

Korelace Heidelbergského retinálního tomografu, hodnocení vrstvy nervových vláken a perimetrie v diagnostice glaukomu

Skorkovská Š.¹, Michálek J.², Sedlačík M.³, Mašková Z.¹, Kočí J.¹

1Klinika nemocí očních a optometrie LF MU, Fakultní nemocnice U sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. S. Synek, CSc.

2 Katedra aplikované matematiky a informatiky, Ekonomicko-správní fakulta MU, Brno, vedoucí doc. ing. O. Vašíček, CSc.

3 Katedra ekonometrie, Univerzita obrany, Brno, vedoucí doc. RNDr. J. Moučka, PhD.

Souhrn

Cíl: Posoudit vzájemný vztah vybraných strukturálních a funkčních metod v diagnostice glaukomu.

Metody: V prvním roce prospektivní longitudinální studie byl posuzován kontrolní soubor 40 zdravých osob (KS) a 40 osob podobného věku s primárním glaukomem otevřeného úhlu (GS) se žádnými nebo počínajícími změnami zorného pole. Všechny osoby podstoupily vyšetření pomocí zvolených diagnostických metod – HRT, fotografie vrstvy nervových vláken, standardní bílá perimetrie a modrožlutá perimetrie. Do hodnocení bylo zahrnuto pouze jedno oko každé sledované osoby. Významnost výsledků byla posouzena neparametrickým testem (Mann-Whitney) a byla provedena korelační analýza (Spearman).

Výsledky: Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi věkem, zrakovou ostroť a refrakcí mezi GS a KS. Významný rozdíl mezi oběma soubory byl nalezen pro centrální tloušťku rohovky ($p < 0,05$) a hodnotu nitroočního tlaku ($p < 0,01$). Statistické parametry zorného pole u standardní bílé perimetrie se významně lišily v hodnotě průměrné citlivosti zorného pole (MS) a střední ztráty citlivosti zorného pole (MD). U modrožluté perimetrie se parametry zorného pole významně nelišily mezi GS a KS. Při analýze topografických parametrů HRT byl nalezen významný rozdíl ($p < 0,05$) v následujících parametrech: plocha exkavace (CA), poměr exkavace a terče (CD), poměr terče a lemu (RD), objem neuroretinálního lemu (RV). Parametr CSM (hodnota pro 3D tvar oblastí pod referenční rovinou) a Mikelbergova diskriminační funkce byly rovněž významně odlišné mezi oběma soubory ($p < 0,01$). V hodnocení ztráty vrstvy nervových vláken byl nalezen významný rozdíl ve skóre GS a KS ($p < 0,01$). Korelační analýzou perimetrie a HRT všech očí KS a GS ($n = 80$) byla zjištěna významná korelace jen mezi parametry MS a MD modrožluté perimetrie a mezi parametry CV (cup volume) a RV (rim volume). Tyto korelace však nebyly významné v souboru glaukomo-

vých očí. Při srovnání skóre úbytku vrstvy nervových vláken s parametry zorného pole v souboru 80 očí KS a GS byla nalezena významná korelace mezi MS ($p = 0,00$) a MD ($p = 0,03$) bílé perimetrie a úbytkem vrstvy nervových vláken sítnice. Významné korelace byly zjištěny také mezi úbytkem vrstvy nervových vláken a HRT parametry: CA – plocha exkavace TZN, RA – plocha neuroretinálního lemu, CD – poměr exkavace a plochy terče, RV – objem neuroretinálního lemu, CSM – hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou, HVC – rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky a RNFL – průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice.

Závěr: Kombinace strukturálních a funkčních metod může zlepšit diagnostiku časných forem glaukomu a také lépe objektivizovat progresi glaukomové neuropatie zrakového nervu.

Klíčová slova: glaukom, perimetrie, HRT, vrstva nervových vláken, korelace

Summary

Correlation of the Heidelberg Retinal Tomograph, Evaluation of the Retinal Nerve Fiber Layer and Perimetry in the Diagnosis of Glaucoma

Purpose: To assess the correlation of the selected structural and functional methods in the diagnosis of glaucoma.

Methods: The study group (SG) of 40 patients with primary open angle glaucoma with no or early visual field changes was compared to the control group (CG) of 40 healthy persons of similar age in the first year of prospective longitudinal study. All participants underwent the examination by means of Heidelberg retinal tomograph, photography of retinal nerve fiber layer, standard white-on-white perimetry, and blue-on-yellow perimetry. Only one eye of each examined person was evaluated. Significance was assessed by means of non-parametric test (Mann-Whitney) and the correlation analysis (Spearman) was performed as well.

Results: No significant differences in age, visual acuity, and refraction between SG and CG were found. The central corneal thickness ($p < 0.05$) and intraocular pressure ($p < 0.01$) were significantly different between both groups. The visual field mean sensitivity (MS) and mean defect (MD) of white-on-white perimetry differ significantly between SG and CG comparing to the visual field parameters of blue-on-yellow perimetry. HRT analysis found out significant parameters: cup area (CA), cup/disc ratio (C/D), rim/disc ratio (R/D), and rim volume (RV) ($p < 0.05$). Cup shape measure (CSM) and Mikelberg discrimination function (FSM) were significant as well ($p < 0.01$). The loss of retinal nerve fiber layer was significantly different ($p < 0.01$) between the glaucomatous and healthy eyes. Spearman's correlation analysis found out significant correlations (MS and MD) only in blue-on-yellow perimetry and CV and RV of HRT analysis by comparison of all healthy and glaucomatous eyes. Another significant correlations were found by comparison of the retinal nerve fiber layer loss to MS ($p = 0.00$) and MD ($p = 0.03$) of white-on-white perimetry. Some of HRT parameters: CA, RA, CD, RV, CSM, HVC and RNFL in the group of all 80 eyes were significantly correlated to retinal nerve fiber layer loss. In the group of glaucomatous eyes only, no significant correlations were found.

Conclusion: Combination of the structural and functional methods can positively improve diagnosis of early glaucoma and better recognize the progression of glaucomatous neuropathy of the optical nerve.

Key words: glaucoma, perimetry, HRT, retinal nerve fiber layer, correlation

Čes. a slov. Oftal., 63, 2007, No. 6, p. 403–414

ÚVOD

Glaukom postihuje v současnosti přibližně 67 milionů lidí v celosvětovém měřítku, z toho 6,7 milionů je postiženo oboustrannou slepotou (13). Nově je glaukom charakterizován jako progredující degenerativní onemocnění, u kterého mohou být přítomny v kterémkoliv stádiu onemocnění jak degenerované axony a těla buněk v terminálních stádiích, tak buňky anatomicky intaktní, ale funkčně již porušené (14). Pro včasné zahájení léčby je proto důležité co nejdříve identifikovat přítomnost glaukomových změn v úrovni vrstvy nervových vláken, na terči zrakového nervu a v zorném poli. Současná diagnostika glaukomu zahrnuje strukturální vyšetřovací metody, které zjišťují změny na terči zrakového nervu (TZN) a ve vrstvě nervových vláken, a funkční metody detekující změny v zorném poli. Rozvoj strukturálních diagnostických metod v poslední době je podmíněn i zjištěním, že strukturální změny TZN a vrstvy nervových vláken často předcházejí rozvoj glaukomových změn v zorném poli. Dříve bylo strukturální posouzení glaukomových změn subjektivní s primárně kvalitativním popisem glaukomových změn. Moderní strukturální metody umožňují objektivní, kvantitativní posouzení TZN a vrstvy nervových vláken.

V naší studii byly použity jako strukturální vyšetřovací metody semikvantitativní metoda posouzení vrstvy nervových vláken (1, 2) a Heidelberský retinální tomograf (HRT II). Funkční vyšetřovací metody byly zastoupeny standardní bílou perimetrií a modrozlutou perimetrií, která by podle řady studií (15, 17) měla být citlivější metodou pro záchyt časných změn zorného pole. Cílem této práce bylo posoudit diagnostickou schopnost a korelace zvolených strukturálních a funkčních metod v diagnostice a sledování glaukomu v prvním roce grantového projektu IGA MZ ČR 8371-3.

SOUBOR A METODIKA

Prospektivní longitudinální klinická studie zahrnuje soubor 40 osob léčených pro primární glaukom otevřeného úhlu (PGOÚ) na Klinice nemocí očních a optometrie Fakultní nemocnice U Sv. Anny v Brně. Vstupní kritéria pro zařazení do studie zahrnují osoby podobného věku s úrovní nejlépe korigované zrakové ostrosti 0,8–1,0, se sférickou refrakcí $\pm 5,0$ dioptrií (D) a astigmatickou korekcí $\pm 2,0$ D cyl., s otevřeným úhlem potvrzeným gonioskopicky a s žádnými nebo časnými glaukomovými změnami zorného pole. Glaukomové změny zorného pole byly definovány ze dvou po sobě následujících vyšetření zorného pole s abnormálními hodnotami statistických parametrů zorného pole. Osoby se současnou sítnicovou patologií, kataraktou, uveitidou a osoby léčené miotiky nebo s jinou než glaukomovou neuropatií ZN byly vyřazeny ze studie. Kontrolní soubor 40 zdravých osob zahrnuje věkově podobnou skupinu osob s hodnotou nitroočního tlaku ≤ 21 mmHg, bez výskytu glaukomu v rodinné anamnéze, s úrovní nejlépe korigované zrakové ostrosti 1,0, se sférickou refrakcí $\pm 5,0$ dioptrií (D) a astigmatickou korekcí $\pm 2,0$ D cyl., s normálním zorným polem, s normálním nálezem na terči zrakového nervu a ve vrstvě nervových vláken při klinickém vyšetření. Všechny osoby glaukomového (GS) a kontrolního souboru (KS), které splnily vstupní kritéria, podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii. Obsah a forma souhlasu byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a je v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv a svobod. Každá osoba stu-

dovaného a kontrolního souboru podstoupila komplexní vyšetření zahrnující anamnézu, stanovení nejlépe korigované zrakové ostrosti, změření nitroočního tlaku Goldmannovým aplanačním tonometrem a změření tloušťky rohovky ultrazvukovou pachymetrií, vyšetření na šterbinové lampě včetně goniskopie a biomikroskopického vyšetření očního pozadí v mydriáze s ohledem na přítomnost ztenčení neuroretinálního lemu, exkavace nebo charakteristického defektu vrstvy nervových vláken. Vyšetření zorného pole bylo provedeno metodou statické perimetrie (Tübinger Automatische Perimeter) se standardním bílým stimulem pro centrální zorné pole- program rychlé prahové strategie pro centrálních 30 stupňů zorného pole. V dalším sezení byla provedena barevná modrožlutá perimetrie se stejnou vyšetřovací strategií pro centrální zorné pole. U osob kontrolního souboru bylo hodnoceno až druhé perimetrické vyšetření s ohledem na vliv „učícího efektu“. Pacienti glaukomového souboru byli seznámeni s průběhem perimetrického vyšetření již opakovaně. Při hodnocení byly použity statistické indexy zorného pole (MS – průměrná citlivost sítnice v zorném poli, MD – střední ztráta citlivosti sítnice v zorném poli, LV – rozptyl ztrát). Hodnocení vrstvy nervových vláken bylo provedeno z fotografií TZN a peripapilární oblasti vrstvy nervových vláken v rozsahu 30 stupňů zhotovených fundus kamerou s monochromatickým zeleným filtrem na černobílý film za podmínky rozšíření zornice mydriatiky. U všech osob kontrolního a glaukomového souboru byla potom hodnocena vrstva nervových vláken použitím semikvantitativní metody popsané Airaksinenem (1,2), jejíž dobrou reprodukovatelnost ověřily další studie. Fotografie byly analyzovány randomizovaně dvěma nezávislými zkušenými pozorovateli (Š.S., Z.M.) bez jakékoliv klinické informace o daném oku. K lokalizaci poškození vrstvy nervových vláken na okrajích TZN, který byl při hodnocení zakryt neprůhledným kotoučem, byla tato oblast rozdělena do 10 sektorů. Každý sektor byl očíslován od 0 do 3 odděleně pro lokalizovaný a difúzní úbytek nervových vláken (0 = bez poškození, 1 = počínající atrofie, 2 = střední atrofie, 3 = pokročilá atrofie). Z těchto údajů bylo vypočítáno celkové lokalizované skóre a celkové difúzní skóre. Celkové lokalizované skóre je součtem lokalizovaných skóre v každém z deseti sektorů peripapilární oblasti. Celkové difúzní skóre je pak součtem difúzních skóre v každém z deseti sektorů. Celkové skóre bylo dáno součtem lokalizovaného a difúzního skóre.

Další použitou strukturální vyšetřovací metodou byl konfokální laserový skenovací oftalmoskop – Heidelberský retinální tomograf (HRT II). HRT je diagnostický přístroj, který používá diodový laser (670 nm) jako zdroje světla. Způsob snímání a hodnocení oblasti TZN byl popsán v naší dřívější studii (16). Vyšetření probíhalo při normální šíři zornice, ohraničení zrakového nervu (contour line), které je zásadní pro hodnocení topografických parametrů HRT a Moorfieldskou regresní analýzu, bylo prováděno zkušeným lékařem (J.K.). K analýze byly použity globální parametry terče zrakového nervu (disc area-plocha terče, rim area - plocha lemu, cup/disc ratio – poměr terče a exkavace, rim-disc ratio – poměr plochy neuroretinálního lemu k ploše terče, cup volume – objem exkavace, rim volume – objem neuroretinálního lemu, mean cup depth – průměr hloubky exkavace, heigt variation contour – rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky, cup shape measure – hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou, mean RNFL thickness – průměrná tloušťka neuroretinálního lemu, RNFL cross sectional thickness – a diskriminační funkce, které jsou součástí softwaru přístroje HRT II: Mikelbergova diskriminační funkce (FSM) a Burkeho diskriminační funkce (RB).

Do statistické analýzy byly zahrnuty pouze všechny levé oči osob kontrolního i studovaného souboru. Statistické metody použité při hodnocení získaných dat studovaného a kontrolního souboru byly zastoupeny Mann-Whitneyho neparametric-

kým testem pro zjištění významných rozdílů testovaných parametrů, dále byla provedena neparametrická korelační analýza. Spearmanův korelační koeficient (r) byl použit k určení relativního stupně korelace mezi dvěma proměnnými. Korelace $r = +1,0$ znamená úplnou shodu, u které je spojení dvou proměnných pozitivní, korelace $r = -1,0$ značí úplnou shodu s negativním spojením dvou proměnných a korelace $r = 0,0$ neznámá žádná spojení dvou proměnných. Byla rovněž stanovena významnost korelací na 5% hladině významnosti.

VÝSLEDKY

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi věkem, nejlépe korigovanou zrakovou ostrostí a refrakcí mezi GS a KS – tab. 1. Významný rozdíl mezi oběma soubory byl nalezen pro centrální tloušťku rohovky ($p < 0,05$) a hodnotu nitročního tlaku ($p < 0,01$). Statistické parametry zorného pole u standardní bílé perimetrie se významně lišily v hodnotě průměrné citlivosti zorného pole (MS) a střední ztráty citlivosti zorného pole (MD) – tab.1.

U modrožluté perimetrie se statistické parametry zorného pole významně nelišily mezi GS a KS – tab. 1.

Při analýze topografických parametrů HRT se významně lišily ($p < 0,05$) následující parametry: plocha exkavace (CA), poměr exkavace a terče (CD), poměr terče a neuroretinálního lemu (RD), objem neuroretinálního lemu (RV). Parametr CSM (hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou) a Mikelbergova diskriminační funkce byly rovněž významně odlišné mezi oběma soubory ($p < 0,01$) – tab. 2. Rovněž v naší dříve publikované studii byly parametry HRT analýzy – objem neuroretinálního lemu (RV), hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou (CSM), průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) a diskriminační funkce dle FS Mikelberga (FSM) významně odlišné mezi kontrolním a glaukomovým souborem (16). V hodnocení ztráty vrstvy nervových vláken metodou Airaksinen (1, 2) byl nalezen významný rozdíl ve skóre GS a KS při posuzování oběma pozorovateli ($p < 0,01$) – tab. 3.

K o r e l a č n í
analýzou proměnných perimetrie a HRT všech očí KS a GS ($n = 80$) byla zjištěna významná korelace jen mezi parametry MS a MD modrožluté perimetrie a mezi parametry objem exkavace (CV) a objem

Tab. 1. Charakteristika kontrolního (KS) a glaukomového (GS) souboru (průměr směrodatná odchylka)

Parametr	KS (n = 40)	GS (n = 40)	p (Mann-Whitney)
Věk	55,67±5,89	58,60±8,47	0,104
NKZO	1,0±0,00	0,99±0,05	0,317
Refrakce	0,22±1,38	0,26±0,30	0,526
CTR	562,92±33,59	547,92±37,37	0,020
AT	16,70±2,84	19,89±2,41	0,000
MSW	21,63±1,72	20,44±1,87	0,002
MDW	-5,05±1,71	-4,17± 1,79	0,002
MSB	14,60±1,71	14,38±1,95	0,610
MDB	1,97±1,57	1,90±1,65	0,992

NKZO = nejlépe korigovaná zraková ostrost

CTR = centrální tloušťka rohovky (μm)

AT = aplanační tonometrie (mmHg)

MSW = průměrná citlivost v zorném poli bílé perimetrie (dB)

MDW = střední ztráta citlivosti v zorném poli bílé perimetrie (dB)

MSB = průměrná citlivost v zorném poli barevné perimetrie (dB)

MDB = střední ztráta citlivosti v zorném poli barevné perimetrie (dB)

p = statistická významnost na 5% hladině

Tab. 2. Významně odlišné topografické parametry HRT (průměr směrodatná odchylka)

Parametr	KS (n = 40)	GS (n = 40)	p (Mann-Whitney)
CA	0,46±0,40	0,69±0,49	0,030
CD	0,19±0,14	0,28±0,16	0,016
RV	0,50±0,19	0,39±0,13	0,013
CSM	-0,22±0,06	-0,16±0,07	0,000
FSM	2,81±1,94	1,19±1,47	0,000

CA = plocha exkavace TZN

CD = poměr exkavace a disku TZN

RV = objem neuroretinálního lemu TZN

CSM = hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou

FSM = diskriminační funkce dle F.S. Mikelberga

p = statistická významnost na 5% hladině

neuroretinálního lemu (RV). Při korelační analýze očí kontrolního souboru (n = 40) byly nalezeny další významné korelace i mezi MS a MD modrožluté perimetrie a parametry plocha exkavace (CA), poměr neuroretinálního lemu

Tab. 3. Skóre úbytku vrstvy nervových vláken sítnice (dle Airaksinena) (průměr a směrodatná odchylka)

Pozorovatel	KS (n = 40)	GS (n = 40)	p (Mann-Whitney)
Pozorovatel	1 4,60 ± 4,56	16,45 ± 7,75	0,000
Pozorovatel	2 7,52 ± 5,16	16,95 ± 6,72	0,000

Tab. 4. Korelace mezi perimetrií a HRT parametry – hodnota p (korel. koeficient r)

Index	KS+ GS (n=80)		KS (n=40)		GS (n=40)	
	MSB	MDB	MSB	MDB	MSB	MDB
CV	0,03 (-0,25)	0,02 (0,26)	0,01 (0,42)	0,02 (-0,37)	0,97 (-0,01)	0,83 (-0,04)
RV	0,04 (-0,24)	0,02 (0,26)	0,02 (-0,36)	0,02 (0,35)	0,30 (-0,17)	0,31 (0,17)
CA	0,23 (0,14)	0,17 (-0,15)	0,01 (0,43)	0,01 (-0,39)	0,82 (-0,04)	0,85 (0,04)
CD	0,14 (0,17)	0,08 (-0,20)	0,02 (0,47)	0,06 (-0, 43)	0,95 (-0,01)	0,95 (-0,01)
MxC	0,05 (0,22)	0,04 (-0,23)	0,00 (0,45)	0,01 (-0,42)	0,98 (0,01)	0,73 (-0,06)
HVC	0,03 (-0,25)	0,02 (0,26)	0,03 (-0,36)	0,01 (-0,40)	0,33 (-0,16)	0,49 (0,11)
RNFL	0,11 (-0,18)	0,16 (0,16)	0,02 (-0,36)	0,01 (0,40)	0,71 (-0,06)	0,60 (-0,09)

zvýrazněny jsou významné korelace

MSB = průměrná citlivost zorného pole u modrožluté perimetrie

MDB = střední ztráta citlivosti zorného pole u modrožluté perimetrie

CV (cup volume) = objem exkavace TZN

RV (rim volume) = objem neuroretinálního lemu TZN

CA (cup area) = plocha exkavace TZN

CD (cup/disc ratio) = poměr exkavace k ploše TZN

MxC (maximum cup depth) = maximální hloubka exkavace TZN

HVC (height variation contour) = rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky

RNFL (mean retinal nerve fiber layer) = průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice

Tab. 5. Korelace skóre úbytku nervových vláken a perimetrie - hodnota p (korel.koeficient r)

Index	KS + GS (n = 80)		KS (n = 40)		GS (n = 40)	
	SPO1	SPO2	SPO1	SPO2	SPO1	SPO2
MSW	0,00 (-0,35)	0,00 (-0,40)	0,02 (-0,36)	0,04 (-0,33)	0,55 (-0,10)	0,14 (-0,24)
MDW	0,08 (0,20)	0,26 (0,25)	0,15 (0,23)	0,20 (0,21)	0,67 (0,10)	0,70 (0,06)
MSB	0,26 (-0,25)	0,36 (-0,24)	0,14 (-0,24)	0,06 (-0,31)	0,05 (-0,32)	0,17 (-0,22)
MDB	0,34 (0,11)	0,44 (0,09)	0,13 (0,44)	0,22 (0,20)	0,17 (-0,22)	0,64 (0,08)

zvýrazněny jsou významné korelace

SPO1 = skóre úbytku nervových vláken pozorovatel 1

SPO2 = skóre úbytku nervových vláken pozorovatel 2

MSW = průměrná citlivost zorného pole u bílé perimetrie

MDW = střední ztráta citlivosti zorného pole u bílé perimetrie

MSB = průměrná citlivost zorného pole u modrozluté perimetrie

MDB = střední ztráta citlivosti zorného pole u modrozluté perimetrie

Tab. 6. Korelace skóre úbytku nervových vláken a HRT parametrů – hodnota p (korel. koeficient r)

Index	KS+ GS (n = 80)		KS (n = 40)		GS (n = 40)	
	SPO1	SPO2	SPO1	SPO2	SPO1	SPO2
RV	0,02 (-0,27)	0,05 (-0,22)	0,72 (0,06)	0,27 (0,18)	0,19 (-0,21)	0,08 (-0,28)
CA	0,03 (-0,25)	0,14 (0,17)	0,56 (-0,10)	0,41 (-0,13)	0,20 (0,22)	0,10 (0,56)
RA	0,03 (-0,25)	0,01 (0,30)	0,74 (-0,06)	0,95 (0,01)	0,30 (-0,17)	0,11 (-0,26)
CD	0,01 (0,30)	0,04 (0,24)	0,02 (0,47)	0,06 (-0,43)	0,14 (0,17)	0,30 (-0,16)
CSM	0,00 (0,43)	0,00 (0,36)	0,17 (0,22)	0,31 (0,16)	0,73 (0,29)	0,24 (0,19)
HVC	0,06 (-0,21)	0,15 (-0,16)	0,90 (-0,02)	0,57 (0,09)	0,05 (-0,31)	0,05 (-0,31)
RNFL	0,00 (-0,32)	0,01 (-0,28)	0,73 (0,06)	0,52 (0,10)	0,02 (-0,36)	0,03 (-0,35)

zvýrazněny jsou významné korelace

SPO1= skóre úbytku nervových vláken pozorovatel 1

SPO2 = skóre úbytku nervových vláken pozorovatel 2

RV (rim volume) = objem neuroretinálního lemu TZN

RA (rim area) = plocha neuroretinálního lemu

CA (cup area) = plocha exkavace TZN

CD (cup/disc ratio) = poměr exkavace k ploše TZN

CSM (cup shape measure) = hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou

HVC (height variation contour) = rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky

RNFL (mean retinal nerve fiber layer) = průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice

a terče (RD), cup/disc ratio (CD), průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken (RNFL thickness) a rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky (HVC) topografické analýzy HRT. Tyto korelace však nebyly významné v souboru glaukomových očí. V tab. 4 jsou vyneseny významné korelace a korelační koeficienty r perimetrie a HRT pro KS a GS dohromady ($n = 80$) a pro KS a GS zvlášť. Pro statistické parametry standardní bílé perimetrie nebyly nalezeny významné korelace s topografickými parametry HRT.

Více významných korelací bylo nalezeno při srovnání skóre úbytku vrstvy nervových vláken s parametry zorného pole (tab. 5) a parametry HRT (tab. 6). V celém souboru 80 hodnocených očí KS a GS dohromady byla nalezena významná korelace mezi MS ($p = 0,00$, $r = -0,40$) a MD ($p = 0,03$, $r = 0,25$) bílé perimetrie a úbytkem vrstvy nervových vláken sítnice. Významné korelace byly rovněž zjištěny mezi úbytkem vrstvy nervových vláken a parametry CA – plocha exkavace TZN, RA – plocha neuroretinálního lemu, CD – cup/disc ratio, RV- objem neuroretinálního lemu, CSM – hodnota pro 3D tvar oblasti pod referenční rovinou, HVC – rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším bodem na sítnici podél konturní křivky a RNFL – průměrná tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice. Tyto korelace byly významné pro oba pozorovatele, kteří hodnotili úbytek vrstvy nervových vláken.

DISKUSE

Časné zjištění glaukomového poškození je důležitým úkolem v diagnostice a léčbě pacientů s PGOÚ. Tato studie se zabývá časnými stádii PGOÚ, což je klinicky obtížný cíl, protože stádium pokročilého glaukomu již není diagnostický problém. Spolehlivé strukturální a funkční zhodnocení je klinicky významné, protože ovlivňuje rozhodování o diagnóze a léčbě. Použití různých strukturálních a funkčních diagnostických metod a jejich kombinací zvyšuje jednoznačně schopnost potvrdit nebo vyloučit glaukom a jeho progresi. Mezi strukturální metody patří posouzení monochromatické fotografie vrstvy nervových vláken ke zjištění lokalizovaného a difúzního glaukomového poškození (1, 2). Někteří autoři usuzují, že tato metoda je stejně dobrá (10) nebo dokonce lepší než objektivní strukturální metody, které zobrazují a objektivně hodnotí terč zrakového nervu nebo vrstvu nervových vláken (8). To potvrzuje i výsledek naší studie, kde semikvantitativní metoda posouzení vrstvy nervových vláken je vysoce hodnocena i diskriminační analýzou, o které referujeme v jiném sdělení. Obecně však těmto metodám chybí dostatečná sensitivita a specifická při izolovaném použití v diagnostice glaukomu. Pro fundované posouzení fotografií vrstvy nervových vláken je nezbytná erudice a zkušenost pozorovatele a metoda je pro každodenní klinickou praxi časově náročná.

Sofistikovanou strukturální metodou je konfokální skenovací oftalmoskop (HRT), který zajišťuje reprodukovatelný trojrozměrný obraz TZN a přilehlé sítnice. Topografické parametry HRT analýzy dovolují kvantitativní posouzení TZN. Významný rozdíl mezi topografickými parametry HRT u normálních osob a glaukomatiků byl opakovaně prokázán v řadě studií. V populaci však existuje obrovská variabilita v utváření TZN, což limituje možnosti klasifikačních systémů. Je také dobře známá široká interindividuální variabilita topografických parametrů především u časných stádií glaukomu. Řada studií zdůrazňuje významnou korelaci některých topografických parametrů s parametry zorného pole, například poměr exkavace ku terči zrakového nervu, plochy neuroretinálního lemu, hodnoty pro 3D tvar oblasti pod

referenční rovinou, tloušťky neuroretinálního lemu (9, 11). Tato korelace je silnější ve skupině kombinující zdravé a glaukomové subjekty než ve skupině glaukomových subjektů samotných, což potvrdily i výsledky naší studie.

Výpadky zorného pole jsou považovány za důležitý a definitivní příznak glaukomu. Na druhé straně je také známo, že zjistitelné defekty vrstvy nervových vláken a abnormality TZN předcházejí vznik typických glaukomových defektů u standardní bílé perimetrie. Podle výsledků některých studií by měla krátkovlnná modrožlutá perimetrie zjistit výpadky zorného pole časněji a ve větším rozsahu než standardní bílá perimetrie, protože testuje funkci izolované podskupiny gangliových buněk (14). Podle našich zkušeností je modrožlutá perimetrie časově náročná metoda v klinické praxi, klade na pacienta větší nároky a její výsledky jsou zatíženy vysokou variabilitou, což limituje její diagnostický přínos. Modrožlutou perimetrii provází velká krátkodobá i dlouhodobá variabilita opakovaných vyšetření neboli výrazná fluktuace. Dlouhodobá fluktuace je definována jako reverzibilní změna prahu ZP během dvou nebo více vyšetření bez ohledu na zhoršení nebo zlepšení ZP a identifikovatelné artefakty. U pacientů s glaukomem je známo, že dlouhodobá fluktuace je větší než u zdravých osob a pacienti podezřelí z glaukomu se nacházejí mezi oběma skupinami. Nárůst krátkodobé i dlouhodobé fluktuace je považován za časnou známku poškození ZP glaukomem (7). Dlouhodobá fluktuace koreluje se senzitivitou a lokalizací testovaného bodu. Se snižující se diferenciální citlivostí sítnice se dlouhodobá fluktuace zvyšuje (4). Kwon a kol. ve své práci prokázali, že dlouhodobá fluktuace u modrožluté perimetrie ($4,07 \pm 3,07\text{dB}$) byla ve studovaném souboru zdravých osob významně vyšší než u bílé perimetrie ($1,97 \pm 0,99\text{dB}$) na hladině $p < 0,01$. Dlouhodobá fluktuace se zvyšovala s excentricitou jak u modrožluté tak bílé perimetrie. Rovněž krátkodobá fluktuace byla u modrožluté perimetrie ($0,46 \pm 0,25\text{dB}$) významně větší než u standardní perimetrie bílé ($0,29 \pm 0,19\text{dB}$). Interindividuální variabilita průměrné citlivosti sítnice byla u modrožluté perimetrie také významně vyšší. Kwon a kol. (11) usuzují, že důvodem vyšší dlouhodobé fluktuace, aspoň zčásti, je rozdílná distribuce sítnicových nervových elementů uplatňujících se u modrožluté perimetrie. Modrožlutým kanálům přísluší asi 6 % z celkového počtu retinálních gangliových buněk. Bílá perimetrie naopak využívá odpovědi více skupin gangliových buněk citlivých na krátké, střední i dlouhé vlnové délky. Je možné, že odpověď generovaná malou frakcí nervových buněk sítnice vykazuje větší variabilitu neboli šum. Paradoxně stejný princip umožňuje časnou detekci glaukomového poškození gangliových buněk. Stejně jako Wild a kol. (20) pak prokázali, že v porovnání se standardní bílou perimetrií je modrožlutá perimetrie u zdravých osob zatížena vyšší interindividuální variabilitou. Variabilita se v jejich práci zvyšovala s narůstající excentricitou v ZP a se zvyšujícím se věkem. U pokročilého glaukomu byly nálezy na modrožluté a bílé perimetrii podobné (20). Výsledky řady jiných autorů upozorňují na nutnost opatrného hodnocení progresu nálezu v ZP u modrožluté perimetrie vzhledem k výrazné dlouhodobé i krátkodobé variabilitě. Vztah mezi kvantitativními parametry TZN a bílou perimetrií popsala již řada autorů (5, 9, 19). Podle Brigattioho a Caprioliho korelovala se střední ztrátou citlivosti zorného pole nejlépe plocha NRL v porovnání s jinými parametry TZN (5, 6). Tsai a kol. (18) uvedli, že plocha NRL, poměr neuroretinálního lemu a terče a peripapilární tloušťka vrstvy nervových vláken změřená pomocí HRT (verze 1.10) vysoce korelovala se střední ztrátou citlivosti ZP u modrožluté perimetrie, pokud byly do analýzy zahrnuty zdravé osoby i pacienti s glaukomem. Spearmanovy korelační koeficienty pro střední ztrátu citlivosti zorného pole byly 0,56, 0,59 a 0,49 v tomto pořadí pro výše jmenované parametry TZN (18). Ve studii Teesalu a kol. (17) byly korelační koeficienty mezi střední ztrátou citlivosti ZP u modrožluté perimetrie

a plochou NRL, RD poměrem a průměrnou tloušťkou vrstvy nervových vláken 0,54, 0,59 a 0,49. V porovnání s předchozí studií (18) tedy byly hodnoty prakticky stejné. Zajímavé je, že v obou studiích korelovaly lépe parametry popisující vrstvu nervových vláken s parametry bílé perimetrie, zatímco parametry terče ZN (plocha neuroretinálního lemu a RD poměr) korelovaly lépe s výsledky MŽ perimetrie.

V naší studii byl zjištěn významný rozdíl hodnoty MD mezi GS a KS u standardní bílé perimetrie, u modrožluté perimetrie nebyl rozdíl hodnot MS a MD mezi oběma skupinami významný. Při korelační analýze byly nalezeny významné korelace jen mezi MS a MD modrožluté perimetrie a některými topografickými parametry HRT (CV, RV a HVC) při společném hodnocení zdravých a glaukomových očí. Při samostatném hodnocení glaukomových očí v naší studii nebyly nalezeny významné korelace mezi parametry HRT a modrožlutou perimetrií. Toto zjištění popisuje i Tsai, který ve své práci zjistil, že určité topografické parametry HRT významně korelovaly s MD modrožluté perimetrie, pokud byly do analýzy zahrnuty jak kontrolní zdravé, tak glaukomové oči (18). Teesalu (17) měl ve své studii kromě zdravých osob a pacientů s oční hypertenzí také pacienty v různém stadiu glaukomového poškození. I přes statisticky významnou korelaci byl v jeho práci nejvyšší korelační koeficient mezi parametry TZN a modrožluté perimetrie 0,65, což dává koeficient predikce v hodnotě 0,423. To znamená, že jedna proměnná podmiňuje pouze 43 % variability druhé proměnné. Poté, co byli z jeho analyzovaného souboru vyřazeni pacienti s pokročilým glaukomem, korelace se výrazně snížila. Nejvyšší korelace činila $r = 0,46$, což dává koeficient predikce $r^2 = 0,21$. Téměř 80 % variability jedné proměnné nelze vysvětlit variabilitou druhé proměnné. V časných stádiích glaukomu je tedy možnost predikovat funkční schopnosti na základě strukturálních měření a naopak špatná. S ohledem na citovanou studii (17) je chybění významných korelací mezi parametry TZN a perimetrií pravděpodobně důsledkem toho, že v našem souboru nebyli pacienti s pokročilým glaukomovým poškozením. Příčinou chybějící korelace je i velká interindividuální variabilita mezi normálními osobami a pacienty s časným glaukomem jak v parametrech TZN, tak zorného pole. Podle Lana (12) existují dvě vysvětlení pro širokou individuální odchylku ve vztahu mezi topografickými parametry a parametry zorného pole. Jedno vysvětlení poukazuje na velké kolísání hodnot HRT parametrů TZN v normální populaci. Druhé vysvětlení se týká množství úbytku vrstvy nervových vláken nezbytných pro výpadek v zorném poli. Bartz-Schmidt ve své studii zjistil, že množství úbytku neuroretinálního lemu pro určitý stupeň ztráty zorného pole je individuálně různé (3).

Přesto, že HRT zajišťuje kvantitativní měření TZN a vrstvy nervových vláken vhodné pro přesné srovnání a monitorování změn, může globální a sektorové měření přehlédnout fokální poškození. Protože je fokální poškození důležitým a specifickým znakem glaukomu, potřebujeme lepší parametry pro zjištění tohoto fokálního poškození. Zdá se, že lepším parametrem pro zjištění počínajícího fokálního poškození je posouzení úbytku vrstvy nervových vláken (10). Posouzení pouze jednoho parametru, popisujícího buď funkční, nebo strukturální změny, může vést k chybné interpretaci. Ke zjištění komplexní charakteristiky glaukomového poškození jsou proto nezbytná strukturální i funkční měření.

ZÁVĚR

Výsledky prvního roku naší longitudinální studie přinesly zjištění významných rozdílů mezi glaukomovým a kontrolním souborem s ohledem na hodnotu

střední ztráty citlivosti zorného pole standardní bílé perimetrie, některých topografických parametrů v HRT analýze a především v posouzení úbytku vrstvy nervových vláken sítnice. Významné korelace byly nalezeny mezi modrožlutou perimetrií a některými topografickými parametry HRT pouze při hodnocení celého souboru zdravých a glaukomových očí. Více významných korelací bylo také nalezeno mezi skórem úbytku vrstvy nervových vláken sítnice a topografickými parametry HRT. Při hodnocení glaukomového souboru se však významnost korelací výrazně snížila. Bylo to dáno především charakterem glaukomového souboru, v němž byly oči bez glaukomového defektu zorného pole nebo jen s počínajícím defektem. Limitace topografických vztahů mezi strukturálními a funkčními metodami je dána především individuální variabilitou morfologie zrakového nervu a subjektivní variabilitou testování zorného pole. Kombinace strukturálních a funkčních metod může jednoznačně zlepšit diagnostiku glaukomu a také lépe objektivizovat progresi glaukomové neuropatie zrakového nervu. Výsledky diskriminační analýzy k sestrojení ROC křivek a konstrukce klasifikačních stromů, které by mohly lépe klasifikovat časně glaukomové změny, jsou předmětem dalších sdělení.

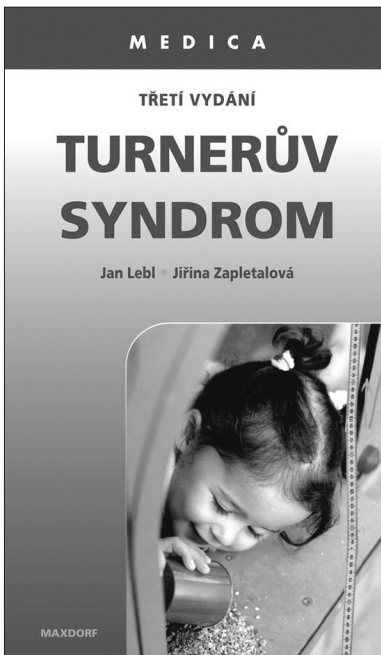
Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR 8371-3 .

LITERATURA

1. **Airaksinen, P.J., Drance, S.M., Douglas, G.R. et al.:** Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am. J.Ophthalmol.*, 98,1984: 566–571.
2. **Airaksinen, J.P., Nieminen, H.:** Retinal nerve fiber layer photography in glaucoma. *Ophthalmology*, 92, 1985: 877–879.
3. **Bartz-Schmidt, K.U., Thumann, G., Jonescu-Cuypers, C.P.:** Quantitative morphologic and functional evaluation of the optic nerve head in chronic open-angle glaucoma. *Surv. Ophthalmol.*, 44, 1999; (Suppl.1): 41–53.
4. **Boeglin, R.J., Caprioli, J., Zulauf, M.:** Long-term fluctuation of the visual field in glaucoma. *Am. J.Ophthalmol.*, 113, 1992: 396–400.
5. **Brigatti, L., Caprioli, J.:** Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma. *Arch.Ophthalmol.*, 113, 1995: 1191–1194.
6. **Caprioli, J., Miller, J.M.:** Correlation of structure and function in glaucoma. Quantitative measurements of disc and field. *Ophthalmology*, 95, 1988: 723–727.
7. **Flammer, J., Drance, S.M., Zulauf, M.:** Differential light treshold. Short-and long-term fluctuation in patients with suspected glaucoma. *Arch.Ophthalmol.*, 102, 1984: 704.
8. **Geraney, M.J., Hoffman, D.C., Garway-Heath, D.F.:** Comparison of Optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest.Ophthalmol. Vis. Sci.*, 43, 2002: 140–145.
9. **Iester, M., Mikelberg, F.S., Courtright, P. et al.:** Correlation between the visual field indices and Heidelberg Retina tomograph parameters. *J. Glaucoma.*, 6, 1997: 78–82.
10. **Kraus, H., Bartošová, L., Hycl, J. et al.:** Sledování vrstvy sítnicových nervových vláken u glaukomu II. Stav vrstvy nervových vláken sítnice a vývoj změn zorného pole. Prospektivní studie. *Čes. a slov. Oftal.*, 56, 2000: 149–153.
11. **Kwon, Y.H., Park, H.J., Jap, A. et al:** Test-retest variability of blue-on-yellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subject. *Am. J. Ophthalmol.*, 126, 1998: 29–36.
12. **Lan, Y-W., Henson, D.B., Kwartz, A.J.:** The correlation between optic nerve head topographic measurements, peripapillary nerve fibre layer thickness, and visual field indices in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 87, 2003: 1135–1141.
13. **Paczka, J.A., Friedman D.S., Quigley H.A. et al.:** Diagnostic capabilities of FDT, GDx and RNFL photographs to distinguish glaucomatous damage. *Am. J. Ophthalmol.*, 131, 2001: 188–197.
14. **Růžičková, E.:** *Glaukom, Jesenius, Maxdorf, Praha 2006, s. 10.*

15. **Sample, P.A., Taylor, J.D.N., Martinez, G.A. et al.:** Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. *Am. J. Ophthalmol.*, 115, 1993: 225–233.
16. **Skorkovská, K., Skorkovská, Š., Michálek, J. et al.:** Strukturální analýza terče zrakového nervu zdravých očí a očí s glaukomem. *Čes. a slov. Oftal.*, 60, 2004: 400–407.
17. **Teesalu, P., Vihanninjoki, K., Airaksinen, P.J. et al.:** Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest. Ophthalmol. Sci.*, 38, 1997: 2452–2459.
18. **Tsai, C.S., Zangwill, L., Sample, P.A. et al.:** Correlation of peripapillary retinal height and visual field in glaucoma and normal subjects. *J. Glaucoma*, 4, 1995: 110–116.
19. **Weinreb, R.N., Shakiba, S., Sample, P.A. et al.:** Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 120, 1995: 732–738
20. **Wild, J.M., Moss, I.D., Whitaker, D. et al.:** The statistical interpretation of blue-on-yellow visual field loss. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36, 1995: 1398–1410.

*MUDr. Šárka Skorkovská, CSc.
Tučkova 22
602 00 Brno
sarka.skorkovska@fnusa.cz*



TURNERŮV SYNDROM (3. vyd.)

Jan Lebl, Jiřina Zapletalová

Třetí aktualizované vydání knihy je věnováno otázkám vrozeného, poměrně častého onemocnění žen, při kterém má žena jen jeden chromozom X. Deficit druhého chromozomu vede k omezení činnosti pohlavních žláz, včetně neplodnosti, poruchám růstu a dalším abnormalitám.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 72 stran, formát: 110 x 190, brož., cena: 145 Kč . Edice Medica, ISBN: 978-80-7345-113-4.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226,

e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.