

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2021-2022

Modificări biologice și imagistice la pacienți recent diagnosticați cu scleroză multiplă

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat: **PROF. UNIV. DR. ILEANA IOANA ION**

Doctorand: **ANABELLA-CRISTIANA (CIOABLĂ) ȘTEFĂNESCU**

CONSTANȚA

2022

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. Ipoteza de lucru/obiective.....	5
1.1. Scopul tezei de doctorat	5
1.2. Obiectivele tezei de doctorat.....	5
2. Metodologie generală	5
2.1. Selecția pacienților	5
2.2. Procedura de studiu și evaluare	6
2.3. Analiza statistică	7
3. Studiul I- Contribuție personală privind evaluarea rezultatelor explorării biologice la pacienți cu scleroză multiplă comparativ cu subiecții sănătoși	7
3.1. Rezultate	7
3.1.1. Analiza loturilor de studiu în funcție de vârstă și sex	7
3.1.2. Analiza datelor specifice pacienților cu scleroză multiplă.....	7
3.1.3. Analiză în funcție de nivelul de 25- hidroxi- vitamina D	8
3.2. Discuții	8
3.2.1. Discuții privind analiza loturilor de studiu în funcție de vârstă și sex	8
3.2.2. Discuții privind datele specifice pacienților cu scleroză multiplă	8
3.2.3. Discuții privind nivelul 25-hidroxi-vitaminei D	9
3.3. Concluziile studiului I	9
4. Studiul II- Analiza parametrilor oculari măsurați prin Tomografie în Coerență Optică la pacienți cu scleroză multiplă comparativ cu subiecți sănătoși.....	9
4.1. Rezultate	10
4.2. Discuții	11
4.3. Concluziile studiului II.....	12
5. Studiul III- Contribuție personală privind studierea modificărilor parametrilor oculari măsurați prin OCT în cadrul sclerozei multiple, cu focus asupra ochiului congener	12
5.1. Rezultate	13
5.1.1. Prezentarea rezultatelor obținute în urma analizei parametrilor oculari în funcție de lot.....	13
5.1.2. Prezentarea rezultatelor obținute în urma analizei parametrilor oculari la fiecare lot	14

5.1.3. Analiza parametrilor oculari în funcție de vârstă sex și nivelul 25 hidroxi-vitaminei D	15
5.1.4. Corelații între rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari și date specifice pacienților cu scleroză multiplă	16
5.2. Discuții	16
5.2.1. Discuții privind rezultatele obținute ca urmare a analizei parametrilor oculari în funcție de lot	16
5.2.2. Discuții privind rezultatele obținute în urma analizei parametrilor oculari la fiecare lot.....	17
5.2.3. Discuții privind analiza parametrilor oculari în funcție de vârstă, sex și nivelul 25-hidroxi-vitaminei D	18
5.2.4. Discuții privind corelațiile între rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari și date specifice pacienților cu scleroză multiplă.....	19
5.3. Concluziile studiului III	19
6. Concluzii generale	20
7. Originalitatea tezei.....	20
REFERINȚE	21

Cuvinte cheie: scleroză multiplă, tomografie în coerență optică, nevrită optică, 25-hidroxi-vitamina D, strat de fibre nervoase retiniene

INTRODUCERE

Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune cronică, demielinizantă, inflamatorie, autoimună, degenerativă, care afectează în principal adultul tânăr.

SM de obicei debutează într-o etapă de viață extrem de productivă, când oamenii plănuiesc să își întemeieze o familie și să își construiască o carieră și are un impact semnificativ asupra indivizilor afectați, asupra familiilor acestora și a societății. Arsenalul în continuă creștere de terapii care modifică evoluția bolii oferă oportunități de reducere a dizabilității și de extindere a supraviețuirii pacienților cu scleroză multiplă. Un tratament curativ lipsește în continuare însă și etiologia bolii rămâne incomplet înțeleasă [1].

Tema de cercetare aleasă în această teză de doctorat aduce în atenție un subiect extrem de actual în studiile din domeniul medical care se desfășoară la nivel mondial și anume SM.

Această lucrare cuprinde partea generală, împărțită în mai multe capitole dedicate sclerozei multiple. Sunt prezentate informații de actualitate referitoare la situația pe plan național și internațional a SM, etiologie, fiziopatologie și imunologie, manifestări clinice, investigații în SM, criterii de diagnostic, parcursul clinic al bolii, prognostic și tratament. În capitolul dedicat etiologiei sunt prezentate informații referitoare la vitamina D și rolul acesteia în imunitate, riscul de a dezvolta SM asociat nivelului seric de vitamina D și asocierea dintre nivelul seric de vitamina D și activitatea bolii. În capitolul dedicat investigațiilor în SM sunt oferite informații referitoare la tomografia în coerență optică și utilitatea acesteia în SM.

A doua parte a prezentei cercetări este cea de contribuție personală în care sunt prezentate rezultatele a 3 studii.

În primul studiu sunt expuse rezultatele analizei nivelului 25-hidroxi-vitaminei D (25(OH)D) determinat la pacienți cu SM formă recurent remisivă recent diagnosticați și la subiecți sănătoși. În acest studiu au fost cercetate de asemenea posibilele corelații dintre nivelul 25(OH)D cuantificat la pacienți cu SM și durata bolii, numărul de pusee de la diagnostic, gradul de dizabilitate și tratament imunomodulator.

În cel de-al doilea studiu sunt redată rezultatele obținute ca urmare a măsurării grosimii stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) total și în patru cadrane prin intermediul tomografiei în coerență optică (OCT) la pacienți cu SM formă recurent remisivă recent diagnosticați comparativ cu subiecți sănătoși. Pentru acest studiu, ochii pacienților au fost incluși în două loturi astfel: lotul de ochi cu istoric de nevrită optică, care a inclus ochii pacienților care au prezentat nevrită optică în istoric (cu mai mult de 6 luni anterior includerii în studiu) și lotul de ochi la care nu a existat istoric de nevrită optică. Lotul martor a fost format din ochii subiecților sănătoși.

În cel de-al treilea studiu sunt expuse rezultatele obținute în urma măsurării grosimii RNFL total și în patru cadrane la ochii pacienților cu SM și la cei ai subiecților sănătoși. Spre deosebire de cel de-al doilea studiu, în acesta, ochii pacienților cu SM au fost incluși în trei loturi după cum urmează: ochii cu istoric de nevrită optică (cu mai mult de 6 luni anterior înrolării în studiu), ochii fără istoric de nevrită optică și lotul de ochi congeneri. Ochiul congener este ochiul neafectat de nevrită optică, contralateral celui la care pacientul a avut nevrită optică în istoric. Lotul martor a fost reprezentat de ochii subiecților sănătoși. În acest studiu, sunt cercetate și corelațiile dintre rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari la pacienți cu SM și date precum gradul de dizabilitate, numărul de pusee de la diagnostic și durata bolii. De asemenea, sunt cercetate corelațiile dintre rezultatele obținute în urma cuantificării parametrilor oculari prin intermediul OCT la pacienți cu SM și subiecți sănătoși și nivelul 25-hidroxi-vitaminei D.

1. Ipoteza de lucru/obiective

1.1. Scopul tezei de doctorat

Scopul prezentei teze de doctorat este de a analiza rezultatele obținute în urma măsurării anumitor parametri oculari prin intermediul tomografiei în coerență optică (OCT) și a nivelului 25-hidroxi-vitaminei D (25(OH)D) la pacienți cu scleroză multiplă (SM) formă recurent remisivă comparativ cu rezultatele obținute la persoane sănătoase și de a stabili modul în care aceste rezultate influențează factorii legați de activitatea bolii.

1.2. Obiectivele tezei de doctorat

În vederea atingerii scopului prezentei teze de doctorat am stabilit următoarele obiective:

- Cuantificarea anumitor parametri oculari prin intermediul OCT la pacienți cu SM formă recurent remisivă și subiecți sănătoși.
- Măsurarea nivelului 25(OH)D la pacienți cu SM formă recurent remisivă și la indivizi sănătoși.
- Analiza rezultatelor obținute prin măsurarea parametrilor oculari și a nivelului 25(OH)D la pacienți cu SM formă recurent remisivă comparativ cu cele ale subiecților sănătoși.
- Cuantificarea gradului de dizabilitate la pacienții din studiu folosind Scala EDSS (Expanded Disability Status Scale).
- Identificarea asocierilor dintre rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari prin OCT și a nivelului 25(OH)D la pacienți suferind de SM recurent remisivă, cu elementele specifice bolii.

2. Metodologie generală

2.1. Selecția pacienților

Am efectuat un studiu în care am analizat rezultatele obținute în urma explorării imagistice și biologice la pacienți diagnosticați cu SM formă recurent remisivă și la subiecți sănătoși. Studiul s-a desfășurat în perioada 2015-2021. Pacienții și subiecții sănătoși au fost înrolați după semnarea **consimțământului informat**.

Pentru înrolarea pacienților în studiu a fost obținut avizul Comisiei de etică pentru avizare a studiilor clinice și a lucrărilor de cercetare constituită în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Constanța, anexa regăsindu-se atașată la finalul tezei.

Criteriile specifice de care a depins înrolarea în studiu pentru **pacienți** au fost:

- ✓ **Criterii de includere:** vârsta peste 18 ani, diagnostic de SM formă recurent remisivă stabilit cu cel mult 7 ani anterior înrolării în studiul actual
- ✓ **Criterii de excludere:** istoric de nevrită optică documentată în ultimele 6 luni, istoric de boli neurologice, istoric de afecțiuni oftalmologice, diabet zaharat, calitate slabă a imaginii obținute în urma realizării tomografiei în coerență optică, refuzul pacientului

Criteriile specifice de care a depins înrolarea în studiu a **subiecților sănătoși** au fost:

- ✓ **Criterii de includere:** vârsta peste 18 ani
- ✓ **Criterii de excludere:** istoric de boli neurologice, istoric de afecțiuni oftalmologice, diabet zaharat, calitate slabă a imaginii obținute în urma realizării tomografiei în coerență optică, refuzul subiectului

2.2. Procedura de studiu și evaluare

În studiu au fost incluși 44 de pacienți diagnosticați cu SM formă recurent remisivă (în baza criteriilor McDonald în vigoare la momentul diagnosticului) și 28 de subiecți sănătoși.

Datele folosite pentru documentare în cazul subiecților **sănătoși** au fost: sex, vârstă.

Pentru documentare au fost folosite următoarele date legate de **pacienți**: sex și vârstă.

Din istoricul medical al pacienților am extras date despre: durata bolii (numărul de ani care au trecut de la momentul stabilirii diagnosticului de certitudine), existența sau absența diagnosticului de nevrîtă optică documentată în istoricul medical (reiterăm faptul că existența nevritei optice în ultimele 6 luni a fost criteriu de excludere din prezenta cercetare), numărul de pusee documentate pe care pacienții le-au prezentat de la momentul stabilirii diagnosticului de certitudine de SM, existența sau absența tratamentului imunomodulator, durata tratamentului imunomodulator (pentru pacienții care urmează un astfel de tratament). Pacienților înrolați în studiu le-am efectuat un examen neurologic complet în vederea evaluării dizabilității din cadrul bolii.

Pentru cuantificarea gradului de dizabilitate am utilizat scala **Expanded Disability Status Scale (EDSS)**, anexată tezei de doctorat. Scala de dizabilitate EDSS este instrumentul standard utilizat pentru cuantificarea afectării neurologice și dizabilității în practica clinică și în studii de cercetare [2].

Evaluarea biologică atât a pacienților cât și a subiecților sănătoși a constat din determinarea nivelului seric al **25-hidroxi-vitaminei D (25(OH)D)**.

Determinarea a fost făcută la un laborator de analize din orașul Constanța cu ajutorul analizorului de Imunologie Cobas e601, prin metodă imunochimică, cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Specimenul utilizat a fost serul sanguin obținut prin centrifugarea sângelui venos recoltat pe vacutainer fără anticoagulant, cu gel separator.

Evaluarea imagistică a pacienților și a subiecților sănătoși a constat în efectuarea **Tomografiei în Coerență Optică (OCT)**. Aparatul folosit a fost TOPCON DRI OCT Triton (plus), software versiunea 10.0x. Examinarea prin OCT a fost efectuată la o clinică oftalmologică din orașul Constanța. Din rezultatul fiecărei examinări OCT am folosit următorii parametri oculari pentru prezenta cercetare: stratul de fibre nervoase retiniene peripapilar (RNFL) total - reprezintă media grosimii stratului de fibre nervoase retiniene peripapilare măsurată în cele patru cadrane, RNFL măsurat în cadranele peripapilare superior, inferior, temporal și nazal.



Figura 1- Aparatul TOPCON DRI OCT Triton (plus) folosit în studiu
(Arhivă personală)

2.3. Analiza statistică

Datele au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică *IBM SPSS Statistics* 23.

Procedurile utilizate au fost: *Statistici descriptive* (pentru caracterizarea variabilelor categoriale și continue definite la nivelul bazei de date), *Grafice* (Bar, Bar+Error Bar), *Teste statistice parametrice* (Testul-t pentru compararea mediei a două eșantioane independente, Testul One-Way ANOVA, Testul Two-Way ANOVA), *Teste statistice neparametrice* adresate variabilelor categoriale (testul χ^2 al asociației, al legăturii dintre două variabile categoriale, testul χ^2 pentru compararea a două proporții), *Teste statistice neparametrice* pentru date ordinale sau adresate variabilelor numerice atunci când nu este satisfăcută condiția de normalitate (Testul Mann-Whitney U, Testul medianei), *Analiza de corelație* (Pearson, Sperman) [3], [4], [5], [6].

3. Studiul I- Contribuție personală privind evaluarea rezultatelor explorării biologice la pacienți cu scleroză multiplă comparativ cu subiecții sănătoși

3.1. Rezultate

3.1.1. Analiza loturilor de studiu în funcție de vârstă și sex

Analizând distribuția celor 72 de persoane în funcție de sex observăm că în cadrul lotului Studiu din totalul de 44 pacienți, 11 (25%) au fost bărbați și 33 (75%) femei, iar în lotul Martor din totalul de 28 de subiecți, 7 (25%) au fost bărbați și 21 (75%) femei. În lotul de Studiu, proporția bărbaților 61.1% (11/18) se constată că nu diferă semnificativ de proporția femeilor 61.1% (33/54) iar în lotul Martor, proporția bărbaților 38.9% (7/18) se constată că nu diferă semnificativ de proporția femeilor 38.9% (21/54), $p > \alpha = 0.05$.

În ceea ce privește vârsta, la lotul Studiu, valoarea medie de vârstă pentru pacienți a fost 38.48 ani iar pentru lotul Martor, valoarea medie de vârstă a fost 35.00 ani. Nu au fost diferențe semnificative între valorile medii de vârstă ale loturilor Studiu și Martor.

3.1.2. Analiza datelor specifice pacienților cu scleroză multiplă

Valoarea medie pentru durata bolii la pacienții din studiu este de 3.66 ani.

După aplicarea scalei EDSS la pacienții din studiu, am obținut o valoare medie a scorului EDSS de 2.17.

Referitor la numărul de pusee pe care pacienții le-au prezentat de la momentul stabilirii diagnosticului de SM, valoarea medie a acestora este 2.14.

În grupul de Studiu, 34 de pacienți (77.27%) urmează tratament imunomodulator și 10 (22.73%) nu urmează tratament. Pentru pacienții care urmează tratament imunomodulator, valoarea medie a duratei tratamentului este 2.91 ani.

Pentru grupul de pacienți care urmează tratament imunomodulator, valoarea medie a scorului EDSS este 1.99 și pentru cei care nu urmează tratament, valoarea medie a scorului EDSS este 2.80, diferențele nefiind semnificative statistic.

Prin analiza datelor în funcție de sex și durata bolii, am observat că pentru pacienții de sex masculin, valoarea medie pentru durata bolii este de 3.90 ani iar pentru sexul feminin, valoarea medie pentru durata bolii este 3.57 ani, diferențele nu au fost semnificative statistic. Am dorit să analizăm scorul EDSS calculat la pacienții din studiu în funcție de sex. La sexul masculin valoarea

medie a scorului EDSS este de 1.95, iar la sexul feminin, valoarea medie a fost de 2.24, diferențele nu au fost semnificative statistic.

În studiul nostru scorul EDSS se corelează cu vârsta și cu numărul de pusee de la diagnostic.

Am constatat că numărul de pusee de la diagnostic se corelează și cu vârsta. De asemenea, durata bolii se corelează cu numărul de pusee de la diagnostic.

3.1.3. Analiză în funcție de nivelul de 25- hidroxi- vitamina D

Valoarea medie a nivelului 25- hidroxi-vitaminei D (25(OH)D) la lotul Studiu (21.91μg/L) a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea cuantificată la lotul Martor (27.93μg/L).

Valoarea medie a 25(OH)D la femeile din lotul Studiu (22.32μg/L) este mai mică comparativ cu cea a femeilor din lotul Martor (28.23μg/L).

Am dorit să analizăm nivelul de vitamina D în funcție de tratamentul imunomodulator, așa că am împărțit lotul Studiu în Tratament imunomodulator Da și Nu. În grupul Tratament imunomodulator Da (N=34), valoarea medie a nivelului 25(OH)D a fost 22.80μg/L. În grupul Tratament imunomodulator Nu (N= 10), valoarea medie a fost 18.88μg/L. Diferențele nu au fost semnificative statistic.

3.2. Discuții

3.2.1. Discuții privind analiza loturilor de studiu în funcție de vârstă și sex

În acest studiu pacienții (44) au fost incluși în lotul numit **Studiu** iar subiecții sănătoși (28) au fost incluși în lotul **Martor**. În lotul Martor au fost 25% bărbați și 75% femei. În lotul Studiu, cel al pacienților cu scleroză multiplă (SM) formă recurent remisivă, au fost tot 25% bărbați și 75% femei, cu predominanța sexului feminin, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate care au arătat că scleroza multiplă afectează mai mult sexul feminin [7], [8]. În ceea ce privește vârsta, la pacienții din studiul nostru, vârsta medie a fost 38.48 ani și la indivizii sănătoși a fost 35 ani. Nu au fost diferențe semnificative între valorile medii de vârstă ale celor două loturi de pacienți și indivizi sănătoși.

3.2.2. Discuții privind datele specifice pacienților cu scleroză multiplă

Referitor la numărul de ani care au trecut de la momentul diagnosticului, la pacienții din studiul nostru, valoarea medie pentru durata bolii este de 3.66 ani. Având în vedere faptul că SM este o boală cronică inflamatorie a sistemului nervos central [9] și că longevitatea pacienților este comparabilă cu cea a populației generale [10], considerăm că valoarea medie pentru durata bolii la pacienții din studiul nostru îi plasează pe aceștia în rândul celor recent diagnosticați.

În ceea ce privește scorul EDSS (Expanded Disability Status Scale) al pacienților din acest studiu, valoarea medie a fost de 2.17. Având în vedere faptul că boala are o evoluție imprevizibilă, cu un spectru clinic larg și că progresează în timp [11] și că scoruri EDSS cuprinse în intervalul 0-3.5 indică un nivel scăzut de dizabilitate [12], considerăm că valoarea medie a scorului EDSS la pacienții din studiul nostru este de asemenea sugestivă pentru un grad de dizabilitate scăzut.

În ceea ce privește scorul EDSS, la pacienții din studiul nostru care urmează tratament imunomodulator acesta a avut o valoare de 1,99 și la cei care nu urmează valoarea a fost 2.80, diferențele dintre valori nefiind semnificative, ceea ce ne permite să afirmăm că existența tratamentului imunomodulator nu influențează prezentul studiu.

3.2.3. Discuții privind nivelul 25-hidroxi-vitaminei D

În studiul nostru pacienții cu scleroză multiplă au avut o valoare mai mică a 25(OH)D comparativ cu subiecții sănătoși înrolați în studiu.

Numeroase studii au raportat că hipovitaminoza D este larg răspândită în rândul pacienților cu SM dar este obișnuită și în cazul subiecților sănătoși. Cauza posibilă a hipovitaminozei D în rândul populației generale cel mai probabil este cauzată de o combinație între expunere scăzută la soare și aportul scăzut din dietă [13].

Prin analiza nivelului 25(OH)D la persoanele de același sex din fiecare lot, am observat că la femeile cu SM valoarea medie a 25(OH)D a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea a femeilor sănătoase din studiu. Acest fapt ar putea fi datorat expunerii scăzute la soare a pacienților cu SM, despre care se știe că au o sensibilitate la temperaturi crescute manifestată prin agravarea tranzitorie a deficitelor neurologice din cadrul bolii în acest context (fenomenul Uhthoff) [13].

3.3. Concluziile studiului I

- În cercetarea noastră, în lotul de pacienți cu scleroză multiplă recurent remisivă, sexul feminin a fost predominant, la fel și în lotul de persoane sănătoase.
- Vârsta medie a pacienților din studiul nostru a fost 38.48 ani, iar a subiecților sănătoși a fost 35 ani.
- Durata medie a bolii pentru pacienții din studiul nostru a fost 3.66 ani.
- Gradul de dizabilitate al pacienților din prezentul studiu a fost scăzut.
- Valoarea medie pentru numărul de pusee de la diagnostic pentru pacienții din studiu a fost 2.14.
- În această cercetare, nivelul 25-hidroxi-vitaminei D este mai scăzut la pacienții cu scleroză multiplă formă recurent remisivă comparativ cu subiecții sănătoși înrolați.
- Femeile cu scleroză multiplă formă recurent remisivă, au un nivel mai scăzut al 25-hidroxi-vitaminei D serice comparativ cu femeile sănătoase din prezentul studiu.
- În studiul nostru gradul de dizabilitate cuantificat prin scala EDSS, numărul de pusee de la diagnostic și durata bolii se corelează cu vârsta.
- Gradul de dizabilitate cuantificat prin scala EDSS se corelează cu numărul de pusee de la diagnostic, la pacienții din prezentul studiu.

4. Studiul II- Analiza parametrilor oculari măsurați prin Tomografie în Coerență Optică la pacienți cu scleroză multiplă comparativ cu subiecți sănătoși

În acest studiu au fost incluși ochii pacienților respectiv ai subiecților sănătoși înrolați în primul studiu conform criteriilor specifice de includere.

Pacienții au fost incluși în 2 loturi după cum urmează :

- Lotul **NO-Da**- cuprinde 19 ochi, este format din ochii pacienților care au avut în istoricul medical nevrită optică (cu mai mult de 6 luni anterior includerii în studiu)
- Lotul **NO-Nu**- cuprinde 69 ochi, este format din ochi ai pacienților care au SM formă recurent remisivă dar, la care nu a existat istoric de nevrită optică
- Lotul **Martor**- format din 56 ochi ai subiecților sănătoși

Evaluarea imagistică a pacienților și subiecților sănătoși a fost efectuată cu ajutorul tomografiei în coerență optică (OCT).

4.1. Rezultate

În figura 2 sunt reprezentate valorile medii ale grosimii RNFL total pentru loturile analizate.

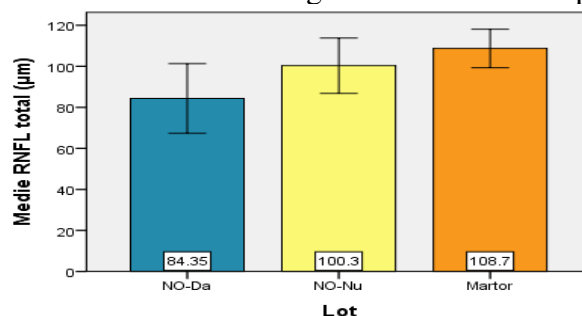


Figura 2- Reprezentare grafică Bar+Error bar a valorilor medii de RNFL total pentru loturile analizate

Analiza PostHoc Multiple Comparisons Tamhane arată că există diferențe semnificative statistic între valorile medii ale **grosimii RNFL total** la loturile:

- ✓ NO-Da versus NO-Nu ($p = 0.003 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL total în lotul de ochi ai pacienților cu nevroză optică în istoric (NO-Da)
- ✓ NO-Da versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL total la lotul de ochi ai pacienților cu nevroză optică în istoric (NO-Da)
- ✓ NO-Nu versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică pentru grosimea RNFL total fiind la ochii pacienților cu SM fără istoric de nevroză optică (lotul NO-Nu)

Pentru **grosimea RNFL în cadranul superior**, analiza PostHoc Multiple Comparisons Bonferroni arată că există diferențe semnificative între valorile medii la următoarele loturi:

- ✓ NO-Da versus NO-Nu ($p = 0.002 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul superior pentru ochii pacienților cu istoric de nevroză optică (lotul NO-Da)
- ✓ NO-Da versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL superior la ochii cu istoric de nevroză optică (lotul NO-Da)
- ✓ NO-Nu versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru RNFL în cadranul superior la ochii pacienților fără istoric de nevroză optică (lotul NO-Nu)

În ceea ce privește **grosimea RNFL în cadranul inferior**, analiza PostHoc Multiple Comparisons- Bonferroni arată că există diferențe semnificative între valorile medii la loturile:

- ✓ NO-Da și NO-Nu ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul inferior la ochii pacienților cu SM și istoric de nevroză optică (lotul NO-Da)
- ✓ NO-Da și Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică a RNFL inferior fiind la lotul NO-Da

Referitor la **grosimea RNFL în cadranul temporal**, analiza PostHoc Multiple Comparisons- Tamhane arată că există diferențe semnificative între valorile medii loturile:

- ✓ NO-Da versus NO-Nu ($p = 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică la ochii cu istoric de nevroză optică (lotul NO-Da)
- ✓ NO-Da versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru RNFL temporal la lotul NO-Da
- ✓ NO-Nu versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru RNFL temporal la ochii pacienților cu SM fără istoric de nevroză optică (lotul NO-Nu)

În cazul **grosimii RNFL măsurată în cadranul nazal**, nu am observat diferențe semnificative statistice ale valorilor medii la loturile analizate.

4.2. Discuții

În studiul nostru am constatat că, grosimea RNFL total la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) și la cei fără istoric de nevrită optică (lot NO-Nu) este semnificativ mai mică comparativ cu cea a ochilor sănătoși din lotul Martor.

Practic în acest studiu arătăm că RNFL total este mai subțire la ochii pacienților cu scleroză multiplă (SM) comparativ cu ochii subiecților sănătoși, indiferent de istoricul de nevrită optică, ceea ce este în concordanță cu literatura de specialitate [14]. Un studiu din 2021 a evidențiat de asemenea că stratul de fibre nervoase retiniene (RNFL) a fost semnificativ mai subțire la pacienți diagnosticați cu SM care au avut nevrită optică, respectiv care nu au avut nevrită optică, comparativ cu subiecți sănătoși [15].

De asemenea, în studiul nostru am constatat că, grosimea RNFL total la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) este semnificativ mai mică ($p < \alpha = 0.05$) comparativ cu cea de la ochii celor fără istoric de nevrită optică (lot NO-Nu). Acest rezultat este în concordanță cu cel din studiile conduse de Jankowska-Lech [16], Loughran-Fjeldstad [17] și cel condus de Oberwahrenbrock [18].

În ceea ce privește RNFL în cadranul superior, în studiul nostru grosimea acestuia este semnificativ redusă ($p < \alpha = 0.05$) la ochii cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) dar și la cei fără un astfel de istoric (lot NO-Nu) comparativ cu cel măsurat la ochii subiecților sănătoși.

Am constatat de asemenea că, grosimea RNFL în cadranul superior este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) comparativ cu cei fără nevrită optică în istoric (lot NO-Nu).

În ceea ce privește grosimea RNFL în cadranul inferior, aceasta este semnificativ redusă ($p < \alpha = 0.05$) la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) comparativ cu ochii indivizilor sănătoși din studiu. De asemenea RNFL măsurat în cadranul inferior este semnificativ mai subțire la ochii pacienților noștri cu istoric de nevrită optică comparativ cu cei fără istoric de nevrită optică.

Grosimea RNFL în cadranul temporal este și ea semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lot NO-Da) și la cei fără istoric de nevrită optică (lot NO-Nu) comparativ cu cea de la ochii subiecților sănătoși din lotul Martor. De asemenea și în cazul RNFL în cadranul temporal am constatat că acesta are o grosime semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților din studiu cu istoric de nevrită optică comparativ cu cei fără un astfel de istoric.

Rezultatele obținute de noi sunt similare cu cele ale unui studiu efectuat de Jiang în 2018, unde a fost observat de asemenea faptul că RNFL în cadranele temporal și inferior a fost mai subțire la pacienții cu scleroză multiplă fără istoric de nevrită optică comparativ cu persoane sănătoase [19].

În ceea ce privește grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) măsurat în cadranul nazal, în studiul nostru, nu au fost diferențe semnificative ale valorilor medii la ochii pacienților cu istoric de nevrită (lot NO-Da) sau fără istoric de nevrită optică (NO-Nu) comparativ cu ochii subiecților sănătoși din lotul Martor.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele ale unui studiu din 2016, unde de asemenea nu au fost obținute diferențe semnificative între valorile medii ale RNFL în cadranul nazal între loturile de pacienți cu SM și subiecți sănătoși [20].

4.3. Concluziile studiului II

- În studiul nostru, grosimea stratului de fibre nervoase retiniene peripapilar total este mai redusă la ochii pacienților cu scleroză multiplă formă recurent remisivă și istoric de nevrită optică dar și la cei fără istoric de nevrită optică, comparativ cu cea a subiecților sănătoși înrolați în studiu.
- Stratul de fibre nervoase retiniene peripapilar total a avut grosime redusă la ochii pacienților cu scleroză multiplă și istoric de nevrită optică comparativ cu ochii pacienților fără istoric de nevrită optică.
- În cadranele superior, inferior și temporal, grosimea stratului de fibre nervoase retiniene a fost mai redusă la ochii pacienților cu scleroză multiplă și istoric de nevrită optică, comparativ cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene măsurată în aceleași cadrane la ochii persoanelor sănătoase din studiu.
- Grosimea stratului de fibre nervoase retiniene în cadranele superior și temporal a fost redusă la ochii pacienților cu scleroză multiplă fără istoric de nevrită optică comparativ cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene în cadranele superior și inferior măsurată la ochii persoanelor sănătoase din studiu.
- Stratul de fibre nervoase retiniene în cadranele superior, inferior și temporal a avut grosime mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică comparativ, cu ochii pacienților fără nevrită optică în istoric.

5. Studiul III- Contribuție personală privind studierea modificărilor parametrilor oculari mășurați prin OCT în cadrul sclerozei multiple, cu focus asupra ochiului congener

Am realizat un studiu pe 44 (88 ochi) de pacienți diagnosticați cu SM formă recurent remisivă și 28 (56 ochi) de subiecți sănătoși. Menționăm că și în acest studiu sunt incluși ochii pacienților respectiv ai subiecților sănătoși înrolați în primul studiu, conform criteriilor specifice de includere descrise anterior.

Pacienții au fost incluși în 3 loturi după cum urmează :

- ✓ Lotul **Ochi Congener (OC)**- ochiul congener reprezintă ochiul neafectat, contralateral celui la care pacientul a avut nevrită optică (însă nu în ultimele 6 luni). Acest lot este format din 19 ochi
- ✓ Lotul **NO-Da**- cuprinde 19 ochi, este format din ochii pacienților care au avut în istoricul medical nevrită optică documentată (cu mai mult de 6 luni anterior includerii în studiu)
- ✓ Lotul **NO-Nu**- format din 50 de ochi, include ochii pacienților care nu au avut istoric de nevrită optică.
- ✓ Ochii subiecților sănătoși au fost incluși în lotul **Martor** care este format din 56 de ochi.

Gradul de dizabilitate a fost cuantificat prin aplicarea scalei Expanded Disability Status Scale (EDSS) așa cum a fost detaliat anterior.

Evaluarea biologică a fost reprezentată de dozarea nivelului seric al 25-hidroxi-vitaminei D (25(OH)D) conform metodei descrise anterior.

Evaluarea imagistică a constat în efectuarea tomografiei în coerență optică (OCT), conform metodei descrise anterior. Din rezultatul OCT am folosit pentru studiu următorii parametri oculari:

- Stratul de fibre nervoase retiniene peripapilar (RNFL) total;
- RNFL măsurat în cadranele peripapilare Superior, Temporal, Inferior și Nazal.

5.1. Rezultate

5.1.1. Prezentarea rezultatelor obținute în urma analizei parametrilor oculari în funcție de lot

În figura 3 sunt prezentate valorile medii ale grosimii RNFL total la loturile analizate.

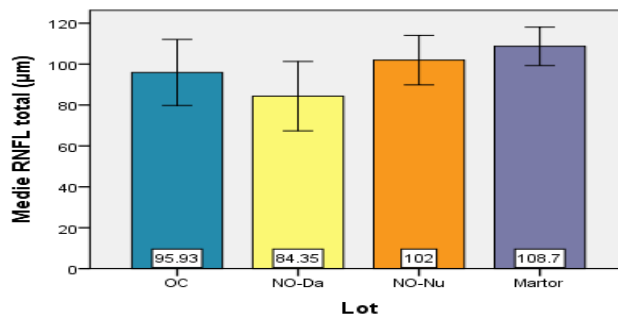


Figura 3- Reprezentare grafică Barr+Error ale valorilor medii RNFL total la loturile studiate

Analiza PostHoc Multiple Comparisons-Tamhane arată că există diferențe semnificative între valorile medii ale **grosimii RNFL total** pentru următoarele loturi:

- ✓ Martor și OC ($p = 0.021 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a grosimii RNFL total la lotul de ochi congeneri (lot OC)
- ✓ Martor și NO-Da ($p = 0.001 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL total la ochii pacienților cu istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Da)
- ✓ Martor și NO-Nu ($p = 0.012 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL total la ochii pacienților cu SM fără istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Nu)
- ✓ NO-Da și NO-Nu, valoarea medie mai mică pentru grosimea RNFL total fiind la lotul NO-Da: $p = 0.002 < \alpha = 0.05$

Referitor la grosimea **RNFL în cadranul superior**, analiza PostHoc Multiple Comparisons-Bonferroni arată că există diferențe semnificative între valorile medii pentru următoarele loturi:

- ✓ OC versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică a RNFL în cadranul Superior fiind la ochii congeneri (lotul OC)
- ✓ NO-Da versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică fiind la lotul NO-Da
- ✓ NO-Nu versus Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică fiind la ochii pacienților fără istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Nu)
- ✓ NO-Da versus NO-Nu ($p = 0.001 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică la ochii cu istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Da)

Pentru grosimea **RNFL în cadranul inferior** analiza PostHoc Multiple Comparisons-Bonferroni arată că există diferențe semnificative între valorile medii la următoarele loturi:

- ✓ NO-Da versus Martor ($p = 0.001 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a RNFL în cadranul inferior la ochii pacienților cu SM și istoric de nevrîtă optică (lot NO-Da)
- ✓ NO-Da versus NO-Nu ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie a RNFL în cadranul inferior mai mică pentru lotul NO-Da

Folosind analiza PostHoc Multiple Comparisons-Tamhane am observat că există diferențe semnificative între valorile medii ale **grosimii RNFL măsurată în cadranul temporal** pentru următoarele loturi:

- ✓ OC și NO-Da ($p = 0.038 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a grosimii RNFL temporal pentru ochii pacienților cu istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Da)
- ✓ OC și Martor ($p = 0.006 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul temporal la ochii congeneri (lotul OC)
- ✓ NO-Da și NO-Nu ($p = 0.02 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a RNFL temporal pentru ochii pacienților cu istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Da)
- ✓ NO-Da și Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică a grosimii RNFL măsurat în cadranul temporal fiind la lotul NO-Da
- ✓ NO-Nu și Martor ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie mai mică fiind la ochii pacienților fără istoric de nevrîtă optică (lotul NO- Nu)

Nu au fost diferențe semnificative între valorile medii ale grosimii RNFL în **cadranul nazal** la loturile noastre.

5.1.2. Prezentarea rezultatelor obținute în urma analizei parametrilor oculari la fiecare lot

În ceea ce privește **grosimea RNFL la lotul OC**, analiza PostHoc Multiple Comparisons-Tamhane arată că există diferențe semnificative între valorile medii în următoarele cadrane:

- ✓ Superior și Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$) cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL pentru cadranul temporal.
- ✓ Inferior și Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie a grosimii RNFL fiind mai mică în cadranul temporal.
- ✓ Inferior și Nazal ($p = 0.010 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul nazal.

Pentru **lotul NO-Da**, prin folosirea analizei PostHoc Multiple Comparisons-Tamhane am identificat diferențe semnificative între valorile medii ale **grosimii RNFL** pentru cadranele:

- ✓ Superior versus Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul temporal.
- ✓ Superior versus Nazal ($p = 0.030 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul nazal.
- ✓ Inferior versus Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$) cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul temporal.
- ✓ Inferior versus Nazal ($p = 0.002 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul nazal
- ✓ Temporal versus Nazal ($p = 0.021 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul temporal.

Pentru **lotul NO-Nu**, folosind analiza PostHoc Multiple Comparisons- Tamhane am observat că există diferențe semnificative între valorile medii ale **grosimii RNFL** pentru următoarele cadrane:

- ✓ Superior și Inferior ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul superior
- ✓ Superior și Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), grosimea RNFL având valoare medie mai mică în cadranul temporal
- ✓ Superior și Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul nazal
- ✓ Inferior și Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), grosimea RNFL are valoare medie mai mică în cadranul temporal
- ✓ Inferior și Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul Nazal

- ✓ Temporal și Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), valoarea medie a grosimii RNFL fiind mai mică în cadranul temporal

La **lotul Martor**, folosind analiza PostHoc Multiple Comparisons- Tamhane am observat că există diferențe semnificative între valorile medii ale grosimii **RNFL** pentru cadranele:

- ✓ Superior versus Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul temporal
- ✓ Superior versus Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul nazal
- ✓ Inferior versus Temporal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul temporal
- ✓ Inferior versus Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare mai mică a grosimii RNFL în cadranul nazal
- ✓ Temporal versus Nazal ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$), cu valoare medie mai mică pentru grosimea RNFL în cadranul temporal

Am dorit să cercetăm în ce mod grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) este influențată de Locație (Cadran) și de Lot.

Analiza TwoWay ANOVA arată că variabila dependentă RNFL este influențată separat de cadran într-o măsură mai mare și de lot într-o măsură moderată.

5.1.3. Analiza parametrilor oculari în funcție de vârstă sex și nivelul 25 hidroxi-vitaminei D

Testul t pentru variabile independente a arătat diferențe semnificative pentru valorile medii ale grosimii RNFL total ale grupurilor Masculin și Feminin la ochii congeneri (lotul OC): $p < \alpha = 0.05$, cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL total pentru sexul Masculin.

Testul t pentru variabile independente a arătat diferențe semnificative între valorile medii ale grosimii RNFL în cadranul superior ale grupurilor Masculin și Feminin pentru ochii congeneri (lotul OC): $t = -2.282$, $df = 1$, $p = 0.036 > \alpha = 0.05$, cu valoare medie mai mică a grosimii RNFL pentru grupul Masculin.

Prin aplicarea testului t pentru variabile independente am observat diferențe semnificative ale valorilor medii ale grosimii RNFL în cadranul inferior pentru grupurile Masculin și Feminin la ochii congeneri (lotul OC), cu o valoare medie mai mică pentru RNFL în cadranul inferior la grupul Masculin: $t = -0.204$, $df = 17$, $p = 0.028 < \alpha = 0.05$.

Testul t pentru variabile independente ne arată că există diferențe semnificative statistic pentru valorile medii ale grosimii RNFL în cadranul nazal la grupurile Masculin și Feminin din lotul NO-Nu ($p = 0.029 < \alpha = 0.05$), cu o valoare medie mai mică a grosimii RNFL în cadranul nazal la grupul Masculin.

În continuare prezentăm rezultatele obținute ca urmare a aplicării testelor de corelație între rezultatele obținute prin măsurarea parametrilor oculari și vârstă. Am observat că nu există corelație între grosimea RNFL total, a RNFL măsurat în cadranele superior, inferior, temporal, nazal și vârstă la loturile studiate: $p > \alpha = 0.05$.

În cele ce urmează prezentăm datele obținute ca urmare a analizei corelațiilor între parametrii oculari măsurați la loturile OC, NO-Da, NO-Nu și Martor prin intermediul OCT și nivelul 25-hidroxivitaminei D (25(OH)D) determinate la aceleași loturi. Valoarea RNFL total se corelează cu nivelul 25(OH)D la ochii congeneri (lotul OC). De asemenea există corelație semnificativă între valoarea RNFL total și nivelul 25(OH)D la ochii pacienților cu SM și nevrită optică în istoric (lotul NO-Da). Am constatat că valoarea corespunzătoare grosimii RNFL în cadranul inferior la lotul OC se corelează cu nivelul 25(OH)D. Valoarea RNFL în cadranul inferior se corelează cu nivelul

25(OH)D și la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lotul NO-Da). Există corelație semnificativă statistic între valoarea RNFL în cadranul nazal și nivelul 25(OH)D la lotul OC.

5.1.4. Corelații între rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari și date specifice pacienților cu scleroză multiplă

Am dorit să cercetăm dacă există corelații între scorul EDSS și rezultatele măsurării parametrilor oculari, la loturile NO-Da, NO-Nu și OC.

Rezultatele obținute au fost următoarele:

- ✓ Valoarea RNFL total se corelează cu scorul EDSS la lotul OC
- ✓ Valoarea RNFL măsurată în cadranul superior se corelează cu scorul EDSS la lotul OC

Am vrut să investigăm dacă există corelații ale rezultatelor obținute prin măsurarea parametrilor oculari la loturile OC, NO-Da și NO-Nu și numărul de pusee de la diagnostic la aceleași loturi și am obținut următoarele rezultate:

- ✓ Există corelație semnificativă statistic între RNFL măsurat în cadranul superior și numărul de pusee de la diagnostic la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lotul NO-Da)
- ✓ Există corelație semnificativă statistic între grosimea RNFL măsurată în cadranul inferior și numărul de pusee de la diagnostic la lotul NO-Da
- ✓ Există corelație semnificativă statistic între valoarea RNFL în cadranul temporal și numărul de pusee de la diagnostic la lotul OC

5.2. Discuții

5.2.1. Discuții privind rezultatele obținute ca urmare a analizei parametrilor oculari în funcție de lot

În studiul nostru grosimea stratului nervoase retiniene (RNFL) total a fost semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (NO-Da), fără istoric de nevrită optică (NO-Nu) și la ochii congeneri (OC) comparativ cu ochii subiecților sănătoși din lotul Martor. Observăm deci că, grosimea RNFL total este redusă la ochii pacienților cu scleroză multiplă (SM) indiferent de istoricul de nevrită optică comparativ cu ochii persoanelor sănătoase.

Acest aspect este indicat și în literatura de specialitate, unde se specifică faptul că pierderea axonală a fost obiectivată prin măsurarea grosimii RNFL în stadii recente ale bolilor demielinizante precum SM, chiar și la ochii fără istoric de nevrită optică, stratul de fibre nervoase retiniene (RNFL) fiind mai subțire la ochii cu SM comparativ cu cei sănătoși [21].

De asemenea, în studiul nostru, grosimea RNFL total a fost semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților care au avut în istoric nevrită optică (lotul NO-Da), față de cei care nu au avut (lotul NO-Nu).

O explicație posibilă pentru subțierea stratului de fibre nervoase retiniene în absența nevritei optice, ar putea fi degenerarea retrogradă trans-sinaptică a celulelor ganglionare retiniene datorită leziunilor demielinizante de la nivelul căilor optice posterioare. Pierderea axonală progresivă de asemenea ar putea explica reducerea grosimii stratului de fibre nervoase retiniene la pacienți cu SM în absența nevritei optice [22].

În ceea ce privește măsurarea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) în cadranul superior am constatat că, grosimea acestuia este semnificativ mai redusă la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lotul NO-Da), fără istoric de nevrită optică (lotul NO-Nu) și la ochii congeneri (lotul OC), comparativ cu ochii sănătoși din studiu.

De asemenea, RNFL în cadranul superior are o grosime semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică (lotul NO-Da) față de cei fără istoric de nevrită optică (lotul NO-Nu).

Prin măsurarea RNFL în cadranul inferior, am constatat că la ochii pacienților cu istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Da) grosimea RNFL este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) redusă comparativ ochii indivizilor sănătoși dar și cu cei ai pacienților fără istoric de nevrîtă optică (lotul NO-Nu).

În ceea ce privește cadranul temporal și aici grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) a fost semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică la ochii pacienților cu istoric de nevrîtă optică (lot NO-Da), fără istoric de nevrîtă optică (lot NO-Nu) dar și la ochii congengeri (lot OC), comparativ cu ochii persoanelor sănătoase din studiu. De asemenea grosimea RNFL în cadranul temporal a fost semnificativ mai mică la ochii cu istoric de nevrîtă optică (lot NO-Da) comparativ cu ochii congengeri (lot OC) și cu ochii fără istoric de nevrîtă optică (lot NO-Nu).

În ceea ce privește grosimea RNFL în cadranul nazal, nu au fost diferențe semnificative între valorile medii la ochii studiați de noi.

La pacienții cu SM subțierea RNFL are loc la ochii cu istoric de nevrîtă optică, însă poate fi întâlnită și la ochiul congener fără istoric de nevrîtă optică [23], fapt constatat și de noi prin evidențierea grosimii mai mici a RNFL total la ochii congengeri comparativ cu ochii persoanelor sănătoase din studiu.

5.2.2. Discuții privind rezultatele obținute în urma analizei parametrilor oculari la fiecare lot

Am măsurat grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) la lotul de ochi congengeri (OC) și am constatat că în cadranul temporal aceasta este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică față de cea din cadranele superior și inferior. De asemenea RNFL în cadranul nazal este semnificativ mai subțire față de cel din cadranul inferior.

În ceea ce privește ochii pacienților noștri cu istoric de nevrîtă optică (lot NO-Da), grosimea RNFL în cadranul temporal este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) redusă față de cea din cadranele superior, inferior și nazal. De asemenea, la acești ochi ai pacienților noștri cu istoric de nevrîtă optică, grosimea RNFL în cadranul nazal a fost semnificativ mai mică față de cea din cadranele superior și inferior.

La pacienții din studiul nostru care nu au avut în istoric nevrîtă optică (lot NO-Nu) am constatat că RNFL este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mic în cadranul temporal comparativ cu cadranele superior, inferior și nazal. De asemenea, la acești ochi fără istoric de nevrîtă optică, RNFL în cadranul nazal a fost semnificativ mai redus față de cel din cadranele superior și inferior. Totodată și grosimea RNFL în cadranul superior a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea din cadranul inferior.

Observăm deci, că atât la ochii cu nevrîtă optică în istoric cât și la cei fără dar și la ochii congengeri există în mod special o afectare stratului de fibre nervoase retiniene în cadranul temporal în sensul reducerii grosimii acestuia.

Meta-analize ale datelor furnizate de aparate OCT cu privire la grosimea stratului de fibre nervoase retiniene la pacienți cu nevrîtă optică arată că, gradul de reducere a grosimii RNFL la ochii fără istoric de nevrîtă optică este mai mic comparativ cu cei cu istoric de nevrîtă optică și că este mai pronunțat în cadranul temporal [24].

Rezultatele obținute în studiul nostru sunt similare cu aceste date.

Cadranul temporal al retinei conținând fasciculul papilomacular, care deservește vederea centrală este cel mai afectat de nevrîta optică și SM. Fasciculul papilomacular este compus în principal din axoni parvocelulari. O ipoteză plauzibilă sugerează că pierderea selectivă în funcție de mărime este o consecință a eșecului axonilor mici de a se remieliniza [25].

În ceea ce privește ochii persoanelor sănătoase din studiul nostru (lot Martor), grosimea RNFL în cadranul temporal este semnificativ redusă ($p < \alpha = 0.05$) față de cea din cadranele

superior, inferior și nazal. De asemenea, grosimea RNFL în cadranele superior și inferior, este semnificativ mai mare decât cea din cadranul nazal.

Datele obținute de noi, sunt în similitudine cu rezultatele ale altor studii efectuate în anii trecuți.

Într-un studiu în care a fost analizată grosimea RNFL măsurată prin intermediul OCT la indivizi sănătoși, la o parte din subiecții din studiu, grosimea maximă a fost în cadranul inferior, urmat de cadranul superior, nazal și apoi cadranul temporal unde RNFL a fost mai cel mai subțire. În acest caz a fost aplicată regula ISNT pentru grosimea stratului de fibre nervoase retiniene. În același studiu, la o parte din indivizii normali înrolați, regula ISNT nu a putut fi aplicată pentru grosimea RNFL. Autorii susțin că ochii normali probabil prezintă niște variații în ceea ce privește numărul și distribuția axonilor celulelor ganglionare retiniene acesta fiind motivul pentru care la unii ochi normali nu se aplică regula ISNT pentru grosimea RNFL [26].

Regula ISNT face referire la retina normală unde grosimea rim-ului neuroretinian este mai mare în cadranul inferior, urmat de cel superior, apoi cadranul nazal și în final cel temporal unde este grosimea cea mai mică [27]. Menționăm că rim-ul neuroretinian este acea parte a discului optic care conține fibrele nervului optic [28].

Un alt studiu efectuat tot în 2016 în care a fost măsurat RNFL în cele patru cadrane la indivizi sănătoși a arătat că acesta are o grosime mai mare în cadranul inferior, urmat de cel superior, apoi nazal și temporal [29].

În studiul nostru am arătat că atât lotul cât și cadranul influențează grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL). Astfel, grosimea RNFL este influențată de cadran, grosimea cea mai mare fiind în cadranul inferior, urmat de cel superior, nazal și temporal unde RNFL este cel mai subțire.

În ceea ce privește lotul, în studiul nostru, grosimea cea mai mare a RNFL a fost la lotul de ochi sănătoși, urmat de lotul ochilor pacienților fără istoric de nevrită optică, apoi lotul ochi congeneri și în final lotul de ochi cu istoric de nevrită optică unde RNFL a avut grosimea cea mai redusă.

5.2.3. Discuții privind analiza parametrilor oculari în funcție de vârstă, sex și nivelul 25-hidroxi-vitaminei D

Referitor la analiza grosimii stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) total în funcție de sex, am constatat că la lotul de ochi congeneri (OC), la sexul masculin grosimea RNFL total este semnificativ ($p < \alpha = 0.05$) mai mică comparativ cu cea a sexului feminin. De asemenea grosimea RNFL în cadranele superior și inferior este mai mică la sexul masculin comparativ cu sexul feminin la lotul de ochi congeneri (OC).

În ceea ce privește grosimea RNFL în cadranul nazal, la lotul de ochi fără istoric de nevrită optică (NO-Nu), sexul masculin a avut RNFL semnificativ mai redus comparativ cu sexul feminin. Aceste modificări pot fi din cauza faptului că bărbații deseori au evoluție clinică nefavorabilă și o progresie mai rapidă a bolii comparativ cu femeile [30] posibil datorită hormonilor sexuali, mai ales al estrogenului despre care se crede că ar avea un rol protector [31].

Ca urmare a analizei parametrilor oculari în funcție de nivelul 25-hidroxi-vitaminei D (25(OH)D) am constatat că, grosimea RNFL total și în cadranul inferior se corelează cu nivelul 25(OH)D la ochii congeneri și la ochii pacienților noștri cu istoric de nevrită optică. La ochii congeneri există corelație și între grosimea RNFL în cadranul nazal și nivelul 25(OH)D.

Este cunoscut faptul că vitamina D are acțiune antiinflamatoare în SM, aceasta dovedindu-și impactul asupra aspectelor clinice inflamatorii ale bolii, fiind din ce în ce mai multe dovezi care să ateste rolul neuroprotector al acesteia [32], însă valoarea sa în practica clinică este în continuare un subiect intens dezbătut [33].

5.2.4. Discuții privind corelațiile între rezultatele obținute în urma măsurării parametrilor oculari și date specifice pacienților cu scleroză multiplă

Referitor la corelația dintre gradul de dizabilitate cuantificat prin aplicarea scalei EDSS (Expanded Disability Status Scale) și parametrii oculari am constatat că la lotul de ochi congeneri ai pacienților cu SM din studiul nostru, scorul EDSS se corelează cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) total și în cadranul superior.

De asemenea, grosimea RNFL în cadranul superior se corelează cu scorul EDSS la lotul de ochi cu istoric de nevrită optică.

Într-un studiu din anul 2015, autorii au identificat corelații semnificative între scorul EDSS și grosimea RNFL total și RNFL în cadranele inferior și superior la ochii pacienților cu SM fără istoric de nevrită optică. De asemenea, au identificat corelații și între scorul EDSS și RNFL în cadranul temporal la cei cu SM și nevrită optică în istoric [17].

Într-un alt studiu, autorii au identificat corelații semnificative între scorul EDSS și stratul de fibre nervoase retiniene (RNFL) total și RNFL în cadranele superior, inferior și temporal, la ochii fără istoric de nevrită optică. La ochii cu istoric de nevrită optică, această corelație nu a fost semnificativă în studiul lor [34].

În ceea ce privește numărul de pusee de la diagnostic și parametrii oculari, am constatat în studiul nostru că, la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică, grosimea RNFL în cadranele superior și inferior se corelează cu numărul de pusee de la diagnostic. De asemenea, grosimea RNFL în cadranul temporal se corelează cu numărul de pusee de la diagnostic la ochii congeneri din studiul nostru.

5.3. Concluziile studiului III

- În acest studiu am arătat că, grosimea stratului de fibre nervoase retiniene total este mai mică la ochii pacienților cu scleroză multiplă și istoric de nevrită optică, la ochii fără istoric de nevrită optică dar și la ochii congeneri comparativ cu cea măsurată la ochii indivizilor sănătoși din studiu.
- Grosimea stratului de fibre nervoase retiniene în cadranele superior și temporal este redusă la ochii pacienților cu istoric de nevrită optică, fără istoric de nevrită optică dar și la ochii congeneri, comparativ cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene măsurată în aceleași cadrane la ochii persoanelor sănătoase din studiul nostru.
- Stratul de fibre nervoase retiniene măsurat în cadranul temporal la ochii cu istoric de nevrită optică ai pacienților cu scleroză multiplă a avut grosime redusă comparativ cu cel măsurat în cadranul temporal la ochii congeneri ai pacienților din studiu.
- La indivizii sănătoși din studiul nostru, se aplică regula ISNT în ceea ce privește grosimea RNFL în cele patru cadrane, în cadranul inferior fiind grosimea cea mai mare și în cel temporal grosimea cea mai mică.
- Grosimea stratului de fibre nervoase retiniene total și în cele patru cadrane nu se corelează cu vârsta la pacienții cu scleroză multiplă din studiul nostru sau la subiecții sănătoși.
- În această cercetare, nivelul seric al 25-hidroxi-vitaminei D se corelează cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene total și în cadranul inferior la ochii pacienților care au avut nevrită optică în istoric dar și la ochii congeneri.
- Scorul EDSS se corelează cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene peripapilar total și în cadranul superior la ochii congeneri.
- Durata bolii nu se corelează cu grosimea stratului de fibre nervoase retiniene la pacienții din studiul nostru, indiferent de istoricul de nevrită optică.

6. Concluzii generale

- Pacienții cu scleroză multiplă recent diagnosticată au un nivel scăzut al 25-hidroxi-vitaminei D comparativ cu indivizi sănătoși.
- Femeile cu scleroză multiplă au un nivel al 25-hidroxi-vitaminei D mai scăzut comparativ cu cel al femeilor sănătoase.
- Stratul de fibre nervoase retiniene peripapilar total măsurat cu ajutorul tomografiei în coerență optică este mai subțire la ochii pacienților cu scleroză multiplă formă recurent remisivă recent diagnosticată față de cel al indivizilor sănătoși, indiferent de istoricul de nevrită optică al pacienților.
- Stratul de fibre nervoase retiniene peripapilar total este mai subțire la ochii pacienților cu scleroză multiplă care au prezentat nevrită optică în istoric comparativ cu cei care nu au prezentat.
- În acest studiu am evidențiat faptul că și ochii congeneri neafecțati de nevrită optică, ai pacienților cu scleroză multiplă care au prezentat nevrită optică la ochiul opus, prezintă reducerea grosimii stratului de fibre nervoase peripapilar total comparativ cu ochii persoanelor sănătoase.
- Cadranul temporal este cel mai predispus la pierderea grosimii stratului de fibre nervoase retiniene în contextul sclerozei multiple, indiferent de istoricul de nevrită optică.
- Prezența istoricului de nevrită optică influențează grosimea stratului de fibre nervoase retiniene, acesta având grosimea cea mai mare la ochii pacienților fără istoric de nevrită optică, urmat de ochii congeneri, acesta fiind mai subțire la pacienții care au avut nevrită optică în istoric.
- Grosimea stratului de fibre nervoase retiniene nu se corelează cu vârsta indiferent de istoricul de nevrită optică în prezenta cercetare.
- Apreciem că tomografia în coerență optică este o explorare imagistică utilă pentru investigarea pacienților cu scleroză multiplă recent diagnosticată, deoarece ajută la evidențierea reducerii grosimii stratului de fibre nervoase retiniene, în absența nevritei optice clinic manifeste.
- Considerăm că tomografia în coerență optică poate fi folosită ca instrument de urmărire în dinamică al modificărilor de la nivelul papilei nervului optic la pacienți recent diagnosticați cu scleroză multiplă la care manifestările clinice încă nu și-au făcut simțită prezența.

7. Originalitatea tezei

Elementul original al acestei cercetări este reprezentat de cuantificarea prin intermediul tomografiei în coerență optică a stratului de fibre nervoase retiniene peripapilar total și în cele patru cadrane la pacienți recent diagnosticați cu scleroză multiplă formă recurent remisivă și compararea acestora cu rezultatele subiecților sănătoși.

O particularitate a acestei cercetări este reprezentată de studierea nivelului 25-hidroxi-vitaminei D la pacienți cu scleroză multiplă și la indivizi sănătoși și de cercetarea posibilelor corelații dintre parametrii oculari măsurați prin intermediul tomografiei în coerență optică și nivelul seric al 25-hidroxi-vitaminei D.

La nivel național nu a fost efectuată o astfel de cercetare.

Considerăm că această cercetare are un impact puternic asupra practicii medicale în domeniul sclerozei multiple deoarece aduce dovezi asupra rolului tomografiei în coerență optică, o investigație imagistică non-invazivă, accesibilă, în evidențierea modificărilor subclinice în cadrul acestei afecțiuni.

REFERINȚE

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec; 26 (14): 1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
2. Solà-Valls N, Vicente-Pascual M, Blanco Y, Solana E, Llufríu S, Martínez-Heras E, Martínez-Lapiscina EH, Sepúlveda M, Pulido-Valdeolivas I, Zubizarreta I, Saiz A. Spanish validation of the telephone assessed Expanded Disability Status Scale and Patient Determined Disease Steps in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019;27:333-339. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.018>.
3. Begu L. Statistică și software statistic. Ed. Clauet, București, 1999
4. Petcu LC. Analiza statistică cu SPSS-Note de Curs. Ed. Ovidius University Press, Constanța. 2011.
5. Lupu G, Petcu LC, Lupu EC. Matematici aplicate și Biostatistică. Ed. Virom, Constanța, 2006.
6. Popa M. Statistici multivariate - Aplicații în psihologie. Ed. Polirom, Iași, 2010.
7. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2021;60 :100889 <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100889>.
8. Magyari M. Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. *Dan Med J.* 2016 Mar;63(3):B5212. PMID: 26931196.
9. Tanik N, Serin HI, Celikbilek A, Inan LE, Gundogdu F. Olfactory bulb and olfactory sulcus depths are associated with disease duration and attack frequency in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences.* 2015;358:304-307. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.016>.
10. Talwar A, Earla JR, Hutton GJ, Aparasu RR. Prescribing of disease modifying agents in older adults with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2022;57:103308. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103308>.
11. Ellenberger D, Flachenecker P, Haas J, Hellwig K, Friedemann P, Stahmann A, Warnke C, Zettl UK, Rommer PS. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020;46: 102485. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102485>
12. Collins CD, Ivry B, Bowen JD, et al. A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Multiple Sclerosis Journal.* 2016;22(10):1349-1358, doi: 10.1177/1352458515616205.
13. Skalli A, Ait Ben Haddou EH, El Jaoudi R, Razine R, Mpandzou GA, Tibar H, El Fahime E, Bouslam N, Alami A, Benomar A, Hajjout K, Yahyaoui M, Bouhouche A. Association of vitamin D status with multiple sclerosis in a case-control study from Morocco. *Revue Neurologique.* 2018;174(3):150-156. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.030> .
14. Abalo-Lojo JM, Treus A, Arias M, Gómez-Ulla F, Gonzales F. Longitudinal Study of retinal nerve fiber layer thickness changes in a multiple sclerosis patients cohort: A long-term 5 year follow-up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2018;19:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.11.017>.

- 15.** Al-Mujaini AS, Al-Mujaini MS, Sabt BI. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in multiple sclerosis with and without optic neuritis: a four-year follow-up study from Oman. *BMC Ophthalmol.* 2021; 21:391. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02158-0>.
- 16.** Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019; 27:260-268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.003>.
- 17.** Loughran- Fjeldstad AS, Carlson NG, Husebye CD, Cook LJ, Rose JW. Retinal Nerve Fiber Layer sector-specific compromise in relapsing and remitting multiple sclerosis. *eNeurologicalSci.* 2015;1(2): 30-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ensci.2015.09.004>.
- 18.** Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high- resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:530305. doi: 10.1155/2012/530305.
- 19.** Jiang H, Chen W, Delgado S. et al. Altered birefringence of peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis measured by polarization sensitive optical coherence tomography. *Eye and Vis.* 2018; 5:14. <https://doi.org/10.1186/s40662-018-0108-z>
- 20.** Graham EC, You Y, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, Klistorner A. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:2311-2317. DOI:10.1167/iovs.15-19047 .
- 21.** Rawat P, Bhange A, Upadhyay V, Bhaisare V, Walia S, Kori N. Study of retinal nerve fiber layer analysis using optical coherence tomography in different demyelinating diseases and its correlation with the severity of visual impairment. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68:1115-9. doi: 10.4103/ijo.IJO_258_19.
- 22.** Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara S, Manzano B, Rebolleda G. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitic Optica: An Update. *Multiple Sclerosis International.* 2011;2011:472790. doi: 10.1155/2011/472790.
- 23.** Manesh AR, Mohebi N, Moghaddasi M. Assessment of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Fellow Eye in Patients with Unilateral Optic Neuritis. *Arch Med.* 2016;8:4. DOI: 10.21767/1989-5216.1000147.
- 24.** Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2015;29(1): 9-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.09.016> .
- 25.** Abalo-Lojo JM, Treus A, Arias M, Gómez-Ulla F, Gonzales F. Longitudinal Study of retinal nerve fiber layer thickness changes in a multiple sclerosis patients cohort: A long-term 5 year follow-up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2018;19:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.11.017>.
- 26.** Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, Chen TC. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2013 Sep;22(7):532-41. doi: 10.1097/IJG.0b013e318255bb4a.
- 27.** Girard F, Kavalec C, Cheriet F. Statistical atlas-based descriptor for an early detection of optic disc abnormalities. *J. Med. Imag (Bellingham).* 2018 Jan;5(1):014006. doi: 10.1117/1.JMI.5.1.014006.
- 28.** Wang YX, Panda-Jonas S, Jonas JB. Optic nerve head Anatomy in myopia and glaucoma, including peripapillary zones alpha, beta, gamma and delta : Histology and clinical features.

Progres in Retinal and Eye Research. 2021;83:100933. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100933> .

29. Cubuk M, Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO. Retinal nerve fiber layer thickness in a healthy Turkish population measured by optical coherence tomography. *Ann Saudi Med*, 2016 Nov-Dec;36(6):409-413. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.409.

30. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1. 14:4477-515. doi: 10.2741/3543.

31. Eikelenboom MJ, Killestein J, Kragt JJ, Uitdehaag BMJ, Polman C. H. Gender differences in multiple sclerosis: Cytokines and vitamin D. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;286(1-2):40-42. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.025>.

32. Burton JM, Costello F. A review of the anterior visual pathway model and the study of vitamin D in demyelinating disease. *Multiple Sclerosis and related Disorders*. 2014;3(1): 22-27 <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.06.013>.

33. Arneth B, Kraus J. Laboratory biomarkers of Multiple Sclerosis (MS). *Clinical Biochemistry*. 2022;99:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.10.004>.

34. Behbehani R, Al-Hassan AA, Al-Khars A, Sriraman D, Alroughani R. Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological Sciences*. 2015;359(1-2):305-308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.017>

