

lek. Joanna Ewa Kalińska-Rajz

**Porównanie metod obrazowania warstwy włókien nerwowych
siatkówki: laserowej polarymetrii skaningowej i optycznej
koherentnej tomografii w monitorowaniu jaskry
i nadciśnienia ocznego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kęćik

**Katedra i Klinika Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Uniwersyteckie
Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie**

**KIEROWNIK
Kliniki Okulistyki**

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kęćik



*Joanna
Kalińska-Rajz*

**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2022

STRESZCZENIE

Porównanie metod obrazowania warstwy włókien nerwowych siatkówki: laserowej polarymetrii skaningowej i optycznej koherentnej tomografii w monitorowaniu jaskry i nadciśnienia ocznego.

Wstęp: Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) jest przewlekłą, wolno postępującą neuropatią nerwu wzrokowego (n. II), w przebiegu której dochodzi do morfologicznych zmian w obrębie tarczy n. II i ścięczenia warstwy włókien nerwowych siatkówki (*ang. Retinal Nerve Fiber Layer – RNFL*). Zmianom tym towarzyszy postępujący zanik komórek zwojowych siatkówki prowadzący do powstawania charakterystycznych ubytków w polu widzenia i ostatecznie do nieodwracalnej utraty widzenia. Nadciśnienie oczne (NO) w miarę upływu czasu może podlegać konwersji do pełnoobjawowej JPOK. W codziennej praktyce klinicznej wczesne wykrycie zmian strukturalnych w RNFL ma kluczowe znaczenie dla szybkiego rozpoznania jaskry i monitorowania jej progresji. Pomiar RNFL może być wykonywany za pomocą skaningowej polarymetrii laserowej (SLP) i optycznej koherentnej tomografii (OCT).

Cele pracy: Do celów pracy należały: 1) analiza grubości RNFL w SLP i OCT u pacjentów z JPOK, NO i w grupie kontrolnej, 2) analiza grubości RNFL w SLP i OCT u pacjentów z JPOK z progresją i bez progresji ubytków jaskrowych w polu widzenia oraz z JPOK z progresją i bez progresji neuropatii jaskrowej 3) ocena powtarzalności pomiarów grubości RNFL uzyskanych przy użyciu SLP i OCT w obserwacji krótkoterminowej, 4) analiza korelacji wyników uzyskanych przy użyciu SLP i OCT u pacjentów z JPOK, NO i w grupie kontrolnej, 5) ocena zdolności dyskryminacyjnej SLP i OCT dla diagnostyki jaskry, 6) analiza progresji zmian grubości RNFL w SLP i OCT w obserwacji 5-letniej u pacjentów z JPOK, NO i w grupie kontrolnej, 7) analiza progresji zmian grubości RNFL w SLP i OCT w obserwacji 5-letniej u pacjentów z JPOK z progresją i bez progresji ubytków jaskrowych w polu widzenia oraz u pacjentów z JPOK z progresją i bez progresji zmian jaskrowych w obrazie tarczy n. II.

Materiał i metody: Badaniem obserwacyjnym objęto 95 pacjentów leczonych w Katedrze i Klinice Okulistyki Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wieku od 40 do 81 r.ż, w tym 70 kobiet i 25 mężczyzn. Badanie zostało podzielone na dwa etapy. Pierwszy okres obejmował lata 2012-2013, a drugi lata 2017-2018. Do pierwszego etapu badania zakwalifikowano 52 pacjentów z JPOK (100 oczu),

26 pacjentów z NO (51 oczu) i 17 pacjentów do grupy kontrolnej (34 oczu). Średni wiek pacjentów z JPOK wynosił $69,58 \pm 8,54$, z NO $63,69 \pm 8,98$, a w grupie kontrolnej $63,06 \pm 9,31$ lata. Czas trwania choroby u pacjentów z JPOK i NO wynosił odpowiednio $8,52 \pm 5,37$ i $5,46 \pm 5,19$. Do drugiego etapu zakwalifikowano 27 pacjentów z JPOK (53 oczu), 14 pacjentów z NO (28 oczu) i 12 pacjentów do grupy kontrolnej (24 oczu). Średni wiek pacjentów z JPOK wynosił $73,12 \pm 6,61$, z NO $66,93 \pm 9,21$, a w grupie kontrolnej $65,83 \pm 8,43$ lata. Czas trwania choroby u pacjentów z JPOK i NO wynosił odpowiednio $11,50 \pm 3,92$ i $8,36 \pm 2,56$. Dodatkowo w drugim etapie badania grupa pacjentów z JPOK została podzielona na grupy ze względu na brak lub obecność progresji jaskrowych ubytków w polu widzenia oraz brak lub obecność progresji neuropatii jaskrowej w obrazie tarczy n. II. W obu etapach badania u każdego pacjenta wykonano panel badań okulistycznych obejmujący: badanie ostrości wzroku, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego tonometrem aplanacyjnym Goldmanna, gonioskopię przy użyciu trójlustra Goldmanna, badanie przedniego odcinka gałki ocznej i dna oka w biomikroskopie oraz badanie pola widzenia automatycznym perymetrem statycznym Dicon LD400 wersja 2.81 z oprogramowaniem FieldView Omega 1.2. Następnie przeprowadzono badanie SLP o zmiennej kompensacji rogówkowej (aparatem GDx VCC z oprogramowaniem 5.5.1) oraz badanie OCT o domenie spektralnej (aparatem Cirrus HD-OCT 4000 z oprogramowaniem 5.1.1.6). W SLP ocenie poddano: średnią grubość RNFL wokół tarczy n. II (SLP TSNIT Average), grubość RNFL mierzoną w sektorach górnym (SLP Superior), dolnym (SLP Inferior) i wartość NFI oraz w OCT: średnią grubość RNFL wokół tarczy n. II (OCT Average), grubość RNFL mierzoną w sektorach górnym (OCT Superior) i dolnym (OCT Interior).

Wyniki: W pierwszym i drugim etapie badania stwierdzono, że średnie wartości pomiarów grubości RNFL we wszystkich badanych sektorach w grupie z JPOK były istotnie statystycznie niższe niż w grupie z NO i kontrolnej, zarówno w badaniu OCT jak i SLP ($p < 0,001$). Jednocześnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach pomiarów grubości RNFL w grupie z NO i kontrolnej. W pierwszym etapie badania w grupie z JPOK (100 oczu) średnia grubość RNFL wynosiła dla OCT Average (średnia \pm odchylenie standardowe) $76,60 \pm 11,82$, dla OCT Superior $89,90 \pm 15,92$, a dla OCT Inferior $87,74 \pm 17,29$. W grupie z NO (51 oczu) średnia grubość RNFL wynosiła dla OCT Average $91,09 \pm 9,81$, dla OCT Superior $111,38 \pm 17,31$, a dla OCT Inferior $114,43 \pm 14,95$. W grupie kontrolnej (34 oczu) średnia grubość RNFL wynosiła odpowiednio $90,83 \pm 9,07$, $111,04 \pm 17,40$ i $115,02 \pm 14,10$. Dla SLP w grupie z JPOK średnia grubość RNFL wynosiła dla SLP TSNIT Average $42,64 \pm 5,07$, dla SLP

Superior $48,79 \pm 8,36$, dla SLP Inferior $46,77 \pm 7,4$, a NFI $52,74 \pm 17,30$. W grupie z NO średnia grubość RNFL wynosiła dla SLP TSNIT Average $51,26 \pm 6,04$, dla SLP Superior $59,44 \pm 7,19$, dla SLP Inferior $58,48 \pm 7,85$, a NFI $26,84 \pm 8,37$. W grupie kontrolnej średnia grubość RNFL wynosiła odpowiednio $52,06 \pm 4,98$, $61,70 \pm 5,46$, $57,05 \pm 7,34$ i $25,72 \pm 5,25$. W drugim etapie badania w grupie z JPOK (53 oczy) średnia grubość RNFL wynosiła dla OCT $69,55 \pm 11,9$, dla OCT Superior $78,66 \pm 16,02$, a dla OCT Inferior $82,28 \pm 20,41$. W grupie z NO (28 oczu) średnia grubość RNFL wynosiła dla OCT Average $93,71 \pm 8,47$, dla OCT Superior $117,07 \pm 13,5$, a dla OCT Inferior $116,79 \pm 15,98$. W grupie kontrolnej (24 oczy) średnia grubość RNFL wynosiła odpowiednio $92,92 \pm 9,26$, $112,58 \pm 18,29$ i $113,88 \pm 14,92$. Dla SLP VCC w grupie z JPOK średnia grubość RNFL wynosiły dla SLP TSNIT Average $44,45 \pm 5,62$, dla SLP Superior $50,89 \pm 9,95$, dla SLP Inferior $49,85 \pm 7,11$, a NFI $52,40 \pm 16,88$. W grupie z NO średnia grubość RNFL wynosiła dla SLP TSNIT Average $51,04 \pm 4,99$, dla SLP Superior $61,04 \pm 7,67$, dla SLP Inferior $58,11 \pm 8,55$, a dla NFI $24,54 \pm 8,51$. W grupie kontrolnej średnia grubość RNFL wynosiła odpowiednio $52,29 \pm 5,25$, $61,92 \pm 6,42$, $57,33 \pm 7,96$ i $24,92 \pm 6,07$. Jednocześnie stwierdzono, że średnie grubości RNFL dla sektorów: Average, Superior i Inferior pomiędzy grupą z JPOK z progresją i bez progresji w polu widzenia oraz pomiędzy grupą z JPOK z progresją i bez progresji neuropatii jaskrowej nie różniły się istotnie statystycznie zarówno w badaniu SLP, jak i OCT. W pierwszym etapie badania i drugim przeprowadzonym po 5 latach stwierdzono istotne statystycznie różnice ($p < 0,01$) w średnich wartościach pomiarów grubości RNFL pomiędzy badaniem SLP a OCT we wszystkich badanych sektorach w grupach z JPOK, NO i kontrolnej. Pacjenci uzyskiwali wyższe wyniki pomiarów grubości RNFL w OCT w porównaniu do SLP w każdej z badanych grup. Wykazano silną i umiarkowaną korelację pomiędzy pomiarami grubości RNFL w sektorach SLP TSNIT Average vs OCT Average, SLP Superior vs OCT Superior oraz SLP Inferior vs OCT Inferior we wszystkich badanych grupach w obu etapach badania. W pierwszym etapie badania najsilniejszą korelację stwierdzono dla średniej grubości RNFL wokół tarczy n. II dla grupy z JPOK, NO i kontrolnej (odpowiednio $r=0,58$ $p < 0,001$, $r=0,51$ $p=0,028$, $r=0,52$ $p=0,008$). W drugim etapie badania najsilniejsze korelacje stwierdzono dla średniej grubości RNFL wokół tarczy n. II, grubości w sektorze górnym i dolnym w grupie z JPOK (odpowiednio $r=0,71$ $p < 0,001$, $r=0,71$ $p < 0,001$, $r=0,66$ $p < 0,001$) oraz dla średniej grubości RNFL w grupie pacjentów z NO i kontrolnej ($r=0,58$ $p=0,024$, $r=0,56$ $p=0,007$). Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że powtarzalność pomiarów grubości RNFL w badanych sektorach jest stała w czasie dla każdej badanej grupy w obserwacji krótkoterminowej. W obserwacji

5-letniej stwierdzono istotną statystycznie progresję ścieńczenia RNFL we wszystkich analizowanych sektorach jedynie w badaniu OCT, zarówno w całej grupie pacjentów z JPOK, jak i w grupach pacjentów z JPOK z progresją ubytków jaskrowych w polu widzenia i z progresją neuropatii jaskrowej w obrazie tarczy n. II. Jednocześnie stwierdzono istotną statystycznie progresję w ścieńczeniu RNFL we wszystkich badanych parametrach SD-OCT: Average, Superior i Inferior w grupie pacjentów z JPOK z progresją w porównaniu do grupy pacjentów z JPOK bez progresji ubytków jaskrowych w polu widzenia oraz w grupie pacjentów z JPOK z progresją w porównaniu do grupy pacjentów z JPOK bez progresji neuropatii jaskrowej. W obserwacji 5-letniej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w pomiarach RNFL w SLP dla wszystkich wyżej wymienionych grup. W pierwszym i drugim etapie badania stwierdzono wysoką zdolność SLP i OCT do predykcji JPOK, wskazując jednocześnie, że dla wszystkich badanych sektorów w OCT AUC osiągało wyższe wartości niż dla wszystkich badanych sektorów w SLP. W pierwszym etapie badania AUC dla OCT Average, OCT Superior i OCT Inferior wynosiło odpowiednio 0,94, 0,90 i 0,94, a dla SLP TSNIT Average, SLP Superior i SLP Inferior AUC 0,82, 0,81 i 0,84. Wskaźnik NFI miał najwyższą wartość AUC=0,92 wśród wszystkich badanych parametrów SLP. W drugim etapie badania AUC dla OCT Average, OCT Superior i OCT Inferior wynosiło odpowiednio 0,95, 0,93 i 0,95, a dla SLP TSNIT Average, SLP Superior i SLP Inferior AUC 0,85, 0,82 i 0,77. Wskaźnik NFI miał ponownie najwyższą wartość AUC=0,94 wśród wszystkich badanych parametrów SLP. Wszystkie uzyskane wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Parametrami o najwyższej zdolności predykcyjnej dla jaskry były średnia grubość RNFL wokół tarczy n. II i grubość w sektorze dolnym dla OCT oraz NFI dla SLP.

Wnioski: Przeprowadzone analizy porównawcze pomiędzy SLP a OCT pokazują, że obie metody diagnostyczne są niezwykle istotne i przydatne w diagnostyce jaskry. Średnie grubości RNFL u pacjentów z JPOK są istotnie statystycznie niższe niż u pacjentów z NO i w grupie kontrolnej zarówno w badaniu OCT, jak i w badaniu SLP. Jednocześnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w grubościach RNFL pomiędzy pacjentami z NO a grupą kontrolną, a także pomiędzy pacjentami z i bez progresji ubytków jaskrowych w polu widzenia oraz pomiędzy pacjentami z i bez progresji neuropatii jaskrowej. Średnia grubość RNFL wokół tarczy n. II, grubość RNFL w sektorze górnym i grubość RNFL w sektorze dolnym mierzone w badaniu OCT osiągają istotne statystycznie wyższe wartości niż pomiary dokonane badaniem SLP we wszystkich badanych grupach. Ze względu na różnice w zastosowanych

technikach obrazowania, wartości pomiarów RNFL uzyskane za pomocą SLP i OCT nie mogą być ze sobą bezpośrednio porównywane, pomimo stwierdzonych silnych i umiarkowanych korelacji wyników pomiarów RNFL we wszystkich badanych sektorach. Powtarzalność pomiarów dla wszystkich mierzonych parametrów SLP i OCT jest stała w obserwacji krótkoterminowej w grupie z JPOK, NO i kontrolnej. Zarówno OCT, jak i SLP posiadają bardzo dobrą zdolność w różnicowaniu osób z JPOK od osób zdrowych. Jednocześnie badanie OCT odznacza się wyższą zdolnością do rozpoznawania jaskry niż badanie SLP. Parametrami o najwyższej zdolności predykcyjnej dla jaskry są RNFL Average i RNFL Inferior dla OCT oraz NFI dla SLP. Ponadto badanie OCT wykazało ścieńczenie RNFL w porównaniu do badania SLP u pacjentów z JPOK, a także u pacjentów z progresją zmian jaskrowych w polu widzenia i w obrazie tarczy n. II, co sugeruje wyższą wartość tego urządzenia w diagnostyce jaskry i monitorowaniu progresji choroby.