

(32)

Ocena grubości komórek zwojowych siatkówki w przebiegu wysokiej krótkowzroczności

Assessment of retinal ganglion cells thickness in high myopia

Michał Szumiński, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Żeża Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Streszczenie:	<p>Cel pracy: badania nad wczesnymi markerami jaskry otwartego kąta dowiodły, że istotną rolę odgrywa ocena grubości kompleksu komórek zwojowych w plamce. Nie określono jednak, jak wysoka krótkowzroczność wpływa na modyfikację ww. markerów. Cel: celem pracy jest oznaczenie grubości kompleksu komórek zwojowych w plamce u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością.</p> <p>Material i metody: badaniami objęto 38 dzieci z wysoką krótkowzrocznością (powyżej -6,00 D) w wieku od 9 do 18 lat. Grupę referencyjną stanowiło 38 dzieci normowzrocznych lub z niewielką nadwzrocznością do +1,00 D stwierdzaną w obiektywnym badaniu – wiek dzieci wahał się od 8 do 18 lat.</p> <p>Wyniki: jak wykazało porównanie obu badanych grup, grubość kompleksów komórek zwojowych – górnego i dolnego – była istotnie niższa u dzieci z wysoką krótkowzrocznością niż u dzieci zdrowych: $p < 0,01$, odpowiednio dla GCCSup mediana wynosiła $90 \mu\text{m}$ (zakres 67–108,5) oraz $95 \mu\text{m}$ (zakres 80–105,5); dla GCCInf mediana wynosiła $91 \mu\text{m}$ (zakres 67–109,5) oraz $98 \mu\text{m}$ (zakres 85–109). Stwierdzono istnienie silnej dodatniej korelacji między grubością TotalRNFL a GCC Inf oraz średniej dodatniej korelacji między TotalRNFL a GCC Sup.</p> <p>Wnioski: u dzieci i młodzieży z wysoką krótkowzrocznością dochodzi do zmniejszenia grubości kompleksu komórek zwojowych w plamce oraz grubości włókien nerwowych w okolicy tarczy nerwu wzrokowego we wszystkich sektorach poza skroniowym. Ścieńczenie RNFL, GCC może potwierdzać większą podatność oczu z wysoką krótkowzrocznością na uszkodzenie jaskrowe.</p>
Słowa kluczowe:	komórki zwojowe siatkówki w plamce, spektralna optyczna koherentna tomografia, wysoka krótkowzroczność.
Summary:	<p>Purpose: Studies on glaucoma markers have shown that assessment of thickness macular ganglion cell complex plays an important role in diagnosis of early stage open-angle glaucoma. There are no available data on thickness in ganglion cell complex in high myopic patients. We investigate thickness of macular ganglion cell complex in children with high myopia.</p> <p>Material and methods: 38 children (aged from 9 to 19 years), with high myopia (over -6.00 D) underwent full ophthalmological examination, including SD-OCT of the macula and optic disc. The reference group consisted of 38 emmetropic or slightly hyperopic children aged from 8 to 18 years old.</p> <p>Results: Superior and inferior ganglion cell complex (GCC) thickness were significantly lower in high myopic group compared to reference group: $p < 0.01$, respectively for GCC Sup. median was $90 \mu\text{m}$ (range 67–108.5) and $95 \mu\text{m}$ (range 80–105.5); for GCC Inf. median was $91 \mu\text{m}$ (range: 67–109.5) and $98 \mu\text{m}$ (range 85–109). Positive correlation between GCC and Total RNFL was found.</p> <p>Conclusions: In children with high myopia thinning of macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer of the optic disc was found. These changes may be responsible for higher susceptibility of developing open-angle glaucoma in high myopic eyes.</p>
Key words:	macular ganglion cell complex, high myopia, spectral optical coherence tomography.

Ze względu na dużą częstość występowania krótkowzroczność jest poważnym problemem społecznym oraz ekonomicznym (1-3). Może być czynnikiem ograniczającym wybór zawodu, a także prowadzić do rozwoju zagrażających widzeniu powikłań takich jak: makulopatia zanikowa, odwarstwienie siatkówki, neowaskularyzacja podsiatkówkowa, otwór w plamce oraz jaskra otwartego kąta (4,5). Wysoka krótkowzroczność (ekwiwalent sferyczny wady refrakcji $\geq -6,00$ D) wiąże się z największym ryzykiem rozwoju ww. powikłań (6,7). Opracowanie nowych technik obrazowania struktury siatkówki *in vivo* (spektralnej optycznej koherentnej tomografii – SOCT) umożliwia dokładne poznanie zmian zachodzących na poziomie mikrostrukturalnym. W wysokiej krótkowzroczności zmiany dotyczące nerwu wzrokowego (n. II) często upodabia-

ją się do zmian jaskrowych, znacznie utrudnia to diagnozowanie tego powikłania. Oprócz podejmowania badań mających na celu wyjaśnienie patomechanizmu krótkowzroczności poszukuje się mechanizmów leżących u podstaw rozwoju jaskry w krótkowzroczności. Badania nad wczesnymi markerami jaskry otwartego kąta dowiodły, że istotną rolę odgrywa ocena grubości kompleksu komórek zwojowych (8,9). Nie określono jednak, jak wysoka krótkowzroczność wpływa na modyfikację ww. markerów.

Cel

Celem pracy jest określenie grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki w plamce u dzieci z wysoką krótkowzrocznością.

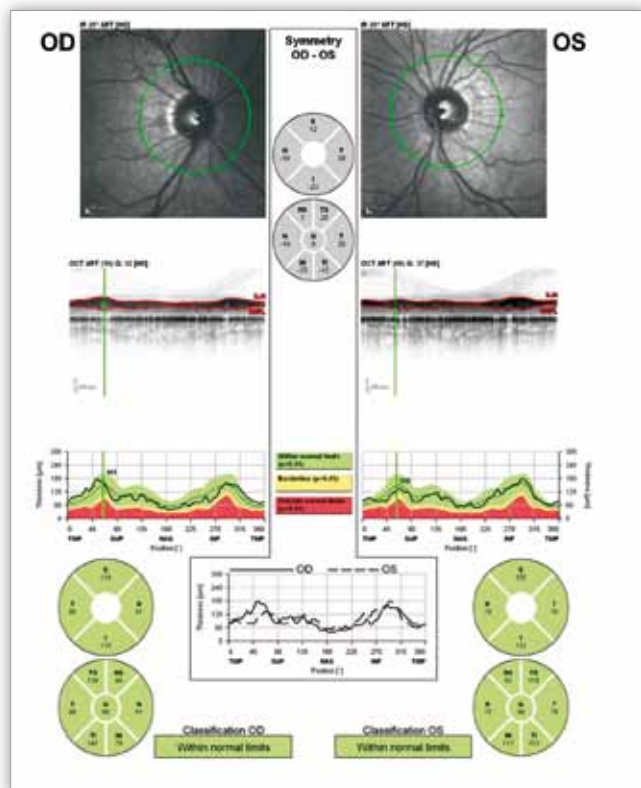
Materiał i metody

Badaniami objęto 68 dzieci z wysoką krótkowzrocznością, w tym 40 dziewczynek (58,8%) i 28 chłopców (41,2%) w wieku od 9 do 18 lat (średnio $14,5 \pm 2,47$ roku). Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie wysokiej krótkowzroczności zgodnie z definicją na podstawie wyniku autorefraktometrii po porażeniu akomodacji. Kryteriami wyłączenia były: współwystępowanie innych chorób oczu, takich jak: zez, zaćma, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zapalenia błony naczyniowej, oraz chorób i zespołów ogólnoustrojowych mogących wpływać na wartość refrakcji i na powstanie zmian zwyrodnieniowych na dnie oczu, najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali $<5/7$, jak również leczenie hormonem wzrostu. Grupę referencyjną stanowiło 50 dzieci normowzrocznych lub z niewielką nadwzrocznością do $+1,00$ D stwierdzaną w obiektywnym badaniu refrakcji, w tym 32 dziewczynki (64%) oraz 18 chłopców (36%) w wieku od 8 do 18 lat (średnio $13,9 \pm 3,12$ roku). Wywiady dzieci zakwalifikowanych do tej grupy – osobniczy i rodzinny – nie wskazywały, aby były one obciążone chorobami oczu ani innymi chorobami przewlekłymi. Nie były także pod opieką żadnych poradni specjalistycznych. U wszystkich dzieci z tej grupy na podstawie badania okulistycznego wykluczono schorzenia narządu wzroku. Średni wiek nie różnił się istotnie w grupach badanej i referencyjnej. W grupie badanej dominowały dziewczynki (64% *versus* 58,4% w grupie odniesienia), odpowiada to proporcjom płci w przypadku wysokiej krótkowzroczności. W grupie dzieci z wysoką krótkowzrocznością wykazano istotnie wyższą wadę refrakcji: odpowiednio mediana dla grupy z wysoką krótkowzrocznością wynosiła $-7,50$ (zakres $-6,00 - -17,25$), a dla

grupy referencyjnej $0,25$ (zakres $0-1,00$). U każdego dziecka zakwalifikowanego do badania przeprowadzono pełne badanie okulistyczne, które obejmowało: autorefraktometrię – wykonywaną po porażeniu akomodacji za pomocą 1% Tropicamidum podanego trzykrotnie, ocenę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (za pomocą tablic Snellena), pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą dynamicznego konturowego tonometru Pascala, ocenę odcinków gałki ocznej – przedniego i tylnego. U wszystkich osób zakwalifikowanych do badania wykonano skany OCT – użyto tomografu optycznego Spectralis (Heidelberg). Wykonano pomiary grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki w 2 sektorach – górnym GCCSup i dolnym GCCInf – oraz grubości warstwy włókien nerwowych RNFL w okolicy tarczy n. II w 6 sektorach. Grubość kompleksu komórek zwojowych w plamce została określona na podstawie skanu objętościowego złożonego ze skanów liniowych wertykalnych. Grubość warstwy włókien nerwowych określono za pomocą automatycznego uśrednienia 16 skanów okrężnych (ryc. 1.). W celu oceny normalności rozkładu zmiennych użyto testu Shapiro-Wilka. Z powodu braku rozkładu normalnego badanych parametrów analizę przeprowadzono z zastosowaniem testów nieparametrycznych. Do oceny istotności różnic między dwiema grupami niezależnymi użyto testu U Manna-Whitneya, a w grupach zależnych – testu Wilcoxon. Do oceny zależności między parametrami ilościowymi stosowano współczynnik korelacji rang Spearmana.

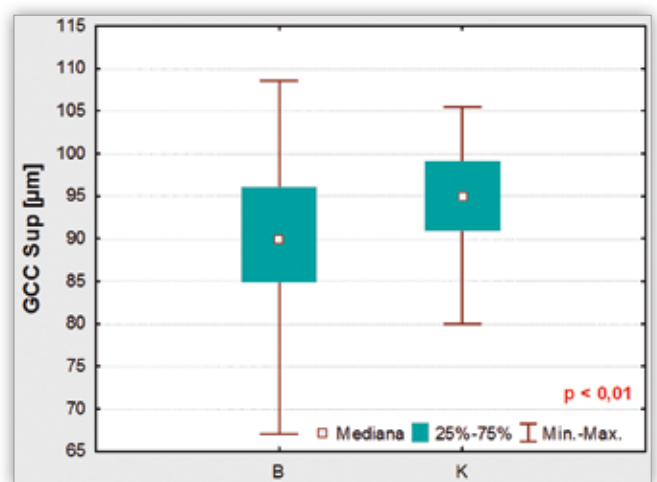
Wyniki

Porównano grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki w plamce zarówno w kwadrancie górnym ($90 \mu\text{m}$; $67-108,5$), jak i dolnym ($91 \mu\text{m}$; $67-109,5$) – była ona istotnie statystycznie mniejsza u dzieci z grupy badanej niż u dzieci z grupy referencyjnej ($p < 0,01$) (ryc. 2., 3.). Analiza zależności wykazała istnienie silnej dodatniej korelacji między grubością warstwy włókien nerwowych tarczy n. II TotalRNFL a GCC Inf ($r = 0,586$, $p < 0,001$) oraz średniej dodatniej korelacji między TotalRNFL a GCC Sup ($r = 0,437$, $p < 0,01$) (ryc. 4., 5.). Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie grubości GCC Inf



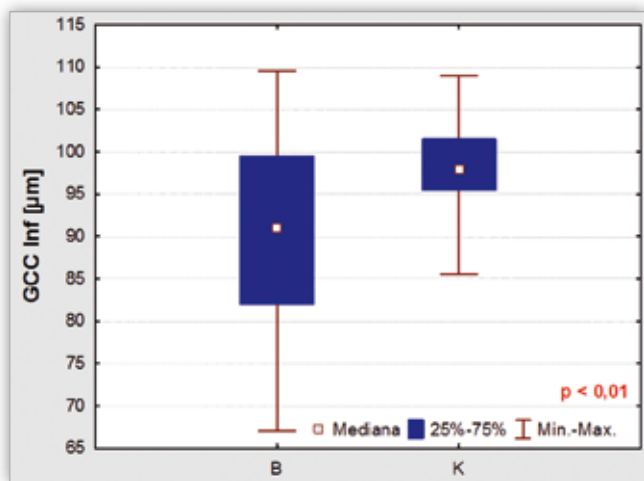
Ryc. 1. Wynik badania warstwy włókien nerwowych tarczy nerwu wzrokowego.

Fig. 1. Retinal nerve fiber layer of the optic disc.



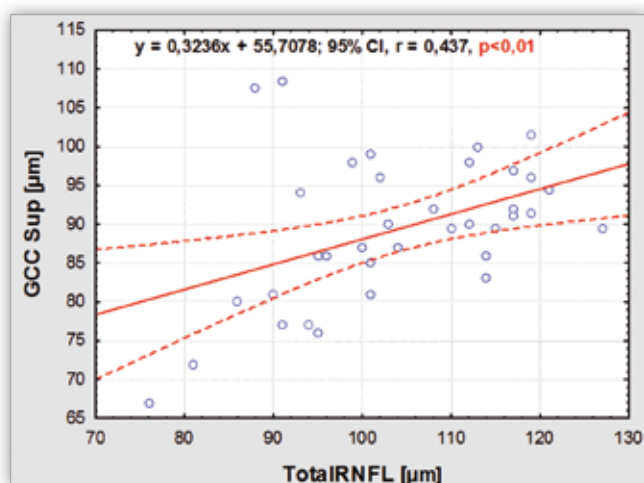
Ryc. 2. Górny kompleks komórek zwojowych w plamce w oczach z wysoką krótkowzrocznością (B) oraz normalnych (K).

Fig. 2. Superior macular ganglion cell complex in high myopic (B) and normal eyes (K).



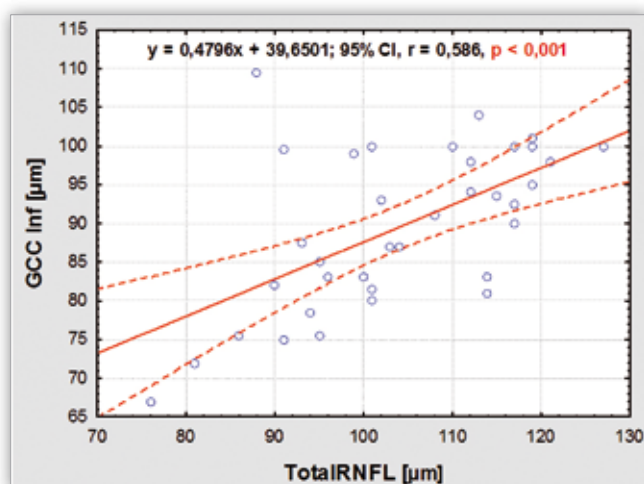
Ryc. 3. Dolny kompleks komórek zwojowych w plamce w oczach z wysoką krótkowzrocznością (B) oraz normalnych (K).

Fig. 3. Inferior macular ganglion cell complex in high myopic (B) and normal eyes (K).



Ryc. 4. Korelacja między grubością górnego kompleksu komórek zwojowych a włóknami nerwowymi tarczy nerwu wzrokowego.

Fig. 4. Positive correlation between thickness of superior macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer.



Ryc. 5. Korelacja między grubością dolnego kompleksu komórek zwojowych w plamce a globalną grubością włókien nerwowych.

Fig. 5. Positive correlation between thickness of inferior ganglion cell complex and total retinal nerve fiber.

	AL		SE	
	R	p	r	P
GCC Sup.	-0,277	0,097	0,227	0,176
GCC Inf.	-0,361	0,028	0,361	0,027

Tab. I. Korelacja między grubością komórek zwojowych (odpowiednio w kwadrantach górnym – GCCSup i dolnym – GCCInf) a długością osiową (AL) oraz ekwiwalentem sferycznym (SE).

Tab. I. Correlation between thickness of ganglion cells complex (in the upper – GCCSup. and inferior quadrant – GCCInf, respectively) and axial length (AL) and spherical equivalent (SE).

($p < 0,05$) wraz ze wzrostem długości osiowej (AL) oraz negatywnego ekwiwalentu sferycznego (SE) w oczach z grupy badanej. W przypadku GCC Sup nie stwierdzono zależności jego grubości od AL oraz SE (tab. I).

Omówienie

Pomiary wewnętrznych warstw siatkówki w plamce mogą przyczynić się do zwiększenia dokładności diagnostycznych badań preperymetrycznych zmian jaskrowych (10). Znaczące ubytki w 3 warstwach siatkówki: włókien nerwowych, komórek zwojowych oraz wewnętrznej spłotowatej, zawierających aksony, ciała komórkowe i dendryty komórek zwojowych, mogą pojawić się przed wykrywalną diagnostycznie utratą ich funkcji (11). Wiemy, że badaniem perymetrycznym możemy wykryć obniżenie czułości siatkówki w miejscu uszkodzenia, jeśli ubytek komórek zwojowych sięga od 20% do 50% (12). Tan i wsp. zatem poszukując nowych markerów wczesnego uszkodzenia jaskrowego, zaproponowali ocenę grubości kompleksu komórek zwojowych w plamce za pomocą OCT. W swoich badaniach wykazali, że określenie grubości GCC w plamce oraz RNFL w okolicy tarczy n. II w porównaniu do samego badania RNFL zwiększało częstość wykrywania ubytków jaskrowych z 78% do 87% w przypadku jaskry perymetrycznej oraz z 45% do 56% w przypadku jaskry preperymetrycznej (13). Ostatnio Kim i wsp. wykazali podobną dokładność diagnostyczną oznaczania RNFL oraz GCC w diagnostyce neuropatii jaskrowej (14). Autorzy tej pracy nie znaleźli jednak publikacji dotyczących oceny kompleksu komórek zwojowych siatkówki w krótkowzroczności. W naszym badaniu wykazano istotnie mniejszą grubość GCCSup – 90 μm (67–108,5) i GCC Inf – 91 μm (67–109,5) w oczach z wysoką krótkowzrocznością w porównaniu z oczami badanych z grupy referencyjnej ($p < 0,01$). Wykazano również istnienie silnej dodatniej korelacji między GCC Sup, GCC Inf a TotalRNFL. Wyniki te potwierdzają, że określenie parametrów biometrycznych plamki, zwłaszcza GCC, stanowi cenne uzupełnienie badania grubości RNFL. Pomiary GCC w oczach z wysoką krótkowzrocznością mogą potwierdzać ich większą podatność na uszkodzenie jaskrowe, zwłaszcza gdy zachodzi podejrzenie jaskry z mieszczącym się w granicach normy dobowym profilem ciśnień wewnątrzgałkowych. Regularna i wnikliwa ocena grubości GCC, progresji istniejącego ścieńczenia, zwłaszcza w kwadrantach górnych plamki (niezależnych od wartości ekwiwalentu sferycznego refrakcji oraz długości osiowej gałki ocznej) może przyczynić się do rozpoznania preperymetrycznych stadiów neuropatii jaskrowej, nawet w oczach z wysoką krótkowzrocznością. Jednak dopiero poznanie dokładnego mechanizmu wczesnych zmian

mikroarchitektury w jaskrze otworzy drogę do ustalenia przyczyn zwiększonego ryzyka neuropatii jaskrowej u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością. Obecnie wiemy, że w przebiegu jaskry u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością częściej dochodzi do rozlanego ubytku RNFL niż u pacjentów normowzrocznych. Prawdopodobnie kształt krótkowzrocznego kanału twarówekowego, ścieńczenie blaszki sitowej oraz przytarczowej twardówki przyczyniają się do zwiększenia podatności na uszkodzenie włókien nerwowych. Wydaje się, że właśnie blaszka sitowa jest miejscem, w którym mają początek wczesne zmiany jaskrowe. Wydaje się także, że zaburzenie transportu aksoplazmy, upośledzenie przepływu krwi oraz mechaniczne zaburzenie jej mikroarchitektury mogą stanowić etiologiczne podłoże jaskry (15). Co ciekawe, Yang i wsp. stwierdzili przemieszczenie blaszki sitowej ku tyłowi oraz pogrubienie jej struktury we wczesnym eksperymentalnym jaskrowym uszkodzeniu n. II u zwierząt. Pogrubienie blaszki sitowej może być spowodowane obrzękiem aksonów, który jest wtórny do blokady transportu aksoplazmy, obrzęku tkanki łącznej oraz remodelingu blaszki spowodowanego zależnym od ciśnienia wewnątrzgałkowego uszkodzeniem jej struktury. Jednakże w jaskrze stadiów średniego i późnego, podobnie jak w oczach z wysoką krótkowzrocznością, stwierdza się ścieńczałą blaszkę sitową (16). Można więc przypuszczać, że dynamika progresji uszkodzenia jaskrowego w oczach z wysoką krótkowzrocznością różni się od dynamiki przebiegu zmian w oczach normowzrocznych.

Piśmiennictwo:

1. Zejmo M, Formińska-Kapuścik M, Pieczara E, Filipek E, Mrówka-Kominek E, Samochowiec-Donocik E, Leszczyński R, Smużyńska M: *Etiopathogenesis and management of high-degree myopia. Part I*. Med Sci Monit 2009, 15(9), 199-202.
2. Rodríguez-Abrego G, Sotelo-Dueñas HM: *Myopia prevalence among school-age children in a suburban population*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009, 47(1), 39-44.
3. Jobke S, Kasten E, Vorwerk C: *The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany*. Clin Ophthalmol 2008, 2(3), 601-607.
4. Cordian L, Eaton SB, Miller JB, Lindeberg S, Jensen C: *An evolutionary analysis of the etiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia*. Acta Ophthalmol Scand 2002, 80, 125-135.
5. Frajdenberg A, Pecold K, Podfigurna-Musiak M, Rydzanicz M, Mrugacz M, Leal SM, Bejjani BA, Gajecka M: *Analiza zmian dna oka w rodzinach obciążonych wysoką krótkowzrocznością*. Klin Oczna 2007, 109(4-6), 173-175.
6. Chihara E, Liu X, Dong J, Takashima Y, Akimoto M, Hangai M, Kuriyama S, Tanihara H, Hosoda M, Tsukahara S: *Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma*. Ophthalmologica 1997, 211(2), 66-71.
7. Faschinger C, Mossböck G: *Myopia and glaucoma*. Wien Med Wochenschr 2007, 157(7-8), 173-177.
8. Sihota R, Naithani P, Sony P, Gupta V: *Temporal Retinal Thickness in Eyes With Glaucomatous Visual Field Defects Using Optical Coherence Tomography*. J Glaucoma 2010 May 29. Epub ahead of print.
9. Lee YA, Shih YF, Lin LL, Huang JY, Wang TH: *Association between high myopia and progression of visual field loss in primary open-angle glaucoma*. J Formos Med Assoc 2008 Dec, 107(12), 952-957.
10. Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J: *Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes*. Jpn J Ophthalmol 1997, 41(2), 84-88.
11. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL 3rd, Crawford ML: *Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999, 40(10), 2242-2250.
12. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR: *Linking structure and function in glaucoma*. Prog Retin Eye Res 2010, 29(4), 249-271.
13. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D: *Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography*. Ophthalmology 2009, 116(12), 2305-2314.
14. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY: *Structure-function Relationship and Diagnostic Value of Macular Ganglion Cell Complex Measurement using Fourier-domain OCT in Glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010 Apr 30. Epub ahead of print.
15. Lee YA, Shih YF, Lin LL, Huang JY, Wang TH: *Association between high myopia and progression of visual field loss in primary open-angle glaucoma*. J Formos Med Assoc 2008, 107(12), 952-957.
16. Yang H, Downs JC, Girkin C, Sakata L, Bellezza A, Thompson H, Burgoyne CF: *3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, 48(10), 4597-4607.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.02.2012 r. (1352)
Zakwalifikowano do druku 30.06.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Michał Szumiński
Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza
Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego
w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok
e-mail: mike-sz@mp.pl