

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Modificări morfologice de pol posterior ocular în evaluarea riscului de evenimente cardiovasculare

Doctorand **Alexandra Cristina Rusu**

Conducător de doctorat **Profesor Doctor Klara Brînzaniuc**

TÎRGU MUREȘ 2025



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

Obiective

Cercetarea doctorală și-a propus identificarea și cuantificarea asocierii fenotipului morfologic vascular retinian cu riscul, severitatea și prognosticul afecțiunilor cardiovasculare alături de evaluarea aportului inteligenței artificiale în diagnosticarea și stratificarea riscului în cadrul bolii coronariene. Studiul a urmărit de asemenea identificarea parametrilor morfologici ai microvascularizației retinei cu cea mai puternică valoare prognostică independentă pentru severitate crescută sau evoluție nefavorabilă a afecțiunilor cardiovasculare.

Metodologie generală

Cercetarea doctorală reprezintă un studiu multicentric, retro-prospectiv, de cohortă, realizat pe un număr de 514 pacienți adresați pentru diagnostic și tratament în Clinica de Oftalmologie, Spital Clinic Județean Mureș, Hôpital Kirchberg - Les Hôpitaux Robert Schuman din Luxemburg, și Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu” (IBCV) din Iași.

Studiul 1. Statusul microvascularizației retinei – instrument de screening, evaluare a severității și prognosticului în medicina cardiovasculară

Studiul 1 a fost realizat pe un număr de 409 pacienți adresați pentru diagnostic și tratament Clinicii de Oftalmologie, Spital Clinic Județean Mureș sau pentru diagnostic și tratament al afecțiunilor cardiovasculare la IBCV Iași, subiecți care au beneficiat de evaluare cardiovasculară și examen de fund de ochi. Subiecții au fost subdivizați în 3 subloturi: sublot 1 – pacienți fără afecțiuni cardiovasculare semnificative decelabile (54 subiecți); sublot 2 – pacienți cu hipertensiune izolată drept unică afecțiune cardiovasculară (61 subiecți) și sublot 3 – pacienți cu diferite boli cardiovasculare de severitate medie și crescută (294 subiecți).

Pe imaginile de FO prelevate am cuantificat: CRAE (*central retinal artery equivalent*), CRVE (*central retinal vein equivalent*); AVR (*arteriole to venule ratio*), unghiul între 2 colaterale arteriolare, unghiul între 2 venule tributare, dimensiunea fractalică a vaselor scheletizate, lacunaritatea, tortuozitatea și optimalitatea.

Rezultate

Diferențe semnificative ale parametrilor microvascularizației retinei între patologii cardiovasculare s-au înregistrat pentru CRAE (cele mai mici valori la pacienții coronarieni, cu valvulopatii aortice și asocierea celor două), AVR (valori minime la pacienții coronarieni cu și fără valvulopatii asociate), optimalitate arterială (abatere maximă la aceleași categorii patologice ca în AVR).

Parametrii microvascularizației retinei s-au asociat semnificativ cu prezența BCV la regresia liniară, înainte și după ajustarea raportat la tratament. În cazul CRAE, regresia logistică a demonstrat că o creștere cu o unitate a valorii reduce șansa unui individ de a suferi de BCV în general cu 4,6% și șansa de a fi hipertensiv cu 2,2%. Astfel, CRAE este un factor predictor important, scăderea valorilor fiind asociată cu probabilitate crescută de hipertensiune sau de BCV constituite. În cazul CRVE, modelul de regresie logistică simplă indică o contribuție de 2,2% la probabilitatea totală de a prezenta boli cardiovasculare pentru fiecare unitate a CRVE ($p < 0,001$) și o contribuție nesemnificativă la probabilitatea de HTA izolată ($p = 0,629$), constatare care se menține și în cazul AVR. Unghiul de ramificare arteriolară nu este un predictor semnificativ pentru clasificarea pacienților în funcție de categoria clinică. Abaterea de la traiectul optim al arteriolelor determină creșterea riscului de BCV cu 4,7%, în timp ce în cazul HTA, efectul este incert ($p = 0,805$). Abaterea de la traiectul optim al unei venule crește

probabilitatea de BCV cu 9,4% ($p < 0,001$), dar nu influențează semnificativ probabilitatea de HTA ($p = 0,491$) Scăderea dimensiunii fractalice determină creșterea cu 5,1% a probabilității unui pacient de a prezenta HTA ($p = < 0,001$), dar nu influențează semnificativ probabilitatea de a avea BCV în general ($p = 0,450$). Tortuozitatea vasculară retiniană s-a dovedit a fi un predictor pentru BCV, fiecare scădere cu o unitate a indicelui de tortuozitate augmentând cu 3,2% șansele ca pacientul să prezinte BCV ($p = 0,004$) Pentru a sumariza efectele, am efectuat o regresie multiplă în care am introdus parametrii semnificativi pentru cel puțin o categorie (HTA sau BCV) la analiza univariată. Modelul de regresie indică o putere de predicție a acestor parametri de 30,9% în BCV ($p < 0,001$).

La pacienții coronarieni, dislipidemia, TAS, strainul VS și LDL colesterol sunt predictorii ai CRAE la pacienții cu sindrom coronarian cronic (SCC). În cazul CRVE, doar scorul de calciu Agatston și HDL au demonstrat valoare predictivă semnificativă. Dimensiunea fractalică redusă a fost determinată de prezența diabetului zaharat, dislipidemiei și IMA în antecedente, și poate fi crescută prin creșterea FEVS și tratament. Lacunaritatea, măsură a neomogenității arborizației vasculare retiniene, crește în funcție de apartenența la sexul feminin, diminuarea HDL și FEVS, înaintarea în vârstă și augmentarea scorului de calciu Agatston. Tortuozitatea vasculară diminuează cu augmentarea contractilității VS (strain) și apartenența la sexul masculin.

Concluzii

Evaluarea morfologică și morfometrică a microvascularizației retinei reprezintă o sursă potențială de biomarkeri utilizabili în stratificarea riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară la pacienții cu risc redus și moderat. Adăugarea la sistemele curente de evaluare a riscului cardiovascular a unor parametri decelabili la un examen de fund de ochi le poate ameliora acuratețea și diminua ratele de supra și subevaluare a riscului sau prognosticului în cardiologie, în chirurgia cardiovasculară, dar prin extrapolare, în orice specialitate medicală.

Studiul 2. Biomarkeri ai bolii coronariene identificabili prin angiografie OCT

Material și metodă

Studiul 2 a fost realizat pe un lot de 105 pacienți adresați pentru diagnostic și tratament al patologiei oftalmologice la Hôpital Kirchberg - Les Hôpitaux Robert Schuman din Luxemburg care au prezentat istoric medical, profil demografic și clinic complete. Subiecții au fost evaluați prin examen de FO și tomografie prin coerență optică cu realizarea angiografiei (OCT-A) și subdivizați în 2 subloturi: sublot 1 – pacienți fără istoric cardiovascular semnificativ (maxim hipertensiune arterială izolată) și fără patologie oftalmologică semnificativă (72 subiecți) și sublot 2 – pacienți cu leziuni coronariene semnificative în antecedente, dar fără patologie oftalmologică semnificativă (33 subiecți).

Pe imaginile OCT-A prelevate am cuantificat următorilor parametri: perimetrul și aria zonei foveale avasculare (FAZ), indexul de circularitate al FAZ; densitatea microvasculară la nivelul plexului retinian superficial și profund, perfuzia microvasculară la nivelul plexului retinian superficial și profund, dimensiunea fractalică pentru plexurile vasculare retiniene superficial și profund.

Rezultate

Dintre parametrii OCT-A, cele mai importante diferențe între indivizii normali și pacienții cu SCC le-am înregistrat în cazul zonei foveale avasculare, al cărei perimetru

și suprafață a fost mai mari la pacienții coronarieni. Forma FAZ a fost mai neregulată în acest sublot. Perfuzia, densitatea vasculară și complexitatea arborizației vasculare traduse prin dimensiunea fractalică la nivelul plexului retinian superficial au fost semnificativ reduse la pacienții coronarieni raportat la lotul martor. Putem astfel afirma că pacienții coronarieni prezintă alterări semnificative ale plexului retinian superficial. Densitatea microvasculară și perfuzia profundă nu au înregistrat diferențe semnificative între subloturi.

În continuare, am realizat modelarea riscului unui pacient de a fi încadrat în una din cele 2 categorii, non-coronarian și coronarian, raportat la factorii de risc tradiționali și parametrii OCT-A. Analiza a debutat cu o regresie logistică univariată pentru fiecare variabilă în parte, dintre parametrii tradiționali, semnificație statistică maximă prezentând apartenența la sexul masculin, vârsta înaintată și statusul diabetic. Acești parametri au fost ulterior introduși într-un model multivariat pentru a estima capacitatea lor de predicție independent de parametrii OCT-A. Modelul are o capacitate bună de clasificare, cu un procent total de clasificare corectă de 81,3%. Dintre parametrii OCT-A, după evaluarea logistică univariată, am identificat dimensiunea fractalică la nivelul plexului vascular superficial și densitatea superficială în zona 3 x 3 mm drept predictorii independenți. Performanța modelului bazat pe acești doi parametri OCT-A a demonstrat o performanță de clasificare de 76%. Combinând cele 2 modele, respectiv cel incluzând factorii de risc tradițional și cel bazat pe parametrii OCT-A, am obținut o creștere a performanței de clasificare la 86,7%.

În acest model bărbaii au o probabilitate de aproximativ 6,9 ori mai mare de a fi coronarieni, fiecare an în plus de vârstă crește riscul cu 7,7%, diabetul zaharat crește aditional riscul cu 78,1%, diminuarea dimensiunii fractalice cu o zecimală crește cu 10% riscul, iar densitatea superficială cu 3,3%.

Concluzii

Raportat la subiecți normali, pacienții coronarieni prezintă alterări semnificative ale zonei avascularare foveale, perfuziei, densității și complexității arborizației vasculare în special la nivelul plexului retinian superficial. În cadrul unui model de screening, parametrii OCT-A, în special densitatea vasculară superficială și dimensiunea fractalică la nivelul plexului vascular superficial aduc un plus valoare comparativ cu factorii de risc coronarian tradiționali ameliorând capacitatea de predicție cu 5,4%, efect deloc neglijabil.

Studiul 3. Inteligența artificială în evaluarea microvascularizației retinei și a riscului de boală coronariană

Material și metodă

În cadrul celui de al 3-lea studiu am realizat evaluarea riscului de boli cardiovasculare pe imagini de fund de ochi folosind platforma Google Vertex AI și algoritmul AlexNet alimentat cu tot setul de imagini de FO al pacienților cu boli cardiovasculare și al lotului de indivizi normali (453 imagini) și evaluarea riscului de boli coronariene folosind parametrii OCT-A cu ajutorul algoritmului de clasificare K-Nearest Neighbors (k-NN) implementat în limbajul Python pe platforma Google Colab.

Rezultate

- **evaluarea riscului de boli cardiovasculare prin evaluarea automată a imaginilor de fund de ochi**

Timpul total de antrenare pentru model a fost de 1 oră și 33 de minute. Aria de sub curba ROC a modelului pentru estimarea preciziei încadrării în categoriile

diagnostice (cu BCV, fără BCV) a fost 1, cu o rată de precizie și reamintire de 100% la un nivel de încredere de 0,5.

- **evaluarea riscului de boli coronariene folosind parametrii OCT-A**

Pentru a reduce timpul necesar analizei și riscul de eroare, am păstrat în baza de date cu care am alimentat algoritmi AI doar 21 parametri: statusul coronarian, vârsta, apartenența la gen, prezența insuficienței cardiace congestive, prezența hipertensiunii arteriale, prezența diabetului zaharat, prezența AVC în antecedente, prezența bolii vasculare periferice, scorul CHA₂DS₂-VASc, fumat, perimetrul, circularitatea și suprafața FAZ, densitatea vasculară superficială, perfuzie vasculară superficială, dimensiune fractală plex vascular superficial.

Într-o primă etapă am rulat modelul de predicție doar pe factorii de risc tradiționali și am obținut o acuratețe a încadrării corecte în una din cele 2 clase diagnostice de 72,5%. În a doua etapă am rulat modelul cu factorii de risc tradiționali și parametrii OCT-A sub formă de variabile categorice cu a ameliorare a acurateței predicției la 80,95%. În a treia etapă am introdus în modelul de predicție variabilele OCT-A în formă continuă cu o acuratețe de 90,55%.

Concluzii

Analiza AI a imaginilor și informațiilor morfometrice colectate prin examinări de tip FO și OCT/OCT-A se poate constitui într-un instrument util în evaluarea riscului cardiovascular prin confirmarea asocierilor dintre statusul microvascular retinian și statusul microvascular al organelor vitale. O rată de predicție și acuratețe mare a fost atinsă cu numeroși algoritmi. Astfel, factorii de risc cardiovascular, stratificarea riscului și evenimentele cardiovasculare majore ar putea fi prezise cu rate superioare 80%.

Concluzii generale

Modelul arhitectonic microvascular retinian se constituie într-un martor al istoricului cardiovascular și un instrument potențial de screening și prognostic de evenimente cardiovasculare ulterioare.

Originalitatea tezei

- analiza asocierii tuturor parametrilor microvascularizației retinei determinabili pe examen de FO cu factorii de risc și scorurile de risc cardiovascular;
- identificarea modelului cardiovascular cu cel mai mare impact asupra caracteristicilor microvascularizației retinei;
- analiza puterii prognostice a parametrilor microvascularizației retinei, respectiv dacă ar putea sau nu fi utilizați drept adjuvanți ai scorurilor de risc tradiționale pentru screeningul, evaluarea severității și prognosticului bolilor cardiovasculare în general;
- investigarea valorii ca instrument de screening a parametrilor OCT-A;
- aplicarea algoritmilor AutoML în predicția bolilor cardiovasculare pe baza imaginilor de FO;
- evaluarea șansei unui pacient de a suferi de boală coronariană cu ajutorul algoritmilor de modelare statistică *machine learning* utilizând un minim de informații anamnestice și obținute pe baza evaluării OCT-A.