

OCT ANGIOGRAFIE, ZORNÉ POLE A RNFL PŘI RŮZNÉ MEDIKACI U HYPERTENZNÍCH GLAUKOMŮ

Lešták J.¹, Fůs M.¹, Bartošová L.¹, Marešová K.²

¹Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze

²Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci

Autoři prohlašují, že vznik a téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.



doc. MUDr. Ján Lešták, CSc, MSc,
MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG
Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT
v Praze
V Hůrkách 1296/10
158 00 Praha 5 – Nové Butovice
E-mail: lestak@seznam.cz

Do redakce doručeno dne: 9. 3. 2021

Přijato k publikaci dne: 28. 7. 2021

SOUHRN

Cíl: Zjistit, zda u hypertenzních glaukomů (HTG) při různých druzích léčby dochází k výraznějšímu poškození některých hodnocených parametrů.

Soubor a metodika: Soubor, který tvořilo 36 nemocných (72 očí) HTG, jsme rozdělili do tří skupin:

V první skupině byli nemocní léčeni kombinovanou léčbou (latanoprost + timolol, latanoprost + dorzolamid + timolol, dorzolamid + timolol). Skupinu tvořilo sedm žen a pět mužů průměrného věku 64 let (49–81).

Ve druhé skupině byli nemocní léčeni betablokátory (carteolol, betaxolol, timolol). Skupinu tvořilo pět žen a pět mužů průměrného věku 62 let (27–77).

Ve třetí skupině byli nemocní léčeni prostaglandiny (latanoprost, bimatoprost). Skupinu tvořilo jedenáct žen a tři muži průměrného věku 61 let (61–78).

Kritéria pro zařazení do studie byla zraková ostrost 1,0 s případnou korekcí menší než ± 3 dioptrie, přibližně stejné změny v zorných polích u všech nemocných, nitrooční tlak (NOT) menší 18 mmHg, žádné jiné oční a neurologické onemocnění.

Vrstva nervových vláken (RNFL) na terči zrakového nervu a vessel density (VD) byla změřena pomocí Avanti RTVue XR firmy Optovue. Zjišťovali jsme hodnoty VD v celém obraze (WI) a VD peripapilárně (PP). V obou případech jsme pak měřili všechny cévy (VDa) a malé cévy (VDs).

Zorné pole bylo vyšetřeno rychlým prahovým glaukomovým programem přístrojem Medmont M 700. Hodnocen byl overall defect (OD). Statistické zpracování bylo provedeno pomocí multivariantského regresního modelu s adjustací na věk a pohlaví. Jako základ byly vzaty naměřené hodnoty skupiny číslo tři.

Výsledky: Statistickým zpracováním jsme zjistili rozdíly v zorných polích jen ve skupině léčených kombinovanou léčbou ($p = 0,006$) a v RNFL ve skupině léčené betablokátory ($p = 0,04$).

Klíčová slova: vessel density, RNFL, zorné pole, hypertenzní glaukom, různé druhy antiglaukomové léčby

SUMMARY

OCT ANGIOGRAPHY, VISUAL FIELD AND RNFL WITH DIFFERENT KINDS OF MEDICATION FOR HYPERTENSIVE GLAUCOMA

Aim: The aim of the study was to determine whether hypertensive glaucoma (HTG) with different types of treatment leads to significant damage in any of the evaluated parameters.

Sample and methodology: The sample, consisting of 36 HTG patients (72 eyes), was divided into three subgroups:

In the first group, patients were treated with combination therapy (latanoprost + timolol, latanoprost + dorzolamide + timolol, dorzolamide + timolol). The group consisted of seven women and five men, with an average age of 64 years (49–81).

In the second group, patients were treated with beta-blockers (carteolol, betaxolol, timolol). The group consisted of five women and five men, with an average age of 62 years (27–77).

In the third group, patients were treated with prostaglandins (latanoprost, bimatoprost). The group consisted of eleven women and three men, with an average age of 61 years (61–78).

Criteria for inclusion in the study were visual acuity of 1.0 with a possible correction of less than ± 3 dioptres, approximately the same changes in the visual fields of all patients, an intraocular pressure (IOP) of less than 18 mmHg, and no other ocular or neurological disease.

The retinal nerve fibre layer (RNFL) on the optic nerve target and vessel density (VD) was measured using an Avanti RTVue XR from Optovue. We determined the values of VD in whole image (WI) and VD of peripapillary (PP). In both cases, we then measured all vessels (VDa) and small vessels (VDs). The visual field was examined by means of a fast threshold glaucoma program with a Medmont M 700 instrument. In addition to the sum of sensitivities in apostilbs (asb) in the range of 0–22 degrees, the overall visual field defect (OD) was also evaluated. The statistical analysis was

carried out using a multivariate regression model with adjustment for age and gender. The measured values of the third group were taken as baseline.

Results: In the statistical analysis, we have found differences in visual field in the combination treatment group ($p = 0.0006$) and differences were recorded for RNFL in the beta-blocker group ($p = 0.04$).

Keywords: vessel density, RNFL, visual field, hypertensive glaucoma, various kinds of glaucoma treatment

Čes. a slov. Oftal., 77, 2021, No. 6, p. 284–287

ÚVOD

U hypertenzních glaukomů (HTG) dochází k poškození gangliových buněk sítnice a následně i celé zrakové dráhy, kde kardinální roli hraje vysoký nitrooční tlak (NOT) [1–4]. Soto a spol. v experimentální práci na myších modelech zjistili, že degenerace sítnicových gangliových buněk u glaukomu má dvě separátní stadia. První zahrnuje atrofii gangliových buněk a druhé poškození jejich axonů. Retrolaminární degenerace axonů probíhá před degenerací jejich intraretinální části [5].

V naší předchozí práci, kde jsme studovali vessel density (VD) a zorné pole u HTG, jsme prokázali silný vztah mezi těmito parametry ($r = 0,64$) [6]. Zajímalo nás, jak bude vypadat VD a vrstva axonů sítnicových gangliových buněk (RNFL) u přibližně stejně pokročilých glaukomových onemocnění u pacientů užívajících různé druhy antiglaukomové léčby. To byl i cíl naší práce, kde jsme se snažili zjistit, zda na hodnocené parametry nemají některé léky větší protektivní účinek.

SOUBOR A METODIKA

Soubor, který tvořilo 36 nemocných (72 očí) HTG, jsme rozdělili do tří skupin:

V první skupině byli nemocní léčeni kombinovanou léčbou (latanoprost + timolol, latanoprost + dorzolamid + timolol, dorzolamid + timolol). Skupinu tvořilo sedm žen a pět mužů průměrného věku 64 let (49–81).

Ve druhé skupině byli nemocní léčeni beta blokátory (carteolol, betaxolol, timolol). Skupinu tvořilo pět žen a pět mužů průměrného věku 62 let (27–77).

Ve třetí skupině byli nemocní léčeni prostaglandiny (latanoprost, bimatoprost). Skupinu tvořilo jedenáct žen a tři muži průměrného věku 61 let (61–78).

Kritéria pro zařazení do studie byla zrková ostrost 1,0 s případnou korekcí menší než ± 3 dioptrie, přibližně stejné změny v zorných polích u všech nemocných, nitrooční tlak (NOT) menší než 18 mmHg, žádné jiné oční a neurologické onemocnění.

RNFL na terči zrkového nervu a VD byla změřena pomocí Avanti RTVue XR firmy Optovue. Zjišťovali jsme hodnoty VD v celém obraze (WI) a VD peripapilárně (PP). V obou případech jsme pak měřili všechny cévy (VDa) a malé cévy (VDs).

Zorné pole bylo vyšetřeno rychlým prahovým glaukomovým programem přístrojem Medmont M 700. Hodnotili jsme overall defect (OD) zorného pole.

Protože pohlaví a věk byly mezi skupinami velmi nerovnoměrně rozložené, bylo statistické zpracování provedeno pomocí multivariantního regresního modelu s adjustací na věk a pohlaví. Jako základ byly vzaty naměřené hodnoty skupiny číslo tři (léčeny prostaglandiny).

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty měřených parametrů skupiny pacientů na prostaglandinech byly považovány za hodnoty referenční. Tabulka 1 prezentuje rozdíl průměrných

Tabulka 1. Průměrné výsledky naměřených hodnot

	PG		FK			BB		
	prům	SD	Δ prům	SD	p-val	Δ prům	SD	p-val
VF OD	1,74	0,53	-0,73	0,25	0,006	0,42	0,34	0,22
PPVDa [%]	64,81	2,38	-0,008	0,29	0,907	-2,05	1,13	0,11
PPVDs [%]	58,84	2,37	-2,20	1,14	0,06	-2,2	1,29	0,09
WI VDa [%]	62,14	2,12	-1,30	1,02	0,2	-1,70	1,16	0,14
WI VDs [%]	55,69	2,07	-1,22	1,00	0,23	-1,75	1,13	0,13
RNFL [um]	121,32	7,75	-6,81	3,74	0,07	-8,85	4,23	0,04

VF OD – overall defect zorného pole; PPVDa – peripapilární vessel density všech cév; PPVDs – peripapilární vessel density malých cév; WI VDa – vessel density celého obrazu všech cév; WI VDs – vessel density celého obrazu malých cév; RNFL – tloušťka vrstvy nervových vláken.

FK – kombinovaná léčba; BB – betablokátory; PG – prostaglandiny

hodnot ostatních skupin (Δ prům) dle typu léčby od průměrné hodnoty referenční skupiny, včetně směrodatné odchylky (SD) a statistické významnosti rozdílu (p -val) následujících parametrů: overall defect (VF OD), peripapilární vessel density všech cév (PPVDA) a malých cév (PPVDs), vessel density celého obrazu všech cév (WI VDA) a malých cév (WI VDs), a tloušťky vrstvy nervových vláken (RNFL). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Výsledky prokázaly, že při kompenzovaném NOT jsou statisticky významné změny v RNFL, a to u pacientů léčených betablokátory ($p = 0,04$). Hodnoty OD zorného pole vykazaly statisticky významných rozdílů ve skupině pacientů na kombinované léčbě ($p = 0,006$).

DISKUZE

Zpomalení progresu onemocnění a zachování kvality života jsou hlavními cíli léčby HTG.

Snížení kvality života může nastat dříve, než se původně myslelo, což potvrzuje význam časné diagnostiky a léčby [7].

Snížení NOT je jedinou ověřenou metodou léčby glaukomu [8]. O hypotenzním efektu dostupných anti-glaukomatik dnes není pochyb [9].

Protektivní efekt betablokátorů a prostaglandinů u nemocných HTG jsme potvrdili v práci, kde jsme po dobu pěti let sledování zorného pole nezjistili statisticky významný vliv na změny v zorném poli. U prostaglandinů byl pattern defect (PD) ($p = 0,35$) a OD ($p = 0,09$). U betablokátorů byl PD ($p = 0,37$) a OD ($p = 0,23$) [10].

Nyní se zaměříme na problematiku hodnocených parametrů.

Vyšetření zorného pole u HTG je nejstarší z výše uvedených metod. Se zavedením statické automatické perimetrie se vyšetřovaná oblast zúžila na 30 stupňů od bodu fixace [11,12]. Je zřejmé, že u počínajících stádií HTG, kde dochází k prvním změnám v magnocelulárních gangliových buňkách sítnice, nemůžeme ani teoreticky zjistit pokles citlivosti v centrálním zorném poli [13].

Poměr jedné gangliové buňky spojené s jedním čípem ve fovei by vyžadoval tolik Henleových vláken, že by tyto směřovali mimo foveální centrum [14].

To znamená, že při výpadu jedné až dvou gangliových buněk je zachována jak centrální zraková ostrost, tak i citlivost v centrálním zorném poli. To jsou důvody, které v současné době posouvají vyšetření zorného pole na další místa v pořadí diagnostiky. Málo oftalmologů si ale uvědomuje, že jediné z uvedených vyšetření, které je schopno zjistit stav celého zrakového analyzátoru je právě vyšetření zorného pole. S alterací gangliových buněk sítnice dochází k poškození gangliových buněk podkorových a korových zrako-

vých center. Tyto centra ale vyšetření RNFL a VD nejsou schopny postihnout.

Jak je uvedeno v úvodu retrolaminární degenerace axonů probíhá před degenerací jejich intraretinální části [5]. Tuto část zrakového nervu zatím nejsme schopni selektivně diagnostikovat. V návaznosti na morfologii sítnicových buněk a vyšetření zorného pole zjistili i Harwerth a spol., že u počínajících stádií glaukomu je více senzitivní měření RNFL a u středních a pokročilých stádií HTG pak vyšetření zorného pole [15].

Vztahem úbytku RNFL a NOT se v experimentu zabýval i Tu a spol., kteří zjistili větší úbytek RNFL při vyšším NOT. RNFL v horním a dolním kvadrantu terče zrakového nervu vykazovali větší pokles než nasální a temporální kvadrant [16]. To odpovídá i poškození magnocelulárních gangliových buněk sítnice, kterých vlákna vcházejí právě do vertikálních kvadrantů. Že změny v RNFL předbíhají změny v zorném poli je známo již poměrně dlouho. Potvrdili jsme to i sledováním RNFL v altitudinálních polovinách sítnice s druhostrannými altitudinálními změnami v centrálním zorném poli (0–22 stupňů), kde jsme neprokázali žádnou statistickou závislost [17]. Je zřejmé, že v rozsahu zorného pole vyšetřeného glaukomovým programem nebo programem 0–30 stupňů, nebudou počínající glaukomové změny zobrazeny. Proto je stále důležité vyšetřit i RNFL a VD. OCT angiografie je relativně nová, neinvazivní a reprodukovatelná metoda. Iničiální výsledky studií ukázaly vysoký diagnostický potenciál u glaukomu [18].

Vztahu VD u různých stádií HTG se zabývali i jiní autoři. Všichni zjistili, že s pokročilostí glaukomového onemocnění dochází k redukci VD [19–24]. V hodnotě VD hraje významnou roli i hodnota NOT. Snižováním NOT u mladých jedinců s vysokým NOT zaznamenal Holló zvýšení VD [25]. A obráceně, po jeho zvýšení nad 20 mmHg hustota cév v makule a peripapilárně významně poklesla [26].

Pozitivním překvapením předkládané práce bylo zjištění, že žádná z hodnocených terapií nemá ischemický vliv na VD. Dalším překvapením zůstává, proč u nemocných léčených prostaglandiny nebyla zjištěna statisticky významná změna v RNFL ve srovnání s ostatními skupinami. Protože je OD zorného pole více specifický pro HTG očekávali jsme u prostaglandinů větší změny ve VD i RNFL [10,27].

Na odpověď si budeme muset ještě počkat.

ZÁVĚR

Naše výsledky prokázaly, že při kompenzovaném NOT jsou u HTG statisticky významné změny jen v RNFL, a to u pacientů léčených betablokátory a OD u nemocných na kombinované léčbě. Jiné hodnoty nevykazaly statisticky významných rozdílů.

1. Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:303-310.
2. Naskar R, Wissing M, Thanos S. Detection of Early Neuron Degeneration and Accompanying Microglial Responses in the Retina of a Rat Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2962-2968.
3. Shou T, Liu J, Wang W, Zhou Y, Zhao K. Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3005-3010.
4. Lestak J, Fus M: Neuroprotection in glaucoma – a review of electrophysiologist. *Exp Ther Med*. 2020;19:2401-2405.
5. Soto I, Oglesby E, Buckingham BP. et al. Retinal Ganglion Cells Downregulate Gene Expression and Lose Their Axons within the Optic Nerve Head in a Mouse Glaucoma Model. *J Neurosci*. 2008;28:548-561.
6. Lešták J, Fús M, Benda A, Bartošová L, Marešová K. OCT angiography and Doppler ultrasound in hypertension glaucoma. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021;77:130-133.
7. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et al. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115:941-948.
8. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158:271-279.
9. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *Journal of Ophthalmology*. 2020. Article ID 9138132. doi.org/10.1155/2020/6138132
10. Maresova K, Lestak J, Fus M, Weisova, Effect of prostaglandins and beta blockers on progression of hypertensive and normotensive glaucoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 Mar 26. doi: 10.5507/bp.2020.011
11. Keltner JL, Johnson ChA, Quigg JM. et al. Confirmation of Visual Field Abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1187-1194.
12. Heijl A, Patella VM, Bengtsson B. The field analyser primer. Essential perimetry. Fourth edition. Carl Zeiss Meditec Inc. 2012. ISBN: 0-9884795-0-8, s. 29
13. Lešták J, Fús M. Visual field assessment in hypertension glaucoma. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021;77:20-24.
14. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300:5-25. doi: 10.1002/cne.903000103
15. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:763-773. doi: 10.1167/iops.06-0688
16. Tu S, Li K, Ding X, Hu D, Li K, Ge J. Relationship between intraocular pressure and retinal nerve fibre thickness loss in a monkey model of chronic ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2019;33:1833-1841. doi: 10.1038/s41433-019-0484-1
17. Zakova M, Lestak J, Fus M, Maresova K. OCT angiography and visual field in hypertensive and normotensive glaucomas. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020, 164, DOI: 10.5507/bp.2020.044
18. Alnawaiseh M, Lahme L, Eter N, Mardin C. Optical coherence tomography angiography: Value for glaucoma diagnostics. *Ophthalmologie*. 2019;116:602-609. doi: 10.1007/s00347-018-0815-9
19. Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:41-49.
20. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123:2498-2508.
21. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, et al. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:69-77.
22. Hollo G. Comparison of Peripapillary OCT Angiography Vessel Density and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements for Their Ability to Detect Progression in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:302-305.
23. Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:481-489.
24. Mangouritsas G, Koutropoulou N, Ragkousis A, Boutouri E, Diagourtas A. Peripapillary Vessel Density In Unilateral Preperimetric Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2511-2519. doi: 10.2147/OPHT.S224757
25. Holló G. Influence of Large Intraocular Pressure Reduction on Peripapillary OCT Vessel Density in Ocular Hypertensive and Glaucoma Eyes. *J Glaucoma*. 2017n;26(1):e7-e10. doi: 10.1097/IJG.0000000000000527
26. Ma ZW, Qiu WH, Zhou DN, Yang WH, Pan XF, Chen H. Changes in vessel density of the patients with narrow anterior chamber after an acute intraocular pressure elevation observed by OCT angiography. *BMC Ophthalmol*. 2019 Jun 21;19(1):132. doi: 10.1186/s12886-019-1146-6
27. Lestak J, Nutterova E, Bartosova L, Rozsival P. The Visual Field in Normal Tension and Hyper Tension Glaucoma. *IJSR*, 3;2014:49-51. ISSN No 2277-8179.