

Rezumatul

TEZEI DE DOCTORAT

Corelații imagistice în tumorile cu efect compresiv asupra căilor vizuale

Doctorand: **Ana Banc**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Ioan Ștefan Florian**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Substrat morfologic și funcțional	19
2. Tomografia în coerență optică (OCT)	21
2.1. Generațiile Time-Domain și Spectral-Domain OCT	21
2.2. Parametrii furnizați de scanarea retiniană prin OCT	22
2.3. Limitele OCT	25
3. Utilizarea OCT la pacienții adulți cu tumori compresive asupra căilor vizuale	27
3.1. Particularități ale scanării OCT	32
3.2. OCT ca metodă diagnostică	33
3.3. OCT ca metodă prognostică pentru funcția vizuală	34
4. Utilizarea OCT la populația pediatrică cu tumori compresive asupra căilor vizuale	35
4.1. Evaluarea funcției vizuale la pacienții pediatrici	35
4.2. Particularități ale utilizării OCT retiniene la copii	36
4.3. Rolul OCT retiniene la copiii cu tumori compresive asupra căilor vizuale	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/ obiective	41
2. Metodologie generală	43
3. Studiul 1. Studiul OCT ca indicator al neurodegenerescentei induse de tumorile cu potențial compresiv asupra căilor vizuale	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	49
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	54
3.5.1. Observații referitoare la metodologie	54
3.5.2. Observații referitoare la rezultate	55
3.5.3. Comparație cu alte studii	58
3.5.4. Limitări ale studiului	62
3.6. Concluzii	63
4. Studiul 2. Studiul OCT ca indicator al funcției vizuale la pacienții cu tumori cu potențial compresiv asupra căilor vizuale	65
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	65

4.3. Material și metodă	66
4.4. Rezultate	66
4.5. Discuții	68
4.5.1. Observații referitoare la metodologie	68
4.5.2. Observații referitoare la rezultate	69
4.5.3. Comparație cu alte studii	71
4.5.4. Limitări ale studiului	75
4.6. Concluzii	76
5. Studiul 3. Studiul OCT ca indicator al neurodegenerescentei postoperatorii la pacienții cu tumori cu potențial compresiv asupra căilor vizuale	77
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru	77
5.3. Material și metodă	78
5.4. Rezultate	78
5.5. Discuții	82
5.5.1. Observații referitoare la metodologie	82
5.5.2. Observații referitoare la rezultate	82
5.5.3. Comentarii referitoare la cazul prezentat	83
5.5.4. Comparație cu alte studii	84
5.5.5. Limitări ale studiului	86
5.6. Concluzii	86
6. Discuții generale	87
6.1. Organizarea retinotopică în sistemul vizual uman	87
6.2. Noțiuni legate de neurodegenerescentă	88
6.3. Relația structură – funcție în sistemul vizual	90
6.4. Alte comentarii	90
7. Concluzii generale	91
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	93
REFERINȚE	95
ANEXE	
Anexa 1. Formular de informare pentru pacient	103
Anexa 2. Formular de consimțământ informat	107

Cuvinte-cheie: neurodegenerescentă, tomografie în coerență optică, compresie, tumoră, căi vizuale

Introducere

Fibrele nervoase ale retinei sunt lipsite de mielină până la nivelul lamei cribroase și sunt constituite în principal din axonii celulelor ganglionare, ce contribuie la formarea nervului optic, a chiasmei și a tractului optic. Absența mielinei și ușurința de a fi vizualizate prin oftalmoscopie le conferă particularitatea de a fi ideale pentru studiul proceselor neurodegenerative ce pot surveni în leziunile căilor optice.

Tomografia în coerență optică (OCT) este o tehnică imagistică non-invazivă cu ajutorul căreia se poate obține o secțiune histologică de înaltă rezoluție, cu evidențierea tuturor straturilor retiniene, inclusiv a stratului fibrelor nervoase, permițând totodată și măsurarea grosimii acestuia.

Deși examinarea OCT la nivelul retinei și al nervului optic a fost intens folosită în studiul bolilor oculare, această tehnică imagistică a stârnit și interesul cercetătorilor din domeniul patologiei neurologice. Obiectivul studiului de față a fost investigarea rolului pe care OCT îl are în depistarea fenomenului de neurodegenerescență. Am propus ca model de studiu al degenerescenței neuronale tumorile intracraniene unice localizate în vecinătatea căilor vizuale. Particularitatea cercetării constă în includerea în același studiu a tuturor localizărilor tumorale ce pot exercita efect compresiv asupra căilor vizuale și identificarea unor tipare particulare de afectare OCT în funcție de localizare.

Suplimentar, cercetarea investighează posibila legătură între modificările structurale demonstrate de OCT și stadiul funcției vizuale. O altă direcție de cercetare este analiza prin OCT a gradului de neurodegenerescență depistată postoperator.

Rezultatele acestei cercetări oferă informații obținute *in vivo* despre afectarea neuronală în tumorile cu efect compresiv asupra căilor vizuale și în viitor pot constitui un punct de plecare pentru detectarea precoce a leziunilor intracraniene cu ajutorul tehnologiei OCT.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Studiul OCT ca indicator al neurodegenerescenței induse de tumorile cu potențial compresiv asupra căilor vizuale

Introducere: Tomografia în coerență optică (OCT) este o tehnică imagistică non-invazivă de înaltă rezoluție ce poate fi folosită ca indicator al neurodegenerescenței. Obiectivul acestui studiu este de a evalua tiparul modificărilor OCT la pacienții cu tumori de căi vizuale.

Material și metodă: Am efectuat un studiu clinic prospectiv în care am inclus pacienți cu tumori cerebrale unice ce au prezentat potențial compresiv asupra căilor vizuale. Pacienții cu tumori multiple sau metastatice au fost excluși. Fiecare pacient a fost examinat neurochirurgical și oftalmologic și a efectuat imagistică cranio-cerebrală prin rezonanță magnetică și OCT ocular bilateral. Parametrii OCT au inclus grosimea stratului de fibre nervoase retiniene măsurate adiacent nervului optic (s-au luat în studiu valorile medii și sectoriale) și grosimea retiniană în regiunea maculară (valori medii și sectoriale).

Rezultate: 50 de pacienți au fost evaluați clinic și prin rezonanță magnetică cranio-cerebrală, iar 18 pacienți au fost excluși. 32 de pacienți au fost eligibili pentru studiu și au efectuat OCT ocular. 18 pacienți au prezentat tumori cu potențial compresiv asupra chiasmei optice, 11 pacienți au prezentat tumori în vecinătatea radițiilor optice și 3 pacienți au avut tumori de lob occipital. Un model specific de afectare OCT a fost identificat pentru fiecare localizare. Parametrii OCT sectoriali au demonstrat modificări atât pentru regiunea nervului optic, cât și a maculei.

Discuții: Tiparul de afectare a parametrilor OCT a corespuns procesului de neurodegenerescență retrogradă directă sau trans-sinaptică pentru tumorile cu localizare selară și de lobi frontal, temporal și occipital, dar rezultatele obținute pentru tumorile de lob parietal nu pot fi explicate de acest tipar al neurodegenerescenței. Prezența regiunii retiniene de suprapunere nazo-temporală sau implicarea corpului calos în remodelarea plastică neuronală ar putea explica aceste rezultate.

Concluzii: Examinarea OCT oculară poate fi considerată un indicator *in vivo* al neurodegenerescenței la pacienții ce prezintă tumori cu efect compresiv asupra căilor vizuale, iar evaluarea tumorilor unice localizate în vecinătatea căilor vizuale poate constitui un model pentru studiul neurodegenerescenței.

Studiul 2. Studiul OCT ca indicator al funcției vizuale la pacienții cu tumori cu potențial compresiv asupra căilor vizuale

Introducere: Declinul funcției vizuale este un simptom principal al pacienților cu patologie neurooftalmologică, dar pentru evaluarea statusului vizual este nevoie de o bună cooperare din partea pacientului. Pornind de la premisa existenței unei legături între structura căilor vizuale și funcția vizuală, prin acest studiu mi-am propus să evaluez posibila relație între parametrii OCT și funcția vizuală la pacienții cu tumori localizate în vecinătatea căilor vizuale.

Material și metodă: Am examinat pacienți cu tumori unice cu potențial compresiv asupra căilor vizuale. Parametrii folosiți au fost rezultatele OCT preoperatorii pe de o parte, și acuitatea vizuală, câmpul vizual și sensibilitatea la contrast pe de altă parte.

Rezultate: Au fost utilizați parametrii OCT și ai funcției vizuale pentru 63 de ochi provenind de la 32 de pacienți. Cea mai puternică legătură obținută a fost pentru parametrii OCT și acuitatea vizuală.

Discuții: Pentru corecta localizare a unei leziuni de căi vizuale pornind de la aspectul câmpului vizual este necesară examinarea bilaterală a câmpului vizual; cu toate acestea, nu am obținut valori semnificativ mai mari ale coeficientului de corelație nici atunci când am evaluat separat ochii cu localizare ipsilaterală față de formațiunea tumorală intracraniană, respectiv ochii cu localizare contralaterală față de tumoră. O altă posibilă explicație pentru lipsa de legătură între parametrii OCT și funcția vizuală exprimată prin câmp vizual sau sensibilitate la contrast ar putea fi însăși patogenia leziunilor neuronale induse de o formațiune compresivă: în funcție de momentul în care sunt efectuate examinările structurale și funcționale, modificările pot sau nu să fie prezente simultan.

Concluzii: Parametrul funcției vizuale cu cea mai puternică legătură cu structura retiniană evaluată prin OCT la pacienții cu tumori cu potențial compresiv asupra căilor vizuale este acuitatea vizuală. Nu am obținut asocieri între rezultatele câmpului vizual sau sensibilității la contrast și parametrii structurali examinați prin OCT.

Studiul 3. Studiul OCT ca indicator al neurodegenerescentei postoperatorii la pacienții cu tumori cu potențial compresiv asupra căilor vizuale

Introducere: Deși evaluarea OCT retiniană nu își găsește locul între examinările perioperatorii indispensabile în neurochirurgie, informațiile pe care le poate furniza pot oferi indicii asupra prognosticului postoperator în ce privește posibilitatea de recuperare a funcției vizuale. Mi-am ridicat întrebarea dacă OCT retiniană poate constitui un indicator pentru gradul de neurodegenerescentă postoperatorie.

Material și metodă: Am inclus în studiu pacienți cu tumori craniene unice cu potențial de compresie asupra căilor vizuale, cu indicație pentru efectuarea intervenției neurochirurgicale. S-au comparat rezultatele OCT preoperatorii cu rezultatele OCT obținute la 3 luni postoperator.

Rezultate: 16 ochi provenind de la 8 pacienți au avut rezultate OCT postoperatorii complete, ce au fost comparate cu rezultatele preoperatorii ale acelorași ochi. S-au obținut diferențe semnificative statistic între valorile preoperatorii și valorile postoperatorii pentru parametrii maculari cu localizare corespunzătoare fibrelor retiniene temporale, ce străbat căile vizuale fără să realizeze decusație. Rezultatele arată o scădere postoperatorie a valorilor acestor parametri.

Discuții: O îmbunătățire ce poate fi adusă studiilor viitoare este urmărirea pacienților pe o durată mai mare de 3 luni, cu repetarea examinării OCT. O limitare a acestui studiu o constituie numărul mic de pacienți care au efectuat evaluarea OCT postoperatorie.

Concluzii: OCT retiniană poate fi utilizat ca indicator al gradului de neurodegenerescentă postoperatorie, iar identificarea acestui stadiu poate constitui un reper pentru recuperarea funcției vizuale pe termen lung.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Principalul element de noutate adus de această teză este cuprinderea în același studiu OCT a tumorilor intracraniene localizate în vecinătatea căilor vizuale de-a lungul întregului lor traiect. Nu au fost publicate alte studii care să includă leziuni pre- și retrogeniculate al căror efect asupra celulelor ganglionare retiniene să fie evaluat prin OCT.

Propunerea tumorilor intracraniene unice ca model pentru studiul *in vivo* prin OCT al neurodegenerescentei este o altă contribuție adusă de această cercetare.

În cadrul acestei teze am prezentat modificările retiniene pre- și postoperatorii identificate la o pacientă cu un chist arahnoidian de regiune pineală. Deși simptomele vizuale asociate acestei patologii au mai fost descrise, acesta a fost primul caz la care au fost demonstrate modificările structurale retiniene cu ajutorul tehnologiei OCT.

Abstract of the

PhD Thesis

Imaging correlations in tumors with compressive effect on the visual pathway

PhD Student: **Ana Banc**

PhD Supervisor: **Prof. Ioan Ștefan Florian, MD, PhD**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Relevant anatomy and physiology	19
2. Optical coherence tomography (OCT)	21
2.1. Time-Domain and Spectral-Domain OCT	21
2.2. Retinal OCT parameters	22
2.3. Limitations of OCT technology	25
3. Use of OCT in adult patients with compressive tumors on the visual pathway	27
3.1. OCT scanning features	32
3.2. OCT as a diagnostic method	33
3.3. OCT as a prognostic method for visual function	34
4. Use of OCT in children with compressive tumors on the visual pathway	35
4.1. Visual function assessment in children	35
4.2. OCT use in children	36
4.3. Retinal OCT in children with compressive tumors on the visual pathway	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/ objectives	41
2. General methodology	43
3. Study no. 1. The study of OCT as a marker of the neurodegeneration caused by tumors with compressive potential on the visual pathway	49
3.1. Introduction	49
3.2. Working hypothesis	49
3.3. Methods	50
3.4. Results	51
3.5. Discussion	54
3.5.1. Comments on the methodology	54
3.5.2. Comments on the results	55
3.5.3. Comparison with other studies	58
3.5.4. Limitations of the study	62
3.6. Conclusions	63

4. Study no. 2. The study of OCT as a marker of visual function in patients with compressive tumors on the visual pathway	65
4.1. Introduction	65
4.2. Working hypothesis	65
4.3. Methods	66
4.4. Results	66
4.5. Discussion	68
4.5.1. Comments on the methodology	68
4.5.2. Comments on the results	69
4.5.3. Comparison with other studies	71
4.5.4. Limitations of the study	75
4.6. Conclusions	76
5. Study no. 3. The study of OCT as a marker of postoperative neurodegeneration in patients with compressive tumors on the visual pathway	77
5.1. Introduction	77
5.2. Working hypothesis	77
5.3. Methods	78
5.4. Results	78
5.5. Discussion	82
5.5.1. Comments on the methodology	82
5.5.2. Comments on the results	82
5.5.3. Comments on the case report	83
5.5.4. Comparison with other studies	84
5.5.5. Limitations of the study	86
5.6. Conclusions	86
6. General discussion	87
6.1. Retinotopic organization in the visual system	87
6.2. The concept of neurodegeneration	88
6.3. The structure – function relationship in the visual system	90
6.4. Further comments	90
7. General conclusions	91
8. Originality and innovative contributions of the thesis	93
REFERENCES	95
APPENDICES	
Appendix no. 1. Patient information leaflet	103
Appendix no. 2. Informed consent form	107

Keywords: neurodegeneration, optical coherence tomography, compression, tumor, visual pathway

Introduction

The retinal nerve fibers of the retina lack the myelin layer before reaching the *lamina cribrosa* and represent the ganglion cell axons which eventually form the structure of the optic nerve, optic chiasm, and optic tract. The absence of the myelin and the ease of visualization through ophthalmoscopy make the retinal nerve fibers ideal for the study of the neurodegenerative process which occurs in visual pathway lesions.

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive imaging technique which provides a high-resolution histology-like section that permits the examination of all the retinal layers (retinal nerve fiber layer included) and also allows the measurement of each layer's thickness.

Although the OCT scanning of the retina and the optic nerve was mostly used in the assessment of ocular disease, this technique was also brought into the attention of the researchers in the field of neuroscience.

The objective of this study was to evaluate the role of OCT in identifying the process of neurodegeneration. I suggested single intracranial tumors localized in the proximity of the visual pathway as a model for the study of neurodegeneration. The originality of this research is the inclusion of all the possible tumor localizations which can develop a compressive effect on the visual pathway, and the description of different patterns of OCT changes depending on the localization.

Additionally, this research investigates the possible connection between the structural changes demonstrated by OCT and the status of the visual function. Another direction of research is the OCT assessment of the postoperative neurodegeneration process.

The results of this investigation offer *in vivo* details on the neuronal changes in tumors with compressive effect on the visual pathway and in the future may provide a starting point for early detection of intracranial lesions using the OCT technology.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study no. 1. The study of OCT as a marker of the neurodegeneration caused by tumors with compressive potential on the visual pathway

Introduction: Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive high-resolution imaging technique which can be employed as a marker of neurodegeneration. The objective of this study is the evaluation of the pattern of OCT changes in patients with visual pathway tumors.

Method: A clinical prospective study was conducted and patients with single intracranial tumors with a compressive potential on the visual pathway were included. Multiple tumors and metastasis were excluded. Each patient underwent neurosurgical and ophthalmological examinations, cranial-cerebral MRI, and retinal OCT in both eyes. The OCT parameters were the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (average and sectorial thicknesses) and total retinal thickness in the macular area (average and sectorial thicknesses).

Results: Fifty patients were examined clinically and by MRI, and 18 patients were excluded. Thirty-two patients were eligible for the study and underwent ocular OCT. Eighteen patients had tumors with compressive effect on the selar region, 11 patients had tumors in the proximity of the optic radiations, and 3 patients had occipital lobe tumors. A specific pattern of OCT changes was described for each localization. The sectorial OCT parameters were altered for both optic nerve and macular regions.

Discussion: The changes of OCT parameters matched the process of retrograde neurodegeneration (either direct or trans-synaptic) for the tumors in the selar region, frontal lobe, temporal lobe, and occipital lobe, but the results for the parietal lobe tumors cannot be explained by this process. The naso-temporal overlap zone in the retina or the involvement of the corpus callosum in the plastic neuronal reorganization could explain these findings.

Conclusions: Ocular OCT can be considered a biomarker of neurodegeneration in patients with compressive tumors on the visual pathway, and the evaluation of single intracranial tumors localized in the proximity of visual pathway can be a model for the study of neurodegeneration.

Study no. 2. The study of OCT as a marker of visual function in patients with compressive tumors on the visual pathway

Introduction: Visual loss is a main symptom in patients with neuro-ophthalmological disorders, but for the assessment of vision a good collaboration from the patient is needed. Based on the presence of structure – function relationship in the visual system, the aim of this study was to evaluate the connection between the OCT parameters and visual function in patients with tumors of the visual pathway.

Methods: Patients with single intracranial tumors were included. The parameters taken into analysis were the preoperative OCT parameters on the one hand, and visual acuity, visual field, and contrast sensitivity on the other hand.

Results: The OCT and visual function parameters of 63 eyes from 32 patients were analyzed. The strongest correlation was obtained between OCT parameters and visual acuity.

Discussion: For the localization of a visual pathway lesion based on the visual field results, the bilateral assessment of visual field is required; however, there were no significant results obtained for the correlation coefficient even if it the separate analysis of the eyes from the same side of the tumor, and of the eyes contralateral to the tumor were performed, respectively. An

alternative explanation for the lack of relation between the OCT parameters and visual function evaluated by the visual field or contrast sensitivity might be the pathogenesis itself of the neuronal lesions caused by compression: depending on the time the structural and functional evaluations are performed, the changes can be present simultaneously or not.

Conclusions: The visual function parameter with the strongest correlation with the retinal structure as assessed by OCT in patients with compressive tumors on the visual pathway is the visual acuity. There was no relation found between the visual field or contrast sensitivity results and the structural parameters given by OCT.

Study no. 3. The study of OCT as a marker of postoperative neurodegeneration in patients with compressive tumors on the visual pathway

Introduction: Although the retinal OCT is not found among the compulsory perioperative assessments in neurosurgery, the information provided by this examination can offer clues about the postoperative visual prognosis. I brought into question whether the retinal OCT can be a marker of the postoperative neurodegeneration.

Methods: Patients with single intracranial tumors with a compressive potential on the visual pathway were included. The preoperative OCT results were compared with the OCT results obtained at the 3 months postoperative follow-up.

Results: Sixteen eyes from 8 patients had postoperative OCT examinations, which were compared with the preoperative OCT results of the same eyes. Statistically significant differences were found between the preoperative and postoperative results for the macular parameters corresponding to the temporal retinal nerve fibers, which travel the visual pathway without being crossed. The results demonstrate a postoperative decrease in these parameters.

Discussion: Longer follow-up duration would be an improvement for future studies. The small number of patients with complete data for the postoperative OCT assessment is a limitation of this study.

Conclusions: Retinal OCT can be used as a marker of the postoperative neurodegeneration which could provide information about the visual function recovery.

Originality and innovative contributions of the thesis

The main novelty brought by this thesis is the inclusion in the same OCT investigation of the intracranial lesions found in the proximity of the visual pathway along its entire length. There are no other published studies in which both pregeniculate and retrogeniculate lesions were investigated using the ocular OCT.

The use of single intracranial tumors as a model for the *in vivo* study of neurodegeneration by OCT is another feature brought by this research.

I also described the retinal changes found both preoperatively and postoperatively in a patient with an arachnoid cyst in the pineal region. Although the visual symptoms associated with this pathology were described before, this is the first case report of structural retinal changes demonstrated by OCT.