

STRESZCZENIE ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Klaudia Rakusiewicz

Analiza zmian naczyniowych siatkówki u dzieci z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej przy zastosowaniu angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii siatkówki (OCTA).

Streszczenie:

Do chwili obecnej większość dostępnych w literaturze zagadnienia prac dotyczy oceny zmian parametrów okulistycznych w badaniu optycznej koherentnej tomografii siatkówki i angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii siatkówki w grupie pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi takimi jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, zespół bezdechu sennego. Brak jest doniesień dotyczących zmian w mikrokrażeniu siatkówki na podstawie badania angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii siatkówki w niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Dotychczas nie przeprowadzono takiego badania i nie opisywano takich zmian w populacji dzieci.

Badanie przeprowadzone w ramach projektu rozprawy doktorskiej obejmowało łącznie 60 oczu u 30 dzieci z przewlekłą niewydolnością serca z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej leczonych w Klinice Kardiologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Kryteria włączenia do grupy badanej obejmowały potwierdzoną przewlekłą niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej utrzymującą się ponad 6 miesięcy od momentu rozpoznania choroby, z frakcją wyrzutową lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction; LVEF) $\leq 55\%$. Grupę kontrolną stanowiło 60 oczu u 30 zdrowych dzieci, bez rozpoznanej niewydolności serca oraz innych chorób ogólnoustrojowych czy okulistycznych dobranych pod względem płci i wieku. Kryteriami wykluczenia w obu grupach pacjentów były choroby oczu, takie jak: dziedziczna dystrofia siatkówki, jaskra, zapalenie błony naczyniowej oka, choroby witreoretinalne, przebyty uraz oka, laserowa fotokoagulacja siatkówki, stan po leczeniu chirurgicznym gałki ocznej, znaczna wada refrakcji (sferyczna wada refrakcji $> \pm 3$, cylindryczna wada refrakcji $> \pm 3$), istotne choroby współistniejące oraz wszystkie inne choroby o udowodnionym wpływie na analizowanie parametry okulistyczne.

Parametry kliniczne oceniane u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową obejmowały wartość N-końcowego peptydu natriuretycznego (ang. N-terminal pro brain natriuretic peptide; NT-proBNP) w surowicy krwi oraz wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) mierzoną w przezklatkowej echokardiografii dwuwymiarowej metodą Simpsona. Każdy pacjent został poddany

pełnej ocenie okulistycznej, w tym badaniu ostrości wzroku z najlepszą korekcją (ang. best corrected visual acuity; BCVA) ocenianą za pomocą tablic Snellena, biomikroskopii odcinka przedniego w lampie szczelinowej oraz badaniu dna oka. Dodatkowo oceniano osiową długość gałki ocznej oraz wadę refrakcji po zastosowaniu kropli 1% Tropicamidu. U wszystkich badanych wykonano optyczną koherentną tomografię komputerową siatkówki oraz angiografię opartą na optycznej koherentnej tomografii siatkówki. Oceniono parametry takie jak: grubość błony naczyniowej poddołkowo (SFCTh), 1500 μ m do góry, dołu, nosowo i skroniowo od dołka. Poddano analizie średnią grubość kompleksu komórek zwojowych (avgGCC), grubość kompleksu komórek zwojowych od góry (supGCC) i od dołu (infGCC). Oceniono również poszczególne parametry dotyczące gęstości naczyń siatkówki: całkowitą gęstość naczyń w splocie powierzchniowym (wsVD), dołkową gęstość naczyń w splocie powierzchniowym (fsVD), okołodołkową gęstość naczyń w splocie powierzchniowym (psVD), całkowitą gęstość naczyń w splocie głębokim (wdVD), dołkową gęstość naczyń w splocie głębokim (fdVD), okołodołkową gęstość naczyń w splocie głębokim (pdVD) oraz powierzchnię okołodołkowej strefy beznaczyniowej (FAZ), grubość siatkówki (WT), grubość siatkówki w dołku (FT) i grubość siatkówki okołodołkowo (PFT).

Komórki zwojowe siatkówki (ang. retinal ganglion cells; RGC) są jedynymi neuronami odpowiedzialnymi za integrację i transmisję wszystkich informacji wzrokowych z siatkówki do mózgu. Aksony, ciała komórkowe i dendryty komórek zwojowych siatkówki zlokalizowane są w trzech oddzielnych, najbardziej wewnętrznych warstwach siatkówki tworzą kompleks komórek zwojowych siatkówki (ang. ganglion cell complex; GCC). Grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki można zmierzyć za pomocą nieinwazyjnej metody obrazowania siatkówki: optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography; OCT). Skomputeryzowane algorytmy segmentacji stosowane na obrazach uzyskanych za pomocą OCT umożliwiają identyfikację i pomiar grubości trzech najbardziej wewnętrznych warstw siatkówki tworzących kompleks komórek zwojowych: warstwy komórek zwojowych (ang. ganglion cell layer; GCL), warstwy spłotowatej wewnętrznej (ang. inner plexiform layer; IPL) i warstwy włókien nerwowych (ang. nerve fiber layer; NFL). W związku z tym, że ponad 50% komórek zwojowych siatkówki znajduje się w pobliżu plamki, obszar ten stanowi doskonałe miejsce do wykrywania wczesnych zmian ilości tych komórek ze względu na ich dużą gęstość w tym obszarze. Parametr ten jest znany i szeroko stosowany w okulistyce do diagnostyki i monitorowania jaskry, ale może również służyć jako marker chorób związanych z uszkodzeniem tkanki nerwowej, ostatnio także chorób neurodegeneracyjnych. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w parametrach grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki pomiędzy dziećmi z przewlekłą niewydolnością serca z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej a dziećmi zdrowymi. W grupie dzieci poddanej analizie nie stwierdzono korelacji pomiędzy stopniem zaburzenia krążenia

związanym z przewlekłą niewydolnością serca a uszkodzeniem komórek zwojowych siatkówki. Zgodnie z wiedzą opartą na analizie piśmiennictwa jest to pierwsze badanie w którym dokonano oceny grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki u pacjentów z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej w populacji pediatrycznej. Podsumowując wyniki badania można wysunąć wniosek, że przewlekła niewydolność serca u dzieci nie wpływa znacząco na funkcję komórek zwojowych siatkówki (*Investigating ganglion cell complex thickness in children with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. Journal of Clinical Medicine, 2020: Vol.9, Nr 9, s. e2882*).

Błona naczyniowa jest środkową warstwą ściany gałki ocznej składającą się głównie z sieci naczyń krwionośnych różnego kalibru. Kluczową jej funkcją jest dostarczanie tlenu i składników odżywczych do jednej trzeciej zewnętrznej siatkówki, w tym nabłonka barwnikowego siatkówki i fotoreceptorów. Aby zapewnić odpowiedni dopływ krwi do siatkówki, w szczególności do fotoreceptorów, potrzebny jest duży przepływ krwi przez błonę naczyniową. Trzy gałęzie tętnicy ocznej: tętnice rzęskowe tylne krótkie, tętnice rzęskowe tylne długie i tętnice rzęskowe przednie odpowiadają za stałe zaopatrywanie błony naczyniowej w krew. Szacuje się, że dopływ krwi do błony naczyniowej jest najwyższy ze wszystkich tkanek w organizmie na jednostkę masy tkanki i ocenia się, że jest 10 razy wyższy niż w mózgu. W przeszłości jedyne badania umożliwiające ocenę błony naczyniowej była ultrasonografia gałki ocznej i angiografia indocyjaninowa. Technika optycznej koherentnej tomografii siatkówki znacznie poprawiła możliwości diagnostyczne tej struktury gałki ocznej, umożliwiając dokładniejsze obrazowanie błony naczyniowej wraz z analizą jakościową i ilościową. Za obiektywny i możliwy do pomiaru wskaźnik stanu naczyń krwionośnych błony naczyniowej odzwierciedlający stan krążenia w tej strukturze uznaje się grubość błony naczyniowej. W związku z tym, że błona naczyniowa składa się głównie z końcowych odgałęzień naczyń krwionośnych, można podejrzewać, że wszelkie zaburzenia układu krążenia mogą niekorzystnie wpływać na przepływ krwi w błonie naczyniowej. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że dzieci z przewlekłą niewydolnością serca i kardiomiopatią rozstrzeniową miały istotnie cieńszą grubość błony naczyniowej we wszystkich analizowanych lokalizacjach w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Anatomicznie błona naczyniowa składa się z kilku warstw naczyń krwionośnych, które są końcowymi odgałęzieniami i nie tworzą zespołów. W konsekwencji każda dysfunkcja naczyń prowadzi do ich niedrożności na skutek braku krążenia obocznego. Głównym mechanizmem hemodynamicznym kardiomiopatii rozstrzeniowej jest dysfunkcja skurczowa lewej komory, która odgrywa podstawową rolę w progresji choroby i nasileniu objawów niewydolności serca. W konsekwencji mięsień sercowy nie jest w stanie pompować krwi do krążenia ogólnoustrojowego, a tym samym do poszczególnych narządów zgodnie z ich fizjologicznym zapotrzebowaniem. Spadek objętości frakcji wyrzutowej lewej

komory serca i obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego, powoduje hipoksję z powodu niedotlenienia narządów obwodowych, w tym błony naczyniowej oka. W rezultacie może dojść do redukcji gęstości naczyń krwionośnych, co przejawia się stwierdzonym w badaniu zmniejszeniem grubości błony naczyniowej. Badanie to dostarcza ważnych informacji na temat wpływu zaburzeń sercowo-naczyniowych na grubość błony naczyniowej, co może być istotnym markerem zaburzeń krążenia w tej strukturze gałki ocznej (*Choroidal thickness changes in children with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. International Ophthalmology, 2021: Vol.41, Nr 6, s.2167-2177*).

W odróżnieniu od zewnętrznych warstw siatkówki, jej wewnętrzne struktury zaopatrywane są przez naczynia krwionośne pochodzące od tętnicy środkowej siatkówki, która jest bezpośrednim odgałęzieniem od tętnicy ocznej. Sieć naczyń włosowatych składająca się z naczyń średniego i dużego kalibru zlokalizowanych w warstwie komórek zwojowych tworzą powierzchniowy spłot naczyniowy siatkówki. Głęboki spłot naczyniowy siatkówki tworzą dwie warstwy naczyniowe obecne po każdej ze stron warstwy jądrazastej wewnętrznej. W obrębie dołka znajduje się obszar pozbawiony naczyń krwionośnych siatkówki, znany jako okołodołkowa strefa beznaczyniowa (ang. foveal avascular zone, FAZ), o średnicy około 0,5 mm, lecz wykazujący znaczne różnice w wielkości wśród zdrowych oczu. Geometryczny środek okołodołkowej strefy beznaczyniowej często uważany jest za środek dołka. Gałęzie naczyń należących do powierzchniowego spłotu naczyniowego siatkówki tworzą regularne sieci wokół okołodołkowej strefy beznaczyniowej. Badanie angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii siatkówki umożliwia obrazowanie i ocenę sieci naczyń krwionośnych siatkówki w sposób jakościowy i ilościowy. Gęstość naczyń krwionośnych obliczaną na podstawie uzyskanych skanów siatkówki definiuje się jako procent powierzchni zajmowanej przez drożne naczynia krwionośne, w których zostaje wykryty ruch cząstek krwi w odniesieniu do całkowitej powierzchni analizowanego obszaru. U dzieci z przewlekłą niewydolnością serca z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej stwierdzono istotnie mniejszą całkowitą, dołkową i okołodołkową gęstość naczyń w splocie powierzchniowym siatkówki w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w gęstości naczyń w splocie głębokim siatkówki pomiędzy obiema grupami. Zaobserwowano również istotnie mniejszą całkowitą, dołkową i okołodołkową grubość siatkówki u dzieci z niewydolnością serca i kardiomiopatią rozstrzeniową w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Nie stwierdzono korelacji między gęstością naczyń w splocie powierzchniowym i głębokim a parametrami klinicznymi, takimi jak poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego i frakcją wyrzutową lewej komory serca. Można przypuszczać, że wynika to z różnej dynamiki zmian poszczególnych parametrów klinicznych, które nie oddziałują bezpośrednio na siebie (*The impact of chronic heart failure on retinal vessel density assessed by optical coherence tomography angiography in children with*

dilated cardiomyopathy. Journal of Clinical Medicine, 2021: Vol. 10, Nr 12, 2569).

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań własnych można wnioskować, że możliwe jest zastosowanie nieinwazyjnej metody jaką jest optyczna koherentna tomografia i angiografia oparta na optycznej koherentnej tomografii siatkówki, która zapewnia powtarzalną i ilościową ocenę parametrów okulistycznych do wykazania zmian hemodynamicznych układu krążenia w jednorodnej grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej.