

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**Modificările retinei la pacienții cu scleroză multiplă
recurent-remisivă**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ALINA POPA-CHERECHEANU**

**Student-doctorand:
MIHAI BOSTAN**

2023

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Lista cu lucrările științifice publicate.....	4
Lista cu abrevieri și simboluri.....	5
Introducere.....	7
I. PARTEA GENERALĂ	9
Capitolul 1. Stadiul actual al cunoașterii cu privire la scleroza multiplă	10
1.1. Definiție.....	10
1.2. Epidemiologie.....	10
1.3. Etiopatogeneză.....	11
1.3.1. Factori genetici	11
1.3.2. Factori de mediu	11
1.3.3. Patogeneză.....	12
1.4. Diagnostic.....	13
1.4.1. Manifestări clinice sistemice	13
1.4.2. Manifestări clinice oculare	14
1.4.3. Criterii de diagnostic	19
1.5. Evaluarea gradului de dizabilitate.....	23
1.6. Evoluție și prognostic.....	25
1.7. Strategii de tratament	27
1.7.1. Tratamentul puseelor.....	27
1.7.2. Tratamentul simptomatic.....	27
1.7.3. Terapiile modificatoare de boală	28
Capitolul 2. Stadiul actual al cunoașterii cu privire la modificările retiniene	
OCT și OCT-A la pacienții cu scleroză multiplă.....	31

II. PARTEA SPECIALĂ	34
Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	35
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării	36
Capitolul 5. Studiul 1 - Analiza multi-regresivă pentru îmbunătățirea acurateții diagnostice OCT în scleroza multiplă fără nevrită optică	37
5.1. Introducere.....	37
5.2. Materiale și metode.....	39
5.3. Rezultate.....	47
5.4. Discuții	58
Capitolul 6. Studiul 2 - Modificările microvasculare din zona maculară și parafoveală în scleroza multiplă fără nevrită optică.....	63
6.1. Introducere.....	63
6.2. Materiale și metode.....	65
6.3. Rezultate.....	71
6.4. Discuții	81
Capitolul 7. Studiul 3 - Combinarea parametrilor structurali și vasculari retinieni crește capacitatea diagnostică a pacienților cu scleroză multiplă fără istoric de nevrită optică	85
7.1. Introducere.....	85
7.2. Materiale și metode.....	87
7.3. Rezultate.....	96
7.4. Discuții	108
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale.....	114
Bibliografie.....	117

Introducere

Lucrarea de față se intitulează “Modificările retinei la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă” și este formată dintr-o parte generală, în care am prezentat stadiul actual al cunoașterii cu privire la scleroza multiplă (SM), și o parte specială, în care am investigat capacitatea parametrilor structurali și vasculari retinieni de a fi utilizați în diagnosticul complementar al SM.

SM este o patologie ce poate fi privită din mai multe puncte de vedere.

Pentru pacient, această patologie este cameleonul de fiecare zi, având o varietate imensă de simptome, cu anumite manifestări recurente și o evoluție imprezvizibilă.[1]

Pentru anatomopatolog, SM este o afecțiune inflamatorie a sistemului nervos central (SNC), caracterizată de demielinizare focală acută, pierdere axonală și remielinizare parțială, în urma cărora se formează plăci sclerotice multifocale cronice.[1]

Pentru neurolog, SM este o afecțiune a adulților tineri, diagnosticată pe baza dovezilor clinice și paraclinice, în care se evidențiază leziuni demielinizante la nivelul creierului sau măduvei spinării, cu evoluție în timp și spațiu.[1]

Pentru clinician, SM este prototipul bolii inflamatorii autoimune a SNC, pentru care există strategii raționale de tratament.[1]

Pentru toate aceste grupuri, SM rămâne o boală dificilă.[1]

SM este un subiect de mare interes actual, cu atât mai mult cu cât noi întrebări legate de definiție, nosologie, cauză, mecanisme și management contestă mai multe concepte existente.[2] Între timp, populația afectată așteaptă o soluție curativă pentru această patologie imprezvizibilă a SNC.[2, 3] Experiențele personale, speranțele și temerile pacienților față de un viitor neurologic incert sunt exprimate cu emoție, în răstimpuri, prin scris, muzică, dramă și arte vizuale.[1–3]

În prezent, diagnosticul SM rămâne o provocare, existând un interes substanțial de a utiliza Tomografia în Coerență Optică (OCT, *Optical Coherence Tomography*) și Angiografia asociată Tomografiei în Coerență Optică (OCT-A, *Optical Coherence Tomography Angiography*) ca instrumente diagnostice complementare.[4, 5] Depistarea precoce a SM permite inițierea terapiei modificatoare de boală (DMT, *Disease Modifying Therapies*) și creșterea calității vieții.[4]

I. PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Stadiul actual al cunoașterii cu privire la scleroza multiplă

1.1. Definiție

SM este o boală cronică a SNC,[2] caracterizată de inflamație mediată autoimun, demielinizare și pierdere axonală, ce au ca rezultat pierderea funcției motorii și senzoriale.[6]

1.2. Epidemiologie

SM debutează tipic la pacienții tineri cu vârsta cuprinsă între 20-50 de ani.[4] Sexul feminin este predominant, cu un raport de 2 la 1 față de sexul masculin.[7] În general, speranța de viață este redusă cu 7-10 ani, însă este de cel puțin 25 de ani de la debutul bolii.[1, 8]

1.3. Etiopatogeneză

Etiologia SM este necunoscută,[8] dar se presupune că este multifactorială și că există o interacțiune complexă între factorii genetici (deși nu este considerată o boală ereditară) și factorii de mediu, care nu este pe deplin elucidată.[9]

1.4. Diagnostic

1.4.1. Manifestări clinice sistemice

Semnele și simptomele clinice din SM pot rezulta din implicarea trunchiului cerebral, cerebelului, creierului și măduvei spinării, prin afectarea căilor senzitive și motorii, de aceea sunt foarte variabile între pacienți.[10, 11]

1.4.2. Manifestări clinice oculare

Afectarea sistemului vizual reprezintă a doua cauză de scădere a calității vieții pacienților cu SM, după afectarea aparatului locomotor. Printre manifestările clinice oculare se numără nevrita optică (NO), neuropatia optică cronică, uveita, defectele vizuale retrochiasmatică, fenomenul Pulfrich, fenomenul Uhthoff, disfuncțiile de motilitate, oftalmoplegia internucleară (OIN), nistagmusul, alte patologii oculare care nu trebuie asociate cu boala de bază și efectele secundare oculare cauzate de medicamentele utilizate în SM. [12, 13]

1.4.3. Criterii de diagnostic

Diagnosticul SM se realizează la nivel internațional prin intermediul criteriilor McDonald 2017.[4] SM debutează tipic la pacienții tineri, printr-un prim puseu echivalent cu sindromul clinic izolat (CIS, clinically isolated syndrome).[4] Ulterior, sunt descrise trei forme clinice: scleroza multiplă recurent-remisivă (SMRR), scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP) și scleroza multiplă primar progresivă (SMPP).[11] Pentru a se stabili diagnosticul de SM, pacienții trebuie să îndeplinească criteriile de diseminare în timp și spațiu a leziunilor din SNC și să nu existe o explicație mai bună pentru tabloul clinic.[4]

1.5. Evaluarea gradului de dizabilitate

Scala extinsă a stării de dizabilitate (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) a fost dezvoltată în 1983 de către Kurtzke și este actual o metodă frecvent utilizată la nivel internațional în studiile clinice și în evaluarea pe termen lung a pacienților cu SM. Scorul EDSS reflectă statusul clinic printr-un număr care se extinde de la 0 (status neurologic normal) la 10 (moarte cauzată de SM) și se calculează pe baza a două componente: sistemele funcționale (SF) care pot fi afectate în SM și capacitatea ambulatorie.[14]

1.6. Evoluție și prognostic

Dizabilitatea din SM apare prin două mecanisme distincte: dizabilitatea reziduală (care rezultă din recuperarea incompletă după pusee) și dizabilitatea cauzată de progresia bolii. Dizabilitatea din SMRR se acumulează mult mai lent de la debutul bolii față de cea din SMPP.[1]

Evoluția naturală, fără tratament, este spre agravare semnificativă.[10] Tratamentul cu DMT îmbunătățește enorm evoluția bolii prin scăderea semnificativă a ritmului de progresie al dizabilității.[10]

1.7. Strategii de tratament

Strategiile actuale de tratament sunt concentrate pe tratamentul puseelor, pe tratamentul simptomatic și pe tratamentul cu DMT.[10]

DMT reduc numărul și intensitatea puseelor, reduc apariția leziunilor IRM și stabilizează, întârzie sau chiar îmbunătățesc dizabilitatea neurologică.[10] În ultimii ani, tratamentele DMT au devenit mult mai variate, ceea ce permite realizarea unui tratament personalizat pentru fiecare pacient în funcție de forma clinică a bolii, mecanismul de acțiune, modul de administrare, eficacitatea și tolerabilitatea medicamentelor.[15]

Capitolul 2. Stadiul actual al cunoașterii cu privire la modificările retiniene OCT și OCT-A la pacienții cu scleroză multiplă

Aparatul vizual este ușor accesibil optic și este considerat o fereastră către creier,[16] astfel încât modificările structurale și vasculare de la nivelul retinei pot fi asociate cu modificările de la nivelul creierului.[17, 18]

Studiile OCT pe tema SM sunt numeroase și relativ omogene. Astfel, s-a demonstrat că scăderea grosimii stratului de fibre nervoase retiniene peripapilare (pRNFL, *peripapillary retinal nerve fiber layer*) și scăderea grosimii stratului celulelor ganglionare maculare (mGCL, *macular ganglion cell layer*) este corelată cu variabile clinice și paraclinice, mai exact este direct proporțională cu scăderea acuității vizuale și cu modificările IRM,[19] și invers proporțională cu durata bolii[20] și cu stadiul de dizabilitate.[21] În plus, cu ajutorul scanărilor OCT și IRM, au fost corelate modificările atrofice retiniene și cerebrale.[18, 21]

Studiile OCT-A care investighează straturilor vasculare retiniene (plexul capilar superficial - SCP, *superficial capillary plexus*; plexul capilar profund – DCP, *deep capillary plexus*) și rețeaua vasculară a coriocapilarelor (CC) din SM sunt mai puțin numeroase și au rezultate contradictorii.[18, 22] Studiile au raportat că densitatea vasculară (VD, *vessel density*) din SCP poate fi scăzută,[23] crescută[24] sau neafectată.[25] În mod similar, VD din DCP poate fi scăzută,[26] crescută[24] sau neafectată[25] la pacienții cu SM în comparație cu grupul martor. Rețeaua vasculară coroidiană a fost rareori investigată, iar studiile raportează că VD din CC poate fi neafectată[27] sau crescută la pacienții cu SM fără istoric de NO.[18, 28]

Încă nu este clară utilitatea practică a OCT și OCT-A în detectarea SM, dar aceasta pare promițătoare.[20] Diagnosticul SM este dificil, costisitor și consumator de timp, de aceea există un interes substanțial de a utiliza parametrii OCT și OCT-A ca biomarkeri pentru screening-ul, diagnosticul complementar și monitorizarea SM.[4, 18]

Studiile din literatură s-au axat fie pe modificările structurale OCT,[29] fie pe modificările vasculare OCT-A.[23] Prin urmare, în literatura de specialitate actuală nu au fost evaluate caracteristicile asociate OCT + OCT-A și impactul acestora ca potențiali biomarkeri în SM, neexistând studii longitudinale pe acest subiect.[18]

II. PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru care a stat la baza tezei de doctorat a fost reprezentată de posibilitatea parametrilor retinieni OCT și OCT-A de a fi utilizați în diagnosticul complementar al SM.

Obiectivul principal a fost investigarea performanței de diagnostic a SM fără istoric de NO prin utilizarea modelului combinat între parametrii structurali OCT (pRNFL compensat + complexul celulelor ganglionare maculare - mGCC, *macular ganglion cell complex*) și parametrii vasculari OCT-A (VD din SCP + VD din DCP).

Obiectivele de etapă sunt următoarele:

1. investigarea pRNFL măsurat;
2. utilizarea analizei multiregresive pentru a compensa grosimea pRNFL în funcție de caracteristicile oculare specifice pentru fiecare participant;
3. segmentarea straturilor individuale de la nivelul maculei;
4. integrarea informațiilor din regiunea discului optic (pRNFL compensat) cu cele din regiunea maculară (mGCC);
5. investigarea capacității parametrilor structurali OCT de a detecta SM;
6. compararea densității perfuziei (PD, *perfusion density*) vasculare de la nivelul SCP și DCP între cele două grupuri;
7. investigarea capacității parametrilor vasculari OCT-A de a detecta SM;
8. asocierea între parametrii structurali OCT și parametrii vasculari OCT-A cu scopul de a investiga efectul asupra diagnosticului SM.

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

Aprobarea etică și consimțământul de a participa

Studiile sunt aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București (SUUB, ID 11285) și realizate pe baza principiilor Declarației de la Helsinki. Consimțământul informat scris a fost obținut de la toți participanții înainte de începerea studiului, după ce li s-a furnizat o explicație detaliată.

Design-ul studiului

Studiile actuale au un design transversal (*cross-sectional*), caz-martor, și includ pacienți cu SM și participanți sănătoși corespunzători pentru vârstă și sex.

Participanții studiului

Diagnosticul tuturor pacienților cu SM a fost confirmat de neurologul curant pe baza criteriilor McDonald 2017.[4] Au fost incluși în studiu numai pacienții cu SMRR care erau sub tratament cu DMT. Au fost excluși pacienții cu SMSP și SMPP. Fișele medicale corespunzătoare grupului SM au fost verificate pentru a determina forma clinică, durata bolii, numărul de pusee, istoricul de NO și tipul de DMT utilizat de fiecare pacient.[5, 27, 30]

Grupul control este format din subiecți sănătoși care s-au prezentat la aceeași clinică, corespunzători pentru vârstă și sex cu grupul de pacienți cu SM, dar care nu aveau afecțiuni neurologice și/sau alte afecțiuni medicale relevante.[5, 27, 30]

Participanții din ambele grupuri au fost excluși din studiu dacă au avut intervenții chirurgicale oculare în ultimele 3 luni față de momentul începerii studiului, boli oculare care ar putea interfera cu scopurile studiului, cum ar fi glaucomul, retinopatia diabetică, ocluzia de venă retiniană, membrane neovasculare coroidiene, degenerescența maculară legată de vârstă și/sau alte boli oculare care pot determina pierderea vederii. Neuropatia optică glaucomatoasă a fost definită de scăderea RIM-ului neuroretinian, raport vertical cupă-disc > 0.7 sau o asimetrie între ochi > 0.2 și/sau *notching* atribuit glaucomului. De asemenea, au fost excluși din studiu participanții cu istoric de NO și cei necooperanți, cu scanări OCT / OCT-A de calitate slabă.[5, 27, 30]

Toți participanții au avut parte de un examen oftalmologic complet, ce a cuprins măsurarea acuității vizuale, măsurarea presiunii intraoculare (IOP, *intraocular pressure*),

determinarea erorilor refractive, măsurarea lungimii axiale a ochiului, examenul biomicroscopic, scanări OCT +/- OCT-A și efectuarea câmpului vizual.

OCT și OCT-A

Toate scanările au fost realizate de către același tehnician instruit, în aceeași locație și în aceeași zi cu celelalte măsuratori, folosind Cirrus AngioPlex HD-5000 Spectral-Domain OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA).

În funcție de obiectivele fiecărui studiu, au fost realizate scanări OCT maculare (6 x 6 mm²), scanări OCT peripapilare (6 x 6 mm²) și/sau scanări OCT-A maculare (3 x 3 mm²).

Un singur evaluator instruit, cărui i s-au mascat caracteristicile participanților conform recomandărilor APOSTEL și protocolului OSCAR-IB, a verificat calitatea scanărilor OCT și OCT-A.[31, 32]

Analiza grosimii straturilor maculare retiniene

Segmentarea straturilor maculare (RNFL; GCL; stratul plexiform intern - IPL, *inner plexiform layer*) a fost realizată cu ajutorul programului personalizat Iowa Reference Algorithm (Retinal Image Analysis Lab, Iowa Institute for Biomedical Imaging, Iowa City, IA, USA, **Figura 4.1.A**). Toate analizele au fost corectate pentru efectul de magnificație. Grosimea retiniană medie a fost calculată în interiorul unui inel centrat pe fovee, cu diametrul intern de 1 mm și diametru extern de 2.5 mm. Am calculat mGCC (RNFL + GCL + IPL) și stratul celulelor ganglionare + stratul plexiform intern de la nivelul maculei (mGCIPL, *macular ganglion cell and inner plexiform layer*; GCL + IPL).[5, 27, 30]

Analiza grosimii pRNFL compensat

Dupa realizarea scanărilor, am extras grosimea pRNFL din scanările OCT peripapilare cu ajutorul Cirrus Review Software (Carl Zeiss Meditec, software version 11.0.0.29946). Scanările OCT au fost importate apoi în algoritmul personalizat MATLAB (MathWorks Inc., R2018b, Natick, MA) pentru a extrage factorii de interes (**Figura 4.1.B**). Ulterior, am utilizat o analiză multi-regresivă pentru a compensa grosimea pRNFL în funcție de mai mulți factori: discul optic (aria, raportul, orientarea), foveea (distanța și unghiul față de discul optic), densitatea vasculară retiniană, erorile refractive și vârsta, folosind un model bazat pe regresia liniară multivariată.[33] Raportul discului optic reprezintă coeficientul dintre axul cel mai mare și axul cel mai mic, iar orientarea reprezintă unghiul dintre axul orizontal și axul cel mai

mare al discului optic. Am generat grosimea pRNFL compensat și am obținut măsurătorile medii în inelul de 3.4 mm din jurul centrului discului optic.[5]

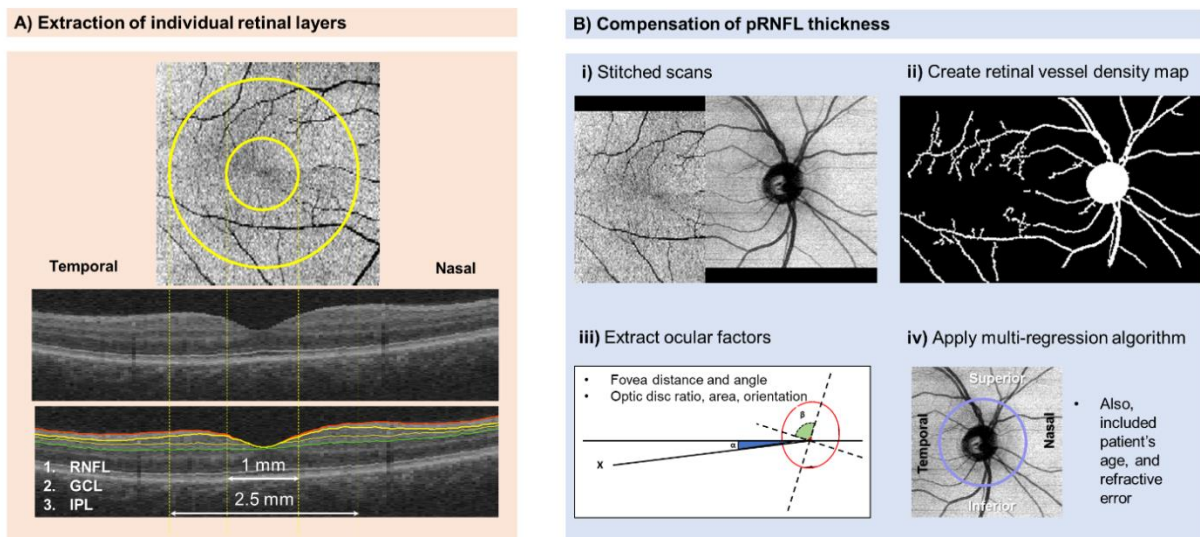


Figura 4.1. Etape tehnice de prelucrare a scanărilor OCT.

A) Segmentarea straturilor maculare individuale (RNFL, GCL și IPL). **B)** Compensarea grosimii pRNFL.

(Adaptare după **Bostan M**, Li C, Sim YC, et al. Combining retinal structural and vascular measurements improves discriminative power for multiple sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci*. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1111/nyas.15060).[5]

Analiza microvascularizației retiniene

Fiecare scanare OCT-A a fost segmentată automat în SCP și DCP de către Cirrus Review Software (Carl Zeiss Meditec, software version 11.0.0.29946). Am verificat scanările pentru a ne asigura că segmentarea automată realizată de către software este corectă și nu a fost necesară nicio ajustare manuală. Artefactele de proiecție suprapuse circulației retiniene au fost îndepărtate din DCP folosind software-ul integrat al aparatului Cirrus.

Scanările OCT-A ale SCP și DCP au fost prelucrate cu un algoritm personalizat MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA) pentru a evalua densitățile capilare ale acestor plexuri (**Figura 4.2.**).[5]

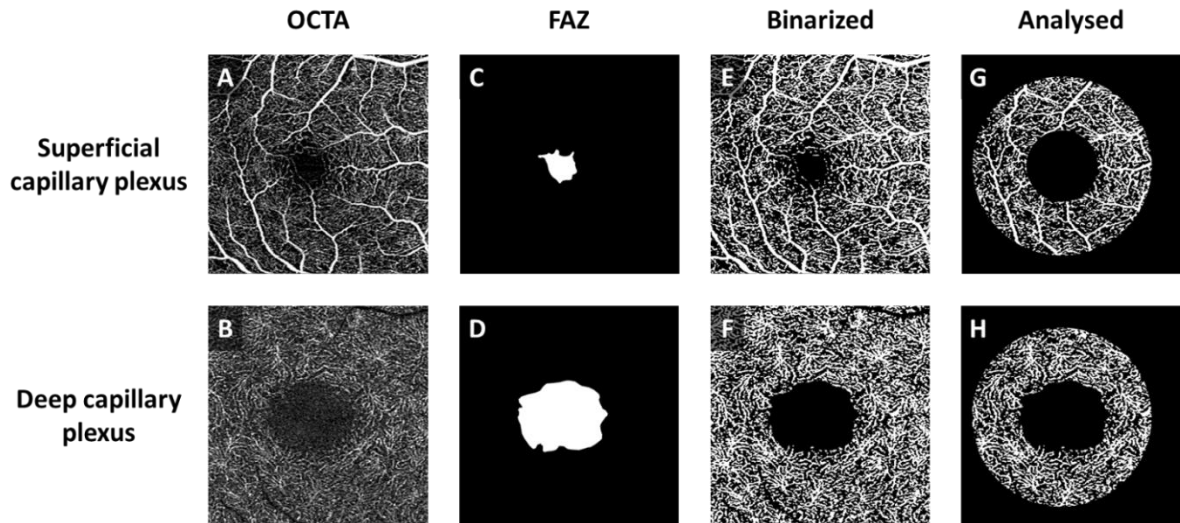


Figura 4.2. Prelucrarea tehnică după achiziția imaginilor OCT-A.

(A, B) Imaginile brute extrase din dispozitivul OCT-A. (C, D) Zonele avasculare foveale (FAZ, *foveal avascular zone*) delimitate manual de la nivelul SCP și DCP. (E, F) Vasele binarizate de la nivelul SCP și DCP. Regiunile FAZ au fost mascate din imaginile binarizate. (G, H) Pentru analiză, a fost utilizată o mască inelară centrată pe fovee, corectată în funcție de magnificație, cu diametrul intern de 1.0 mm și diametrul extern de 2.5 mm, suprapusă pe imaginile binarizate. Densitatea capilară din SCP și DCP a fost calculată ca procentul suprafeței vasculare din suprafața totală a imaginii inelului calculat. (Adaptare după **Bostan M**, Li C, Sim YC, et al. Combining retinal structural and vascular measurements improves discriminative power for multiple sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci*. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1111/nyas.15060).[5]

Analiza statistică

Variabilele principale ale rezultatului depind de fiecare studiu. Per total, acestea sunt reprezentate de capacitățile parametrilor structurali și vasculari retinieni de a diferenția pacienții cu SM fără istoric de NO de participanții sănătoși.

Am comparat grosimea medie și vascularizația medie a diferitelor straturi retiniene între cele două grupuri folosind modelul de regresie liniară multivariată cu ecuații de estimare generalizate (GEE, *generalized estimating equations*), ajustate pentru potențialii factori de confuzie, cum ar fi vârsta, sexul, hipertensiunea sistemică, IOP, puterea semnalului scanărilor și corelația dintre ochi. Am generat curbele caracteristice de funcționare a receptorului (ROC, *receiver operating characteristic*) și am comparat parametrii OCT și OCT-A în funcție de aria de sub curbă (AUC, *Area Under the Curve*) specifică fiecăruia. Analiza statistică a fost efectuată cu versiunea Stata 16.1 (StataCorp LLC, College Station, TX).[5]

Capitolul 5. Studiul 1 - Analiza multi-regresivă pentru îmbunătățirea acurateții diagnostice OCT în scleroza multiplă fără nevrită optică

5.1. Introducere

Obiectivul acestui studiu a fost de a determina dacă poate fi îmbunătățită capacitatea de discriminare OCT a pacienților cu SM fără istoric de NO față de participanții sănătoși prin compensarea grosimii pRNFL în funcție de caracteristicile individuale și prin asocierea informațiilor de la nivelul discului optic cu cele de la nivelul maculei.[30]

5.2. Materiale și metode – acestea au fost prezentate în capitolul 4.

5.3. Rezultate

În analiză au fost incluși 74 de pacienți cu SM ($n = 129$ ochi) și 84 participanți sănătoși ($n = 149$ ochi).[30]

Dupa ajustarea pentru vârstă, gen, hipertensiunea sistemică, IOP, puterea semnalului scanărilor OCT și corelația dintre ochi, grosimea pRNFL a fost semnificativă statistic mai mică în grupul SM față de grupul control ($87 \pm 10 \mu\text{m}$ vs $95 \pm 8 \mu\text{m}$; $p < 0.001$; **Figura 5.1.**). După compensarea în funcție de factorii anatomici, grosimea pRNFL compensat a rămas semnificativă statistic mai mică în grupul cu SM față de grupul control ($86 \pm 9 \mu\text{m}$ vs $98 \pm 7 \mu\text{m}$; $p < 0.001$). Straturile maculare sunt semnificative statistic mai subțiri la pacienții cu SM: mRNFL (grup SM: $22 \pm 3 \mu\text{m}$ vs grup control: $23 \pm 3 \mu\text{m}$; $p < 0.001$) și mGCL (grup SM: $46 \pm 9 \mu\text{m}$ vs grup control: $54 \pm 5 \mu\text{m}$; $p = 0.026$).

Mai departe, am analizat dacă se poate îmbunătăți performanța diagnostică a SM prin combinarea informațiilor OCT de la nivelul maculei cu cele de la nivelul discului optic. Modelul combinat mGCC + pRNFL compensat a obținut cea mai bună performanță diagnostică în comparație cu pRNFL măsurat (AUC = 0.85 vs 0.75; $p < 0.001$), cu o îmbunătățire medie a sensibilității de 24% pentru detectarea persoanelor cu SM (71.8% vs 47.7%; **Tabel V.1.**).[30]

Tabel V.1. Performanța de discriminare a grupului SM de grupul control.

Nr	Parametri	AUC (95% CI)	Sensibilitatea la 80% Specificitate	Best Cutoff (μm)	<i>p</i>
1	Grosimea pRNFL măsurat	0.75 (0.69-0.81)	47.7	97.0	Ref
2	Grosimea pRNFL compensat	0.80 (0.75-0.85)	62.4	98.4	0.020
3	mGCIPL	0.74 (0.68-0.80)	46.3	92.1	0.612
4	mGCC	0.76 (0.70-0.81)	52.4	115.7	0.952
5	Combinare (#2 și #4)	0.85 (0.80-0.89)	71.8	-	<0.001
6	Combinare (#1 și #4)	0.82 (0.78-0.87)	67.1	-	0.001

Rezultatele pentru sensibilitate sunt exprimate ca procente.

Valorile *p* indică comparațiile pereche asociate cu cel mai bun parametru (referință).

Valorile *p* semnificative statistic sunt evidențiate cu **bold**.

CI = interval de încredere, *confidence interval*

Ref = referință

(Adaptare după Chua J, **Bostan M**, Li C, et al. A multi-regression approach to improve optical coherence tomography diagnostic accuracy in multiple sclerosis patients without previous optic neuritis. *NeuroImage Clin*; 34. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103010).[30]

5.4. Discuții

Studiul actual demonstrează că performanța de diagnosticare OCT a pacienților cu SMRR fără istoric de NO este mai robustă dacă se realizează compensarea grosimii pRNFL în funcție de parametrii individuali ai fiecărui participant. În plus, prin observarea modelelor combinate 5 și 6 din **Tabelul V.1.**, putem afirma că detectarea SM este îmbunătățită prin utilizarea scanărilor combinate ale discului optic și maculei față de scanarea individuală a discului optic.[30]

Capitolul 6. Studiul 2 - Modificările microvasculare din zona maculară și parafoveală în scleroza multiplă fără nevrită optică

6.1. Introducere

Retina este un țesut neural ușor accesibil scanării OCT-A, iar vascularizația retiniană poate fi privită ca un surogat pentru vascularizația cerebrală.[16] Scopul studiului actual a fost de a analiza modificările microvasculare care apar la pacienții cu SMRR fără istoric de NO în comparație cu participanții sănătoși, corespunzători pentru vârstă și sex.[27]

6. 2. Materiale și metode – acestea au fost prezentate în capitolul 4.

6.3. Rezultate

În analiză au fost incluși 58 pacienți cu SM ($n = 100$ ochi) și 78 participanți sănătoși corespunzători pentru vârstă și sex ($n = 136$ ochi), cu scanări OCT și OCT-A de calitate bună.

După ajustarea pentru vârstă, sex, hipertensiune arterială, IOP și puterea semnalului scanărilor OCT-A, s-a remarcat o diferență semnificativă statistic cu privire la PD din SCP (grup SM: $43.1 \pm 0.3\%$; grup control: $41.9 \pm 0.3\%$; $p = 0.003$; **Figura 6.1.**) și cu privire la PD din DCP între cele două grupuri (grup SM: $39.2 \pm 0.6\%$; grup control: $41.5 \pm 0.3\%$; $p < 0.001$; **Figura 6.1.**). Atunci când vasele mari (LV, *large vessels*) din SCP au fost eliminate din calculul PD, s-a păstrat o diferență semnificativă statistic ($p = 0.004$). Referitor la caracteristicile FAZ de la nivelul SCP, nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri cu privire la arie și circularitate (**Figura 6.1.**). Însă, regiunea FAZ de la nivelul DCP a fost semnificativă statistic mai mare ($p = 0.005$; **Figura 6.1.**) și mai puțin circulară ($p < 0.001$; **Figura 6.1.**) în grupul SM față de grupul control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic cu privire la PD de la nivelul LV și deficitul de flux din CC între cele două grupuri ($p \geq 0.186$). [27]

6.4. Discuții

În realizarea studiului, am avut în evidență diferite elemente ce ar putea reprezenta factori de confuzie, cum ar fi bias-ul potențial generat de măsurătorile FAZ, corecția magnificației OCT în funcție de măsurătorile lungimii axiale și artefactele de proiecție de la nivelul DCP. Grupul SM a prezentat o creștere semnificativă a PD din SCP și o scădere semnificativă a PD din DCP în comparație cu grupul control. Rezultatele noastre susțin conceptul existenței modificărilor microvasculare retiniene detectabile prin OCT-A la

pacienții cu SM și conceptul utilizării parametrilor OCT-A ca biomarkeri imagistici pentru detectarea și screening-ul SM.[27]

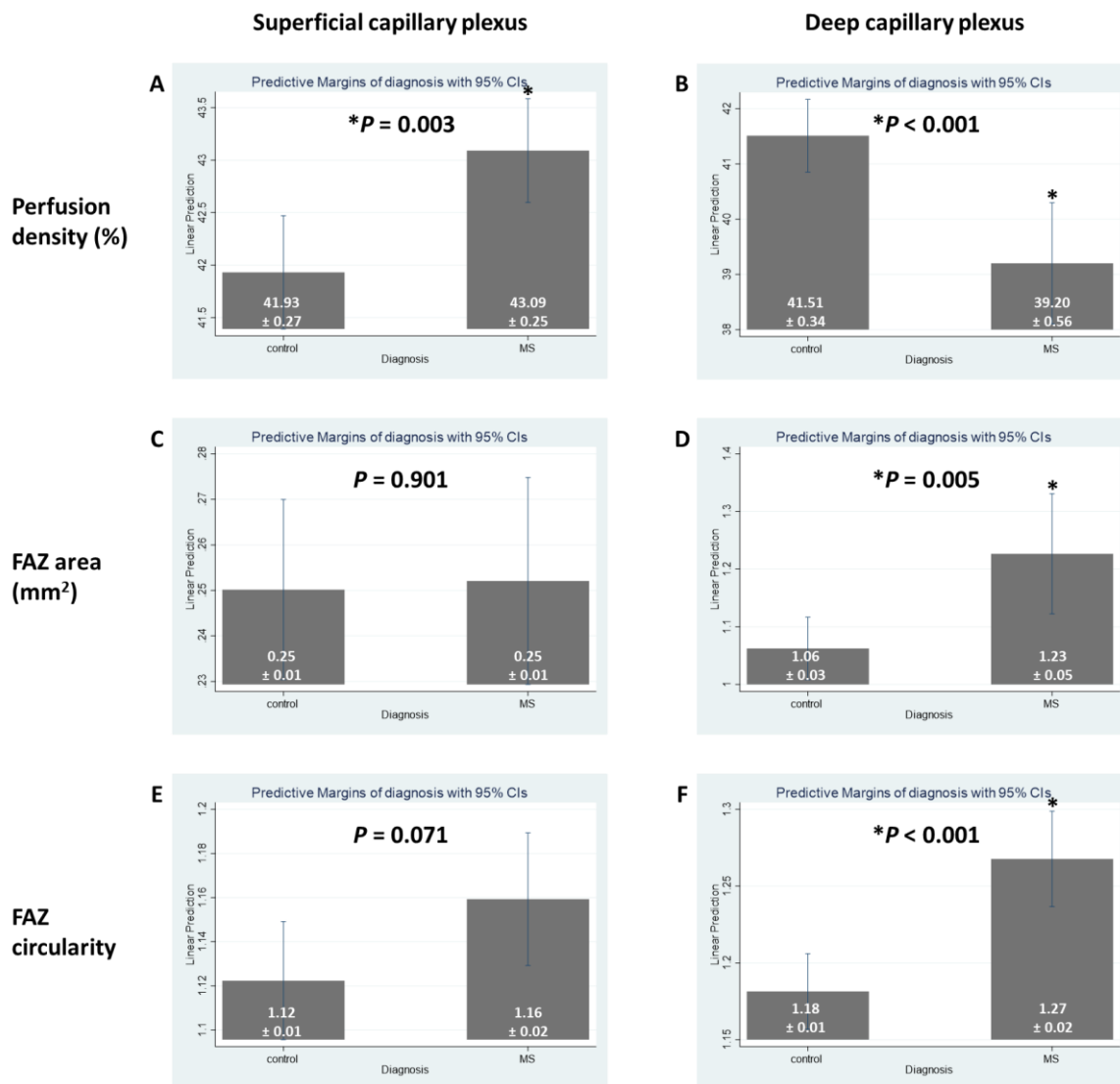


Figura 6.1. Distribuția parametrilor OCT-A în grupul control și în grupul SM.

(A) PD de la nivelul SCP. (B) PD de la nivelul DCP. (C) aria FAZ superficială. (D) aria FAZ profundă. (E) circularitatea FAZ superficială. (F) circularitatea FAZ profundă.

Simbolul (*) indică valoarea semnificativă statistic $p < 0.05$ când grupul SM este comparat cu grupul control.

(Adaptare după **Bostan M**, Chua J, Sim YC, et al. Microvascular changes in the macular and parafoveal areas of multiple sclerosis patients without optic neuritis. *Sci Rep* 2022; 12: 13366).[27]

Capitolul 7. Studiul 3 - Combinarea parametrilor structurali și vasculari retinieni crește capacitatea diagnostică a pacienților cu scleroză multiplă fără istoric de nevrită optică

7.1. Introducere

Ținând cont de cele două studii prezentate anterior, prin care am demonstrat acuratețea ridicată de detectare a SM utilizând parametrii individuali OCT (capitolul 5)[30] sau OCT-A (capitolul 6),[27] scopul studiului actual este de a investiga performanța diagnostică a parametrilor combinați OCT și OCT-A de a discrimina pacienții cu SM fără istoric de NO de participanții sănătoși.[5]

7.2. Materiale și metode – acestea au fost prezentate în capitolul 4.

7.3. Rezultate

În analiză au fost incluși 51 pacienți cu SM ($n = 76$ ochi) și 71 participanți sănătoși corespunzători pentru vârstă și sex ($n = 117$ ochi).[5]

Grosimea pRNFL a fost ajustată pentru vârstă, sex, IOP, puterea semnalului scanărilor și corelația dintre ochi. După ajustare, grosimea pRNFL a fost semnificativă mai mică în grupul SM în comparație cu grupul control ($87.4 \pm 1.5 \mu\text{m}$ vs. $95.4 \pm 1.0 \mu\text{m}$; diferență, $8.0 \pm 1.3 \mu\text{m}$; $F(5, 187) = 6.79$; $p < 0.001$). După compensare, grosimea pRNFL a rămas semnificativă statistic mai mică în grupul SM față de grupul control ($87.3 \pm 1.4 \mu\text{m}$ vs. $96.3 \pm 0.9 \mu\text{m}$; diferență, $9.0 \pm 1.1 \mu\text{m}$; $F(5, 187) = 12.06$; $p < 0.001$). De asemenea, parametrii structurali maculari, mGCIPL ($83.9 \pm 1.5 \mu\text{m}$ vs. $92.4 \pm 0.7 \mu\text{m}$; diferență, $8.5 \pm 1.1 \mu\text{m}$; $F(5, 187) = 15.15$; $p < 0.001$) și mGCC ($106.7 \pm 1.6 \mu\text{m}$ vs. 115.8 ± 0.9 ; diferență, $9.1 \pm 1.2 \mu\text{m}$; $F(5, 187) = 14.13$; $p < 0.001$), au fost semnificativi statistic mai subțiri în grupul SM față de grupul control. În ceea ce privește parametrii vasculari, VD din SCP a fost semnificativă statistic mai mare în grupul SM în comparație cu grupul control ($43.4 \pm 0.3\%$ vs. $41.7 \pm 0.3\%$; $F(5, 187) = 16.59$; $p < 0.001$), dar VD din DCP a fost semnificativă statistic mai mică în grupul SM față de grupul control ($39.7 \pm 0.5\%$ vs. $41.4 \pm 0.4\%$; $F(5, 187) = 6.35$; $p = 0.012$).[5]

În continuare, am examinat capacitatea parametrilor neuronali și vasculari retinieni de a discrimina grupul SM de grupul control (**Tabel VII.1.**). Cel mai bun parametru structural pentru detecția SM a fost pRNFL compensat (AUC = 0.85), urmat de mGCC (AUC = 0.79), iar cel mai bun parametru vascular a fost SCP (AUC = 0.66).[5]

La final, am analizat dacă poate fi îmbunătățită performanța de diagnosticare a SM prin combinarea parametrilor neuronali cu cei vasculari retinieni. Capacitatea discriminativă a combinației parametrilor OCT-A (SCP și DCP) cu mGCC și cu unul dintre pRNFL măsurat (AUC = 0.88; $p = 0.002$) sau pRNFL compensat (AUC = 0.90; $p < 0.001$) a depășit capacitatea discriminativă a pRNFL măsurat (AUC = 0.79; **Tabel VII.1.**). De remarcat, modelul combinat cu pRNFL compensat (AUC = 0.90) a îmbunătățit semnificativ capacitatea discriminativă a SM în comparație cu modelele individuale ($p = 0.027$). Cu o specificitate de 80% (sau 20% rată de fals pozitiv), 91.5% dintre participanții cu SM au prezentat rezultate anormale atunci când modelul combinat a fost folosit pentru analiză (98.4 μm pentru pRNFL compensat; 116.5 μm pentru mGCC; 45.6 % pentru VD din SCP; 42.8% pentru VD din DCP; **Tabel VII.1.**).[5]

7.4. Discuții

În studiul actual, pacienții cu SM fără istoric de NO au prezentat scăderea grosimii RNFL, GCIPL și GCC, creșterea VD din SCP și scăderea VD din DCP în comparație cu participanții sănătoși. În general, parametrii neuronali OCT sunt mai buni față de parametrii vasculari OCT-A pentru detectarea SM, însă parametrii combinați neuronali OCT cu cei vasculari OCT-A au o capacitate de diagnosticare a SM net superioară față de parametrii individuali (**Tabel VII.2.**). Astfel, rezultatele studiului sugerează că integrarea parametrilor neuronali și vasculari retinieni ar putea fi avantajoasă pentru identificarea modificărilor oculare subtile la pacienții cu SM fără istoric de NO. Studiul actual este primul studiu transversal (*cross-sectional*) care combină parametrii neuronali OCT și parametrii vasculari OCT-A cu scopul de a crește capacitatea de diagnosticare a pacienților cu SM fără istoric de NO. Studiile precedente s-au axat în principal pe detectarea SM în funcție de parametrii OCT,[29] iar uneori pe detectarea SM în funcție de parametrii OCT-A.[5, 23]

Tabel VII.1. Performanța de discriminare a grupului SM de grupul control.

Nr	Parametri	AUC (95% CI)	Sensibilitatea la 80% Specificitate	Specificitatea la 80% sensibilitate	Best Cutoff (μ m sau %)	<i>p</i>
Neuronali						
1	Grosimea pRNFL măsurat	0.79 (0.72-0.85)	58.1	63.2	97.1	Ref
2	Grosimea pRNFL compensat	0.85 (0.79-0.91)	73.5	73.7	98.4	0.008
3	mGCIPL	0.77 (0.70-0.84)	54.7	61.8	92.3	0.754
4	mGCC	0.79 (0.72-0.85)	60.7	65.8	116.5	0.968
Vasculari						
5	SCP, %	0.66 (0.58-0.74)	36.8	30.3	45.6	0.020
6	DCP, %	0.65 (0.57-0.73)	47.9	44.7	42.8	0.007
Combinare						
7	Combinare (#2, #4, #5 și #6)	0.90 (0.84-0.95)	91.5	86.8	-	<0.001
8	Combinare (#1, #4, #5 și #6)	0.88 (0.82-0.93)	87.2	85.5	-	0.002

Rezultatele pentru sensibilitate și specificitate sunt exprimate ca procente.

Parametrii retinieni au fost comparați cu grosimea pRNFL măsurat.

Valorile *p* indică comparațiile pereche asociate cu cel mai bun parametru (referință).

Valorile *p* evidențiate cu **bold** sunt valorile semnificative statistic.

(Adaptare după **Bostan M**, Li C, Sim YC, et al. Combining retinal structural and vascular measurements improves discriminative power for multiple sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci*. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1111/nyas.15060).[5]

Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale

Această teză de doctorat este o cercetare exploratorie ce prezintă o abordare metodologică menită să investigheze subiecte ce nu au fost abordate în profunzime în literatura de specialitate.

În studiul 1 (capitolul 5), am demonstrat că acuratețea de diferențiere OCT a pacienților cu SMRR fără istoric de NO poate fi îmbunătățită dacă se realizează compensarea grosimii pRNFL în funcție de caracteristicile oculare individuale specifice pentru fiecare participant. Modelul pRNFL compensat reduce variabilitatea pRNFL care nu este dependentă de boală, rezultând creșterea specificității prin creșterea capacității de recunoaștere a modificărilor subtile de grosime pRNFL relaționate cu SM. Studiul demonstrează în mod clar că atrofia axonală este o caracteristică independentă de istoricul de NO. În plus, performanța diagnostică devine mult mai robustă dacă se integrează informațiile din regiunea discului optic (pRNFL compensat) cu cele din regiunea maculară (mGCC). Modelul propus format prin asocierea pRNFL compensat cu mGCC a prezentat o creștere a sensibilității de 24% față de pRNFL măsurat în diferențierea grupului SM de grupul control.

Îmbunătățirile semnificative în capacitatea de diagnostic care rezultă din aceste strategii sunt deosebit de importante pentru a crește aplicabilitatea potențială a OCT în diagnosticul complementar al SM. Aceste observații presupun monitorizarea degenerării axonale și monitorizarea pierderii neuronale cu scopul de a fi utilizate ca biomarkeri în SM.

Deși studiul 1 (capitolul 5) și literatura anterioară[34] au demonstrat diferențe clare între grupul SM și grupul control în ceea ce privește parametrii neuronali retinieni, rezultatele OCT nu permit întotdeauna o distincție clară între pacienții cu SM și participanții sănătoși. Acest aspect este deosebit de relevant la pacienții cu durată scurtă a bolii (1-8 ani), deoarece utilizarea pRNFL măsurat (tradițional) în această fază a bolii poate determina o suprapunerea mai mare cu populația generală, mai ales în cazurile cu debut non-vizual, când o proporție semnificativă de subiecți cu SM ar putea prezenta examen OCT normal. În schimb, utilizarea analizei multiregresive pentru a genera pRNFL compensat și integrarea informațiilor maculare mGCC oferă avantaje mult mai mari în faza incipientă a SM, deoarece se obține creșterea performanței de detectare a SM.

Astfel, rezultatele obținute ar putea promova în viitorul apropiat includerea OCT în practica de rutină a diagnosticului SM, împreună cu alte tehnici paraclinice.

Studiul 2 (capitolul 6) evidențiază creșterea PD de la nivelul SCP și scăderea PD de la nivelul DCP, confirmând că există modificări microvasculare în retina parafoveală a pacienților cu SM fără istoric de NO. Astfel, parametrii OCT-A pot fi utilizați ca biomarkeri imagistici pentru screening-ul și diagnosticul SM, pentru că detectează chiar și modificările subclinice prezente în această patologie.

În studiul 3 (capitolul 7), am demonstrat că parametrii structurali sunt mai buni față de parametrii vasculari pentru detectarea SM, însă asocierea între parametrii structurali OCT (pRNFL compensat + mGCC) și parametrii vasculari OCT-A (VD din SCP + VD din DCP) a demonstrat o performanță diagnostică net superioară față de parametrii individuali. Deci, model combinat între parametrii OCT și parametrii OCT-A pe care l-am prezentat a crescut semnificativ sensibilitatea și specificitatea de diferențiere a pacienților cu SMRR fără istoric de NO de participanții sănătoși. Astfel, am demonstrat că aceste strategii îmbunătățesc capacitatea de identificare a modificărilor oculare prezente în SM și susțin că parametrii prezentați pot fi utilizați ca biomarkeri imagistici pentru screening-ul, diagnosticul complementar și monitorizarea SM.

Aceste concluzii se adaugă unui domeniu de mare interes actual, deoarece oferă informații valoroase ce îmbunătățesc diagnosticul și evaluarea pacienților cu SM fără istoric de NO. Pentru a valida aplicarea clinică a acestor constatări sunt necesare câteva etape.

În primul rând, sunt necesare cohorte de studiu mai mari și mai diversificate pentru a solidifica fiabilitatea și generalizarea performanței diagnostice. Studiile cu design multicentric internațional ar asigura robustețea și generalizarea rezultatelor la întreaga populație cu SM.

În al doilea rând, sunt necesare studii longitudinale, deoarece acestea sunt valoroase pentru a extrapola potențialul combinării parametrilor structurali și vasculari în monitorizarea modificărilor retiniene ce apar de-a lungul timpului. Acestea ar putea oferi perspective asupra evoluției și prognosticului SM fără istoric de NO. În plus, abordare longitudinală ar permite corelarea constatărilor retiniene cu modificările clinice care apar în timp, cum ar fi NO sau alte simptome neurologice, ceea ce ar aduce beneficii în înțelegerea cursului bolii și în elaborarea unor noi direcții de tratament care să țintească alte mecanisme decât cele cunoscute.

În al treilea rând, sunt necesare studii comparative pentru evaluarea performanței diagnostice a parametrilor combinați OCT și OCT-A în comparație cu biomarkerii și instrumentele de diagnosticare existente în practica clinică actuală. În funcție de sensibilitate, specificitate și valoarea predictivă pozitivă, acești parametri ar putea face diferența dintre SM fără istoric de NO și alte patologii, ceea ce ar putea contribui la redefinirea criteriilor de diagnostic și la creșterea acurateții diagnosticului diferențial.

Utilizarea de rutină a parametrilor OCT și OCT-A ar putea fi facilitată prin elaborarea ghidurilor de practică, ceea ce ar permite interpretarea măsurărilor și stabilirea valorilor normative specifice pentru caracteristicile demografice și de vârstă. Pentru a încorpora în practica clinică parametrii structurali și vasculari derivați din OCT și OCT-A sunt necesare protocoale standardizate, ghiduri și baze de date de referință.

Bibliografie

- [1] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. In: *Lancet*. 2002. Epub ahead of print 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X.
- [2] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- [3] Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. London: Elsevier, 2005.
- [4] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17: 162–173.
- [5] **Bostan M**, Li C, Sim YC, et al. Combining retinal structural and vascular measurements improves discriminative power for multiple sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci*. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1111/nyas.15060.
- [6] Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity*; 48–49. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
- [7] Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*; 26. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/1352458520970841.
- [8] Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014; 72: 132–141.
- [9] Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler J*; 24. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1177/1352458516686847.
- [10] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med* 2020; 133: 1380-1390.e2.
- [11] Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2018; 38: 212–225.
- [12] Alcubierre R, Sánchez-Dalmau BF, Muñoz S. Multiple sclerosis in ophthalmology: beyond optic neuritis. *Med Clin (Barc)* 2020; 155: 70–76.
- [13] Heesen C, Böhm J, Reich C, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: Gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*; 14. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1177/1352458508088916.
- [14] Piri Çinar B, Güven Yorgun Y. What we learned from the history of multiple sclerosis measurement: Expanded disability status scale. *Noropsikiyatri Arsivi*; 55. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.29399/NPA.23343.
- [15] Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegenerative Disease Management*; 13. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.2217/nmt-2021-0058.
- [16] Cennamo G, Carotenuto A, Montorio D, et al. Peripapillary Vessel Density as Early Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*; 11. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.00542.
- [17] Kashani AH, Asanad S, Chan JW, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease. *Progress in Retinal and Eye Research*; 83. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100938.
- [18] **Bostan M**, Pirvulescu R, Tiu C, et al. OCT and OCT-A biomarkers in multiple sclerosis - review. *Rom J Ophthalmol* 2023; 67: 107–110.
- [19] Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye* 2018;

- 32: 884–888.
- [20] Chalkias IN, Bakirtzis C, Pirounides D, et al. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis. *Healthc* 2022; 10: 1–9.
- [21] Balıkcı A, Parmak Yener N, Seferoğlu M. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Multiple Sclerosis Patients. *Neuro-Ophthalmology*; 46. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1080/01658107.2021.1963787.
- [22] Pellegrini M, Vagge A, Desideri LF, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative disorders. *J Clin Med*; 9. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3390/jcm9061706.
- [23] Cordon B, Vilades E, Orduna E, et al. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. *PLoS One*; 15. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0243236.
- [24] Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, et al. Visual Function and Disability Are Associated with Increased Retinal Volumetric Vessel Density in Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2020; 213: 34–45.
- [25] Ulusoy MO, Horasanlı B, Işık-Ulusoy S. Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol Res* 2020; 42: 319–326.
- [26] Khader S, Nawar A, Ghali A, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiography findings in patients with multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 1457–1463.
- [27] **Bostan M**, Chua J, Sim YC, et al. Microvascular changes in the macular and parafoveal areas of multiple sclerosis patients without optic neuritis. *Sci Rep* 2022; 12: 13366.
- [28] Farci R, Carta A, Cocco E, et al. Optical coherence tomography angiography in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One*; 15. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0236090.
- [29] Cennamo G, Romano MR, Vecchio EC, et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye*; 30. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1038/eye.2015.256.
- [30] Chua J, **Bostan M**, Li C, et al. A multi-regression approach to improve optical coherence tomography diagnostic accuracy in multiple sclerosis patients without previous optic neuritis. *NeuroImage Clin*; 34. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103010.
- [31] Tewarie P, Balk L, Costello F, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS ONE*; 7. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0034823.
- [32] Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology*; 97. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012125.
- [33] Pereira I, Resch H, Schwarzhans F, et al. Multivariate model of the intersubject variability of the retinal nerve fiber layer thickness in healthy subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci*; 56. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1167/iovs.15-17346.
- [34] Petzold A, Balcer L, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16: 797–812.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. OCT and OCT-A biomarkers in multiple sclerosis - review.

Bostan M, Pîrvulescu R, Tiu C, Bujor I, Popa-Cherecheanu A.

Romanian Journal of Ophthalmology; anul 2023; vol 67; nr 2; pg 107–110.

Index BDI.

Link: <https://www.rjo.ro/oct-and-oct-a-biomarkers-in-multiple-sclerosis-review/>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 2 (pg 31-33).

2. A multi-regression approach to improve optical coherence tomography diagnostic accuracy in multiple sclerosis patients without previous optic neuritis.

Chua J, **Bostan M**, Li C, Sim YC, Bujor I, Wong D, Tan B, Yao X, Schwarzzhans F, Garhöfer G, Fischer G, Vass C, Tiu C, Pîrvulescu R, Popa-Cherecheanu A, Schmetterer L.

Elsevier - NeuroImage: Clinical; anul 2022; vol 34; art 103010.

Cotat ISI - Factor de impact 4.891 (2022-2023).

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158222000754>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 5 (pg 37-62).

3. Microvascular changes in the macular and parafoveal areas of multiple sclerosis patients without optic neuritis.

Bostan M, Chua J, Sim YC, Tan B, Bujor I, Wong D, Garhöfer G, Tiu C, Schmetterer L, Popa-Cherecheanu A.

Nature - Scientific Reports; anul 2022; vol 12; nr 1; art 13366.

Cotat ISI - Factor de impact 4.997 (2022-2023).

Link: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17344-3>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 6 (pg 63-84).

4. Combining retinal structural and vascular measurements improves discriminative power for multiple sclerosis patients.

Bostan M, Li C, Sim YC, Bujor I, Wong D, Tan B, Ismail MB, Garhöfer G, Tiu C, Pîrvulescu R, Schmetterer L, Popa-Cherecheanu A, Chua J.

Annals of the New York Academy of Sciences; anul 2023; vol 1529; nr 1; pg 72-83.

Cotat ISI - Factor de impact 6.499 (2022-2023).

Link: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.15060>

Articolul a fost redactat din informațiile prezentate în capitolul 7 (pg 85-113).