

Sanja Karakatič¹

Vloga optične koherentne tomografije pri obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo – iz raziskav v prakso

The Role of Optic Coherence Tomography in the Management of Patients with Multiple Sclerosis – From Research to Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: optična koherentna tomografija, mrežnica, demielinizacija, nevrodegeneracija

Nevrodegeneracija predstavlja najpomembnejšo gonilno silo invalidnosti pri multipli sklerozi. Optična koherentna tomografija s prikazom plasti mrežnice omogoča neposreden vpogled v propadanje nevronov v osrednjem živčevju. Mrežnica predstavlja embrionalni podaljšek osrednjega živčevja in s tem okno v patološke procese, ki se v njem odvijajo. V sklopu multiple skleroze mrežnica atrofira tako primarno kot tudi sekundarno, kot posledica transsinaptičnega prenosa nevrodegeneracije od distalno okvarjenih nevronov v demielinizacionih lezijah do mrežnice. Degeneracija plasti ganglijskih celic in peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken je prisotna že v predkliničnih in predstopenjskih fazah multiple skleroze, torej radiološko izoliranem sindromu in klinično izoliranem sindromu, kar dokazuje, da je nevrodegenerativna komponenta izražena že od začetka bolezni. Prisotna je tudi pri vseh bolnikih s potrjeno diagnozo multiple skleroze, še posebej na strani očesa, ki ga je v preteklosti prizadelo vnetje optičnega živca (optični nevritis). Stopnja izhodiščne atrofije peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken in plasti ganglijskih celic je povezana s slabšimi kliničnimi in parakliničnimi izvidi: pri bolnikih hitreje in v večji meri napredujeta funkcionalna prizadetost po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti in kognitivni upad, bolniki imajo večje breme akutnih demielinizacionih lezij, izrazitejšo atrofijo možganov in slabši odgovor na zdravljenje. Degeneracija plasti ganglijskih celic je zaradi svoje nereaktivnosti boljši označevalec nevrodegeneracije kot degeneracija peripapilarne plasti živčnih vlaken mrežnice, ki je v akutni fazi optičnega nevritisa podvržena izraziti oteklini, na dolgi rok pa brazgotinjenju, zaradi česar je meritev njene debeline lahko popačena. Prednosti optične koherentne tomografije pred drugimi oblikami spremljanja nevrodegeneracije so njena neinvazivnost, cenovna dostopnost, ponovljivost, hitra izvedba in možnost opazovanja struktur osrednjega živčevja *in vivo*. V primerjavi z magnetno resonanco, ki ji je na tem področju najbolj konkurenčna, ima optična koherentna tomografija tisočkrat višjo ločljivost. Posledično je primernejša za proučevanje nevrodegeneracije v najzgodnejših fazah bolezni, ko je magnetna resonanca še neobčutljiva. Optična koherentna tomografija obeta vpogled v kompleksne procese nevrodegeneracije in razkritje novih spoznanj, ki bodo predstavljala dobro odskočno desko za razvoj nove generacije zdravil, ki bodo kljubovala propadanju nevronov ali celo prispevala k njihovi obnovi.

¹ Sanja Karakatič, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: optic coherence tomography, retina, demyelination, neurodegeneration

Neurodegeneration is the most important driving force of disability in multiple sclerosis. Optical coherence tomography with retinal layer imaging provides direct insight into neuronal degeneration in the central nervous system. The retina is an embryonic extension of the central nervous system and thus serves as a window into the pathological processes occurring within it. In multiple sclerosis, the retina undergoes both primary and secondary atrophy – the latter as a result of transsynaptic degeneration transmission from distally damaged neurons at the site of demyelinating lesions. Atrophy of the peripapillary retinal nerve fiber layer and the ganglion cell layer is already present in the preclinical and prodromal stages of multiple sclerosis (radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome), which confirms the presence of the neurodegenerative component from the onset of the disease. It is also present in all patients with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis, particularly in the eye that was previously affected by optic nerve inflammation (optic neuritis). The degree of baseline atrophy of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer is associated with worse clinical and paraclinical findings: patients experience faster and more significant functional impairment according to the Expanded Disability Status Scale, a more pronounced cognitive decline, a greater burden of acute (new and active) demyelinating and chronic neurodegenerative lesions, more pronounced brain atrophy, and poorer response to treatment. The ganglion cell layer is a better marker of neurodegeneration than the peripapillary retinal nerve fiber layer due to its inertness, while the peripapillary retinal nerve fiber layer is subject to significant swelling in the acute phase of optic neuritis, and astroglial scarring in the long term, which can distort its thickness measurement. The advantages of optical coherence tomography over other forms of neurodegeneration monitoring include its non-invasiveness, cost-effectiveness, repeatability, rapid execution, and the ability to observe structures of the central nervous system *in vivo*. Compared to magnetic resonance imaging, which is its main competitor in this field, optical coherence tomography provides a thousandfold better resolution, making it suitable for studying neurodegeneration in the earliest stages of the disease, when magnetic resonance imaging is insensitive. Optical coherence tomography holds the potential for insight into complex neurodegenerative processes, which may, in the future, serve as a springboard for the development of a new generation of drugs that can counteract neuronal degeneration or even contribute to their regeneration.

UVOD

Multipla skleroza (MS) obsega dva temeljna patofiziološka procesa: vnetje in nevrodegeneracijo (propad teles nevronov in njihovih aksonov). Medtem ko v zadnjih letih prihaja do pomembnega prevrata pri razumevanju vnetne komponente bolezni, pa njeno nevrodegenerativno ozadje ostaja uganka. Nevrodegeneracija je bila vse do

razvoja imunomodulatornih zdravil (IMZ) pomembno podcenjena. Izkazalo pa se je, da bolezen kljub dolgoletnemu visoko učinkovitemu zdravljenju, s katerim smo skoraj v celoti zatrli njeno vnetno aktivnost, nezadržno napreduje. S tem je prišlo do demaskiranja osrednje vloge nevrodegeneracije pri napredovanju invalidnosti bolnikov z (MS). Zaenkrat ne poznamo učin-

kovitega zdravljenja, s katerim bi lahko neposredno zamejili propad nevronov. Eden glavnih razlogov za to je pomanjkanje zanesljivih označevalcev nevrodegeneracije, ki bi omogočali natančen vpogled v omejen proces in s tem izhodišče za njegovo razumevanje in razvoj nove generacije zdravil z zaščitnim in obnovitvenim učinkom za osrednje živčevje (OŽ). Nekatere od oblik proučevanja nevrodegeneracije predstavljajo MR z volumetrijo, merjenje serumskih nevofilamentov in testi kognitivnih funkcij. Ker nobeden izmed naštetih pristopov sam po sebi ni dovolj natančen, je iskanje zanesljivejših biooznačevalcev nevrodegeneracije izjemnega pomena. Eno izmed poti predstavlja tudi meritev debeline mrežničnih plasti, in sicer plasti ganglijskih celic in njihovih aksonov z optično koherentno tomografijo (OCT) (1).

NAČIN DELOVANJA OPTIČNE KOHERENČNE TOMOGRAFIJE

OCT predstavlja neinvazivno slikovno diagnostično metodo, ki omogoča tridimenzionalen prikaz plasti mrežnice. Sliko generira na osnovi odbojev infrardeče svetlobe (laserja). Omogoča prikaz mikronskih struktur, zaradi česar je dobljena slika tisočkrat višje ločljivosti kot pri MR, kjer je najmanjša opazovana enota milimeter. Dobljena slika je tako primerljiva histološkemu rezu mrežnice. Predstavlja veliko natančnejšo obliko proučevanja nevrodegeneracije v najzgodnejših fazah MS, ko je z MR še ni mogoče zaznati. Njene prednosti so tudi izjemno hiter zajem slike, ki traja le nekaj minut, neinvazivnost, varnost, ponovljivost in predvsem dostopnost zaradi nižje cene in dobre uveljavljenosti v rutinski oftalmološki praksi (1).

ZGRADBA MREŽNICE

Mrežnica izvira iz iste embrionalne zasnove kot možgani in hrbetnjača. Posledično predstavlja strukturni in funkcijski podaljšek OŽ in bolezenskih procesov, ki se v njem odvi-

jajo. Za namene proučevanja nevrodegeneracije sta zanimivi predvsem že omenjeni plasti, torej plast ganglijskih celic (angl. *ganglion cell layer*, GCL) in njihovih aksonov, peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken (angl. *peripapillary retinal nerve fiber layer*, pRNFL), ki so v celotnem poteku do združitve v vidni živec na mestu papile nemielinizirani. Z mielinom se obdajo šele, ko izstopijo iz očesa kot drugi možganski živec. Zaradi odsotnosti mielina in mikroglije ter očesne transparence predstavlja mrežnica edini dostopen *in vivo* model za proučevanje struktur OŽ in s tem nevrodegeneracije.

Debelino GCL merimo v regiji makule, ki predstavlja mesto najostrejšega vida in s tem največje gostote omenjenih celic, debelino pRNFL pa okrog papile, kjer pride do konvergence vseh aksonov mrežnice in njihove združitve v vidni živec. Tanjšanje plasti GCL odraža stopnjo degeneracije teles nevronov, pRNFL pa njihovih aksonov (1).

MEHANIZMI DEGENERACIJE PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNIH MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN

Degeneracija mrežnice je lahko primarna ali sekundarna. Slednja nastopi kot posledica t. i. transsinaptične nevrodegeneracije. Pri poškodbi nevronov in aksonov na mestu demielinizacijskih lezij pride do prenosa nastale okvare na druge, sprva neokrnjene distalne nevrone, ki so z okvarjenimi sinaptično povezani. Prenos okvare je dvosmeren in poteka tako anterogradno kot tudi retrogradno glede na izvorno lezijo. Zaradi močne medsebojne povezanosti vseh delov OŽ pride tudi do zajema kontralateralne možganske poloble. Na ta način sprva lokalni nevrodegenerativni procesi preko mehanizma transsinaptične nevrodegeneracije postanejo globalni. To pomeni, da lahko lezija v katerem koli delu OŽ, še posebej vzdolž vidne poti, povzroči degeneracijo mrežnice (4).

KLINIČNI POMEN SPREMLJANJA DEBELINE PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNE PLASTI MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN

Prva raziskava, ki je pokazala, da pri bolnikih z MS prihaja do atrofije pRNFL, je bila raziskava Parisija in sodelavcev (1999). Ugotovili so, da je stopnja atrofije pRNFL pri bolnikih z MS višja kot pri splošni populaciji. Še posebej je izražena pri bolnikih po prebolelem vnetju očesnega živca (optični nevritis, ON) na strani prizadetega očesa. Na osnovi medočesnih razlik v debelini plasti pRNFL in GCL je na strani pomembnejše atrofije tudi pri bolnikih brez jasne zgodovine klinično manifestnega ON mogoče ugotoviti, ali gre za stanje po subkliničnem ON (2). Novejše raziskave pa so osvetlile predvsem vlogo merjenja debeline GCL, ki se je izkazal za merodajnejšega označevalca neurodegeneracije kot pRNFL. Prednosti GCL v primerjavi s pRNFL so predvsem, da je v fazi akutnega ON manj podvržen oteklini, dolgoročno pa tudi v manjši meri astrogliozii, ki lahko pri pRNFL pomembno motita meritev njegove debeline (3).

Spremembe plasti ganglijskih celic in peripapilarnih mrežničnih živčnih vlaken pri optičnem nevritisu

Akutni ON je ena najpogostejših zgodnjih manifestacij MS. Prizadene vsaj 50 % bolnikov z MS in je prva manifestacija bolezni v 15–20 % primerih. Posmrtna analiza kažejo, da je optični živec prizadet kar v 94–99 % primerov – tudi pri tistih, ki niso utrpeli klinično manifestne epizode. Demielinizacija aksona optičnega živca vodi v njegovo sekundarno degeneracijo, ki se prenese tudi retrogradno (na ganglijske celice in njihove aksone) in anterogradno (vse do vidne skorje). Preko mehanizma transinaptične degeneracije je po ON lahko prizadeta celotna vidna pot (od mrežnice do vidne skorje) (5).

V prvih treh mesecih po ON se pRNFL zaradi vnetnega edema odebeli, zato v tem času ocena njegove debeline ni merodajna. Po obdobju treh do šestih mesecev sledi atrofija, ki odraža stopnjo aksonske degeneracije. Plast GCL pa akutnim edematoznim spremembam ni podvržena, zato se njeno stanjšanje izrazi že v prvih dveh mesecih, najpogosteje že v prvih petih tednih po ON. Posledično predstavlja primernejšega označevalca zgodnje neurodegeneracije kot pRNFL (2, 3).

RAZLIKE MED PREDSTOPNJAMI IN FENOTIPI MULTIPLE SKLEROZE Radiološko izoliran sindrom in klinično izoliran sindrom

Čimprejšnje zdravljenje je izjemnega pomena za izboljšanje dolgoročnih kliničnih izidov in zmanjšanje bremena bolezni. Veliko pozornosti se namenja iskanju biooznačevalcev, na osnovi katerih bi lahko diagnozo MS postavili tudi v najbolj dvoumnih primerih, kot sta radiološko izoliran sindrom (RIS) in klinično izoliran sindrom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) kot predstopnji MS. Eno izmed poti predstavljata tudi merjenje debeline pRNFL in GCL (6).

Raziskave kažejo, da sta omenjeni plasti stanjšani tako pri bolnikih z RIS kot tudi s CIS, kar nakazuje na prisotnost neuroaksonske degeneracije že od zgodnjega začetka bolezni oz. celo njene predklinične faze. Debelini pRNFL in GCL pri bolnikih z RIS in CIS sta primerljivi, hkrati pa tanjši kot pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS). Tveganje za prehod iz CIS v klinično definitivno obliko MS je veliko večje pri tistih, ki imajo pomembno stanjšane plasti pRNFL in GCL – tudi neodvisno od ON (7).

Pri spremljanju bolnikov z RIS in njihovi primerjavi z zdravo kontrolno skupino so v raziskavi Aly in sodelavci izračunali debelino retinalnih parametrov, ki je z veliko zanesljivostjo in senzitivnostjo napovedovala prehod v MS. Pri bolnikih z RIS, pri

katerih so bile vrednosti debeline pRNFL in GCL znotraj referenčnih, do prehoda v MS ni prišlo (6). Omenjene ugotovitve obetajo možnost postavitve diagnoze MS pri bolnikih že v fazi RIS ali CIS.

Recidivno-remitentna multipla skleroza v primerjavi z napredujočimi oblikami multiple skleroze

V raziskavi so Kleiter in sodelavci pokazali, da sta debelini pRNFL in GCL pri napredujočih oblikah bolezni tanjši kot pri RRMS. To so potrdili tudi Sotirchos in sodelavci, ki so ugotovili, da se pri bolnikih z napredujočo obliko MS, torej s primarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) in sekundarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), plasti pRNFL in GCL tanjšata veliko hitreje kot pri bolnikih z RRMS. Raziskava Guerrierija in sodelavcev je pokazala, da je pri SPMS plast pRNFL še tanjša kot pri PPMS, kar kaže na večjo prizadetost vidnega sistema pri SPMS kot PPMS (6).

Prav tako tanjše plasti pRNFL in GCL z večjo verjetnostjo napovedujeta prehod iz RRMS v napredujočo fazo bolezni, kar odraža tudi njuna že omenjena povezava z napredovanjem funkcionalne prizadetosti, kognitivnega upada in radiološkimi ter serumskimi markerji nevrodegeneracije. Raziskave kažejo tudi, da daljše kot je trajanje bolezni, tanjši sta plasti pRNFL in GCL (3).

POVEZAVA MED ATROFIJO PLASTI GANGLIJSKIH CELIC IN PERIPAPILARNE PLASTI MREŽNIČNIH ŽIVČNIH VLAKEN TER KLINIČNIMI IN PARAKLINIČNIMI OZNAČEVALCI MULTIPLE SKLEROZE

Atrofija GCL in pRNFL je, glede na raziskave, jasno povezana z različnimi kliničnimi in parakliničnimi označevalci pri MS.

Telesna in kognitivna prizadetost

V raziskavi Bsteha in sodelavcev je bila proučena povezava med spremembo debeline pRNFL in GCL skozi čas in napredovanjem nevrološke prizadetosti pri bolnikih z MS, zdravljenih z imunomodulatornimi zdravili (IMZ). Nevrološka prizadetost je bila definirana kot kombinacija napredovanja telesne prizadetosti po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) in/ali poslabšanje kognitivne funkcije glede na oceno po preizkusu modalnosti s simboli in številkami (Symbol Digit Modalities Test, SDMT). Napredovanje telesne prizadetosti je bilo definirano kot porast ocene po EDSS za $\geq 1,5$ točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 0, $\geq 1,0$ točk pri bolnikih z izhodiščno oceno 1,0–5,5 in $\geq 0,5$ točk pri bolnikih z izhodiščno oceno $> 5,5$. Kognitivni upad je bil definiran kot absolutna izguba ≥ 4 točk po SDMT ali relativen upad ocene glede na izhodiščno za $\geq 10\%$. Sprememba ocene po EDSS in SDMT je morala ostati prisotna vsaj šest mesecev. Ugotovljeno je bilo, da tanjšanje debeline GCL z največjo občutljivostjo in specifičnostjo napoveduje poslabšanje telesne in kognitivne prizadetosti in s tem neuspeh IMZ.

Stanjšanje GCL $> 0,5 \mu\text{m}/\text{leto}$ po 24 mesecih z 81-% občutljivostjo in 91-% specifičnostjo napoveduje neuspeh zdravljenja, upad debeline GCL $> 0,5 \mu\text{m}/\text{leto}$ po 12 mesecih pa z 78-% občutljivostjo in 85-% specifičnostjo. Sprememba debeline pRNFL po 12 mesecih ni imela napovedne vrednosti, po 24 mesecih pa je sprememba debeline $\geq 2 \mu\text{m}/\text{leto}$ z občutljivostjo 69% in specifičnostjo 69% napovedovala neuspeh IMZ (8).

Obratno povezavo med debelino GCL in oceno po EDSS so ugotovili tudi v raziskavah Britze in sodelavcev: večje kot je bilo napredovanje prizadetosti po EDSS, izdatnejša je bila atrofija mrežničnih plasti (3). V raziskavi Martinez Lapiscina in sodelavcev so

pokazali, da izhodiščna atrofija pRNFL z veliko zanesljivostjo napoveduje poslabšanje EDSS v naslednjih petih letih (9).

Povezavo med kognitivno funkcijo in debelino mrežničnih plasti so ugotovili tudi v raziskavi Esmuela in sodelavcev, ki je pokazala, da se bolniki z večjo atrofijo GCL in pRNFL slabše odrežejo na Montrealski lestvici kognitivnih sposobnosti (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (10).

Magnetnoresonančni parametri

Na podlagi debeline pRNFL in GCL je možno sklepati tudi o radiološki aktivnosti boleznih, tako akutnih kot tudi kroničnih. Tanjše plasti so povezane z večjim bremenom hiperintenzivnih lezij na T2-poudarjeni sekvenci, zlasti v področju optičnih radiacij, kar se ujema s hipotezo transsinaptičnega prenosa neuroaksonske degeneracije, ki se po vidni poti od mesta primarne okvare prenese do mrežnice. Tanjša plast GCL je povezana tudi z večjim številom s kontrastom obarvanih lezij na T1-poudarjeni sekvenci. Za pRNFL ta povezava zaenkrat ni bila jasno opredeljena (12).

Z volumetričnimi preiskavami je bilo ugotovljeno, da debelini GCL in pRNFL korelirata z atrofijo bele, še izraziteje pa sive možganovine. Izmed njiju je GCL jasneje povezana z atrofijo sive možganovine – tanjša kot je GCL, izdatnejša in hitrejša je atrofija možganov, talamusa in preostale sive možganovine (12).

Enega zanesljivejših označevalcev nevrodegeneracije in težjega poteka bolezni pri MS predstavljajo t. i. paramagnetne robne lezije (angl. *paramagnetic rim lesions*, PRL). Raziskava Krajncina in sodelavcev je pokazala močno povezavo med debelino pRNFL in GCL ter številom PRL, kar dodatno potrjuje, da so te zanesljiv odraz nevrodegeneracije (11).

Pri zdravi populaciji med debelino plasti pRNFL in GCL ter MR parametri ni bilo ugotovljene povezave, kar pomeni, da mrežnični parametri niso odvisni od starostno

pogojene nevrodegeneracije, ki prizadene celotno populacijo, in so zato dober odraz nevrodegeneracije kot posledice patoloških procesov. Izpostaviti velja tudi, da je mrežnica intaktna pri tistih bolnikih, pri katerih gre za prisotnost nekaj nespecifičnih na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenzivnih lezij v možganih, ki so zelo pogosta najdba na MR. To pomeni, da te manj verjetno kot »prave« demielinizacijske lezije netižno nevrodegenerativne procese v OŽ (11).

Serumski nevrofilamenti

V raziskavah Sotirchosa in sodelavcev in Tavazzi in sodelavcev so proučili povezavo med OCT parametri in serumskimi nevrofilamenti, ki predstavljajo razgradne produkte propadlih nevronov v OŽ. Ugotovili so, da je izhodiščna debelina pRNFL in GCL tanjša pri tistih bolnikih z MS, ki imajo že na začetku povišane vrednosti serumskih nevrofilamentov. Pri teh bolnikih je bila stopnja stanjševanja plasti mrežnice skozi čas tudi veliko večja in hitrejša kot pri tistih, pri katerih so bile vrednosti serumskih nevrofilamentov v referenčnem območju (13). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavi Bsteha in sodelavcev, v kateri so ugotovili obratno povezavo med vrednostmi serumskih nevrofilamentov in letno izgubo debeline pRNFL (14).

POVEZAVA MED IMUNOMODULATORNIMI ZDRAVILI IN STOPNJO ATROFIJE MREŽNIČNIH PARAMETROV

Potentnejše kot je imunomodulatorno zdravljenje, bolj zavrtja je vnetna komponenta bolezni, preko katere posredno preprečujemo tudi sekundarno neuroaksonsko degeneracijo in z njo povezano napredovanje invalidnosti. Ob odsotnosti zagonov in radiološke aktivnosti (novih in s kontrastom obarvanih lezij) vemo, da je vnetje z IMZ dobro zamejeno. O neuroprotektivnem učinku zdravil pa je zaenkrat znanega bolj malo. Raziskave kažejo, da je stopnja atro-

fije pRFNL in GCL pri potentnejšem zdravljenju manjša kot pri manj učinkovitih zdravljenjih. V raziskavi You in sodelavcev so pokazali, da je izguba debeline mrežničnih plasti večja pri bolnikih, zdravljenih z nizko učinkovitimi zdravili, kot sta interferon β in glatiramer acetat, kot pri bolnikih na visoko potentnem zdravljenju z zdravili, kot so fingolimod, dimetilfumarat, natalizumab, alemtuzumab, rituksimab in okrelizumab. Primerjalno je med zdravili do največje izgube debeline omenjenih plasti prišlo pri bolnikih, zdravljenih z interferonom β . V raziskavi Zivadinov in sodelavcev pa so pokazali, da je pri nezdravljenih bolnikih z MS tanjšanje pRNFL hitrejše kot pri tistih, ki so zdravljeni z glatiramer acetatom. To dodatno potrjuje, da imajo IMZ vsaj posreden nevroprotektiven učinek, ki je

najbolj izražen pri visoko učinkovitem zdravljenju (15).

ZAKLJUČEK

OCT predstavlja enostavno, dostopno in zanesljivo obliko proučevanja nevrodegeneracije pri MS. Za razliko od drugih preiskovalnih metod omogoča zaznavo propada nevronov, še preden se bolezen razvije. Izhodiščni debelini pRNFL in GCL ter njuno spreminjanje skozi čas sta vir pomembnih informacij o pričakovanem poteku bolezni in odzivu na zdravljenje, zato OCT obeta bolj personalizirano obravnavo bolnikov z MS. Kot bolnikom in zdravnikom prijazna preiskava, ki dobro zrcali nevrodegenerativne procese v OŽ, predstavlja tudi dobro izhodišče za proučevanje zdravil z zaščitnim in obnovitvenim učinkom na nevrone.

LITERATURA

1. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. *Circulation*. 1996;93(6):1206–13. doi: 10.1161/01.cir.93.6.1206.
2. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Arch Neurol*. 1999;56(12):1532–6. PMID: 10509645.
3. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(9):1794–805. doi: 10.1007/s00415-017-8531-y. PMID: 28567539.
4. Murphy OC, Calabresi PA, Saidha S. Trans-synaptic degeneration as a mechanism of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2023 Dec;18(12):2682–4.
5. Qureshi SS, Frohman EM. Acute optic neuritis: a clinical paradigm for evaluation of neuroprotective and restorative strategies? *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):141–5. doi: 10.4103/1673-5374.165286. PMID: 26692855; PMCID: PMC4660751.
6. Aly L, Havla J, Lepennetier G, et al. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):2056–64. doi: 10.1111/ene.14416. PMID: 32589804.
7. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *J Neurol*. 2013;260(2):566–73. doi: 10.1007/s00415-012-6745-1. PMID: 22888431; PMCID: PMC3410317.
8. Bsteh G, Hegen H, Krajnc N, et al. Retinal layer thinning for monitoring disease-modifying treatment in relapsing multiple sclerosis: evidence for applying a rebaselining concept. *Mult Scler*. 2023;29(3):318–25. doi: 10.1177/13524585241267257. PMID: 39109593.
9. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):468–77. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5. PMID: 27011339.
10. Esmael A, Elsherif M, Abdelsalam M, et al. Retinal thickness as a potential biomarker of neurodegeneration and a predictor of early cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2020; 141(6):482–7. doi: 10.1080/01616412.2020.1761174. PMID: 32370626.
11. Krajnc N, Dal-Bianco A, Leutmezer F, et al. Association of paramagnetic rim lesions and retinal layer thickness in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023;29(6):811–8. doi: 10.1177/13524585221138486. PMID: 36537667.
12. Cagol A, Cerdá Fuertes N, Stoessel M, et al. Optical coherence tomography reflects clinically relevant gray matter damage in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2023;101(6):e606–14. doi: 10.1212/WNL.0000000000209269. PMID: 36625888; PMCID: PMC10025239.
13. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, et al. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e737. doi:10.1212/NXI.0000000000000737.
14. Bsteh G, Berek K, Hegen H, et al. Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(12):1530–8. doi:10.1177/1352458519882279.
15. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, et al. Retinal layer thinning predicts treatment failure in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2037–45.