

Rozprawa doktorska stanowi cykl powiązanych tematycznie czterech publikacji skupiających się na analizie porównawczej zmian zachodzących w strukturze i mikrokrążeniu siatkówki u pacjentów z chorobą Alzheimera (ang. Alzheimer's disease - AD) oraz z jaskrą pierwotnie otwartego kąta (ang. primary open-angle glaucoma - POAG). Głównym celem pracy była jakościowa oraz ilościowa ocena grubości poszczególnych warstw siatkówki i gęstości naczyń siatkówki w biegunie tylnym gałki ocznej u pacjentów z AD oraz POAG za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT) a także angiografii OCT (OCTA).

Pierwsza praca poglądowa „Diagnosis of Alzheimer's Disease by Assessing Structural and Microvasculature Changes in the Retina Using Optical Coherence Tomography Angiography—a Review of Eye Biomarkers for Alzheimer's Disease” (Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica, MNiSW= 40 pkt.) skupia się na przedstawieniu aktualnego stanu wiedzy na temat diagnostyki AD za pomocą nieinwazyjnych badań obrazowych siatkówki. Aktualnie diagnostyka AD opiera się głównie na ocenie funkcji poznawczych, a badania neuroobrazowe nadal są bardzo drogie i trudno dostępne. Wyjaśnia to przyczynę poszukiwania nowych, nieinwazyjnych i tanich biomarkerów. W fazie embriogenezy siatkówka oraz nerw wzrokowy rozwijają się jako bezpośrednie przedłużenie międzymózgowia, dlatego nieprawidłowości zachodzące w mózgu u pacjentów z AD można również obserwować na dnie oka. W badaniach pośmiertnych pacjentów z demencją typu Alzheimera udowodniono, że choroba poza uszkodzeniem komórek nerwowych cechuje się także patologią naczyniowo-mózgową. Stosując nowoczesne techniki obrazowania takie jak OCT a także OCTA wykazano istotne zmiany z strukturze oraz mikronaczyniach siatkówki. Niestety zmiany te u pacjentów z demencją obserwowane w obrazach OCT mogą być niespecyficzne i wspólne dla innych chorób neurodegeneracyjnych, jak np. w jaskrze. Niemniej jednak kombinowane pomiary zmian strukturalnych siatkówki oraz ocena mikrokrążenia w poszczególnych splotach siatkówki z wykorzystaniem OCT oraz OCTA mogą zwiększać zdolność diagnostyczną AD.

W pracy pt. „ Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Alzheimer's Disease: A Comparison of Eyes of Patients with Alzheimer's Disease, Primary Open-Angle Glaucoma, and Preperimetric Glaucoma and Healthy Controls” (Medical Science Monitor, MNiSW= 70 pkt, IF= 1.918) wykorzystano OCT do oceny oraz porównania grubości okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. peripapillary retinal nerve fiber layer - pRNFL) u pacjentów z AD, z jaskrą pierwotnie otwartego kąta (ang. primary open-angle glaucoma – POAG), jaskrą preperymetryczną (ang. preperimetric glaucoma – PPG), oraz u

zdrowej grupy kontrolnej (ang. healthy controls – HC). Do badania przekrojowego włączono po 30 osób z każdej grupy. Analizie poddano jedno, losowo wybrane oko każdego uczestnika. Średnia grubość pRNFL u pacjentów z POAG wynosiła $60,97 \pm 12,97 \mu\text{m}$ i była istotnie niższa niż w grupie HC ($106,30 \pm 8,95 \mu\text{m}$), w oczach z PPG ($93,20 \pm 12,04 \mu\text{m}$) i u pacjentów z AD ($95,73 \pm 13,52 \mu\text{m}$). Średnia grubość pRNFL u pacjentów z AD była istotnie niższa w porównaniu z grupą HC i wyższa w porównaniu z oczami z POAG, natomiast nie było istotnych różnic w porównaniu z pacjentami z PPG ($p > 0,05$). Badanie dowodzi, że uszkodzeniu komórek nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u pacjentów z AD towarzyszy również uszkodzenie aksonów komórek zwojowych siatkówki. Na podstawie OCT nie jest możliwe rozróżnienie przyczyny łagodnego zmniejszenia grubości pRNFL natomiast wydaje się, że ocena wyników OCT może być dodatkowym narzędziem wykorzystywanym w diagnostyce oraz monitorowaniu AD.

W publikacji pt. „Comparison of Retinal Microvasculature in Patients With Alzheimer’s Disease and Primary Open-Angle Glaucoma by Optical Coherence Tomography Angiography” (Investigative Ophthalmology & Visual Science, MNiSW= 140 pkt, IF= 3.812) celem badań była ocena sieci mikronaczyń siatkówki u pacjentów z AD, POAG oraz w grupie HC. Do badania zakwalifikowano po 27 osób w każdej grupie, a ocenie poddano oko, w którym uzyskano lepszą jakość angiogramu. Badanie okulistyczne obejmowało OCTA, którą wykorzystano do obrazowania sieci mikronaczyń w warstwie radialnej okołotarczowych kapilar (ang. radial peripapillary capillaries - RPC), a także w powierzchniowym (ang. superficial vascular plexus - SVP) oraz głębokim splocie naczyniowym siatkówki (ang. deep vascular plexus - DVP). W oczach pacjentów z AD gęstość naczyń w DVP była istotnie zmniejszona, a powierzchnia dołkowej strefy beznaczyniowej uległa zwiększeniu w porównaniu z oczami pacjentów z POAG i w grupie HC ($p < 0,001$). Pacjenci z POAG mieli istotnie zmniejszoną gęstość naczyń w RPC i SVP w porównaniu do pozostałych badanych grup ($p < 0,001$). Średnia grubość pRNFL była skorelowana z gęstością naczyń w SVP u pacjentów z POAG (Pearson’s $r = 0,66$; $p = 0,0002$) i była istotnie niższa w grupach POAG i AD niż w grupie HC ($p < 0,001$). AD i POAG to choroby neurodegeneracyjne związane z apoptozą komórek nerwowych i upośledzeniem mikronaczyń siatkówki, co można skutecznie oceniać za pomocą OCTA. Pomimo tego, że w obu chorobach nieprawidłowości stwierdzane są w całym układzie naczyniowym siatkówki, upośledzenie sieci mikronaczyń w oczach z POAG dotyczy w głównej mierze naczyń powierzchniowych,

natomiast w AD naczyń położonych w głębszych warstwach siatkówki co może świadczyć o innej etiopatogenezie powstawania tych chorób.

Celem pracy pt. „Quantitative assessment of retinal thickness and vessel density using optical coherence tomography angiography in patients with Alzheimer’s disease and glaucoma” (PLOS ONE, MNiSW= 100 pkt, IF= 2.740) była ocena i bezpośrednie porównanie gęstości naczyń siatkówki z grubością wewnętrznych (ang. inner retinal layer - IRL) i zewnętrznych warstw siatkówki (ang. outer retinal layer – ORL) w tych samych obszarach plamki u pacjentów z AD i POAG. Do obadania przekrojowego włączono 49 oczu z AD, 71 oczu z POAG oraz 48 oczu do grupy HC. W badaniu okulistycznym zastosowano OCT do pomiaru grubości IRL oraz ORL, a także OCTA w tym samym obszarze celem analizy gęstości naczyń w SVP i DVP. Pacjenci z AD wykazywali istotnie większą utratę gęstości naczyń w DVP oraz grubości ORL w porównaniu do pacjentów z POAG ($p < 0,001$), u których stwierdzono istotnie większą procentową utratę gęstości naczyń w SVP oraz grubości IRL w porównaniu do pozostałych grup ($p < 0,001$). Pozytywny związek między obecnością AD obserwowano głównie w siatkówce zewnętrznej, gdzie 1% spadek grubości ORL wiązał się z około 24–29% wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia AD. Analiza angiogramów wykazała, że 1% spadek gęstości naczyń w DVP był dodatkowo powiązany z 4–9% wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia AD. W POAG pozytywny związek między obecnością choroby a procentową utratą grubości siatkówki i gęstości naczyń obserwowano tylko w IRL i w SVP. Również wykazano, że zmiany w układzie naczyniowym siatkówki w SVP i DVP były odpowiednio skorelowane z uszkodzeniem warstw IRL i ORL w oczach pacjentów z AD oraz POAG. Patologie stwierdzane w wewnętrznej siatkówce nie zawsze są specyficzne i stwierdza się je przede wszystkim w jaskrze co odróżnia ją od AD, gdzie istotne nieprawidłowości stwierdza się głównie w siatkówce zewnętrznej. Podsumowując analiza głębszych warstw siatkówki i gęstości naczyń w DVP może potencjalnie poprawić możliwości diagnostyczne i stanowić cenne podejście w przewidywaniu rozwoju AD.

W części końcowej zawarto podsumowania oraz najważniejsze wnioski wynikające z przeprowadzonych badań empirycznych. Wskazują również kierunki doskonalenia które w przyszłości mogą przyczynić się w istotny sposób do poprawy metod diagnostycznych chorób neurodegeneracyjnych.