodowego pola widzenia z mroczkiem centralnym lub centro-cekalnym stwierdził u wszystkich 24 badanych pacjentów z ADOA Kline i wsp. [53]. W LHON natomiast jako typowe autorzy opisują ubytki centralne lub centrocekalne [66, 67]. Analizując więc wyniki przedstawianej pracy oraz dostępne w literaturze trudno określić typowy dla tej grupy pacjentów charakter zaburzenia w badaniu pola widzenia za pomocą perymetru Goldmana. Można jednak stwierdzić, że wynik prawidłowy nie wyklucza występowania choroby.

Wszystkie analizowane parametry pola widzenia w badaniu metodą perymetrii statycznej okazały się istotnie statystycznie różne między grupą pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną. Wartości obu parametrów zbiorczych (wartość wady ogólnej bardziej ujemna, wartość wady wzorcowej większa) wskazują na uogólnione obniżenie czułości siatkówki i występowanie ubytków pola widzenia w opisywanej grupie.

Analiza parametrów wiarygodności pokazuje, iż badanie trwało dłużej i dany punkt siatkówki testowany był więcej razy. Jeśli chodzi o typ nieprawidłowości w polu widzenia to w przypadku dwóch oczu (jednego pacjenta) nie zanotowano charakterystycznych ubytków, w dwóch oczach (jednego pacjenta) stwierdzono ubytki we wszystkich kwadrantach obejmujące także centralną część pola widzenia i w dwóch oczach (jednego pacjenta) stwierdzono ubytki obejmujące górną i dolną część pola widzenia wraz z centralną część pola widzenia. Trudno odnieść otrzymane wyniki do danych literaturowych, gdyż w różnych badaniach stosuje się nie tylko różne aparaty ale też różne protokoły badania. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż w przedstawianym materiale otrzymano małą liczbę wiarygodnych wyników (6 oczu), co wynika z niskiej ostrości wzroku badanych pacjentów. Można więc stwierdzić, iż wobec powyższego, przydatność badania metodą perymetrii statycznej jest w opisywanej grupie pacjentów ograniczona.

Widzenie barwne zbadano za pomocą tablic Ishihary i panelu D-15 u 10 pacjentów (20 oczu). U pozostałych 4 pacjentów badań tych nie można było wykonać ze względu na zbyt niską ostrość wzroku. W badaniu za pomocą tablic Ishihary zaburzenie widzenia barwnego w osi czerwień-zieleń stwierdzono u 70% pacjentów (w grupie kontrolnej u 5%). Natomiast w badaniu panelem D-15 wynik nieprawidłowy uzyskano u 50% pacjentów, jednak w żadnym przypadku wynik nie wskazywał na określoną oś zaburzenia widzenia barwnego (w grupie kontrolnej u 12.5%). Bosley i wsp. [11], który badał widzenie barwne u dzieci ze sporadycznymi obustronnymi neuropatiami nerwów wzrokowych za pomocą dziesięciu tablic Ishihary wykazał, że byli oni w stanie rozpoznać średnio mniej niż 3 z nich. Zwraca on jednak uwagę, na silną korelację widzenia barwnego z ostrością wzroku. Z kolei Votruba i wsp. [94] badając widzenie barwne u pacjentów z ADOA za pomocą tablic pseudoizochromatycznych Hardy-Rand-Rittler (HRR) oraz testu Mollon-Refin stwierdził, że zaburzenie widzenia barwnego w tej grupie pacjentów nie jest ograniczone tylko do tritanopii ale występują też zaburzenia widzenia w osi czerwonej i czerwono-zielonej (najczęściej łącznie z zaburzeniem widzenia barwy niebieskiej, rzadko jako izolowane zaburzenie). Stwierdził on także prawidłowe widzenie barwne u 11% pacjentów w badaniu tablicami pseudoizochromatycznymi HRR. Podobne

wyniki w ADOA podaje Kline i wsp. [53], który badał widzenie barwne za pomocą tablic HRR oraz testu Farnsworth'a-Munsell'a. Dodatkowo zauważa on także, że istnieje grupa pacjentów z ADOA, u których stwierdza się uogólnioną dyschromatopsję bez określonej osi zaburzenia widzenia barwnego. Także Johnston i wsp. [40] podaje, że większość (62 %) pacjentów z genetycznie potwierdzonym ADOA miała niesklasyfikowany typ zaburzenia widzenia barwnego w badaniu za pomocą tablic pseudoizochromatycznych HRR i Ishihary. Natomiast w przypadkach, w których można było zdefiniować typ zaburzenia barwnego częściej występowała dyschromatopsja w osi niebiesko-żółtej (36%) niż zaburzenie w osi czerwono-zielonej (2%). Należy jednak zaznaczyć, iż w obserwacjach Hoyt'a i wsp. [33] tablice pseudoizochromatyczne HRR nie wykryły żadnego zaburzenia widzenia u 12 spośród 31 pacjentów z ADOA, natomiast w teście Farnsworth'a-Munsell'a wykazano nieprawidłowości w osi niebieskiej u 30 z nich. Jest to zgodne z sugestiami Jaeger'a [38], który rekomendował wykonywanie testu Farnsworth'a-Munsell'a w każdym przypadku obustronnego zaniku nerwów wzrokowych gdyż subtelne zaburzenie w osi niebieskiej sugeruje występowanie zaniku nerwów wzrokowych o typie dziedziczenia autosomalnym dominującym. Na podstawie wyników otrzymanych w prezentowanej pracy oraz danych z piśmiennictwa, można stwierdzić, że zaburzenie widzenia barwnego występuje u większości pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych. Trudno jednak określić zaburzenie charakterystyczne i typowe dla tej grupy. Podsumowując, badanie widzenia barwnego jest przydatne w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych, z zaznaczeniem jednak, że znacznym ograniczeniem w jego przeprowadzeniu bywa niska ostrość wzroku.

Różnica między grupą pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną okazała się istotna statystycznie w obu parametrach badania wzrokowych potencjałów wywołanych ze stymulacją naprzemienną wzorcem (PVEP). Latencja załamka P 100 w opisywanej grupie była dłuższa a amplituda załamka P 100 niższa niż w grupie kontrolnej. U pacjentów, u których otrzymano nieprawidłowe wyniki badania PVEP wykonano badanie wzrokowych potencjałów wywołanych ze stymulacją błyskiem (FVEP). Zapis uzyskano u 5 z 7 pacjentów (10 oczu). W każdym przypadku amplituda

zapisu była niska. Wyniki te odpowiadają wynikom podawanym w literaturze. Votruba i wsp. [94] podaje, iż u pacjentów z ADOA, u których zarejestrowano zapis w badaniu PVEP, latencja załamka P 100 była wydłużona a amplituda załamka P 100 - obniżona lub podnormalna. U 9 spośród 13 pacjentów zapis PVEP był nieobecny w jednym lub obu oczach. Natomiast wyniki badania FVEP były prawidłowe lecz o niskich amplitudach. Również Holder i wsp. [31] podaje nieobecne lub o wydłużonych latencjach wyniki badania PVEP u większości pacjentów z ADOA, co, zdaniem autora, świadczy o zaburzeniu przewodnictwa w nerwie wzrokowym. Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych jest więc ważnym i przydatnym badaniem w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych.

Wyniki, które nie różniły się istotnie statystycznie między grupą pacjentów z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych a grupą kontrolną to centralna grubość rogówki i długość gałki ocznej.

Grupa II - pacjenci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie - stanowiła najliczniejszą spośród badanych grup – 29 pacjentów. Może to wskazywać pośrednio na wagę problemu nieprawidłowego wyglądu tarczy nerwu II. Istnieje duża grupa dzieci, u których w subiektywnej ocenie lekarza uznawana jest ona za nieprawidłową. Pacjenci ci są najczęściej kierowani na badania dodatkowe i konsultacje z podejrzeniem jaskry.

Średnia centralna grubość rogówki u pacjentów w opisywanej grupie była istotnie statystycznie mniejsza niż u pacjentów w grupie kontrolnej.

Spośród parametrów badania OCT opisujących plamkę, tylko całkowita jej objętość różniła się istotnie statystycznie i była mniejsza w grupie II niż w grupie kontrolnej.

Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego, oceniana w badaniu OCT, różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami w zakresie wartości średniej ze wszystkich kwadrantów (RNFL 360°) oraz w kwadrantach: górnym, nosowym i dolnym: każdy z tych parametrów był mniejszy w grupie II niż w grupie kontrolnej. Różnica okazała się największa w kwadrancie nosowym, następnie w kwadrancie dolnym i górnym.

W badaniu OCT oceniano także parametry dotyczące morfologii tarczy nerwu wzrokowego. Istotnie statystycznie różniła się między opisywanymi grupami pozioma średnica tarczy nerwu wzrokowego i powierzchnia tarczy nerwu II. Pozioma średnica tarczy nerwu wzrokowego była większa w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzonych o czasie niż w grupie kontrolnej. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego w grupie II była większa niż w grupie kontrolnej.

W badaniu pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna wynik różniący się istotnie statystycznie między opisywanymi grupami otrzymano w kwadrantach dolnym i skroniowym. W kwadrancie dolnym mediana w obu grupach wynosiła 60° natomiast rozpiętość wyników w grupie II była większa i wynosiła od 25 do 60° natomiast w grupie kontrolnej od 50 do 65°. Zakres pola widzenia w kwadrancie skroniowym był w grupie dzieci z nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego bez ustalonej przyczyny urodzonych o czasie mniejszy niż w grupie kontrolnej. U wszystkich pacjentów, u których udało się wyznaczyć granice plamy ślepej były one prawidłowe.

Wyniki, które nie różniły się istotnie statystycznie między grupą II a grupą kontrolną to: najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali, ciśnienie wewnątrzgałkowe, wada refrakcji, wrażliwość na kontrast, grubość siatkówki w dołku, grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie skroniowym, pionowa średnica tarczy nerwu wzrokowego, długość gałki ocznej, zakres pola widzenia badany za pomocą perymetru Goldmanna w kwadrantach górnym i nosowym, wszystkie analizowane parametry perymetrii statycznej, latencja i amplituda załamka P100 w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych oraz widzenie barwne.

W piśmiennictwie brak danych, do których można by odnieść otrzymane parametry. Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można stwierdzić, że u pacjentów urodzonych o czasie nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych nie wpływa na ostrość wzroku, widzenie barwne, wrażliwość na kontrast czy parametry badania VEP. W grupie tej nie stwierdzono także istotnie statystycznie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się jednak, że u pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny

urodzonych o czasie konieczne jest powtarzanie badania OCT oraz pola widzenia pozwalające na porównanie wyników i wysunięcie ostatecznych wniosków.

W 1991 roku Komisja d/s Retinopatii Wcześnieiaków Polskiego Towarzystwa Okulistycznego opracowała schemat badań dna oka u wcześniaków. Zostały one ujęte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 25 lipca 1991 roku oraz w wytycznych Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dnia 15 grudnia 1992 roku w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci do lat 2. Zgodnie z nimi niemowlęta urodzone przed 36 tygodniem ciąży oraz z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (hipotrofią) powinny być zbadane okulistycznie w 4, 8 i 12 tygodniu życia, co stanowi niezbędne minimum zapewniające możliwość wykrycia wszystkich przypadków retinopatii wcześniaków w początkowym okresie rozwoju choroby, kiedy istnieje możliwość leczenia za pomocą koagulacji siatkówki [104]. Wielu autorów zwraca jednak uwagę, iż w tej grupie pacjentów, poza retinopatią, problemem jest też często różnego stopnia neuropatia wyrażająca się między innymi nieprawidłowym wyglądem tarczy nerwu wzrokowego [28, 29, 56, 81, 99].

Stwierdzenie nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych u dziecka urodzonego przed terminem na wczesnym etapie jego życia w połączeniu z opóźnionym dojrzewaniem drogi wzrokowej bywa często przyczyną przedwczesnego rozpoznawania zaniku nerwów wzrokowych i ślepoty. Jednym z celów prezentowanej pracy była ocena znaczenia klinicznego nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych w tej właśnie grupie pacjentów.

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku nie różniła się istotnie statystycznie między pacjentami z grupy III – z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonymi przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego – a pacjentami z grupy kontrolnej.

Podobnie, badanie wrażliwości na kontrast nie wykazało różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Parametrami, które różniły się istotnie statystycznie między opisywaną grupą III a grupą kontrolną były parametry dotyczące plamki oceniane w

badaniu OCT. Średnia grubości siatkówki w dołku w opisywanej grupie (200.38 μm) była większa niż w grupie kontrolnej (166.70 μm). Całkowita objętości plamki była mniejsza niż w grupie kontrolnej (mediana odpowiednio 6.86 i 7.29 mm^3). Ecsedy i wsp. [20] porównując wyniki badania OCT między grupą dzieci urodzonych w średnim wieku ciążowym 30.7 tygodni (26-34 tydzień) a grupą kontrolną nie wykazała istotnych statystycznie różnic w całkowitej objętości plamki. Natomiast grubość siatkówki w dołku, choć nie w sposób istotny statystycznie, była, podobnie jak w prezentowanym materiale, większa u dzieci urodzonych przedwcześnie (191 μm) niż w grupie kontrolnej (165 μm). Autorka podaje także, że centralna grubość siatkówki (w okręgu o średnicy 0.5 mm) była istotnie statystycznie większa u dzieci urodzonych przedwcześnie (219 μm) niż w grupie kontrolnej (200 μm). Należy jednak zaznaczyć, że w cytowanym badaniu pacjenci badani byli w młodszym wieku (średnio 9 rok życia) niż w prezentowanej pracy (średnio 12 rok życia). Poza tym wszyscy pacjenci w cytowanej pracy mieli pełną ostrość wzroku, natomiast w opisywanej grupie III najlepsza skorygowana ostrość wzroku wynosiła od 0.3 do 1.0. Z kolei Wang i wsp. [99] oceniał w swojej pracy grubość siatkówki w centralnej części plamki (okrąg o średnicy 1 mm). Wykazał on, że w grupie dzieci urodzonych przed 37 tygodniem ciąży jest ona grubsza niż w grupie dzieci urodzonych o czasie, odpowiednio 195.0 μm i 191.2 μm . Nie podaje on jednak grubości siatkówki w dołku.

Także parametry dotyczące grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego oceniane w badaniu OCT różniły się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Zarówno wartość średnia ze wszystkich kwadrantów (360°) jak i wartości w poszczególnych kwadrantach: górnym, nosowym, dolnym i skroniowym były mniejsze w grupie dzieci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego niż w grupie kontrolnej. Różnica ta była najbardziej znacząca w kwadrancie górnym, następnie skroniowym, dolnym i nosowym. W cytowanym powyżej artykule Wang i wsp. [99] koreluje grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego z masą urodzeniową, podając, iż u dzieci z niską masą urodzeniową (<2500g) średnia grubość warstwy włókien nerwowych

siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego jest mniejsza niż w grupie dzieci z większą masą urodzeniową. Choć średnia masa urodzeniowa w grupie III była również niska i wynosiła 1775 g, to porównując wyniki należy zaznaczyć, iż Wang i wsp. nie dobrał badanej grupy pod kątem nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych.

Wydaje się, że średnia grubość RNFL otrzymana w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego jest wartością bezwzględną, niezależną od wielkości tarczy nerwu wzrokowego gdyż w analizie porównawczej z grupą kontrolną nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w żadnym z ocenianych w badaniu OCT parametrów opisujących tarczę nerwu wzrokowego a mogących wpływać na grubość warstwy włókien nerwowych (powierzchnia tarczy oraz jej średnica w poziomie i w pionie).

W kinetycznym badaniu pola widzenia istotnie statystycznie różniący się wynik między opisywanymi grupami otrzymano tylko w kwadrancie skroniowym. Zakres pola widzenia w tym kwadrancie był w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego mniejszy niż w grupie kontrolnej. W pozostałych kwadrantach zakres pola widzenia nie różnił się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Plamy ślepej nie udało się wyznaczyć u 62.5% pacjentów z opisywanej grupy w porównaniu z 14% pacjentów z grupy kontrolnej mimo iż średni wiek pacjentów w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie (12.05 lat w grupie III i 12.30 lat w grupie IV). Świadczyć to może o gorszej koncentracji pacjentów w tej grupie.

W komputerowym badaniu pola widzenia wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w parametrach wiarygodności.

Czas trwania badania w grupie III był dłuższy a proporcja liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych większa niż w grupie kontrolnej. Wyniki takie mogą, podobnie jak w przypadku kinetycznego badania pola widzenia, świadczyć o problemach z koncentracją u pacjentów w opisywanej grupie. Tym większego znaczenia nabiera fakt zapewnienia pacjentowi odpowiednich warunków, ciszy i spokoju podczas wykonywania badania. Istotna statystycznie okazała się także różnica w wartości wady wzorcowej, która w opisywanej grupie pacjentów była większa niż w grupie kontrolnej. W dostępnej literaturze

rozpiętość stosowanych tak aparatów jak i protokołów perymetrii statycznej jest bardzo duża, przez co niemożliwe jest odniesienie otrzymanego wyniku do innych badań. Jednak, jako że parametr ten opisuje sumarycznie ubytki w polu widzenia, można stwierdzić, że ubytki te są większe w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego niż w grupie kontrolnej. Drugi parametr zbiorczy - wada ogólna - nie różnił się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Analizując charakter ubytków w polu widzenia otrzymanych w trzech oczach, 3 pacjentów, tj. 23% (w grupie kontrolnej otrzymano pojedyncze ubytki w kwadrantach dolnych u 8 % pacjentów) wykazano: w dwóch oczach pojedyncze ubytki w dolnych kwadrantach, w jednym przypadku pojedyncze ubytki rozmieszczone nieregularnie na obwodzie pola widzenia. Wynik prawidłowy otrzymano w 10 oczach, 7 pacjentów, tj. 77% (w grupie kontrolnej wynik prawidłowy otrzymano u 92 % pacjentów). Kok i wsp. [54] w grupie 11-letnich dzieci badanych za pomocą perymetru Humphrey'a urodzonych w średnim wieku ciążowym 29.8 tygodnia, ze średnią wagą urodzeniową 1303 g stwierdził nieprawidłowości w postaci ubytków zlokalizowanych w kwadrantach nosowym i dolnym u 5% z nich. O'Connor i wsp. [70] otrzymała nieprawidłowy wynik badania pola widzenia - niedowidzenie połowicze jednoimienne - u jednego z 254 badanych pacjentów. Badanie wykonywano u dzieci w wieku 10-12 lat, urodzonych w średnim wieku ciążowym 31 tygodnia, ze średnią masą urodzeniową poniżej 1701g. Grupa ta składała się z pacjentów zarówno bez i z cechami retinopatii wcześniaków. Autorzy nie podają do której grupy należał pacjent z nieprawidłowym wynikiem pola widzenia. Poza tym badanie wykonywano za pomocą kampimetru Damato, aparatu rzadko obecnie stosowanego. W prezentowanym materiale odsetek wyników nieprawidłowych wydaje się być stosunkowo duży w porównaniu z wynikami pacjentów z grupy kontrolnej oraz z wynikami podawanymi przez inny autorów, choć lokalizacja ubytków jest podobna. Może to być wynikiem zbyt małej statystycznie liczby wyników w prezentowanym materiale.

W badaniu widzenia barwnego za pomocą panelu D-15 zarówno odsetek wyników prawidłowych (80% w grupie III i 82.5% w grupie kontrolnej) jak i

nieprawidłowych (20% w grupie III, 17.5% w grupie kontrolnej) był podobny w porównywanych grupach. Wyniki te różnią się od podawanych przez Dowdeswell i wsp. [19], która porównywała widzenie barwne badane za pomocą testu Farnsworth'a - panelu D15 u dzieci w wieku od 5 do 7,5 roku życia urodzonych przed 32 tygodniem ciąży i w grupie kontrolnej. Stwierdziła, iż dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży mają znacząco gorsze widzenie barwne niż pacjenci z grupy kontrolnej. Podaje ona zaburzenie widzenia barwnego u 7 z 32 z nich, tj.22%. Należy jednak zaznaczyć, że badani przez Dowdeswell i wsp. pacjenci byli młodsi niż pacjenci w opisywanej grupie. Z kolei O'Connor i wsp. [70] badając widzenie barwne przy pomocy odbarwionego panelu D-15 stwierdziła zaburzenie tylko u dwójki spośród 254 dzieci (0.79%) urodzonych w średnio 31 tygodniu ciąży w porównaniu z 4 spośród 169 pacjentów (2.4%) z grupy kontrolnej. Wszyscy badani pacjenci byli w wieku od 10 do 12 roku życia. W badaniu na tablicach Ishihary u wszystkich 20 pacjentów, 40 oczu uzyskano wynik prawidłowy (w grupie kontrolnej w 5% oczu stwierdzono zaburzenie w osi czerwień-zielen). Można więc podsumować, iż w prezentowanej pracy nie stwierdzono związku między wcześniactwem a zaburzeniami widzenia barwnego.

Dzieci urodzone przed terminem opuszczają środowisko wewnątrzmaciczne z niedojrzałym układem nerwowym w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie. Z jednej strony powoduje to, iż w tak ważnym okresie rozwojowym nie znajdują się one w optymalnym fizjologicznym otoczeniu. Z drugiej strony wcześniejsza stymulacja wzrokowa może powodować przyspieszony rozwój układu wzrokowego [4]. Literatura dotycząca badania układu wzrokowego u dzieci urodzonych przed terminem za pomocą różnego typu badań VEP jest bogata. W większości prac jednak autorzy koncentrują się na ocenie stopnia rozwoju funkcji wzroku w okresie najwcześniejszym, tuż po urodzeniu oraz na ocenie rokowania co do rozwoju widzenia [4, 26, 74]. W prezentowanej pracy, spośród analizowanych parametrów wzrokowych potencjałów wywołanych ze stymulacją wzorcem (PVEP), istotnie statystycznie różniła się między porównywanymi grupami amplituda załamka P100. Była ona niższa w grupie pacjentów z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu

okołoporodowego niż w grupie kontrolnej. Natomiast latencja załamka P100 nie różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Uważa się, że za zredukowaną amplitudę w znaczeniu klinicznym odpowiada zwyrodnienie aksonalne, utrata włókien nerwowych lub zmniejszenie aktywności bioelektrycznej w aksonie. Kuba i wsp. [56] badał wzrokowe potencjały wywołane u dzieci w wieku 4-11 lat urodzonych w średnio 27 tygodniu ciąży, ze średnią masą urodzeniową 1106g. Zaobserwował on prawidłową latencję w oczach z dobrą ostrością wzroku, wydłużoną latencję w oczach z ostrością wzroku obniżoną do 0.5 i/lub redukcją amplitudy. Należy jednak zaznaczyć, że w cytowanej pracy wszyscy pacjenci mieli w wywiadzie operowane pokrwotoczne wodogłowie.

Pozostałe wyniki, które nie różniły się istotnie statystycznie między grupą III a grupą kontrolną to: ciśnienie wewnątrzgałkowe, wada refrakcji, centralna grubość rogówki oraz długość gałki ocznej.

Podsumowując można zatem stwierdzić, iż wykazana w badaniu OCT mniejsza grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki u dzieci z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego jest wykładnikiem procesu dokonanego, nie wpływającego na funkcję narządu wzroku. Dlatego stwierdzony na wczesnym etapie nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych w tej grupie pacjentów nie może być podstawą do przewidywania funkcji narządu wzroku.

Diagnozowanie przyczyny obniżenia ostrości wzroku u dzieci stanowi często wyzwanie kliniczne. Do oceny czynnościowej narządu wzroku stosuje się między innymi badanie widzenia barwnego czy badanie pola widzenia. Są to jednak badania subiektywne i wymagają współpracy badanego. Uzyskanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników oraz ich interpretacja u dzieci jest często trudna. Pomocna jest ocena zaburzeń strukturalnych przy wykorzystaniu obiektywnych pomiarów.

Postęp w dziedzinie diagnostyki okulistycznej w ostatnim ćwierćwieczu XX wieku jest nieporównywalny z wcześniejszymi okresami rozwoju tej dyscypliny. Wynika on głównie z tempa rozwoju technik obrazowania. Jedną z nich jest badanie optycznej koherentnej tomografii – OCT. Jest ono oparte jest na

zasadzie interferometrii Michelsona i wykorzystuje światło o niskiej spójności [103]. Pozwala na uzyskanie przekrojowych obrazów poprzez pomiar opóźnienia czasowego i natężenia światła rozproszonego lub odbitego wstecznie od wewnętrznych struktur tkanek [89]. OCT dysponuje licznymi protokołami badania, pozwalającymi na uzyskanie obiektywnych danych między innymi o konfiguracji tarczy nerwu wzrokowego oraz grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki. Badanie jest nieinwazyjne, poszczególne protokoły są stosunkowo krótkie, przez co dobrze tolerowane i stosunkowo proste do wykonania również u dzieci. Dlatego stanowi nieocenioną pomoc w diagnostyce dzieci z obniżoną ostrością wzroku, z chorobami, które mogą mieć wpływ na nerw wzrokowy a także u dzieci, u których jedynym stwierdzanym zaburzeniem jest nieprawidłowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego. Jednak by zinterpretować wynik badania konieczne jest odniesienie go do normatywnej bazy danych. Urządzenie OCT posiada zintegrowaną bazę danych lecz została ona stworzona na podstawie wyników uzyskanych od pacjentów wieku 18 lat i powyżej [21, 57, 79].

W ostatnim czasie w literaturze znaleźć można wiele prac oceniających grubość RNFL u dzieci. Larson i wsp. podaje wartości normatywne obliczone na podstawie wyników uzyskanych od 56 dzieci w średnim wieku 10.1 lat (5 do 16 lat) rasy kaukaskiej [57]. Średnią grubość RNFL wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w poszczególnych kwadrantach podaje także Salchow i wsp. Przebadał on 92 dzieci w wieku od 4 do 17 lat wykorzystując standardowy protokół skanowania. W grupie tej 91 % pacjentów było pochodzenia latynoskiego, czarnoskórzy Amerykanie stanowili 8% natomiast 1% pacjentów było rasy kaukaskiej [80]. Duże badanie populacyjne przeprowadził Huynh i wsp. u 6-letnich Australijskich dzieci. Stosując szybki protokół skanowania (fast RNFLthickness) przebadał on 1765 pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym [36]. Ten sam protokół stosował w swoim badaniu El-Dairi i wsp. Badana grupa 286 dzieci była także różnorodna pod względem etnicznym [21]. Ahn i wsp. podaje wartości grubości RNFL u 72 koreańskich pacjentów w wieku od 9 do 18 lat [2]. Średnią grubość RNFL wokół tarczy nerwu wzrokowego oraz w poszczególnych kwadrantach podaje także Gupta i wsp., który przebadał 25 oczu u pacjentów w wieku od 6 do 13 roku życia [27].

W prezentowanej pracy, podobnie jak w badaniach cytowanych powyżej, grubość RNFL w kwadrantach górnym i dolnym była większa niż w kwadrantach skroniowym i nosowym, nadając wykresowi charakterystyczny kształt podwójnego garbu (Rycina 16). Wynika to z faktu, iż większa liczba włókien nerwowych dociera do tarczy nerwu wzrokowego z tych obszarów [57]. Dodatkowo w kwadrancie nosowym grubość RNFL była większa niż w kwadrancie skroniowym, co także potwierdzają dane podawane przez większość cytowanych powyżej autorów. Choć we wszystkich cytowanych powyżej pracach, podobnie jak w prezentowanym materiale, grupę badaną stanowiły dzieci zdrowe, to jednak różnice w epidemiologii i metodologii mają wpływ na ostateczne wyniki. Dodatkowo zastosowanie różnych wersji oprogramowania czy różnych protokołów badania nie pozawala na proste porównanie i wykorzystanie podawanych wyników. Podane w prezentowanej pracy wartości normatywne grubości RNFL w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia mogą pomóc w interpretacji wyników u dzieci z różnymi chorobami nerwu wzrokowego.

7. Wnioski

1. Obiektywna metoda obrazowania – OCT – do morfologicznej oceny tarczy nerwu wzrokowego i warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz badanie wzrokowych potencjałów wywołanych do funkcjonalnej oceny drogi wzrokowej są najistotniejsze w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży. Badanie pola widzenia i widzenia barwnego pełnią rolę pomocniczą gdyż są często trudne do przeprowadzenia i jednoznacznej interpretacji.

2. U dzieci i młodzieży urodzonych o czasie nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych nie wpływa na ostrość wzroku, widzenie barwne, wrażliwość na kontrast, ciśnienie wewnątrzgałkowe czy parametry badania VEP. Wydaje się jednak, że w tej grupie pacjentów konieczne jest powtarzanie badania OCT oraz pola widzenia pozwalające na porównanie wyników i wysunięcie ostatecznych wniosków.

3. U dzieci i młodzieży urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych nie wpływa na ostrość wzroku, widzenie barwne, wrażliwość na kontrast czy ciśnienie wewnątrzgałkowe. W tej grupie pacjentów nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych stwierdzony w bardzo wczesnym etapie życia, bez wykonania badań dodatkowych, nie może być podstawą do przewidywania funkcji narządu wzroku.

4. Uzyskane w pracy wartości normatywne grubości RNFL w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia mogą pomóc w interpretacji wyników u dzieci z różnymi chorobami nerwu wzrokowego.

8. Streszczenie

WSTĘP. Biomikroskopowa ocena dna oka i tarczy nerwu wzrokowego stanowi jeden z kluczowych elementów podstawowego badania okulistycznego. Nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych, zwłaszcza u dzieci młodzieży, zawsze budzi niepokój co do prawidłowego funkcjonowania narządu wzroku. Tak cenne są dlatego metody pozwalające na obiektywną ocenę morfologiczną i funkcjonalną nerwu wzrokowego.

CELE PRACY. Cele pracy obejmowały: (1) określenie przydatności wybranych badań w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży; (2) ocenę znaczenia klinicznego nieprawidłowego wyglądu tarcz nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży urodzonych o czasie oraz urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego; (3) stworzenie bazy danych grubości RNFL dla grupy wiekowej od 7 do 18 roku życia.

PACJENCI. Analizie poddano wyniki badań 83 pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Okulistycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pacjentów podzielono na cztery grupy według określonych kryteriów włączenia i wyłączenia: grupa I - z dziedzicznymi neuropatiami nerwów wzrokowych, grupa II - z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych bez ustalonej przyczyny urodzeni o czasie, grupa III - z nieprawidłowym wyglądem tarcz nerwów wzrokowych urodzeni przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego, grupa IV - kontrolna.

METODY. Badanie prowadzono prospektywnie. U wszystkich pacjentów wykonywano badanie: ostrości wzroku do dali i do bliży, ciśnienia wewnątrzgałkowego, wady refrakcji, wzrokowych potencjałów wywołanych, wrażliwości na kontrast, widzenia barwnego, pola widzenia, długości gałki ocznej, centralnej grubości rogówki, optycznej koherentnej tomografii. Dla oceny statystycznej wyników zastosowano program Statistica 9.0. Dane porównywano za pomocą testu t-studenta dla zmiennych niepowiązanych a w

przypadku danych nie wykazujących rozkładu normalnego, posługując się testem nieparametrycznym Mann'a-Whitney'a.

WNIOSKI. Przeprowadzona analiza wykazała, że obiektywna metoda obrazowania – OCT – do morfologicznej oceny tarczy nerwu wzrokowego i RNFL oraz badanie wzrokowych potencjałów wywołanych do funkcjonalnej oceny drogi wzrokowej są najistotniejsze w diagnostyce dziedzicznych neuropatii nerwów wzrokowych u dzieci i młodzieży. Badanie pola widzenia i widzenia barwnego pełnią rolę pomocniczą gdyż są często trudne do przeprowadzenia i jednoznacznej interpretacji. U dzieci i młodzieży urodzonych o czasie nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych nie wpływa na ostrość wzroku, widzenie barwne, wrażliwość na kontrast, ciśnienie wewnątrzgałkowe czy parametry badania VEP. Wydaje się jednak, że w tej grupie pacjentów konieczne jest powtarzanie badania OCT oraz pola widzenia pozwalające na porównanie wyników i wysunięcie ostatecznych wniosków. U dzieci i młodzieży urodzonych przedwcześnie lub z powikłaniami okresu okołoporodowego nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych nie wpływa na ostrość wzroku, widzenie barwne, wrażliwość na kontrast czy ciśnienie wewnątrzgałkowe. W tej grupie pacjentów nieprawidłowy wygląd tarcz nerwów wzrokowych stwierdzony w bardzo wczesnym etapie życia, bez wykonania badań dodatkowych, nie może być podstawą do przewidywania funkcji narządu wzroku. Uzyskane w pracy wartości normatywne grubości RNFL w grupie wiekowej od 7 do 18 roku życia mogą pomóc w interpretacji wyników u dzieci z różnymi chorobami nerwu wzrokowego.

9. Summary

INTRODUCTION. Biomicroscopical evaluation of eye fundus and optic nerve head is one of the most important element of basic ophthalmological examination. Abnormal aspect of optic nerves heads, especially in children and adolescents, always arouses concern about proper visual function. Important are, thus, methods of objective morphological and functional evaluation of the optic nerve.

THE AIMS OF THE STUDY. the aims of the study comprised: (1) determination of the usefulness of selected examinations in the diagnostic of hereditary optic neuropathies in children and adolescents; (2) evaluation of the clinical importance of abnormal aspect of optic nerves heads in children and adolescents born at term and born preterm or with perinatal period complications; (3) creation of the RNFL thickness database in the group 7 to 18 years of age.

PATIENTS. The results of 83 patients of the Department of Ophthalmology of Poznań University of Medical Science and the of the Department of Medical Genetics of Poznań University of Medical Science were analyzed. Patients were divided in four groups according to inclusion and exclusion criteria: group I – with hereditary optic neuropathies, group II – with abnormal aspect of optic nerves heads in patients born at term, group III - with abnormal aspect of optic nerves heads in patients born preterm or with perinatal period complications, group IV – control group.

METHODS. The study was conducted prospectively. Following examinations were performer in all patients: visual acuity, intraocular pressure, refractive error, visual evoked potentials, contrast sensitivity, color vision, visual field, axial length, central corneal thickness, optical coherent tomography. Statistical analyses were performed using software Statistica 9.0. Data were compared with t-student test for unrelated variables and with non-parametric Mann-Whitney test for variables that did not show normal distribution.

CONCLUSIONS. Performed analysis showed, that objective method of imaging – OCT – for morphological evaluation of the optic nerve and RNFL, and visual evoked potentials for functional evaluation of the optic path are the most

important examinations in the diagnosis of hereditary optic neuropathies in children and adolescents. Visual field and color vision examinations are of limited importance because they are often difficult to perform and interpret. In children and adolescents born at term abnormal aspect of optic nerves heads do not influence visual acuity, color vision, contrast sensitivity, intraocular pressure or VEP. It seems that in this group of patients repeated OCT and visual field examinations are necessary to compare results and to draw final conclusions. In children and adolescents born preterm or with perinatal period complications abnormal aspect of optic nerves heads do not influence visual acuity, color vision, contrast sensitivity or intraocular pressure. In this group of patients the abnormal aspect of optic nerves heads discovered at the very early stage of life, with no additional examinations performed, cannot be the basis of anticipation about visual function. Normative values of RNFL thickness in the group 7 to 18 years of age obtained in the study should facilitate the interpretation of results obtained in children with various optic nerve diseases.

10. Spis rycin

| | |
|---|----|
| Rycina 1. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy I (potwierdzone genetycznie LHON). | 30 |
| Rycina 2. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy II. | 31 |
| Rycina 3. Obraz dna oka i tarczy nerwu wzrokowego pacjenta z grupy III. | 31 |
| Rycina 4. Rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach. | 32 |
| Rycina 5. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy I. | 43 |
| Rycina 6. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy II. | 47 |
| Rycina 7. Wynik badania OCT – RNFL pacjenta z grupy III. | 50 |
| Rycina 8. Grubość siatkówki w dołku w poszczególnych grupach. | 60 |
| Rycina 9. Całkowita objętość plamki w poszczególnych grupach. | 60 |
| Rycina 10. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach. .. | 61 |
| Rycina 11. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach. | 61 |
| Rycina 12. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych grupach. | 62 |
| Rycina 13. Graficzne przedstawienie grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach (T - kwadrant skroniowy, S – górny, N – nosowy, I - dolny) wokół tarczy nerwu wzrokowego w poszczególnych grupach – charakterystyczny kształt podwójnego garba. | 62 |
| Rycina 14. Latencja załamka P100 w poszczególnych grupach. | 63 |
| Rycina 15. Amplituda załamka P100 w poszczególnych grupach. | 63 |
| Rycina 16. Średnie wartości grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w poszczególnych kwadrantach – wykres o charakterystycznym kształcie podwójnego garba. | 75 |

11. Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Liczebność i rozkład płci pacjentów w poszczególnych grupach. | 32 |
| Tabela 2. Wiek ciążowy pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 33 |
| Tabela 3. Masa urodzeniowa pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 34 |
| Tabela 4. Wartość skali Apgar w pierwszej minucie życia pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 34 |
| Tabela 5. Mnogość ciąż w poszczególnych grupach | 34 |
| Tabela 6. Wartość wady refrakcji sferycznej (Ref sfer), astygmatyzmu (Ref cyl) i ekwiwalentu sferycznego (Ref S.E.) pacjentów w poszczególnych grupach – średnia +/- odchylenie standardowe. D – dioptrie. | 41 |
| Tabela 7. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (Vis) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 54 |
| Tabela 8. Wrażliwość na kontrast (Pelli), skorygowane ciśnienie wewnątrzgałkowe (To), centralna grubość rogówki (CCT) oraz długość gałki ocznej (AL) pacjentów w poszczególnych grupach - wartości średnie. | 54 |
| Tabela 9. Grubość siatkówki w dołku (Fov Th) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres..... | 54 |
| Tabela 10. Całkowita objętość plamki (Tot M Vol) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres..... | 55 |
| Tabela 11. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w poziomie (DD hor) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 55 |
| Tabela 12. Średnica tarczy nerwu wzrokowego w pionie (DD ver) pacjentów w poszczególnych grupach - Średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 55 |
| Tabela 13. Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego (DA) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 56 |

| | |
|---|----|
| Tabela 14. Średnia grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki we wszystkich kwadrantach wokół tarczy nerwu wzrokowego (RNFL 360°) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres..... | 56 |
| Tabela 15. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie górnym (RNFL S) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 56 |
| Tabela 16. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie nosowym (RNFL N) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 57 |
| Tabela 17. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie dolnym (RNFL I) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 57 |
| Tabela 18. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki w kwadrancie skroniowym (RNFL T) pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 57 |
| Tabela 19. Pole widzenia w badaniu za pomocą perymetru Goldmana (PW Goldmann) - średni zakres w kwadrancie górnym, nosowym, dolnym, skroniowym pacjentów w poszczególnych grupach. W grupie I nie wyliczono wartości średnich gdyż ze względu na dużą rozpiętość ostrości wzroku stosowano znaczki testowe różnej wielkości..... | 58 |
| Tabela 20. Badanie pola widzenia metodą komputerową (PW komp) - średnie wartości proporcji liczby prezentacji bodźca do liczby punktów testowych (proporcja lpb do lpt), czasu trwania badania, wady wzorcowej i wady ogólnej w spełniających kryteria wiarygodności badaniach u pacjentów w poszczególnych grupach. | 58 |
| Tabela 21. Latencja załamka P100 (lat P100) w badaniu VEP pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 59 |
| Tabela 22. Amplituda załamka P100 (amp P100) w badaniu VEP pacjentów w poszczególnych grupach - średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz zakres. | 59 |

| | |
|---|----|
| Tabela 23. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie I i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 64 |
| Tabela 24. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy I i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 65 |
| Tabela 25. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie II i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 68 |
| Tabela 26. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy II i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 69 |
| Tabela 27. Porównanie średniego wieku pacjentów w grupie III i w grupie IV. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 71 |
| Tabela 28. Porównanie wyników badań pacjentów z grupy III i grupy IV. SD – odchylenie standardowe; med – mediana; min, max – wartość minimalna, wartość maksymalna. Różnica istotna statystycznie dla $p < 0.05$ | 72 |
| Tabela 29. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego (360°) oraz w poszczególnych kwadrantach (S-górny, N-nosowy, I-dolny, T-skroniowy) – wartości normatywne (w przedziale 5-95 centyl) oraz wartości średnie i odchylenie standardowe. | 75 |

12. Piśmiennictwo

1. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL i wsp. Agreement among optometrists, ophthalmologists and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101: 1662-1667.
2. Ahn HC, Son HW, Kim JS i wsp. Quantitative analysis of retinal nerve fiber layer thickness of normal children and adolescents. *Korean J Ophthalmol* 2005;19: 195-200.
3. Albert DM, Edwards DD. *The history of Ophthalmology*. Blackwell Science: Cambridge, MA 1996.
4. Atkinson J, Anker S, Rae S i wsp. Cortical visual evoked potentials in very low birthweight premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86: 28-31.
5. Barbet F, Hakiki S, Orssaud C i wsp. A third locus for dominant optic atrophy on chromosome 22q. *J Med Genet* 2005;42: e1.
6. Barboni P, Savini G, Valentino ML i wsp. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: 5303-5309.
7. Barboni P, Savini G, Valentino ML i wsp. Retinal nerve fiber layer evaluation by OCT in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112: 120-6.
8. Birch J. Pass rates for the Farnsworth D15 colour vision test. *Ophthalm Physiol Opt* 2008;28: 259-64.
9. Blanchard DL. Jaeger, about glaucoma. *Hist Ophthalmol* 1995;89: 185-191.
10. Bochenek A, Reicher M. *Anatomia człowieka - tom V*. PZWL 2008.
11. Bosley TM, Brodsky MC, Glasier CM i wsp. Sporadic bilateral optic neuropathy in children: the role of mitochondrial abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 5250-5256.
12. Bręborowicz GH. *Ciąża wysokiego ryzyka*. Ośrodek Wydawnictw Naukowych Poznań 2010.

13. Chen S, Zhang Y, Wang Y i wsp. A novel *OPA1* mutation responsible for autosomal dominant optic atrophy with high frequency hearing loss in a Chinese family. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 186-188.
14. Cohn AC i wsp. The natural history of *OPA-1*-related autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 1333-1336.
15. Conrad LI, Neve M, Nutton V i wsp. The western medical tradition: 800 BC to AD 1800. Cambridge University Press: Cambridge 1995.
16. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR i wsp. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88: 766-770.
17. Czajkowski J. Jaskra u dzieci i młodzieży – etiopatogeneza, metody diagnostyczne, obraz kliniczny, leczenie. *Oftal* 2010.
18. Descartes R. *L'homme...* (Treatise of man 1664). Tłumaczenie z francuskiego I komentarz Thomas Steele Hall. Harvard University Press: Cambridge 1972.
19. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J i wsp. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1995;79: 447-452.
20. Ecsedy M, Szamosi A, Karko C i wsp. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: 5207-5211.
21. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB i wsp. Optical coherence tomography in eyes of normal children. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1): 50-8.
22. Fledelius H. Prematurity ad the eye: ophthalmic 10-year follow up of children of low and normal birth weight. *Acta Ophthalmol Suppl* 1976;128: 3-245.
23. Fournier AV, Damji KF, Epstein DL i wsp. Disc excavation in dominant optic atrophy: differentiation from normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108: 1595-1602.
24. Grałek M, Kanigowska K, Chipczyńska B. Zanik nerwu wzrokowego u dzieci w przebiegu genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych. *Okulistyka* 2010;13: 54-58.

25. Grałek M, Kanigowska K, Seroczyńska M. Przyczyny utraty wzroku u dzieci. *Okulistyka* 2009;3: 60-62.
26. Grose J, Harding G. The development of refractive error and pattern visual evoked potentials in preterm infants. *Clinical Vision Sciences* 1990;5: 375-382.
27. Gupta G, Donahue JP, You T. Profile of retina by optical coherence tomography in the pediatric age group. *Am J Ophthalmol* 2007;144: 309-310.
28. Hellström A, Hård AL, Svenson E i wsp. Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Eye* 2000;14: 324-29.
29. Hellström A, Hård AL, Yahua C i wsp. Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity and postnatal growth. *Inv Ophthalmol & Visual Science* 1997;38: 1184-1192.
30. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG i wsp. Optic disc size and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2007;52: 32-49.
31. Holder GE, Votruba M, Carter AC i wsp. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linking to the *OPA1* locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc Ophthalmol* 1999;95: 217-228.
32. Howell N. Leber's hereditary optic neuropathy: mitochondrial mutations and degenerations of the optic nerve. *Vis Res* 1997;37: 3495-3507.
33. Hoyt CS. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980;87: 245-251.
34. Hudson G, Carelli V, Spruijt L i wsp. Clinical expression of Leber's hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet* 2007;81: 228-233.
35. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001;3: 119-125.
36. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E i wsp. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a population of 6-year-old children: findings by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113: 1583-1592.

37. Ito Y, Nakamura M, Yamakoshi T i wsp. Reduction of inner retinal thickness in patients with autosomal dominant optic atrophy associated with *OPA1* mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: 4079-4086.
38. Jaeger W. Hereditary optic atrophies in childhood. *J Genet Hum* 1966;15: 312.
39. Johns DR, Newmann NJ. Hereditary optic neuropathies. *Semin Ophthalmol* 1995;10: 203-213.
40. Johnston RL, Seller MJ, Behnam JT i wsp. Dominant optic atrophy. Refining the clinical diagnostic criteria in light of genetic linkage studies. *Ophthalmology* 1999;106: 123-128.
41. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43: 293-320.
42. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29: 1151-1158.
43. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30: 919-926.
44. Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 1989;96: 627-632.
45. Jonas JB, Papastathopoulos K. Ophthalmoscopic measurement of the optic disc. *Ophthalmology* 1995;102: 1102-1106.
46. Kański JJ. *Okulistyka kliniczna*. Elsevier Urban & Partner 2009.
47. Kański JJ. *Okulistyka kliniczna*. Górnicki 2005.
48. Kerrison JB, Arnould VJ, Ferraz Sallum JM i wsp. Genetic heterogeneity of dominant optic atrophy, Kjer type: Identification of a second locus on chromosome 18q12.2-12.3. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 805-810.
49. Kerrison JB. Hereditary optic neuropathies. *Ophthalmol Clin North Am* 2001;14: 99-107.
50. Kim TW, Hwang JM. Stratus OCT in dominant optic atrophy: features differentiating it from glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16: 655-658.
51. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A i wsp. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132: 2317-2326.

52. Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Scand* 1959;37(suppl 54): 1-146.
53. Kline LB, Glaser JS. Dominant optic atrophy. The clinical profile. *Arch Ophthalmol* 1979;97: 1680-1686.
54. Kok JH, Prick L, Merckel E i wsp. Visual function at 11 years of age in preterm-born children with and without fetal brain sparing. *Pediatrics* 2007;119: e1342-1350.
55. Krawczyński MR. Wrodzone wady rozwojowe i genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku: dane epidemiologiczne, zalecenia diagnostyczne i poradnictwo genetyczne. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 2003.
56. Kuba M, Lilakova D, Hejzmanowa D i wsp. Ophthalmological examination and VEPs in preterm children with perinatal CSN involvement. *Doc Ophthalmol* 2008;117: 137-145.
57. Larsson E, Eriksson U, Alm A. Retinal nerve fiber layer thickness in full-term children assessed with Heidelberg retinal tomography and optical coherence tomography: normal values and interocular asymmetry. *Acta Ophthalmol Publikacja internetowa* 2009.10.29: 1-8.
58. Lens A, Nemeth SC, Ledford JK. Anatomia i fizjologia narządu wzroku. Wyd. polskie pod red. M. Misiuk-Hojło. Wydawnictwo Medyczne Górnicki 2010.
59. Longrigg J. Anatomy in Alexandria in the third century BC. *Br J Hist Sci* 1988;21: 455-488.
60. Mackey DA. Epidemiology of Leber's hereditary optic neuropathy in Australia. *Clin Neurosc* 1994;2: 162-164.
61. Magoon EH, Robb RM. Development of myelin in human optic nerve and tract: a light and electron microscopic study. *Arch Ophthalmol* 1981;99: 655-659.
62. Man PY, Griffiths PG, Brown DT i wsp. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72: 333-339.

63. Mashima Y, Kimura I, Yamamoto Y i wsp. Optic disc excavation in the atrophic stage of Leber's hereditary optic neuropathy: comparison with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241: 75-80.
64. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P i wsp. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23: 24-28.
65. Milea D, Sander B, Wegener M i wsp. Axonal loss occurs early in dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol* 2010;88: 342-346.
66. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye* 2004; 18: 1144-1160.
67. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991;111: 750-762.
68. Newman NJ. Leber hereditary optic neuropathy: bad habits, bad vision? *Brain* 2009;132: 2306-2308.
69. Niżankowska MH. Okulistyka. Podstawy kliniczne. PZWL 2007.
70. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A i wsp. Long term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109: 12-18.
71. O'Neill EC, Mackey DA, Connel PP. The optic nerve head in hereditary optic neuropathies. *Nature Reviews Neurology* 2009;5: 277-287.
72. Orłowski WJ. Okulistyka współczesna. PZWL 1986.
73. Piette SD, Sergott RC. Pathological optic disc cupping. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:1-6.
74. Placzek M, Mushin J, Dubowitz LM. Maturation of the visual evoked response and its correlation with visual acuity in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1985;27: 448-454.
75. Ramos C, Bellusci C, Savini G i wsp. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 1666-1674.
76. Reeves C, Taylor D. A history of the optic nerve and its diseases. *Eye* 2004;18: 1096-1109.

77. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR i wsp. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup in Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 231-238.
78. Sadun F, De Negri AM, Carelli V i wsp. Ophthalmological findings in a large pedigree of 11778/haplogroup J Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 271-277.
79. Salchow DJ, Hutcheson KA. Optical Coherence Tomography Applications In Pediatric Ophthalmology. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44: 335-349
80. Salchow DJ, Oleynikow YS, Chiang MF i wsp. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113: 786-791.
81. Samarawickrama C, Huynh SC, Liew G. Birth weight and optic nerve head parameters. *Ophthalmology* 2009;116: 1112-1118.
82. Schiefer U, Wilhelm H, Hart W. *Clinical Neuro-Ophthalmology. A Practical Guide.* Springer 2007.
83. Shankar SP, Fingert JH, Carelli V i wsp. Evidence for a novel X-linked modifier locus for Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet* 2008;29: 17-24.
84. Shields MB. Gray crescent in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1980;89: 238-244.
85. Simunovic MP, Votruba M, Regan BC i wsp. Colour discrimination ellipses in patients with dominant optic atrophy. *Vis Res* 1998;38: 3413-3419.
86. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci* 2000;77: 293-301.
87. Spruijt L, Kolback DN, de Coo RF i wsp. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141: 676-682.
88. Taban M, Heller K, Hsu H i wsp. Optic nerve size and constituent componenets: posterior is more. *Neuroophthalmol* 2005;29: 103-107.
89. Theodossiadis G. *Optyczna koherentna tomografia. Choroby siatkówki – jaskra.* Redakcja wydania I polskiego M.H. Niżankowska. Elsevier Urban & Partner 2010.

90. Traczyk WZ, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL 2004.
91. Tschopp C, Safran AB, Viviani P i wsp. Automated visual field examination in children aged 5-8 years. Part II: Normative values. *Vis Research* 1998;38: 2211-2218.
92. Turno-Kręcicka A, Barć A, Kański JJ. Choroby oczu u dzieci. Górnicki 2002.
93. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA i wsp. Race, age, gender and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1068-1076.
94. Votruba M, Fitzke FW, Holder GE i wsp. Clinical features in affected individuals from 21 pedigrees with dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 1998;116: 351-358.
95. Votruba M, Moore AT, Bhattacharya SS. Clinical features, molecular genetics and pathophysiology of dominant optic atrophy. *J Med Genet* 1998;35: 793-800.
96. Votruba M, Thiselton D, Bhattacharya SS. Optic disc morphology of patients with *OPA 1* autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 2003;87: 48-53.
97. Wabbels BK, Wilscher S. Feasibility and outcome of automated static perimetry in children using continuous light increment perimetry (CLIP) and fast threshold strategy. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83: 664-669.
98. Wang S, Xu L, Wang Y i wsp. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: the Beijing eye study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35: 800-807.
99. Wang XY, Huynh SC, Rotchina E i wsp. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 505-507.
100. Wear A. Knowledge and practice in English medicine 1550-1680. Cambridge University Press: Cambridge 2000.
101. Woźniak W. Anatomia człowieka. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2003.

102. Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS. Handbook of Pediatric Neuro-Ophthalmology. Springer 2006.
103. Wylęgała E. Nowińska A. Teper S. Optyczna koherentna tomografia. Tom I i II. Wydawnictwo Medyczne Górnicki 2010.
104. Wytyczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie pediatrii i medycyny szkolnej z dnia 15 grudnia 1992 roku w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci do lat 2. *Pediat. Pol.* 1993;68: 48-50.