

LEK. ALINA SZEWCZUK

**“OCENA PARAMETRÓW
MIKROKRAŻENIA W SIATKÓWCE OKA W
JASKRZE PIERWOTNEJ OTWARTEGO
KĄTA Z WYKORZYSTANIEM TECHNIKI
OPTYKI ADAPTYWNEJ”**

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

Promotor: dr hab. n. med. Anna Zaleska-Żmijewska

**Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w
Warszawie**



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk
Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

OCENA PARAMETRÓW MIKROKRĄŻENIA W SIATKÓWCE OKA W JASKRZE PIERWOTNEJ OTWARTEGO KĄTA Z WYKORZYSTANIEM TECHNIKI OPTYKI ADAPTYWNEJ [STRESZCZENIE]

Jaskra należy do grupy przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych. W wyniku degeneracji i śmierci komórek zwojowych i ich aksonów dochodzi do postępującego uszkodzenia nerwu wzrokowego, któremu towarzyszy trwała utrata pola widzenia. Jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie [1] i występuje z częstością około 3,4% wśród osób w wieku 40-80 lat [2]. Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) jest najczęstszym typem jaskry i stanowi około 75% wszystkich przypadków choroby [3]. JPOK charakteryzuje się złożoną wieloczynnikową patogenezą i zwykle bezobjawowym przebiegiem we wczesnych stadiach, co czyni ją dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Aby zapobiec ślepotcie i lepiej kontrolować chorobę, konieczne jest poznanie dokładnych czynników patofizjologicznych i markerów progresji choroby. Dlatego zastosowanie nowych technologii i metod diagnostycznych ma kluczowe znaczenie w JPOK. Wśród nich obiecującą technologią jest optyka adaptacyjna (ang. adaptive optics; AO), pierwsza metoda, która umożliwia wcześniej nieosiągalną, analizę struktur oka na poziomie komórkowym *in vivo*, a tym samym dokładniejsze poznanie JPOK.

Celem niniejszej Rozprawy Doktorskiej, opartej na cyklu trzech publikacji, jest analiza zmian w naczyniach w mikrokrążeniu siatkówki u pacjentów z JPOK oraz ocena korelacji nasilenia zmian naczyniowych ze stopniem zaawansowania JPOK z wykorzystaniem techniki AO. Ponadto w niniejszej Rozprawie Doktorskiej przeanalizowano nowe osiągnięcia w obszarach diagnostyki i monitorowania jaskry, ze szczególnym uwzględnieniem roli AO.

W pierwszym artykule, będącym *narrative review*, przedstawiono – zgodnie z aktualną wiedzą medyczną – dostępne w literaturze badania i publikacje dotyczące najnowszych osiągnięć w diagnostyce i monitorowaniu jaskry. W pierwszej kolejności opisano rozwój tonometrii, ponieważ ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure; IOP) jest jedynym czynnikiem, który można modyfikować za pomocą leczenia. Następnie omówiono technologie, które ułatwiają i rozpowszechniają stosowanie funduskamer (ang. fundus camera; FC) w ocenie nerwu wzrokowego. W publikacji również szeroko przedstawiono ewolucję optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography; OCT) pod względem jakości obrazu, protokołów obrazowania oraz nowych parametrów. Najważniejszym badaniem czynnościowym oceniającym stopień funkcjonalnego uszkodzenia jaskrowego jest perymetria. W publikacji przedstawiono nowe rozwiązania badań perymetrycznych z funkcją śledzenia dna oka, połączonego indeksu uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego (ang. combined structure function index; CSFI), nowatorskich algorytmów perymetrycznych oraz ulepszonych technik analitycznych. W artykule omówiono także zastosowanie różnych typów badań

elektrofizjologicznych układu wzrokowego oraz ich modyfikacji, które mogą być dodatkowym użytecznym narzędziem do diagnostyki i monitorowania jaskry. Coraz powszechniejsze staje się zastosowanie technik sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence; AI), w tym głębokiego uczenia (ang. deep learning; DL) w diagnostyce oraz monitorowaniu jaskry, co w przyszłości może rozwiązać problem dostępności do diagnostyki jaskry dla dużych grup populacyjnych. Dzięki zastosowaniu AI możliwa jest ocena zmian strukturalnych (jak zdjęcia dna oka, OCT) oraz funkcjonalnych (perymetria), jak również prognozowanie tempa progresji choroby. Ponadto w artykule opisano zastosowanie technik AO w diagnostyce oraz monitorowaniu jaskry.

W drugim artykule omówiono zasady działania AO oraz rodzaje AO stosowanych w okulistyce. Optyka adaptacyjna sama nie tworzy obrazu, lecz służy do jego korekcji, co powoduje wzrost rozdzielczości uzyskanego obrazu. System AO może być zintegrowany z istniejącymi urządzeniami do obrazowania siatkówki, takimi jak FC, skaningowa oftalmoskopia laserowa (ang. scanning laser ophthalmoscopy; SLO) i OCT. W artykule szczegółowo przedstawiono dostępne w literaturze badania dotyczące zastosowania AO w wielu jednostkach chorobowych, takich jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia nadciśnieniowa, jaskra, centralna surowicza chorioretinopatia, dystrofia siatkówki, choroby zapalne.

Trzecia publikacja to oryginalny artykuł opisujący badanie przeprowadzone w ramach przewodu doktorskiego w Samodzielnym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym w Warszawie. Badanie miało na celu ocenę parametrów tętnic skroniowych siatkówki u pacjentów z JPOK na różnych etapach zaawansowania choroby przy użyciu AO-funduskamery (ang. AO-funduscamera; AO-FC) Rtx1™ (Imagine Eyes, Orsay, Francja; wersja 3.4 – AO Image 3.4), pierwszego komercyjnie dostępnego urządzenia mikroskopu optycznego zintegrowanego z AO. Analizie poddane zostały również korelacje między parametrami naczyniowymi a stopniem zaawansowania jaskry, określonym na podstawie zmian strukturalnych w OCT (grubość okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fibre layer; RNFL); grubość kompleksu komórek zwojowych (ang. ganglion cell complex; GCC) i powierzchnia rąbka (ang. rim area)) oraz zmian funkcjonalnych w perymetrii (średni ubytek czułości siatkówki (ang. mean deviation; MD), odchylenie standardowe wzorca (ang. pattern standard deviation; PSD). Do badania włączono 111 oczu 58 pacjentów z rozpoznaną i leczoną przez co najmniej dwa lata JPOK z Poradni Jaskrowej oraz 70 oczu 38 zdrowych ochotników. Grupę badaną podzielono na trzy podgrupy według stopnia zaawansowania neuropatii: grupa A – jaskra preperymetryczna (37 oczu); grupa B – jaskra perymetryczna wczesna według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (48 oczu); grupa C – jaskra perymetryczna

umiarkowana według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (26 oczu) [4]. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, zgodne wiekiem z grupami badanymi. Wszystkie osoby musiały spełniać ściśle kryteria kwalifikacji i były dopasowane pod względem wieku, płci, ciśnienia krwi i wskaźnika BMI (ang. body mass index), tak aby wspomniane czynniki nie wpływały na wiarygodność wyników. Przy użyciu AO-FC Rtx1™ zmierzono następujące parametry tętnicy skroniowej siatkówki górnej i dolnej w odległości 0,5-1 średnicy tarczy od krawędzi tarczy nerwu wzrokowego: średnicę naczynia (ang. total diameter; TD), grubość ściany naczynia (ang. wall thickness; WT), średnicę światła naczynia (ang. lumen diameter; LD), współczynnik WLR (ang. wall-to-lumen ratio), czyli stosunek grubości ściany naczynia do jego światła oraz parametr WCSA (ang. wall cross-sectional area), czyli pole powierzchni przekroju naczynia. W analizie statystycznej za poziom istotności przyjęto $p < 0.05$. Badanie wykazało istotnie niższe wartości TD i LD oraz wyższe wartości WLR i WT dla tętnicy skroniowej górnej i dolnej we wszystkich grupach z JPOK w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto TD był istotnie dodatnio skorelowany z grubością RNFL i GCC. LD był istotnie dodatnio skorelowany z RNFL, GCC i rim area. WLR był istotnie ujemnie skorelowany z RNFL, GCC, rim area i MD, podczas gdy był istotnie dodatnio skorelowany ze wskaźnikiem c/d (ang. cup to disc ratio; CDR) i PSD. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla parametru WCSA pomiędzy grupami z JPOK a grupą kontrolną, co może wskazywać na eutroficzną przebudowę naczyń, charakteryzującą się zwiększonym WLR i niezmiennym WCSA.

Podsumowując, badanie wykazało, że zmiany w tętnicach siatkówki są obecne w JPOK, nawet na bardzo wczesnym etapie choroby oraz korelują one z zaawansowaniem zmian jaskrowych. Zgodnie z naszą wiedzą, niniejsze badanie jest pierwszą próbą analizy morfologii naczyń siatkówki przy użyciu AO w korelacji z testami strukturalnymi i funkcjonalnymi w JPOK. Badanie to może zapewnić lepszy wgląd w patogenezę i ocenę progresji jaskry a tym samym może przyczynić się do lepszej diagnostyki i leczenia choroby.