

**Univerzita Karlova v Praze**  
**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Lékařská biofyzika



**MUDr. Martin Hložánek, FEBO**

Tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice u dětských pacientů s glaukomem  
měřená skenovací laserovou polarimetrií

Retinal nerve fiber layer thickness in pediatric glaucoma patients, measured by  
scanning laser polarimetry

Dizertační práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Aleš Filouš, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25.6.2016

MUDr. Martin Hložánek, FEBO

Identifikační záznam:

HLOŽÁNEK, Martin. *Tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice u dětských pacientů s glaukomem měřená skenovací laserovou polarimetrií. [Retinal nerve fiber layer thickness in pediatric glaucoma patients, measured by scanning laser polarimetry]*. Praha, 2016. Počet stran: 68, počet příloh: 1. Dizertační práce (PhD). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Oční klinika 2. LF UK. Vedoucí závěrečné práce Filouš, Aleš.

## Poděkování:

Upřímně děkuji svému školiteli, doc.MUDr.Aleši Filoušovi, CSc. za odborné vedení a zejména za jeho vlastní preciznost, propracovanost myšlenek, schopnost argumentace i shovívavost. Dále všem spoluautorům, hlavně MUDr. Jakubu Ošmerovi a ing. Marii Hladíkové a rodině, především rodičům, synům a manželce Kateřině za trvalou podporu i odborné rady.

## Obsah:

	Strana
1. Úvod	1
2. Epidemiologie glaukomu	2
3. Klasifikace glaukomu	3
3.1 Glaukom u dospělých	3
3.2 Glaukom u dětí	4
4. Diagnostika glaukomu	6
4.1 Měření nitroočního tlaku (tonometrie)	6
4.2 Vyšetření komorového úhlu	9
4.3 Perimetrie	9
4.4 Vyšetření terče zrakového nervu pohledem	10
5. Přístrojové vyšetření papily zrakového nervu a vrstvy nervových vláken sítnice	12
5.1 Vyšetření a fotografie s bezčerveným filtrem	14
5.2 Skenovací laserová polarimetrie (SLP)	15
5.3 Konfokální skenovací laserová oftalmoskopie: topografická analýza RNFL	28
5.4 Optická koherenční tomografie (OCT)	30
6. Hypotéza a cíle práce	34
7. Fáze I: Stanovení hodnot parametrů RNFL u zdravých dětí	35
7.1 Materiál a metodika	35
7.2 Výsledky	37
7.3 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – úvod	40
7.4 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – metodika	41
7.5 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – výsledky	42
8. Fáze II: Srovnání hodnot parametrů RNFL u zdravých dětí a u dětí s prokázaným glaukomem	45
8.1 Materiál a metodika	45
8.2 Výsledky	46
9. Diskuze	48
10. Závěr	60
11. Souhrn	61
12. Summary	62
13. Literatura	63
14. Příloha 1 – seznam zkratk	69

## 1. Úvod

Ačkoli je glaukom jedním z nejdéle známých očních onemocnění, jeho definice se s novými poznatky stále vyvíjí a není dosud zcela jednoznačná. Je to především proto, že zejména chronický prostý glaukom je velmi dlouhou dobu zcela asymptomatický a jako historicky první byly tedy logicky popsány až terminální stavy tohoto onemocnění. S vývojem znalostí a diagnostických možností se postupně zpětně posunujeme k objasnění jednotlivých příčin pozorovaných patologických změn a zároveň se tak posouváme stále k časnější a přesnější diagnostice. Situace je komplikována skutečností, že nemáme k dispozici žádný jednoznačný měřitelný parametr, který by umožňoval jasné určení či vyloučení diagnózy.

Historicky byla důležitým parametrem hodnota výše nitroočního tlaku (NOT). Na základě studií byla stanovena horní hranice hodnoty nitroočního tlaku na 21 mmHg, tedy hodnotu průměru 15 mmHg + 2 směrodatné odchylky (SD = 3 mmHg) (<sup>1</sup> Shaarawy, TM et al., 2009). V širším povědomí laické i odborné veřejnosti je tento parametr dodnes přeceňován. Je však známou skutečností, že existují jedinci s nitrooční hypertenzí, u kterých zvýšené hodnoty nitroočního tlaku nemají za následek glaukomové změny nervových vláken sítnice a naopak jedinci s normotenzním glaukodem, u kterých opakovaně měříme normální hodnoty nitroočního tlaku, a přesto jednoznačně prokazujeme typickou glaukomovou neuropatii zřetelného nervu, mnohdy s odpovídajícími výpadky v zorném poli. Dnes navíc víme, že měřené hodnoty nitroočního tlaku jsou do značné míry závislé na metodě měření, na biomechanických vlastnostech stěny oka (především rohovky), ale i na spolupráci měřené osoby a individuálním hodnocení vyšetřujícího. Hodnoty nitroočního tlaku mohou také v průběhu dne značně kolísat, významnější výkyvy byly navíc zaznamenány právě u glaukomatiků (<sup>1</sup> Shaarawy, TM et al., 2009).

Na počátku dvacátého století začal být kladen důraz na hodnocení perimetru a k diagnóze glaukomu patřily typické výpadky zorného pole. Bylo zjevné, že tyto výpadky jsou funkčním korelátem anatomických změn na papile zřetelného nervu, především ztenčování neuroretinálního lemu a rozvoje centrálního prohloubení, tzv. exkavace. Vývoj těchto změn dokázali zkušeni oftalmologové odhalit dříve, než se projevíly funkčně výpadkem na perimetru. Z patologickoanatomických studií pak bylo patrné, že rozvoj exkavace na papile u glaukomu

souvisí s úbytkem axonů gangliových buněk sítnice a tedy i se ztenčováním vrstvy nervových vláken sítnice. Hodnocení nálezu na papile zrakového nervu patří i dnes mezi základní kameny diagnostiky a monitorování glaukomu, stejně jako hodnocení výše nitroočního tlaku, nálezu na perimetru či vyšetření změn v komorovém úhlu. Velká pozornost je však novodobě věnována možnostem objektivního měření tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice. Její ztenčení totiž předchází pozorovatelným změnám na terči zrakového nervu a záchyt glaukomu, stejně jako jeho monitorace, se opět posouvá k časnějším detekovatelným změnám.

V současné době bychom asi nejlépe mohli glaukom charakterizovat jako skupinu onemocnění, u které dochází k charakteristickému poškození očních tkání, zejména gangliových buněk sítnice, poškození je progresivní a vždy alespoň částečně souvisí s výší nitroočního tlaku.

## **2. Epidemiologie glaukomu**

Glaukom je celosvětově nejčastější příčinou nevratné slepoty. Dle údajů WHO z roku 2002 byl glaukom příčinou slepoty u 12.3% nevidomých. Z epidemiologických studií vyplývá, že glaukom zůstává velmi často nerozpoznán, zejména v počátečních stádiích, kdy je zcela asymptomatický (<sup>1</sup>Shaarawy, TM et al., 2009). V rozvinutých zemích s vysokým ekonomickým standardem se v populačních studiích pohybovalo procento dříve nedagnostikovaného glaukomu na hladině okolo 50%, v ekonomicky slabších oblastech Jižní Ameriky či Asie to bylo až 90%. Vyplývá to zejména z nedostatečné informovanosti veřejnosti ohledně glaukomu, vliv hraje také dostupnost zdravotnické péče v jednotlivých zemích. Dalším důležitým výsledkem epidemiologických studií je poznatek, že výskyt a především zastoupení základních typů glaukomu se liší v závislosti na etnickém původu. V bělošské populaci převažuje glaukom otevřeného úhlu a jeho prevalence vycházející z meta-analýzy jednotlivých studií se pohybuje okolo 2%, prevalence glaukomu s úzkým úhlem se pohybuje kolem 0,1%. V asijské populaci je poměr výskytu glaukomu s otevřeným a úzkým úhlem prakticky vyrovnaný. Je předpoklad, že 50% pacientů s glaukomem úzkého úhlu pochází z Číny a 85% z Asie.

### 3. Klasifikace glaukomu

#### 3.1 Glaukom u dospělých

Glaukom rozdělujeme na primární a sekundární, dalším důležitým klasifikačním kritériem jsou parametry komorového úhlu, podle kterých rozeznáváme glaukom s otevřeným a s úzkým úhlem.

Primární glaukom s otevřeným úhlem (POAG) je chronická progresivní optická neuropatie s typickými morfologickými změnami na papile zrakového nervu a ve vrstvě nervových vláken sítnice při absenci jiných očních onemocnění či vrozených anomálií (<sup>1</sup>Shaarawy, TM et al., 2009, <sup>2</sup>European glaucoma society, 2014). Dochází k poškození axonů gangliových buněk sítnice s jejich následnou apoptózou. V Evropě i celosvětově je druhou nejčastější příčinou slepoty. Mezi jeho hlavní rizikové faktory patří věk (je vzácný před 50. rokem věku), zvýšený nitrooční tlak, rasa (několikanásobně vyšší riziko u Afroameričanů oproti bělochům), rodinná anamnéza glaukomu, nižší centrální tloušťka rohovky, myopie, nízký oční perfuzní tlak. Jediným ovlivnitelným rizikovým faktorem tak zůstává nitrooční tlak. Léčba je medikamentózní, laserová a chirurgická.

Sekundární glaukomy tvoří heterogenní skupinu onemocnění, u nichž je dominující vysoký nitrooční tlak (<sup>1</sup>Shaarawy, TM et al., 2009, <sup>2</sup>European glaucoma society, 2014). Některé formy sekundárního glaukomu kombinují příčiny glaukomu s otevřeným úhlem i úzký komorový úhel (traumatický glaukom, uveitický glaukom). Mezi hlavní sekundární glaukomy s otevřeným úhlem patří pseudoexfoliativní glaukom, pigmentový glaukom, glaukom spojený s onemocněním čočky či s intraokulárním krvácením, uveitický glaukom, posttraumatický glaukom, steroidní toxický glaukom, glaukom po nitroočních operacích, glaukom při zvýšeném episklerálním venózním tlaku.

U primárního glaukomu s úzkým úhlem je dominujícím znakem okludabilní komorový úhel, tedy riziko iridotrabekulárního kontaktu s následnou elevací nitroočního tlaku (<sup>1</sup>Shaarawy, TM et al., 2009, <sup>2</sup>European glaucoma society, 2014). Jedná se tedy o anatomické riziko elevace nitroočního tlaku. Proto se také liší terapeutický přístup, ve kterém dominuje provedení iridotomie, terapie miotiky či časnější chirurgická terapie. Komorový úhel může být uzavřený i sekundárně. Mezi tyto jednotky patří například sekundární pupilární blok (např. při sekluzi

zornice při uveitidě), neovaskulární glaukom, iridokorneální endoteliální syndrom, zadní polymorfni dystrofie rohovky, fibróza v oblasti komorového úhlu po traumatu či očních operacích, pozánětlivé srůsty v komorovém úhlu, maligní glaukom.

### **3.2 Glaukom u dětí**

Glaukom v dětském věku se v mnoha ohledech významně liší od glaukomu v dospělosti. Specifické je zejména hledisko etiologické, především u vrozených forem glaukomu, dále hledisko diagnostické, terapeutické a socioekonomické.

Klasifikace dětského glaukomu není zcela jednotná (<sup>1</sup> Shaarawy, TM et al., 2009, <sup>2</sup> European glaucoma society, 2014, <sup>3</sup> Filouš A, 1998, <sup>4</sup> Atrata R, 2008). Jednotliví autoři se shodují v rozdělení na primární a sekundární glaukom. Klasifikace sekundárního glaukomu je poměrně ustálená, neboť je známa vyvolávající příčina glaukomu – nejčastěji předchozí operace (zejména operace katarakty), úrazy oka, nitrooční záněty, léčba kortikosteroidy. Někteří autoři řadí mezi sekundární také glaukomy vznikající na základě vývojových anomálií oka (aniridie, Petersova anomálie) nebo v rámci očních i systémových chorob a syndromů (neurofibromatóza, Sturge-Weberův syndrom, Loweho syndrom, Axenfeld-Riegrův syndrom, zadní polymorfni dystrofie rohovky), jiní tyto glaukomy řadí mezi primární.

Primární glaukomy u dětí lze morfologicky rozdělit především podle toho, zda je jejich příčinou vývojová anomálie v oblasti komorového úhlu či se jedná o dětskou obdobu primárního glaukomu otevřeného úhlu u dospělých. Obě jednotky se budou lišit především strategií léčby, kdy u vývojových změn bude primární léčba chirurgická, u druhé formy spíše medikamentózní. Pokud jde o diagnostiku glaukomu v dětském věku, je relativně jednoduchá u vrozených forem vedoucích k rozvoji typických změn (zašednutí rohovky, trhliny Descemetové membrány rohovky, tzv. Haabovy strie, hydroftalmus, myopizace) i u sekundárních forem, kdy na glaukom pomýšlíme vzhledem k již diagnostikovanému primárnímu problému (trauma, uveitis, syndromy, vrozené anomálie apod.). Obtížná může být naopak diagnostika primárního juvenilního glaukomu, který je tak jako u dospělých často dlouho asymptomatický, v dětském věku na něj navíc nebývá vzhledem ke vzácnosti pomýšleno a při omezené vyšetřitelnosti u dětí jsou glaukomové změny snáze přehlédnutelné.

Velmi důležité je také dělení dětského glaukomu z hlediska věku, hlavně vzhledem k tomu, že elevace nitroočního tlaku v prvních 3 letech života vyvolává typické, často ireverzibilní morfologické změny.

#### Primární vrozený glaukom

Příčinou tohoto typu glaukomu je nejspíše trabekulodysgeneze, tedy porucha diferenciacie a zastavení vývoje struktur komorového úhlu vedoucí k jeho dysfunkci. Údaje o výskytu se poměrně liší, pohybují se od 1 případu na 2,5 tisíce až po 18 tisíc novorozenců, vyšší frekvence je v zemích Blízkého a Středního východu. Konsangvinita rodičů zvyšuje riziko výskytu 5-10x. V populaci slovenských Romů je výskyt 1/800. Výskyt je většinou sporadický s multifaktoriální dědičností, v 15% pak familiární, autosomálně recesivně dědičný. V 65-80% bývá oboustranný, častěji jsou postiženi chlapci, přibližně v poměru 3:2. Asi 25% se manifestuje krátce po narození, 60% do půl roku života a 80% do jednoho roku. Zbýlých 20% se manifestuje buď do 3 let věku a onemocnění je pak nazýváno primárním infantilním glaukomem, nebo ještě později a spadá pak do forem juvenilních, již bez typických znaků pro vrozený glaukom (Haabovy strie, zašednutí rohovky, případně hydroftalmus). Léčba je primárně chirurgická, nejčastěji je indikována trabekulotomie.

#### Juvenilní primární glaukom

U dětí ve věku nad 3 roky již nedochází k anatomickým změnám typickým pro vrozený a infantilní glaukom. Jeho diagnostika proto bývá svízelnější a často opožděná, hlavním příznakem jsou změny na terči papily zrakového nervu, tedy rozvoj jeho exkavace („cupping“). Důvodem rozvoje glaukomu je buď frustní forma vrozených změn komorového úhlu (čili jakási opožděná forma vrozeného glaukomu), případně je příčina neznámá a onemocnění se svou charakteristikou podobá primárnímu glaukomu otevřeného úhlu dospělých. Pro tuto formu byl nalezen gen označovaný jako TIGR, není však jasná přesná patogeneze vzniku onemocnění. Bývá v naprosté většině bilaterální, postižení obou očí ale často bývá asymetrické. Terapie je buď chirurgická nebo medikamentózní, případně je kombinací obou.

## 4. Diagnostika glaukomu

Z předchozího textu již vyplývá, že stanovení diagnózy glaukomu bývá často otázkou několika různých vyšetření a mnohdy i jejich opakování a srovnávání v čase. Většina metod sloužících k diagnostice je užívána i k monitoraci účinnosti léčby u již diagnostikovaných glaukomatiků. Proto například u vrozeného glaukomu není mnohdy obtížné vyslovení samotné diagnózy vzhledem k typickým změnám. Svízelné může být až následné sledování účinnosti zvolené terapie.

### 4.1 Měření nitroočního tlaku (tonometrie)

Výše nitroočního tlaku je stále považována za nejdůležitější rizikový faktor glaukomu. Je prokázáno, že jedinec s dlouhodobě zvýšeným nitroočním tlakem na hodnoty 26 mmHg a vyšší má 12x vyšší riziko rozvoje glaukomu (<sup>2</sup> European glaucoma society, 2014). U vrozeného glaukomu je navíc přímá souvislost s elevací nitroočního tlaku a rozvojem anatomických změn na bulbu. Monitorace hodnot nitroočního tlaku je tedy pro posouzení účinnosti terapie zásadní.

**Schiötzův impresní tonometr.** Svým principem jde o hloubkoměr, který měří hloubku deformace rohovky při zatížení jejího středu tyčinkou s drobným závažičkem. Vyšetřovaný leží na zádech a na znečitlivělou rohovku položí vyšetřující tonometr s určitým závažičkem (5.5, 7.5, 10 či 15g). Hloubka deformace rohovky je zobrazena ryskou na stupnici přístroje, lze ji přepočítat na běžně užívané jednotky měření nitroočního tlaku (tedy mmHg). Pro svou malou přesnost a relativní složitost provedení (měření vleže, spolupráce) je tato metoda měření používána jen výjimečně.

**Aplanační tonometr.** Je považován za zlatý standard měření nitroočního tlaku, hodnoty měřené Goldmannovým tonometrem jsou v literatuře považovány za referenční. Metoda byla zavedena Goldmannem a Schmidtem v roce 1957. Ke šterbinové lampě lze většinou připevnit rameno s koaxiálně umístěným konusem tvaru komolého kužele, sloužící k měření nitroočního tlaku. Po znečitlivění rohovky a jejím obarvení fluoresceinem je konus přiložen na rohovku a ovládním ramene je zvyšován tlak konusu na rohovku, dokud nedojde k oploštění (aplanaci) centra rohovky v přesně stejném plošném rozsahu jako je plocha přední části konusu (7.35 mm<sup>2</sup>). Tlak potřebný k aplanaci rohovky v dané konstantní ploše je přímo úměrný nitroočnímu tlaku (Fick-Imbertův zákon,  $W = P \times A$ ). Při dané ploše 7.35 mm<sup>2</sup> jsou vyrovnány síly, které by

mohly měření ovlivňovat, tedy především rigidita rohovky a povrchové napětí slzného filmu. Uvedený vztah platí při centrální tloušťce rohovky okolo 500 $\mu$ m. Na ovladači ramene je stupnice kalibrovaná v torrech (milimetrech rtuťového sloupce), umožňující pohodlné odečtení hodnoty nitroočního tlaku. Aplanaci rohovky v požadované ploše pozná vyšetřující pozorováním rohovky zvětšovací soustavou (jako při vyšetření předního segmentu oka) za použití kobaltového filtru. Jsou viditelné 2 půlkruhy měnící svou polohu dle dosažené plochy aplanace. V okamžiku dotyku jejich vnitřních linií (tedy za stavu jejich koincidence) je dosaženo aplanace rohovky v požadované míře.

Na naměřené hodnoty může mít vliv kvalita slzného filmu, rohovkový astigmatismus nad 3 dioptrie, poloměr zakřivení rohovky, Valsalvův manévr, zadržetí dechu, přivírání očních štěrbin či tlak vyšetřujícího na víčka při pasivním otvírání očních štěrbin, edém rohovky, vyšší hodnoty centrální tloušťky rohovky, měření v jiné než centrální oblasti rohovky, např. v souvislosti se změnou pohledového směru.

**Bezkontaktní tonometr.** Bezkontaktní tonometr byl vyvinut v 70. letech 20. století. Proud vzduchu trvající v řádu milisekund s postupně narůstající intenzitou je vyslán na rohovku tak, aby došlo k její aplanaci. Ta je registrována pomocí detektoru světla odraženého od rohovky. Zdroj světla vysílá na rohovku paprsky pod určitým úhlem a detektor je umístěn na opačné straně tak, aby zachytil odražené paprsky v okamžiku aplanace rohovky, kdy se tato chová jako planární odrazová plocha. Čím vyšší je nitrooční tlak, tím delší bude interval mezi začátkem vyslání vzduchového pulzu a aplanací rohovky. Právě tento interval je v přístroji měřen velmi přesnou časomírou a přepočítán na hodnotu nitroočního tlaku v torrech. Vyšetření předpokládá umístění hlavy vyšetřovaného do opěrky přístroje, široce otevřené oční štěrbinu a přímý pohledový směr. Vzduchový puls vyslaný proti rohovce vyvolává obvykle obranné reflexy.

Moderním bezkontaktním tonometrem je tzv. ocular response analyzer (ORA), který hodnotí zároveň biomechanické vlastnosti rohovky. Měření probíhá ve dvou fázích. Nejprve je změřen nitrooční tlak při primární aplanaci rohovky vzduchovým pulzem (force in appplanation). Následně je vyslán další vzduchový puls, ale měření nitroočního tlaku proběhne až ve fázi zpětného narovnávání rohovky do sférického tvaru (force out appplanation). Rozdíl obou hodnot

je nazýván hysterézou rohovky (corneal hysteresis, CH). Výsledkem měření je hodnota tzv. Corneal-Compensated Intraocular Pressure (IOP<sub>CC</sub>) a Corneal Resistance Factor (CRF).

**Tonopen.** Jedná se o přenosný digitální kontaktní tonometr uvedený do praxe koncem 80. let 20. století. Má tvar větší tužky a jeho velkou výhodou je možnost měření nitroočního tlaku u ležícího pacienta (například při vyšetření malých dětí v celkové anestézii či imobilního pacienta), rovněž odpadají obavy menších dětí z fixace hlavy v opěrce šterbinové lampy. Přístroj pracuje na principu aplanace rohovky velmi jemným centrálním pístem o průměru 1.02mm, umístěným v koncovce zařízení. Koncovka s pístem je chráněna tenkým latexovým návlekm určeným k jednorázovému použití. Síla potřebná k aplanaci je měřena pružinkovým měřákem. Výhodou je skutečnost, že rohovky se v okolí pístu dotýká i plochá koncovka zařízení a rezistence rohovky by tak měla hrát jen minimální roli. Hodnota nitroočního tlaku je zobrazena po deseti jednotlivých měřeních na displeji přístroje s udáním spolehlivosti měření (je zohledněn zejména rozptyl hodnot jednotlivých měření).

**Dynamický konturní tonometr Pascal.** Do praxe byl uveden v roce 2002. Jedná se o kontaktní tonometr připevněný ke šterbinové lampě, ovšem nepracující na principu aplanace rohovky. Vychází z předpokladu, že pokud na rohovku bude položena těsně přiléhající konkávní čočka (kopírující konvexní konturu rohovky), budou na ni přenášeny síly vytvořené nitroočním tlakem. Čočka má poloměr zakřivení 10.5mm a průměr 7mm, v její centrální části je vložen piezoelektrický tlakový senzor o průměru 1.2mm. Tonometr je přiložen na anestetizovanou rohovku pod konstantním tlakem 1g a kontinuálně snímá dynamickou křivku nitroočního tlaku kolísajícího v závislosti na systolickém a diastolickém krevním tlaku.

**Rebound tonometr.** Jedná se o nový typ tonometru, uvedený na trh v roce 2003 pod názvem ICare. Zmagnetizovaná sonda je poháněna proti rohovce pomocí elektromagnetické cívky. Pohybem sondy vzniká napětí snímané senzorem. Ve chvíli kontaktu sondy s rohovkou dochází ke zpomalení sondy. Čím vyšší je nitrooční tlak, tím rychlejší je zpomalení a kratší kontakt sondy s rohovkou. Hodnoty jsou pak převedeny na hodnoty nitroočního tlaku. Jedná se o ruční zařízení, anestezie rohovky není nutná vzhledem k minimálnímu kontaktu s rohovkou.

## **4.2 Vyšetření komorového úhlu:**

Komorový úhel lze vyšetřit mikroskopicky buď na štěrbinové lampě či pomocí operačního mikroskopu za použití Goldmannovy vyšetřovací kontaktní čočky. Tato čočka obsahuje centrální oblast, přes níž lze vyšetřovat struktury zadního pólu bulbu, v periferii čočky jsou pravidelně rozmístěny nejčastěji 3 odrazné plochy s různým úhlem sklonu (73°, 66° a 59°). Po instilaci anestetik se čočka přiloží přímo na rohovku, osvětlovací soustava se nastaví koaxiálně s pohledovým směrem zvětšovací soustavy a osvitem nejvíce sklopené odrazové plochy čočky lze pozorovat komorový úhel. Dalšími dvěma zrcátky lze při rozšířené zornici vyšetřit periferii sítnice.

Komorový úhel a anatomické poměry předního segmentu oka lze také nepřímou hodnotit pomocí moderních zobrazovacích metod. Je to zejména předněsegmentová optická koherenční tomografie (OCT), dále přístroje využívající Scheimpflugova principu a ultrabiomikroskopie (UBM), tedy vyšetření pomocí vysokofrekvenční ultrazvukové sondy.

## **4.3 Perimetrie**

Perimetrií rozumíme vyšetření zorného pole oka. Nejvyšší rozlišovací schopnost lidského oka je v makule a určení centrální zrakové ostrosti je tedy vázáno na tuto malou oblast sítnice. Periferie zorného pole je ovšem důležitá pro orientaci, i když v těchto částech je rozlišovací schopnost sítnice mnohem nižší.

Principem perimetrie je nabízení podnětů v periferii zorného pole vyšetřovanému při fixaci vhodné značky vyšetřovaným okem (fixací je tedy jasně udána poloha makuly). Podněty mají nejčastěji charakter světelného bodu o přesně definované velikosti, světelnosti a vlnové délce. Vyšetřovaný udává okamžik, kdy při fixaci značky vidí v periferii zorného pole nabízený světelný podnět. Rozlišujeme kinetickou a statickou perimetrii.

Při kinetické perimetrii je nabízený podnět v náhodně zvoleném meridiánu posunován od periferie směrem k centru a vyšetřovaný určí okamžik, kdy podnět v zorném poli poprvé zahlédne. Je též možný opačný postup, kdy světelný podnět je posunován od centra k periferii a vyšetřovaný udá okamžik, kdy podnět přestane vnímat.

Při statické perimetrii jsou v nahodile volených bodech periferie rozsvěcovány světelné podněty, v případě, že pacient podnět vnímá, stiskne tlačítko přístroje. V moderních automatických počítačových perimetrech je možné volit rozsah vyšetřované oblasti zorného pole a také volit různou strategii vyšetření. Při nadprahové (suprathreshold) strategii má světelný podnět stále stejný předdefinovaný nadprahový jas. Výsledkem je tedy hrubé určení případných výpadků zorného pole, výhodou testu je jeho rychlost. Při prahové (full-threshold) strategii perimetr „titruje“ jednotlivé oblasti z hlediska prahové hodnoty světelného impulsu, výsledkem je podrobnější měření případné hloubky skotomu. Přístroj také registruje, zda vyšetřovaný dobře fixuje středovou značku a sleduje i další parametry vedoucí k posouzení spolehlivosti vyšetření (falešně pozitivní a falešně negativní reakce vyšetřovaného).

Méně často užívané jsou perimetry využívající světlo o krátké vlnové délce (u glaukomu podle publikovaných studií dochází ke změnám barvocitu), dále perimetry testující kontrastní citlivost jednotlivých oblastí sítnice (frequency doubling technology, FDT, testující magnocelulární gangliové buňky sítnice, kterých je pouze 3-5% a jejich defekt tak může být dříve zachytitelný) a další.

Je potřeba zdůraznit, že perimetrie je vyšetření výrazně závislé na spolupráci pacienta, tedy do značné míry subjektivní.

#### **4.4 Vyšetření terče zřakového nervu pohledem**

Papilu zřakového nervu vyšetřujeme stejně jako při rutinním oftalmologickém vyšetření. Máme k dispozici přímou a nepřímou oftalmoskopii, případně fotodokumentaci.

Při přímé oftalmoskopii je obraz sítnice sledován jedním okem přímo z krátké vzdálenosti (cca 2cm) a je zvětšen úměrně optické mohutnosti oka. Oblast sítnice, kterou jsme při daném sklonu oftalmoskopu schopni pozorovat, je cca 2mm. Přímá oftalmoskopie je z hlediska vyšetření sítnice málo přehledná, přináší ovšem možnost detailního vyšetření, což je při hodnocení terče zřakového nervu výhodou. Při pohledu přímým oftalmoskopem postrádáme prostorový vjem (struktury pozorujeme jedním okem). Další možností je použití zeleného (bezčerveného) světelného filtru, díky kterému je možné vyšetření vrstvy nervových vláken sítnice, která je

jinak na pozadí červeného reflexu od cévnatky prakticky nerozlišitelná (chromatooftalmoskopie).

Nepřímý oftalmoskop umožňuje vyšetření sítnice z větší vzdálenosti (cca 50cm) za použití vyšetřovací čočky. Tato čočka je nejčastěji asférická spojka 28D. Vyšetřující ji drží před okem ve vzdálenosti odpovídající její ohniskové vzdálenosti a přes tuto čočku osvětluje zadní segment a zároveň pozoruje obraz sítnice. Zdroj světla je většinou umístěn na čelence, na níž jsou rovněž umístěny okuláry určené k vyšetřování oběma očima. Obraz sítnice se přes vyšetřovací čočku zobrazí jako reálný a převrácený mezi okem vyšetřujícího a vyšetřovaného. Výsledný obraz je méně zvětšený než při přímé oftalmoskopii, díky použití spojky je však zobrazena větší část sítnice a vyšetření je tak přehlednější. Umožňuje prostorový vjem díky pozorování obrazu binokulárně. Vyšetření zadního segmentu je možné i na šterbinové lampě za použití vyšetřovací čočky neutralizující lámavost optických médií oka. Nejčastěji je využívána Volkova asférická čočka o hodnotě 90D, kterou vyšetřující předkládá cca 15mm před vyšetřované oko. Čočka vytváří převrácený obraz očního pozadí s prostorovým vjemem díky binokulárnímu vyšetření.

Mezi hlavní parametry hodnocené při vyšetření terče zřetivého nervu pohledem patří hodnocení exkavace, neuroretinálního lemu, přítomnost hemoragií, vzhled cév na papile a případně charakter parapapilární atrofie. Důležitým parametrem je velikost terče zřetivého nervu. Fyziologický průměr papily je 1.5mm. Při měření terče za pomoci konvexních čoček na šterbinové lampě je nutno použít korekční koeficient (např. pro čočku Superfield je to hodnota 1.5). Často využívaným, nicméně poměrně nepřesným parametrem popisu papily je poměr průměru exkavace a průměru terče, tedy cup-to-disc ratio (C/D nebo CDR). Vzhledem k výrazné závislosti tohoto parametru na průměru papily může být jeho hodnocení zavádějící. Samotný poměr C/D 0.3 tak může být vysoce patologický a naopak poměr 0.8 může být zcela normální, neboť u velkého terče zřetivého nervu je dostatek místa k rozložení axonů gangliových buněk v periférii papily a vzniká tak zároveň velký centrální prázdný prostor. Stejně tak asymetrické umístění exkavace se zúžením neuroretinálního lemu v určitém místě je velmi pravděpodobně patologické, i když C/D poměr může být stejný jako u fyziologického terče s centrálně umístěnou exkavací. Evropská glaukomová společnost proto nedoporučuje

používání CDR v diagnostice glaukomu, pozornost by měla být věnována hlavně neuroretinálnímu lemu. Při jeho posuzování si všímáme zachování tzv. pravidla ISNT (inferior-superior-nasal-temporal). Neuroretinální lem je u zdravých očí u čísla 6 a 12 minimálně stejně silný jako v ostatních partiích papily, zpravidla je nejsilnější v dolním, respektive inferotemporálním sektoru, následován horním (superotemporálním), nasálním a temporálním sektorem (ISNT). Toto pravidlo je méně vyjádřeno u velkých papil, kde je rozmístění nervových vláken cirkulárně rovnoměrnější a u malých papil, kde exkavace zřetelná. Hodnocení může také ovlivnit šikmý vstup zřetelného nervu do stěny oka, tzv. tilted disc. Také hodnocení u myopických bulbů může být obtížné. U glaukomu dochází k progresivnímu ztenčování neuroretinálního lemu zpravidla difusně, méně často lokálně ve formě „zářezu“ (notching). Přítomnost třískovitých hemoragií na okraji papily je vysoce suspektní z glaukomového původu, fyziologicky se objevuje jen u 0,2% očí. Při ztenčování neuroretinálního lemu se také mění tvar cév na papile, vedoucí zejména k jejich typicky bajonetovitému ohybu na hraně neuroretinálního lemu.

Další údaje týkající se diagnostiky glaukomu jsou uvedeny v následující kapitole věnující se přístrojovému vyšetření papily zřetelného nervu a zejména vrstvy nervových vláken sítnice.

## **5. Přístrojové vyšetření papily zřetelného nervu a vrstvy nervových vláken sítnice**

Proces rozvoje glaukomové optické neuropatie znamená ztrátu axonů vláken zřetelného nervu, která jsou uspořádána ve vrstvě nervových vláken sítnice (RNFL). Poškození RNFL předchází pozorovatelné strukturální změny na papile zřetelného nervu (exkavace) a signifikantní ztenčení RNFL se může objevit dříve než funkční ztráta při vyšetření zorného pole. Proto patří vyšetření a dokumentace RNFL mezi základní komponenty vyšetření pacienta s glaukomem a je nejdůležitější k zachycení strukturálních změn dříve, než se objeví funkční postižení.

Pro hodnocení RNFL lze použít řadu metod, jejichž základní principy, výhody a nevýhody jsou uvedeny v tabulce 1:

Metoda	Zařízení	Princip	Výhody	Nevýhody
Oftalmoskopie	Přímý oftalmoskop nebo šterbinová lampa za použití vyšetřovací čočky	Využívá reflektivitu RNFL; viditelnost lze zvýšit použitím bezčerveného (zeleného) světla	Zařízení je běžnou součástí vybavy oční ambulance, možnost využití bezčerveného filtru	Obtížná vizualizace RNFL přes opákní optická média a u světlých fundů; subjektivita hodnocení
Fotografie	Funduskamera s bezčerveným filtrem	Jako oftalmoskopie	Archivace výsledků vyšetření, možnost porovnání, možnost využití bezčerveného filtru	Vyžaduje mydriázu, čirá optická média, vysoký kontrast; subjektivita hodnocení
Retinální konturní analýza (topografie)	Heidelberský retinální tomograf (HRT, Heidelberg Engineering)	Konfokální skenovací laserová oftalmoskopie, využívá odraženého světla	Jednoduché použití, bez mydriázy, nevyžaduje označení okrajů papily; softwarová nabídka topografické analýzy změn v čase (TCA), Glaukomového pravděpodobnostního skóre (GPS), Moorfieldské regresní analýzy (MRA)	Vysoká cena zařízení, horší senzitivita
Optická koherenční tomografie	Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec)	Analýza odraženého a zpětně rozptýleného světla interferometrem	Rozlišení vrstev sítnice, korelace s histologickými nálezy; jednoduché použití, bez mydriázy	Vysoká cena zařízení, reprodukce výsledků vyžadující zkušenost
Skenovací laserová polarimetrie	GDx VCC (Carl Zeiss Meditec)	Měří retardaci polarizovaných laserových paprsků procházejících přes přirozeně birefringentní RNFL	Jednoduché použití, bez mydriázy, specifická analýza RNFL, vysoké rozlišení a reproducibilita	Vysoká cena zařízení, nutnost kompenzace birefringence struktur předního segmentu, relativní měření RNFL, atypický obraz retardace

Tabulka 1: Metody hodnocení RNFL – základní princip, výhody a nevýhody

## 5.1 Vyšetření a fotografie s bezčerveným filtrem

RNFL a případné glaukomové změny můžeme hodnotit během klinického vyšetření. Použití bezčerveného nebo zeleného světla pomáhá při vizualizaci, neboť RNFL je mnohem lépe viditelná ve světle s kratší vlnovou délkou, které touto vrstvou neprochází a povrchové vrstvy sítnice jej odráží. K vyšetření jsou zapotřebí relativně čirá optická média a vysoký kontrast, což omezuje použití vyšetření u pacientů s kataraktou nebo méně pigmentovaným fundem. Oftalmoskopii je možné provádět přes dilatovanou zornici přímým oftalmoskopem, nebo lépe na štěrbinové lampě za použití vyšetřovací čočky, kdy můžeme využít výhodu stereo pohledu, většího vyšetřovacího zorného pole a možností zvětšení. Použití fotografie s bezčerveným filtrem nabízí možnost maximální vizualizace RNFL a studium i velmi jemných defektů již bez zátěže vyšetřovaného. Pro hodnocení papily terče zřetelného nervu je určitou nevýhodou absence trojrozměrného obrazu. Toho lze dosáhnout fotografováním terče s určitým prostorovým posunem. Při tzv. sekvenčním fotografování je terč zaznamenán standardní funduskamerou pod dvěma různými úhly, druhou možností je simultánní stereofotografie, jejíž pořízení však vyžaduje použití speciálního fotografického zařízení s prizmatickým dělením paprsků, stejně jako prohlížecí zařízení. Planimetrie je softwarová metoda k objektivnímu hodnocení šířky neuroretinálního lemu. Uživatel označí na fotografii terče (standardní či stereofotografii) sklerální okraj terče a vnitřní okraj neuroretinálního lemu. Z takto označených ploch je softwarem počítána šířka neuroretinálního lemu, plocha exkavace a další parametry. RNFL se u zdravého jedince jeví jako lehce opákní, s patrným radiálním rýhováním vycházejícím z papily zřetelného nervu. Jak lze předpokládat z anatomie, rýhování má arkuátní průběh temporálně od papily. Glaukomové defekty se manifestují třemi různými fokálními tvary: štěrbinovitými, pruhovitými či klínovitými defekty, případně difusním ztenčením. Fokální defekty jsou snáze detekovatelné, neboť se jeví jako tmavší výpadky v okolní více reflektivní tkáni. Naopak difusní ztenčení RNFL je detekovatelné dosti obtížně. Sommer se spoluautory demonstrovali při použití fotografie RNFL senzitivitu 80% a specificitu 94% (<sup>5</sup>Sommer A et al., 1984). Výsledky studií hodnotících vyšetření RNFL podtrhují význam nutnosti jejího vyšetření jako indikátoru časných preperimetrických změn (<sup>6</sup>Quigley HA et al., 1980, <sup>7</sup>Airaksinen PJ et al., 1984).

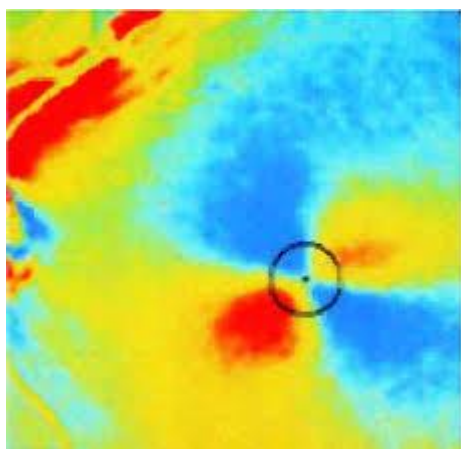
## 5.2 Skenovací laserová polarimetrie (SLP)

Skenovací laserová polarimetrie (SLP) je technika sloužící k hodnocení tloušťky RNFL na základě předpokládané birefringence mikrotubulů, drobných struktur cylindrického tvaru, které tvoří oporu nervovým vláknům (<sup>8</sup> RNFL Analysis with GDxVCC: A Primer and Clinical Guide, 2004). Paralelní uspořádání těchto mikrotubulů v RNFL způsobuje rozdělení dopadajícího paprsku polarizovaného světla na dva dceřiné polarizované paprsky, které kmitají v navzájem kolmých rovinách. Každý z těchto dceřiných paprsků prochází dále tkání s různou rychlostí, vzniká fázový posun mezi ortogonálními vlnami polarizovaného světla popisovaný jako retardace. Osa kmitání pomalejšího paprsku je paralelní s průběhem nervových vláken sítnice. Čím větší je počet mikrotubulů, tím výraznější je retardace zaznamenaná SLP, ukazující nepřímo na přítomnost většího množství nervových vláken (<sup>1</sup> Shaarawy, TM et al., 2009, <sup>9</sup> Hložánek M., Brůnová B, 2006).

Ačkoli retardace je měřena v úhlových stupních (théta), pro klinické využití jsou hodnoty retardace vyjadřovány v mikronech ( $\mu\text{m}$ ) podle výsledků základní studie ukazující, že jeden stupeň úhlového posunu odpovídá přibližně 7.4  $\mu\text{m}$  tloušťky RNFL (<sup>10</sup> Weinreb RN et al., 1990). Dvě další struktury na předním segmentu oka vykazují rovněž birefringenci – rohovka a v menší míře i čočka. Celková retardace detekovaná skenovací laserovou polarimetrií je tedy součtem retardace předního segmentu a RNFL. Pro hodnocení RNFL tedy musí být birefringence předního segmentu odečtena. Od roku 2002 je k dispozici 5. generace přístroje GDx nazvaná GDxVCC, která je vybavena variabilní korneální kompenzací (VCC, variable corneal compensation), umožňující individuální kompenzaci birefringence předního segmentu při každém vyšetření. Měření RNFL na přístroji vybaveném VCC vykazují ve studiích dobrou korelaci se vzhledem RNFL na fotografiích s bezčerveným filtrem u pacientů s glaukomem (<sup>11</sup> Reus NJ et al., 2003) a se stereoskopickými snímky papily zřetivého nervu očí opic s glaukomem a bez glaukomu (<sup>12</sup> Medeiros FA et al., 2004).

Vyšetření na GDxVCC probíhá vsedě, subjekt má hlavu opřenou v obličejové masce a sleduje světelnou fixační značku. Zornice by neměly být před vyšetřením uměle rozšiřovány a světla v místnosti jsou ponechána rozsvícena. Laserový paprsek blízký infračervenému spektru ( $\lambda = 785\text{nm}$ ) skenuje fundus v oblasti 40° horizontálně a 20° vertikálně. Postupně jsou

provedeny 2 skeny na každém oku, první k detekci birefringence předního segmentu (tzv. kompenzace) a druhý k provedení samotného měření RNFL. Birefringence předního segmentu je stanovena metodou popsanou autory Zhou a Weinrebem (<sup>13</sup> Zhou Q, Weinreb RN, 2002). Nejprve je kompenzátor přístroje nastaven na nulovou hodnotu retardace a je provedeno skenování fundu. Na zobrazeném snímku poté výsledkem interakce mezi birefringencí radiálně orientovaných axonů fotoreceptorů tvořících Henleovu vrstvu nervových vláken makuly a mezi birefringencí předního segmentu vznikne obraz tvaru přesýpacích hodin (Obrázek 1).



*Obrázek 1: Obraz makulární oblasti sítnice, používaný pro provedení kompenzace birefringence předního segmentu oka před vlastním měřením parametrů RNFL skenovací laserovou polarimetrií.*

Birefringence předního segmentu je z tohoto skenu následně definována daným algoritmem charakterizujícím pomalý dceřiný paprsek. Software poté automaticky přizpůsobí kompenzátor předního segmentu. Následně je proveden druhý sken s individualizovanou kompenzací birefringence předního segmentu, ve kterém je hodnocena tloušťka RNFL v oblasti 20° x 20° s rozlišením 128 x 128 pixelů. Okraj papily zrakového nervu je automaticky označen softwarem přístroje, manuálně může být vyšetřujícím tato hranice přizpůsobena na zobrazeném snímku v přístroji. Software automaticky umístí oblast měřeného mezikruží o šířce 8 pixelů (tedy cca 0.4mm u emetropického oka) s vnitřním průměrem 54 pixelů (cca 2.5mm u emetropického oka), koncentricky se středem elipsy ohraničující papilu zrakového nervu. Na základě hodnot retardace v uvedeném pásu vypočítá software přístroje 6 parametrů.

Důležitým parametrem je NFI (nerve fiber indicator), který byl specificky vypočten k zjednodušení rozlišení mezi zdravými očima a očima s glaukomem s různým stupněm

postižení (<sup>8</sup> RNFL Analysis with GDxVCC: A Primer and Clinical Guide, 2004). NFI je znázorněn formou jednoho číselného údaje (v rozmezí 0-100) a reprezentuje povšechnou integritu RNFL v celém poli. Čím vyšší je toto skóre, tím větší je pravděpodobnost, že se jedná o sken oka s glaukomem. Diagnostická přesnost parametru NFI přístroje GDxVCC se ukazuje jako velmi dobrá, se senzitivitou 91.7% a specificitou 95.0%, s celkovou přesností 93.2% (<sup>14</sup>Reus NJ, Lemij HG, 2004). Heidelberský retinální tomograf (HRT) a optický koherenční tomograf (OCT) vykazují obdobnou přesnost v rozlišení mezi zdravým a glaukomovým okem (<sup>12</sup> Medeiros FA et al., 2004, <sup>15</sup> Reus NJ et al., 2007, <sup>16</sup> Deleón-Ortega JE et al., 2006). Je zajímavé, že automatická analýza měření provedená softwarem GDxVCC a HRT může rozlišit zdravé a glaukomové oči lépe, než běžný oftalmolog hodnotící subjektivně stupeň postižení papily zřakového nervu na stereoskopické fotografii (<sup>17</sup> Hougaard JL et al., 2003).

V denní klinické praxi však nejsme limitováni v hodnocení výsledku vyšetření na GDxVCC pouze hodnotou NFI. Vyšetřující posuzuje i další parametry a celkový vzhled výsledného skenu, lze tedy předpokládat ještě vyšší úspěšnost odlišení glaukomového a zdravého oka než při samostatném hodnocení NFI.

Informace z měření RNFL na GDxVCC je vyšetřujícímu podána pomocí tištěného záznamu (Obrázek 2 a 4). Na levé straně výtisku jsou zobrazeny výsledky pravého oka, na pravé straně pak výsledky levého oka. V horní části výtisku je zobrazen reflexní obraz papily a okolní sítnice používaný pro orientaci a posouzení kvality obrazu. Pod ním je umístěn retardační obraz (nazvaný Nerve Fiber Thickness Map), který zobrazuje měření retardace v poli 20° x 20°. Světlejší teplé barvy reprezentují oblasti s větší tloušťkou RNFL, tmavší a studenější barvy pak oblasti s menší tloušťkou RNFL. U zdravých očí jsou vyšší hodnoty retardace (tedy silnější RNFL) mezi hlavními cévními kmeny nad a pod papilou zřakového nervu. Vzhled RNFL u zdravých očí vykazuje velkou variabilitu. U očí s glaukomem se hodnoty retardace snižují především podél superotemporálního a inferotemporálního cévního kmene. Další obrázek ukazuje deviační mapu (Deviation Map), tedy srovnání individuálních výsledků měření s normativní databází. Oblasti, v nichž jsou hodnoty nižší, než v normativní databázi, jsou označeny barevně, formou drobných čtvercových políček. Ta jsou navíc rozlišena pomocí čtyř barev, podle míry významnosti odchylky od normy (hladina významnosti pod 5%, 2%, 1% a

0,5%). Deviační mapa je tedy jakousi paralelou k mapě Total Deviation na Humphreyho analyzátoru zorného pole. V dolní části výtisku je vytištěn graf s názvem Nerve Fiber Layer a ukazuje hodnoty retardace v okolí papily zrakového nervu rozložené lineárně, jako tmavší barevnou linii. Na grafu je také plošně barevně zobrazena oblast 95% pravděpodobnosti normality, sloužící k orientaci pozice naměřených hodnot vzhledem k normě (u pravého oka zelenou barvou, u levého oka červenou barvou). V dolní části mezi oběma lineárními grafy je pak zobrazen graf společný pro obě oči, Both Nerve Fiber Layer, obsahující superponované křivky obou očí ke snazšímu posouzení stranové symetrie naměřených hodnot. V centru horní části je pak uvedena tabulka s číselnými parametry, tzv. TSNIT Parameters. Hodnoty, které jsou v rozmezí normy, jsou zobrazeny zelenou barvou, hodnoty mimo normu jsou zobrazeny bílou barvou v barevném poli. Parametr TSNIT Average ukazuje celkovou průměrnou hodnotu v celém kalkulačním mezikruží. Superior Average a Inferior Average ukazují průměrné hodnoty v horním a dolním sektoru kalkulačního mezikruží (každý sektor po 120°). Parametr TSNIT Std.Dev. ukazuje hodnotu směrodatné odchylky průměrné hodnoty retardace v celém kalkulačním mezikruží. Parametr Inter-Eye Symmetry popisuje míru symetrie mezi TSNIT hodnotami retardace pravého a levého oka. Konečně v dolní části tabulky je uvedena hodnota NFI. Je vyjádřena jako číselná hodnota mezi 0 – 100 a na rozdíl od výše uvedených hodnot není barevně nijak kódována.

U zdravých očí (Obrázek 2) jsou vždy vyšší hodnoty retardace v okolí velkých cév nad a pod papilou zrakového nervu, deviační mapa obvykle neobsahuje žádné barevně označené oblasti. Někdy se mohou objevit barevně označené oblasti v nasální polovině mapy jako falešně pozitivní a nemají zpravidla klinický význam. Graf Nerve Fiber Layer má tvar dvojitého vyvýšení, a ačkoli se mezi jednotlivými jedinci může značně lišit, zpravidla je naměřená linie vždy v rozmezí plochy označující normální hodnoty. Srovnávací graf obou očí bývá symetrický a hodnota NFI je u zdravých očí nižší než 35.



# Nerve Fiber Analysis

With Variable Corneal Compensation

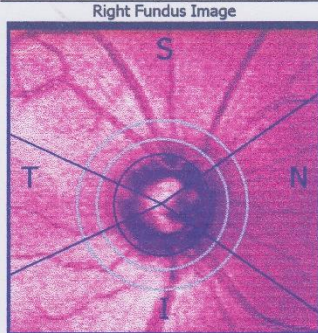
Hlozaneck Martin -

DOB: Gender: Male, Ancestry: White

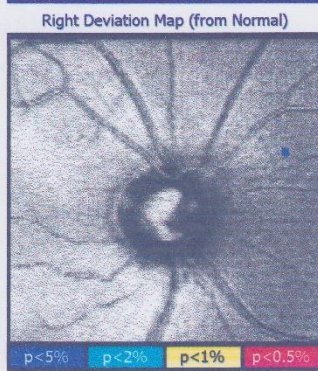
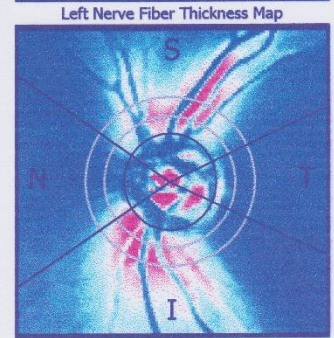
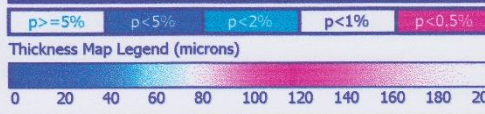
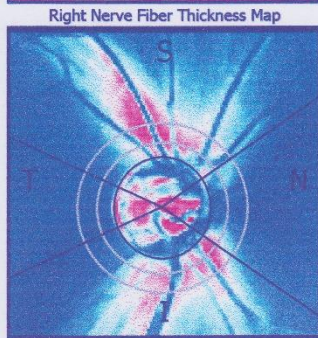
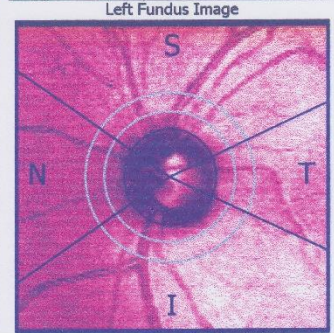
ID: Print Date: 4/15/16 4:57 PM

**OD Right** Q: 9 Operator: H: 1861 μm V: 1954 μm Date: 1/8/10 15:29

**OS Left** Q: 8 Operator: H: 1768 μm V: 1861 μm Date: 1/8/10 15:29

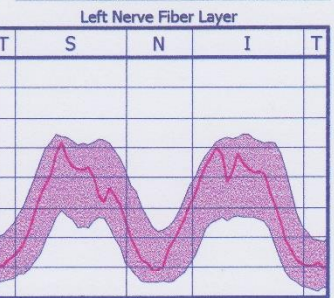
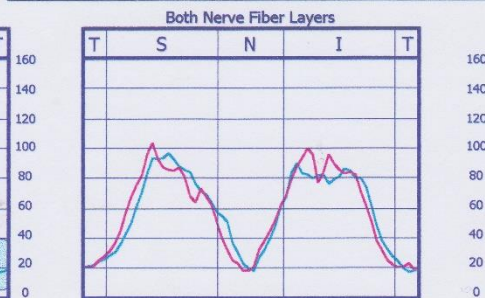
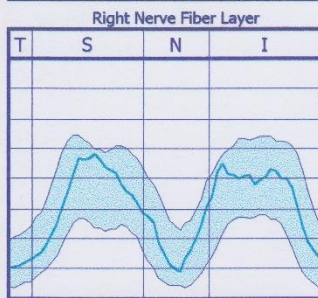
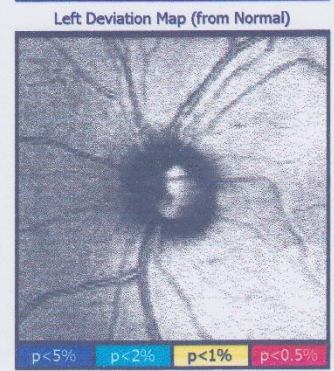


TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	58.2	58.0
Superior Average	72.8	74.1
Inferior Average	70.9	69.6
TSNIT Std. Dev.	26.4	27.8
Inter-Eye Symmetry	0.95	
NFI	13	12



Impression / Plan:

Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



(c)1992-2004 Laser Diagnostic Technologies, Inc., All Rights Reserved  
GDx VCC: 5.5.0, System ID:0117DC380B000081, NDB Version: 1.05.00

10864 Thornmint Road San Diego, CA 92127 (858) 673-7900 FAX: (858) 673-7909  
www.laserdiagnostic.com

Obrázek 2: Výtisk výsledků měření parametrů RNFL na GDxVCC u zdravého oka dospělého jedince. Vysvětlení v textu.

Normativní databáze GDxVCC obsahuje data 540 zdravých subjektů a 271 glaukomových pacientů s různým stupněm postižení (<sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006). Zahrnuje jedince asijského, afroamerického, bělošského a hispánského původu. Jejich věk byl v rozmezí 18 až 80 let a refrakční vada od -8.4 do +5.5 dioptrií. Tyto hodnoty jsou použity k porovnání naměřených hodnot daného jedince s hodnotami zdravých a glaukomových očí se zohledněním věku. Výsledky porovnání jsou zobrazeny na deviační mapě, v sekci Parametrů TSNIT a v grafu Nerve Fiber Layer. Navíc byla normativní data i data glaukomových očí použita k výpočtu parametru NFI. V případě vyšetření jedince mladšího 18 let proto nejsou na výtisku dostupná srovnání s normativní databází (Obrázek 3). Hodnocení takového vyšetření je problematické, jeho výtěžnost je vyšší hlavně při monitorování případných změn v čase.



# Nerve Fiber Analysis

With Variable Corneal Compensation

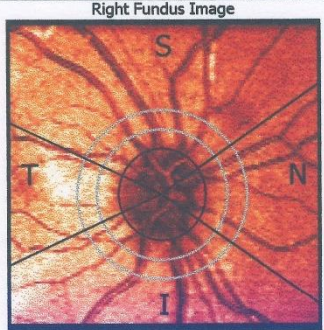
Hlozaneck Martin -

DOB: 2000, Gender: Male, Ancestry: White

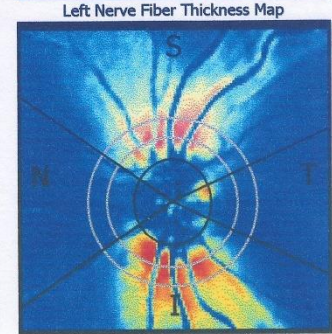
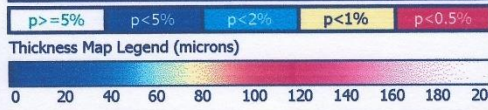
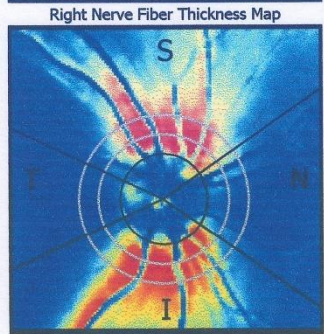
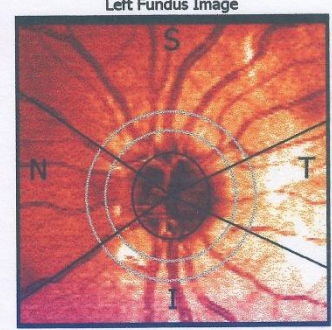
ID:   
 Print Date: 4/15/16 4:19 PM

**OD Right** Q: 9 Operator:   
 H: 1675  $\mu$ m V: 1768  $\mu$ m   
 Date: 12/7/07 12:47

**OS Left** Q: 9 Operator:   
 H: 1489  $\mu$ m V: 1675  $\mu$ m   
 Date: 12/7/07 12:47

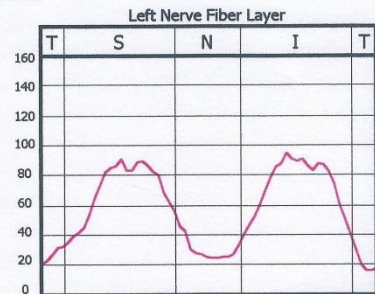
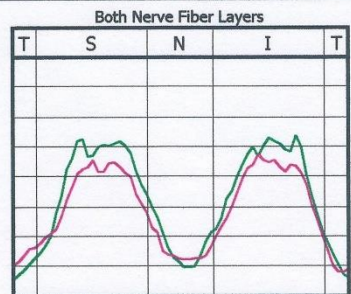
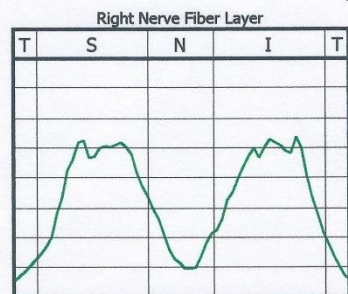


TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	64.8	57.5
Superior Average	84.5	72.4
Inferior Average	83.0	72.7
TSNIT Std. Dev.	33.0	26.2
Inter-Eye Symmetry	0.98	
NFI	2	14



Impression / Plan:

Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



(c)1992-2004 Laser Diagnostic Technologies, Inc., All Rights Reserved  
GDx VCC: 5.5.0, System ID:0117DC3808000081, NDB Version: 0.00.00

10864 Thornmint Road San Diego, CA 92127 (858) 673-7900 FAX: (858) 673-7909  
www.laserdiagnostic.com

Obrázek 3: Výtisk výsledků měření parametrů RNFL na GDxVCC u zdravého sedmiletého dítěte. Vzhledem k absenci normativních dat jedinců mladších 18 let v databázi přístroje jsou informace na výtisku výrazně omezené (viz též Obrázek 2).

U pacientů s glaukomem (Obrázek 4) se defekty RNFL nejčastěji objevují v superotemporální a inferotemporální oblasti. Ztenčení může být lokalizované, viditelné jako jasný klínovitý defekt, případně difusní. Na deviační mapě jsou patrné barevně označené oblasti hodnot mimo normativní databázi, zejména v superotemporální a inferotemporální oblasti od papily zrakového nervu. Na grafu Nerve Fiber Layer je linie naměřených hodnot pod oblastí normy opět zejména v temporální části horního a dolního kvadrantu, na společném grafu obou očí je zpravidla patrná asymetrie, neboť glaukom bývá často pokročilejší na jednom oku. Případná asymetrie v nasálních sektorech je méně specifická, neboť se může objevovat i fyziologicky. U pokročilého glaukomu může být linie zcela oploštěná. U pacientů s glaukomem bývá hodnota NFI 35 a vyšší. Nicméně některé lokalizované defekty RNFL nemusí být na NFI patrné, neboť tento parametr má detekovat a charakterizovat celkový pohled na RNFL. Takové výpadky jsou pak snadno detekovatelné na mapách deviace a na TSNIT grafu.



# Nerve Fiber Analysis

With Variable Corneal Compensation

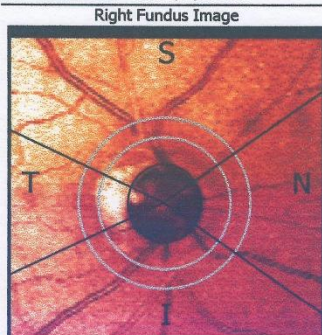
Hlozaneck Martin -

DOB: Gender: Female, Ancestry: White

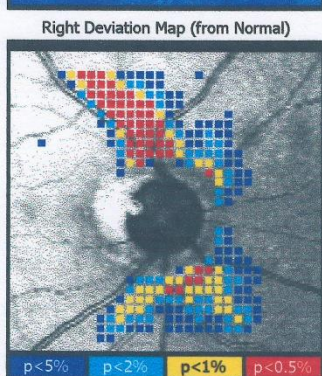
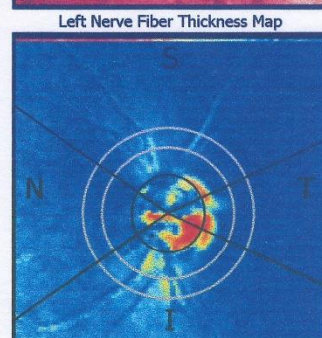
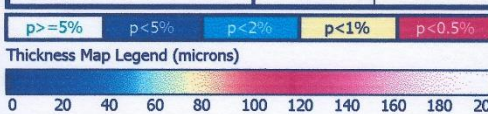
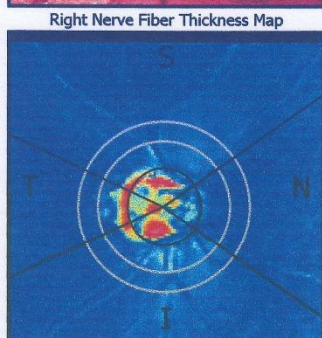
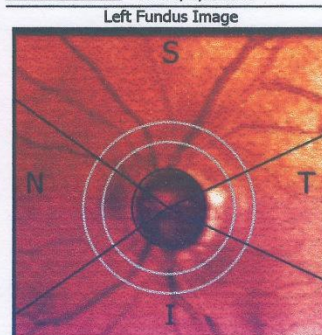
ID: Print Date: 4/15/16 4:36 PM

**OD Right** Q: 9 Operator:  
H: 1396 μm V: 1489 μm  
Date: 6/25/08 13:55

**OS Left** Q: 8 Operator:  
H: 1396 μm V: 1489 μm  
Date: 6/25/08 13:55

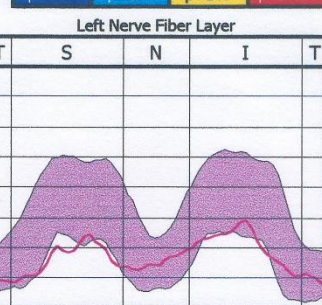
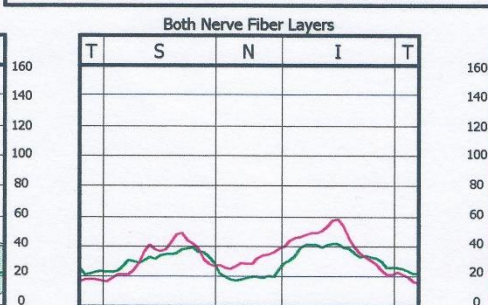
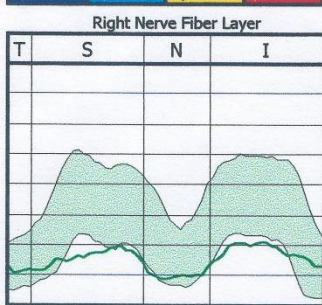
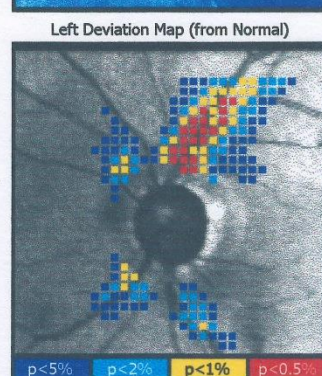


TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	31.1	34.5
Superior Average	34.9	36.2
Inferior Average	36.0	41.3
TSNIT Std. Dev.	7.4	11.6
Inter-Eye Symmetry	0.77	
NFI	88	68



Impression / Plan:

Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



(c)1992-2004 Laser Diagnostic Technologies, Inc., All Rights Reserved  
GDx VCC: 5.3.0, System ID:0117DC380800081, NDB Version: 1.05.00

10864 Thorntmint Road San Diego, CA 92127 (658) 673-7900 FAX: (658) 673-7909  
www.laserdiagnostic.com

Obrázek 4: Výtisk výsledků měření parametrů RNFL na GDxVCC u oka dospělého pacienta s pokročilým glaukomem. Vysvětlení v textu.

Analýza případné progresse glaukomových změn je prováděna buď subjektivně chronologickým porovnáváním retardačních map nebo s pomocí softwaru GDx-VCC, který nabízí možnost porovnání až čtyř vyšetření se zobrazením vývoje změn vybraných parametrů a retardačních map (Obrázek 5).

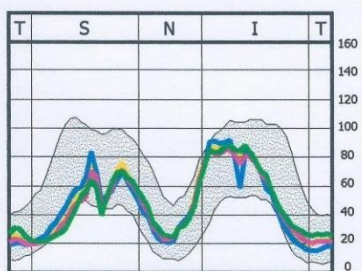


# Advanced Serial Analysis

Hlozaneck Martin -

ID:

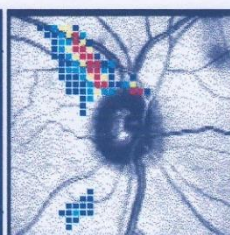
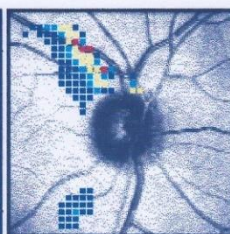
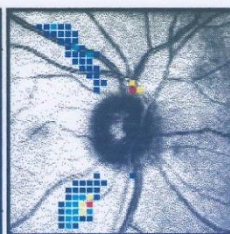
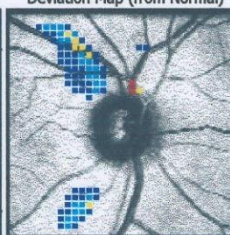
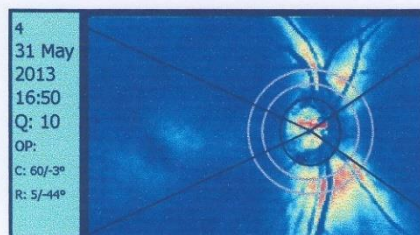
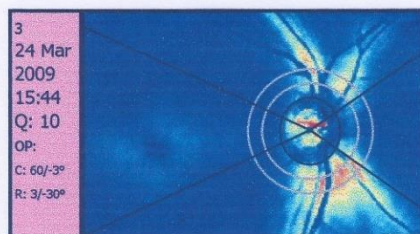
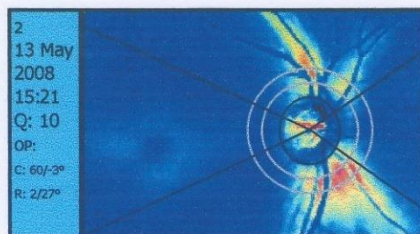
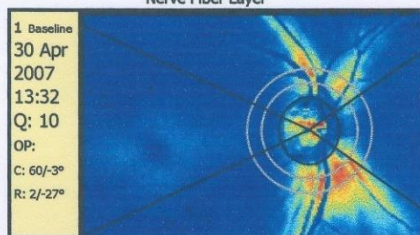
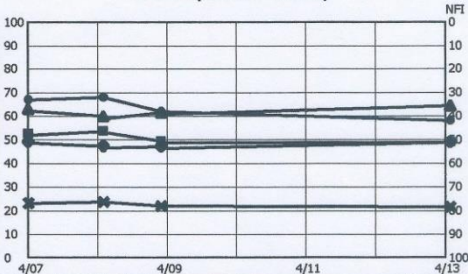
DOB: Eye: Right (OD) Gender: Female Ancestry: White Print Date: 4/15/16 4:46 PM



Parameter's - Deviation from Normal

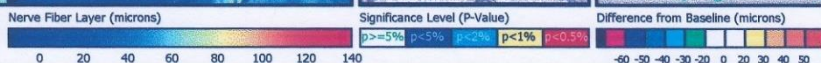
	1	2	3	4
TSNIT Avg.	49	47	47	49
Sup. Avg.	53	54	49	49
Inf. Avg.	63	60	62	64
TSNIT STD	23	24	22	22
NFI	33	32	38	42

Trend Analysis with Probability



Impression / Plan:  
Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

	Difference from Baseline	NFL Analysis	Diff.	Change
TSNIT Average		TSNIT Average	-2	-4%
Superior Average		Superior Average	1	2%
Inferior Average		Inferior Average	-3	-5%
TSNIT Std. Dev.		TSNIT Std. Dev.	1	4%
		TSNIT Average	-2	-4%
		Superior Average	-4	-8%
		Inferior Average	-1	-2%
		TSNIT Std. Dev.	-1	-4%
		TSNIT Average	0	0%
		Superior Average	-4	-8%
		Inferior Average	1	2%
		TSNIT Std. Dev.	-1	-4%



©1992-2004 Laser Diagnostic Technologies, Inc., All Rights Reserved  
 GDx VCC: 5.5.0, System ID: 0117DC3808000081, NDB Version: 1.05.00  
 Alignment Type: Image Alignment  
 Rotation Type: No Rotation  
 10864 Thornmint Road San Diego, CA 92127 (858) 673-7900 FAX: (858) 673-7909  
 www.laserdiagnostic.com

Obrázek 5. Výtisk analýzy jednotlivých vyšetření pravého oka u pacienta se suspektním normotenzním glaukomem, provedených v průběhu 7 let a jejich porovnání pomocí softwaru GDx-VCC. Východí vyšetření (Baseline) je označeno číslem 1 a žlutou barvou. Další vyšetření jsou odlišena barevně a vzestupným číslováním. V horní části je postupně zobrazeno lineární rozložení tloušťky RNFL, hodnoty jednotlivých parametrů a jejich rozložení do časové křivky. V další části výtisku jsou zobrazeny jednotlivé retardační mapy, deviační mapy s diferencí proti normativní databázi a s diferencí proti Baseline, krajní tabulka udává diferencii jednotlivých parametrů proti Baseline v absolutních číslech a procentuálně.

Stejně jako u všech ostatních zobrazovacích metod, i skeny získané pomocí GDxVCC by měly splňovat vysokou kvalitu, tedy centraci na zrakový nerv, dobré zaostření, rovnoměrné osvětlení celého snímku a absenci pohybových artefaktů. Software GDxVCC pomáhá s rozlišením kvality skenu automatickou kontrolou. Výtisk výsledků obsahuje informaci o této automatické kontrole a tím i validitě vyšetření, tzv. Q skóre, jehož hodnota se může pohybovat od 1 do 10, přičemž za vysoce kvalitní můžeme považovat měření s Q skóre 8-10 (Obrázek 2, 3, 4). Dále je na displeji přístroje v průběhu vyšetření zobrazen výsledek sledování hlavních parametrů potřebných k vytvoření kvalitního skenu ve formě textu "OK" pro centraci (Alignment), fixaci (Fixation), refrakci (Refraction) a ostatní (Others). Centrace skenu na zrakový nerv je nezbytná pro optimální hodnocení peripapilární RNFL. Rozostření obrazu může ovlivnit velikost naměřené retardace. Nerovnoměrné osvětlení může rovněž vést ke zkreslení, neboť hůře osvětlené oblasti mohou vykazovat více negativního šumu, případně i nemožnost měření retardace. Pokud se nedaří získat snímek se správným a rovnoměrným osvětlením, je třeba zkontrolovat postavení horního víčka a pozici hlavy v opěrci přístroje. Ačkoli samotné měření na GDxVCC zabere jen 0.7 vteřiny, v klinické praxi vídáme ovlivnění měření pohyby bulbu. Drobné pohyby mají na výsledek zanedbatelný vliv, větší pohyby se projeví jako černé pásy na stranách skenu a takové snímky by měly být zopakovány.

Také katarakta může mít vliv na kvalitu skenu, zejména zadní subkapsulární a sytá nukleární. V některých případech není možné získat dostatečně kvalitní sken. Pokud je provedena operace katarakty, je zapotřebí provést nové měření birefringence předního segmentu, která se zákrokem může změnit. Oči s dioptrickou vadou větší než -10 D či +5 D nemohou být na GDxVCC přímo měřeny vzhledem k mechanickým limitům. V takových případech může být ke korekci refrakční vady použita měkká kontaktní čočka (<sup>1</sup> Shaarawy, TM et al., 2009).

Velké oblasti peripapilární atrofie mohou znemožnit správné stanovení tloušťky RNFL, neboť obecně vedou ke zjevné vysoké hodnotě retardace z důvodu reflektivity peripapilárního srpku, která je detektorem chybně hodnocena jako birefringence. Ve většině případů je pak možné ručně nastavit větší průměr prstence, ve kterém měření tloušťky RNFL probíhá tak, aby nezaujímal oblast peripapilární atrofie, normativní hodnoty jsou pak automaticky nastaveny na větší průměr prstence.

Plovoucí zákaly v oblasti sklivce mohou absorbovat skenovací laserový paprsek a znemožnit tak měření birefringence v oblasti sítnice za zákalkem. Na retardační mapě pak takový bod může být zobrazen jako tmavá oblast a na deviační mapě pak může být vykreslen jako místo s hodnotou mimo normativní databázi.

Atypický obraz retardace na GDx-VCC můžeme pozorovat asi v 7% měření. Původ této atypie není znám, častěji se vyskytuje u méně pigmentovaných fundů, u myopických očí a u starých lidí. U těchto očí je špatný poměr signálu a šumu. Nový algoritmus v softwaru přístroje GDxECC (ECC – enhanced corneal compensation) vykazuje v těchto případech přesnější měření (<sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006). Algoritmus je založen na cíleně vloženém šumu do primárního měření a možnosti následného posunu měření do oblasti nejvyšší citlivosti detekce přístrojem. Původní primární šum je na konci měření matematicky odečten. Kromě kvalitnějšího hodnocení RNFL zlepšuje tato technologie i možnost rozlišení mezi zdravými a glaukomovými bulby.

Podle Götzingera a spoluautorů je také nepřesný a příliš zjednodušený přepočítání hodnot retardace na hodnoty tloušťky RNFL pomocí jednotného konverzního faktoru pro celou měřenou oblast (0.67 nm retardace odpovídá 1  $\mu$ m tloušťky RNFL) (<sup>73</sup> Götzinger E et al., 2008). Podle jejich tvrzení to má za následek nepřesnou absolutní hodnotu tloušťky RNFL, neboť charakteristika retardace není jednotná. Zároveň ale zdůrazňují, že tento fakt nijak nesnižuje diagnostickou přesnost přístroje GDxVCC, neboť naměřené hodnoty jsou porovnávány s normativní databází získanou stejnou technologií měření a přepočtu a tedy závěry vyšetření jsou platné.

V praxi je vyšetření GDxVCC možné provádět bez umělého rozšíření zornice v přirozené poloze vsedě a od vyšetřované osoby vyžaduje fixaci červeného blikajícího světla celkově na cca 2 minuty.

### 5.3 Konfokální skenovací laserová oftalmoskopie: topografická analýza RNFL

Konfokální skenovací laserová oftalmoskopie je metoda určená k hodnocení trojrozměrné struktury papily zrkového nervu a jejího okolí. Komerčně dostupný skenovací laserový oftalmoskop je vyráběn firmou Heidelberg Engineering a je pojmenován Heidelberský retinální tomograf (HRT). Monochromatický koherentní laserový paprsek ( $\lambda=670\text{nm}$ ) zaostřený do určité hloubky skenuje vyšetřovanou oblast v dané ohniskové rovině a systém zaznamenává množství světla odražené od každého skenovaného bodu. Před detektorem odraženého světla je umístěna přepážka s konfokální štěrbinou, čímž je zajištěn záznam odraženého světla z dané ohniskové roviny vyšetřované oblasti. Odrazy z ostatních rovin jsou odcloněny. Výsledkem je vytvoření optického řezu vyšetřované oblasti v dané hloubce (ohniskové rovině). Obraz je snímán v postupné sekvenci mnoha ohniskových rovin a výsledkem je složení trojrozměrného obrazu vyšetřované oblasti či vytvoření topografické mapy povrchu vyšetřované oblasti. U HRT 2 je hloubkový interval mezi jednotlivými rovinami nastaven na 1/16mm, počet snímaných ohniskových rovin (optických řezů) je závislý na tloušťce vyšetřované oblasti (od 1 do 4mm, od 16 do 64 vrstev). Verze HRT 3 umožňuje objektivní a kvantifikovatelné měření exkavace papily zrkového nervu, neuroretinálního lemu a RNFL. HRT 3 využívá odražené světlo vyslané na oblast papily zrkového nervu a peripapilární oblast o celkové velikosti  $15^\circ \times 15^\circ$ , tedy cca 4.1 x 4.1 mm u emetropického oka. Přístroj zaznamenává informace o RNFL analýzou výškových hodnot z okraje papily, označeného uživatelem a nazývaného konturní linií. Jakmile je konturní linie vyznačena kolem celé papily zrkového nervu, výškové hodnoty z této oblasti jsou využity k hodnocení integrity RNFL. Tyto hodnoty jsou vyšší při horním a dolním pólu terče než na jeho nasální a temporální straně, což koresponduje s rozložením RNFL. Lineárním rozložením hodnot získaných z obvodu konturní linie vzniká u zdravých očí dvouvrcholová linie. Kromě výškových hodnot na okraji terče poskytuje měření na HRT 3 také hodnocení tloušťky RNFL pomocí odečtení referenční plochy od výškových hodnot. Referenční plocha je plocha paralelní s povrchem získaného obrazu a umístěná 50  $\mu\text{m}$  pod úroveň konturní linie na temporální straně terče. Je vytvořena automaticky po označení konturní linie a je využita k provedení výpočtu několika různých parametrů RNFL, včetně její tloušťky.

Yücel a kolegové porovnávali denzitu RNFL měřenou histologicky u 10 opičích očí s hodnotami získanými pomocí HRT 3 na týchž očích (<sup>19</sup> Yücel YH et al., 1998). Zjistili, že měření na HRT (tloušťka RNFL, plocha řezu RNFL) signifikantně korelovala s počty nervových vláken. Pozdější studie provedená Zangvillem testovala diagnostickou přesnost měření RNFL pomocí HRT (<sup>20</sup> Zangwill LM et al., 2004). Tato studie prokázala, že jak průměrné výškové hodnoty, tak RNFL parametry byly velmi přesné v rozlišení glaukomových a zdravých očí.

Výtisk výsledků vyšetření na HRT 3 je rozdělen do tří sekcí – analýza terče zrakového nervu v horní sekci, analýza neuroretinálního lemu v prostřední a analýza RNFL v dolní sekci. V levé části výtisku je zobrazena analýza pravého oka, v pravé části levého oka. Uprostřed je pak uvedena analýza asymetrie pro všechny parametry měřené na HRT. V sekci analýzy RNFL jsou naměřené hodnoty rozloženy do lineární křivky od temporálního kvadrantu přes horní, nasální a dolní zpět k temporálnímu. Tento graf je nazýván profilový RNFL graf. U zdravých očí má křivka typický dvouvrcholový průběh, u glaukomových očí, kde ubývá gangliových buněk a jejich axonů, se křivka stává plošší. Pro možnost relativního zhodnocení je v oblasti křivky zobrazeno rozložení normálních hodnot zdravé populace s 95% pravděpodobností normality. Mimo profilový RNFL graf jsou uvedeny další dvě hodnoty: parametr střední tloušťky RNFL a parametr variability výšky. Střední tloušťka RNFL je vypočtena jako průměr z naměřených hodnot za použití referenční plochy. Variabilita výšky je vypočtena odečtením hodnoty minimální výšky od hodnoty maximální výšky. U zdravých očí je tato hodnota obvykle vysoká, vzhledem k dvouvrcholovému průběhu normální křivky. U očí s úbytkem RNFL bývá tato hodnota nižší. Společně s vypočtenou hodnotou parametru je uvedena i statistická hodnota  $p$ , vypočtená porovnáním s normativní databází přístroje. Pro rychlejší orientaci je dále na výtisku u každé hodnoty zobrazen symbol vyjadřující její normalitu: zelené zaškrtnutí znamená normální hodnotu, žlutý vykřičník znamená hraniční hodnotu ( $p < 0.05$ ) a červený křížek označuje hodnotu mimo normální rozmezí ( $p < 0.001$ ). Stejně jako profilový RNFL graf, všechna porovnání s normativní databází zohledňují věk, velikost terče zrakového nervu a etnickou příslušnost vyšetřovaného. Uprostřed v dolní části grafu jsou zobrazeny křivky profilového RNFL grafu z obou očí k možnosti porovnání symetrie průběhu tloušťky RNFL.

Ačkoli glaukom je většinou oboustranné onemocnění, jedno oko bývá často postiženo více, a proto porovnání výsledku obou očí může být přínosné zejména k identifikaci časných fází onemocnění.

Jak již bylo řečeno, z důvodu zpřesnění diagnostických možností zohledňuje normativní databáze přístroje HRT 3 věk vyšetřovaného, jeho etnickou příslušnost a velikost terče zřetivého nervu. Přístroj HRT 3 obsahuje normativní data více než 700 bělochů, přes 200 afroameričanů a přes 100 asiátů. Věkové rozmezí v normativní databázi je od 18 do 80 let a jsou zahrnuty oči s refrakční vadou  $\pm 6$  dioptrií. Předchozí verze HRT (HRT 2) využívala Moorfieldské regresní analýzy (MRA), kdy terč zřetivého nervu byl rozdělen na 6 sektorů a v každém z nich byla tloušťka neuroretinálního lemu porovnáována s normativní databází jako nepřímý ukazatel tloušťky RNFL. Tato analýza je však do značné míry závislá na vyšetřujícím, jelikož je ručně označován okraj terče zřetivého nervu a konturní linie je využita k dalším výpočtům. MRA je stále k dispozici i v HRT 3, novým parametrem je výpočet tzv. glaukomového pravděpodobnostního skóre (Glaucoma Probability Score, GPS). Tento algoritmus hodnotí tři parametry terče zřetivého nervu (velikost exkavace, hloubku exkavace a strmost neuroretinálního lemu) a dva parametry tvaru parapapilární RNFL (horizontální a vertikální zakřivení). Na jejich základě pak určí pravděpodobnost, s jakou je na měřeném oku přítomno glaukomové poškození. Kalkulace GPS je tak zcela nezávislá na vyšetřujícím. Studie porovnávající MRA a GPS u očí s prokázaným glaukomem s defekty zorného pole (<sup>21</sup>Harizman N. et al, 2006) prokázala podobné hodnoty: senzitivita byla 77% pro GPS a 71% pro MRA, specificita 90% pro GPS a 92% pro MRA. Do budoucna se zdá být užitečná konturní analýza hodnotící progresi velikosti exkavace terče zřetivého nervu.

#### **5.4 Optická koherenční tomografie (OCT)**

Optická koherenční tomografie je založená na principu nízkokoherenční interferometrie, umožňující provedení přímého obrazu optického řezu sítnicí analogicky jako například ultrazvuk. OCT využívá Michelsonův interferometr. Supersvitivá dioda je zdrojem světla, paprsek je na polopropustném zrcadle rozdělen do dvou proudů – první je vyslán na sítnici a druhý do referenčního zrcátka. Odražené světlo je zachyceno fotodetektorem a znovu složeno

v interferometru. Oba paprsky spolu interferují se zeslabováním nebo zesilováním intenzity výsledného světelného svazku. Interference se projeví pouze tehdy, je-li rozdíl optických drah obou paprsků menší než délka koherence. Jedinečná hloubková rozlišovací schopnost přístroje je tedy umožněna použitím světelného zdroje s nízkokoherenčním zářením, aby bylo dosaženo rezonance pouze v určité jasně definované vzdálenosti od světelného zdroje. Průnik světla do tkání závisí na jeho vlnové délce, čím je delší, tím proniká hlouběji. Koherenční délka závisí na šířce spektra, čím je spektrum širší, tím je koherenční délka kratší (záření o jedné vlnové délce má nekonečnou koherenční délku).

Detekce odrazů z různé hloubky tkáně může probíhat dvěma způsoby – v časové doméně nebo frekvenční doméně. V OCT s časovou doménou (time-domain, TD-OCT) je získána série A-skenů pomocí předozadního pohybu referenčního zrcátka, signály z různých hloubek jsou postupně analyzovány v jediném interferometru. Vyšetření probíhá rychlostí řádově 400 skenů za vteřinu s axiálním rozlišením 8-10  $\mu\text{m}$ . OCT se spektrální doménou (spectral-domain, SD-OCT) a swept source OCT (SS-OCT) pracují s frekvenčně kódovaným signálem, měří celé spektrum záření současně pomocí interferometru s vysokorychlostním spektrometrem, zaznamenává simultánně odražené světlo všech použitých frekvencí (odtud spectral-domain). Každá frekvence pak reprezentuje různou hloubku tkáně, získaný obraz reprezentuje zhruba 500 hloubkových informačních bodů v každém bodě skenu a A-sken je tak získán prakticky v jednom okamžiku, bez nutnosti mechanického pohybu referenčního zrcátka s hloubkovým skenováním. Rychlost vyšetření je 20 – 100 tisíc skenů za vteřinu s axiálním rozlišením 5-7  $\mu\text{m}$ . SD-OCT a SS-OCT se liší zdrojem světla a způsobem detekce. SD-OCT využívá nízkokoherenční širokospektrý (40 nm) zdroj záření a primární detekci spektrometrem, který rozdělí analyzovaný signál na pole fotodetektorů k následnému zpracování. SS-OCT využívá naopak vysokokoherenční zdroj s úzkým spektrem a tím pádem potřebou menšího množství fotodetektorů, spektrum zdroje se ovšem v průběhu měření postupně mění (ladí) a ve výsledku je tak možné použití ještě širšího celkového spektra. Rychlost vyšetření je v prototypch až 300 tisíc skenů za vteřinu (<sup>80</sup> Němec P. et al., 2015).

B-sken (tomograf) je v OCT získán skenováním přes vyšetřovanou oblast, jednotlivé skeny jsou složeny k vytvoření lineárního řezu tkání. Obraz řezu je pak barevně kódován v závislosti na

síle reflektovaného obrazu. Teplé barvy (červená, bílá) odpovídají vysoce reflektivním tkáním, např. RPE, studené barvy (modrá, černá) odpovídají méně reflektivním strukturám, např. gangliovým buňkám, fotoreceptorům nebo cévnatce. Arteficiální rozšíření zornice nebývá zpravidla nutné, kvalita obrazu je ovlivněna kvalitou slzného filmu, povrchem čočky a opacitami optických médií oka.

OCT je určeno především k vyšetření vrstev sítnice v oblasti makuly, zpoždění odrazu světla při různé reflektivitě jednotlivých vrstev sítnice je možné využít i k určení tloušťky peripapilární RNFL. Oproti skenovací laserové tomografii nabízí histologickou reprezentaci tkáně a na rozdíl od SLP není ovlivněna polarizačními vlastnostmi předního segmentu. Kombinací principu OCT a konfokálního laserového skenování (viz HRT) je možné získat trojrozměrný obraz s až 10x vyšší hloubkovou rozlišovací schopností než u běžného konfokálního skenovacího laseru (OCT-SLO). TD-OCT může být vzhledem k pomalejšímu režimu použito při měření tloušťky RNFL pro provedení maximálně tří cirkulárních skenů po 256 A-skenech při jednom vyšetření. Při delším skenování by již vznikaly pohybové artefakty. OCT III provádí tři (nebo více) koncentrických cirkulárních skenů centrovaných na terč zřakového nervu k získání informace, která je zesílena a zobrazena na řezu. Tento 360° cirkumpapilární sken hodnotí nervová vlákna z celé sítnice, vstupující do papily zřakového nervu. Na výtisku z vyšetření je vykreslena tloušťka RNFL v řezu, rozložená lineárně do TSNIT grafu. Výtisk současně obsahuje barevně rozlišené plochy normativních dat (bílá, zelená, žlutá, červená) na různých hladinách pravděpodobnosti normality. K dispozici je také graf překrývající zobrazení hodnot tloušťky RNFL z obou očí k porovnání symetrie nálezu, stejně jako zobrazení průměrných hodnot z jednotlivých sektorů a kvadrantů, opět s možností porovnání s normativní databází ve formě barvené škály.

Fyziologickým nálezem na TSNIT grafu je typický dvouvrcholový průběh. I v rámci normální populace je však poměrně častá variabilita, u některých osob můžeme nalézt tzv. rozdělující svazky nervových vláken, které mohou způsobit tří nebo čtyřvrcholový průběh křivky. Průměrná tloušťka RNFL měřená na OCT bývá udávána mezi 100-120  $\mu\text{m}$ , u časných fází glaukomu dochází zpravidla ke ztenčení pod 80  $\mu\text{m}$ , pacienti s pokročilým glaukomem mívají hodnoty kolem 40  $\mu\text{m}$ . Abnormality na TSNIT grafu na OCT u glaukomového poškození

zahrnují: oploštění některých specifických částí křivky (např. inferotemporální depresi odpovídající typickému glaukomovému výpadku při vyšetření zorného pole, tzv. superonasálnímu skoku), oploštění fyziologického horního a dolního vrcholu křivky (odpovídající arkuátním defektům zorného pole), celkové ztenčení RNFL a snížení hodnot s diferencovanými vrcholy (korelující s celkově sníženou citlivostí při vyšetření zorného pole) či celkové oploštění křivky. Ztenčení v horních sektorech odpovídá výpadkům v dolních částech zorného pole a naopak. Senzitivnější pro odhalení glaukomu je ztenčení RNFL v dolních sektorech. Také zhodnocení symetrie nálezu mezi pravým a levým okem je důležité, glaukomové oči vykazují na rozdíl od zdravých očí výraznou asymetrii nálezu. Je pravděpodobné, že jsou určité interindividuální rozdíly v tloušťce RNFL měřené na OCT. Studie porovnávající hodnoty u monozygotních dvojčat a dizygotních dvojčat prokázala významnější blízkost hodnot u monozygotních dvojčat (<sup>16</sup> Deleón-Ortega JE et al., 2006). Z dalších studií je patrné, že citlivost k detekci změn v RNFL je u OCT snižena při vyšetření očí s větším průměrem terče zřetivého nervu (<sup>22</sup> Medeiros FA et al., 2006). Nejvýraznější změnu v tloušťce RNFL můžeme zaznamenat mezi zdravými bulby a pacienty s počínajícím glaukomem.

Mimo analýzu RNFL nabízí OCT také analýzu papily zřetivého nervu a analýzu tloušťky makuly, která může být nepřímo užitečná i v diagnostice glaukomu, vzhledem ke skutečnosti, že 50% nervových vláken RNFL pochází z makuly. Zajímavé výsledky přinesla studie Manassakorna a spoluautorů (<sup>23</sup> Manassakorn A et al., 2006). Zjistili, že pokud byla tloušťka RNFL v dolním kvadrantu pod 92.5  $\mu\text{m}$ , byla přítomna vysoká korelace s přítomností glaukomu. Pokud byly hodnoty RNFL mezi 92.5  $\mu\text{m}$  a 119.1  $\mu\text{m}$ , byla v diagnostice glaukomu užitečná analýza papily zřetivého nervu. Pokud byl v těchto případech poměr vertikálního průměru exkavace a celkového průměru papily zřetivého nervu (C/D) větší než 0.59, byla pravděpodobnost přítomnosti glaukomu 89%, pokud byl poměr C/D menší, pak byla 92% pravděpodobnost normálního nálezu. Wollstein a spoluautoři hodnotili RNFL, papilu zřetivého nervu a makulu u 37 pacientů s glaukomem a 37 zdravých jedinců (<sup>24</sup> Wollstein G et al., 2005). Nalezli vysokou senzitivitu k detekci glaukomu zejména v parametru vertikální a horizontální šířky neuroretinálního lemu.

OCT vykazuje vysokou reprodukcibilitu v detekci tloušťky RNFL, detekci změn RNFL v čase na OCT je však nutné dále testovat.

Příslibem k dalšímu zpřesnění diagnostických možností u glaukomu je technologie polarisation-sensitive OCT (PS-OCT), spojující výhody SLP a OCT. Precizní detekce vrstvy RNFL a následné zhodnocení její tloušťky pomocí tkáňové birefringence by mělo vést k dalšímu zpřesnění měřených hodnot. Povrch sítnice může být navíc použit jako referenční plocha a vliv birefringence ostatních tkání tak bude eliminován.

## **6. Hypotéza a cíle práce**

Důležitým vstupním parametrem při objektivním měření tloušťky RNFL je rasa, pohlaví a věk vyšetřovaného. Pro dané kategorie a jejich kombinace jsou pak při každém konkrétním měření použity různé části normativní databáze jednotlivých přístrojů. Jak bylo zmíněno v úvodní části, normativní databáze přístroje GDxVCC, stejně jako přístrojů HRT a OCT, obsahují data jedinců ve věku 18-80 let. U žádného z těchto přístrojů tak nemohou být hodnoty naměřené při vyšetření u dětí srovnány s věkovou normou. Z naší zkušenosti víme, že vyšetření pomocí GDxVCC je rychlé, nenáročné a tedy jednoduše proveditelné již u pětiletých dětí, v kontrastu s vyšetřením zorného pole, které je vzhledem k náročnosti testu na soustředění a pozornost u dětí často neproveditelné nebo nedostatečně spolehlivé. Navíc strukturální změny RNFL jsou pomocí skenovací laserové polarimetrie detekovatelné dříve, než dojde k funkčním výpadkům zorného pole při perimetrii, jak dokazují studie provedené u dospělých pacientů s glaukomem otevřeného úhlu (<sup>25</sup> Reus NJ, Lemij HG, 2004). V literatuře jsme nenalezli práci hodnotící RNFL pomocí skenovací laserové polarimetrie u dětí za pomoci GDxVCC. Použitím OCT u dětí v této indikaci se zabývalo několik předchozích prací (<sup>26</sup> Mrugacz M, Lazarczyk AB, 2005, <sup>27</sup> Hess DB et al., 2005, <sup>28</sup> Salchow DJ et al., 2006, <sup>29</sup> Huynh SC et al., 2006).

Výsledky studií prokazují, že v průběhu života dochází k fyziologickému ztenčování RNFL (<sup>30</sup> Da Pozzo S et al, 2006, <sup>31</sup> Weinreb RN et al., 2003, <sup>32</sup> Toprak AB, Yilmaz OF, 2000, <sup>33</sup> Ozdek SC et al., 2000). Hlavní hypotézou této práce je předpoklad, že v dětské populaci jsou hodnoty jednotlivých parametrů RNFL měřených na GDxVCC odlišné od dospělé populace. Cílem práce byla analýza hodnot parametrů RNFL měřených na GDxVCC u zdravých dětí bílé rasy

(fáze I) a následné srovnání těchto hodnot s parametry RNFL naměřenými u dětí s prokázaným glaukomem (fáze II).

## **7. Fáze I: Stanovení hodnot parametrů RNFL u zdravých dětí**

### **7.1 Materiál a metodika**

#### Subjekty

Tato observační průřezová studie byla designována a realizována na Oční klinice dětí a dospělých FN Motol. Po schválení projektu Etickou komisí FN Motol byla zahájena distribuce informovaných souhlasů do jedné základní a jedné střední školy sousedících s pracovištěm. Dokument byl určen pro rodiče dětí ve věku 7–17 let a krátce v něm byla vysvětlena důležitost získání normálních hodnot tloušťky RNFL u zdravých dětí a zároveň bylo nabídnuto komplexní oční vyšetření dětí. Všech 186 dětí, jejichž rodiče podepsali informovaný souhlas, bylo vyšetřeno včetně GDxVCC během jednoho roku.

#### Vyšetření

Oční vyšetření obou očí (pravé oko jako první) bylo u každého dítěte provedeno v následujícím pořadí: měření refrakce automatickým refraktometrem Nidek AR-600 (NIDEK, Gamagori, Japonsko), vyšetření nekorigované a nejlépe korigované zrakové ostrosti na Snellenových optotypech, biomikroskopické vyšetření předního a zadního segmentu bez mydriázy, vyšetření parametrů RNFL v peripapilární oblasti za pomoci GDxVCC (verze softwaru 5.5.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), měření centrální tloušťky rohovky (CCT) pomocí ultrazvukového pachymetru Pacscan 300 AP (SONOMED, Lake Success, NY, USA) po aplikaci kapky topického anestetika, měření nitroočního tlaku Goldmannovou aplanační tonometrií a u dětí starších 12,5 roku vyšetření zorného pole strategií Suprathreshold screening test HFA 120 bodů na Humphreyho analyzátoru zorného pole II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

Hodnoty nitroočního tlaku byly upraveny na základě měření CCT podle European Glaucoma Guidelines z roku 2003.<sup>34</sup> Pokud byla CCT vyšší než 600  $\mu\text{m}$ , byly hodnoty považovány za uměle vyšší, při CCT pod 500  $\mu\text{m}$  pak jako uměle nižší a následně byly přepočteny za použití koeficientu  $K = 0.45 \text{ mmHg} / 10 \mu\text{m}$ . V souladu s kritérii Baltimore Eye Survey (<sup>35</sup>

Katz J et al., 1993), zorné pole bylo považováno za normální při přítomnosti menšího počtu defektů než 17 bodů s hloubkou vyšší než 6 dB (ze 120 testovaných bodů) a méně než 8 relativních nebo absolutních defektů v kterémkoli kvadrantu při procentu ztrát fixace menším než 20% a procentu falešně pozitivních nebo falešně negativních chyb méně než 33%.

Získaná data byla zapsána do samostatné karty včetně výtisku výsledku vyšetření GDxVCC, data z tohoto vyšetření byla zároveň zálohována elektronicky pro další použití včetně statistické analýzy. Dále byla zpracována data subjektů splňujících následující vstupní kritéria studie: negativní rodinná anamnéza glaukomu (u rodičů nebo sourozenců), nekorigovaná nebo nejlépe korigovaná zraková ostrost 1.0, refrakční vada menší nebo rovna  $\pm 5$  D sférického ekvivalentu (SE), nitrooční tlak  $\leq 21$  mmHg, normální nález při biomikroskopickém vyšetření předního segmentu i fundu včetně vertikálního poměru exkavace a průměru zrkového nervu (C/D)  $\leq 0.35$  a asymetrie C/D mezi oběma očima  $< 0.2$ , kvalita skenu Q na GDxVCC v rozmezí 8-10 a hlášení OK v kolonce Alignment, Fixation, Refraction a Other, normální rozsah zorného pole u subjektů starších 12.5 roku.

#### Analýza dat

Byla provedena statistická analýza standardních TSNIT parametrů (TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average, TSNIT Std.Dev.) za použití softwaru SPSS package (verze 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Analýza byla provedena odděleně pro pravé oko a levé oko, stejně jako pro obě oči každého jedince. Kolmogorovovým-Smirnovovým jednovýběrovým testem byla ověřena normální distribuce analyzovaných proměnných a možnost použití parametrických metod pro analýzu dat. Byly vypočteny průměrné hodnoty, standardní odchylky (SD) a minimální a maximální hodnoty jednotlivých parametrů RNFL, dále byl vypočten medián hodnoty parametru Inter-Eye Symmetry. Dále byly stanoveny hodnoty pro jednotlivé hladiny pravděpodobnosti normality (5%, 2%, 1% a 0.5%) pro jednotlivé parametry RNFL (TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average, TSNIT Std.Dev.). Toto stanovení bylo vypočteno jako jednostranná dolní hranice normy na základě normální distribuce kvantilů za použití vzorce Dolní hranice normy  $k\% = X - Q_{100 - k\%} \times SD$  ( $X$  = hodnota průměru,  $SD$  = standardní odchylka,  $Q$  = kvantil). Člen  $Q_{100 - k\%}$  (někdy zapisován jako  $C_{k\%}$ ) je statistický koeficient, kde  $k\%$  vyjadřuje pravděpodobnostní hladinu normality, tedy číslo percentilu.

Například Dolní hranice normy  $5\% = X - 1,6449 \times SD$  po dosažení reálných hodnot průměru a SD udává hodnotu daného parametru TSNIT, u níž je pouze 5% pravděpodobnost výskytu nižší hodnoty ve zdravé populaci, jinými slovy 95% zdravé populace bude mít hodnotu daného parametru vyšší. Vztahy mezi pravým a levým okem v jednotlivých TSNIT parametrech byly analyzovány párovým oboustranným t-testem. Vliv pohlaví a věku na tloušťku RNFL v jednotlivých TSNIT parametrech byl testován pomocí analýzy rozptylu ANOVA po rozdělení 120 subjektů na skupinu mladších (57 dětí, věk  $\leq 12.5$  roku) a starších (63 dětí, věk  $> 12.5$  roku). Ke stanovení korelace parametru TSNIT Average a věku byla použita lineární regresní analýza zvláště pro pravé a levé oko. Ve všech testech byla považována hodnota  $p$  za signifikantní, pokud byla nižší než 0.05.

## 7.2 Výsledky

Ze 186 vyšetřených dětí ve věku 7 – 17 let nesplnilo 66 dětí vstupní kritéria pro statistickou analýzu. Důvody pro vyřazení ze studie (u některých dětí vícečetné) byly následující: více než 20% četnost ztrát fixace při perimetrii (41 dětí), refrakční vada ve sférickém ekvivalentu  $> \pm 5D$  (6 dětí), vertikální C/D poměr  $> 0.35$  (6 dětí), zadní embryotoxon (6 dětí), skóre kvality vyšetření GDxVCC  $Q < 8$  (4 děti), kolapsový stav během aplanační tonometrie (3 děti), amblyopie (2 děti), výskyt glaukomu u rodičů nebo sourozenců (2 děti), nitrooční tlak vyšší než 21 mmHg (1 dítě). Průměrná hodnota refrakce v našem souboru byla  $-0.69 \pm 1.29 D$  ve sférickém ekvivalentu, hodnota mediánu byla  $-0.5 D$ . Průměrná hodnota CCT byla  $553.58 \pm 33.12 \mu m$ . Devatenáct očí mělo CCT vyšší než  $600 \mu m$  (601-641) s nejvyšší hodnotou nitroočního tlaku 20 mmHg před přepočtem (na nižší hodnotu), 7 očí mělo CCT nižší než  $500 \mu m$  (437-491) s hodnotami nitroočního tlaku 1 – 16 mmHg po přepočtu (na vyšší hodnotu). Dítě, které bylo vyřazeno ze studie z důvodu vyšší hodnoty nitroočního tlaku, mělo na pravém/levém oku CCT 533/535  $\mu m$  a nitrooční tlak 25/23 mmHg.

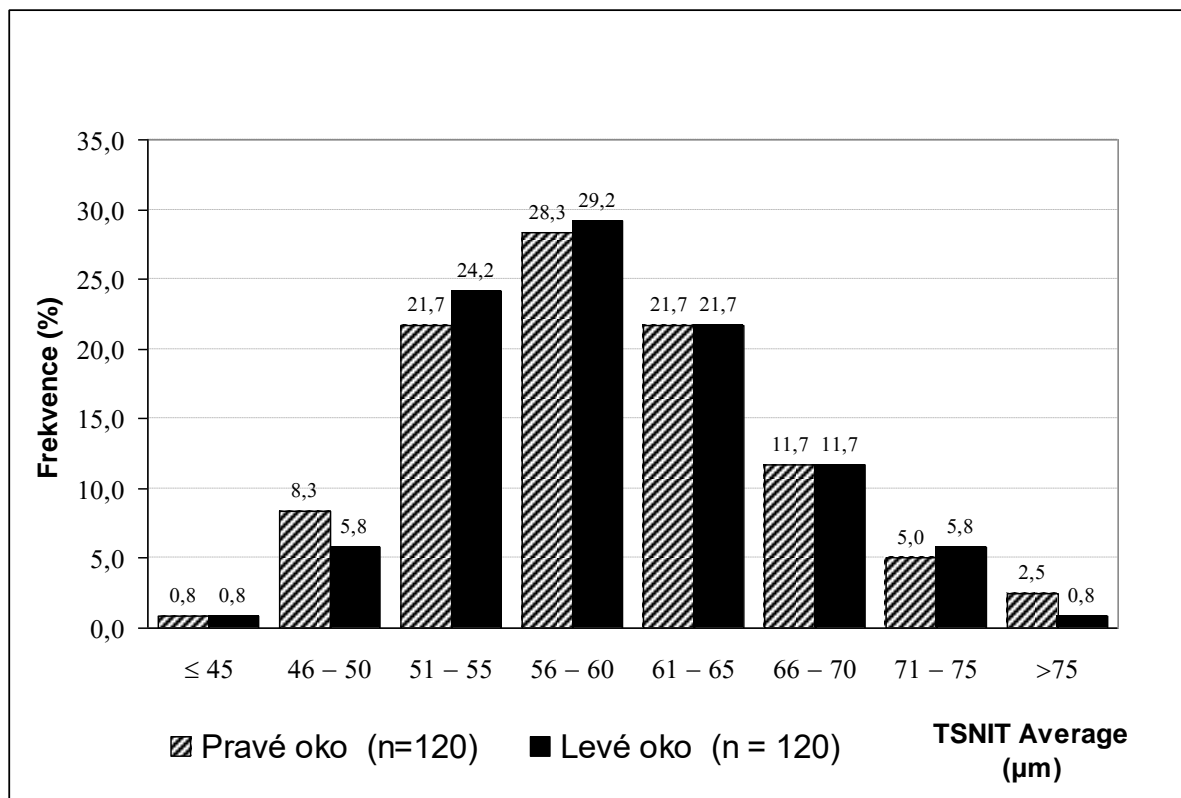
Do statistické analýzy byla zařazena data 240 očí 120 dětí (52 chlapců, 68 dívek) průměrného věku  $12.85 \pm 3.0$  roky (rozmezí 7.6 – 17.2 roku). Hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých TSNIT parametrech včetně hodnot na jednotlivých hladinách pravděpodobnosti normality (5%, 2%, 1% a 0.5%) jsou prezentovány v Tabulce 2.

Tloušťka RNFL ( $\mu\text{m}$ )	Oko	N	Průměr	SD	Min	Max	$p < 5\%$	$p < 2\%$	$p < 1\%$	$p < 0.5\%$
TSNIT Average	OD	120	59.04	7.24	41.6	81.3	47.1	44.2	42.2	40.4
	OS	120	58.92	6.61	44.4	77.5	48.0	45.3	43.5	41.9
	ODS	240	58.98	6.92	41.6	81.3	47.6	44.8	42.9	41.2
Superior Average	OD	120	72.58	9.28	48.9	108	57.3	53.5	51.0	48.7
	OS	120	73.41	8.67	53.7	96.9	59.2	55.6	53.2	51.1
	ODS	240	72.99	8.97	48.9	108	58.2	54.6	52.1	49.9
Inferior Average	OD	120	70.26	11.14	49.7	102.5	51.9	47.4	44.3	41.6
	OS	120	72.10	10.67	42.4	106.5	54.5	50.2	47.3	44.6
	ODS	240	71.18	10.92	42.4	106.5	53.2	48.7	45.8	43.0
TSNIT Std. Dev.	OD	120	24.78	4.68	15.4	42.3	17.1	15.2	13.9	12.7
	OS	120	27.82	4.71	14.2	41.3	20.1	18.1	16.9	15.7
	ODS	240	26.30	4.92	14.2	42.3	18.2	16.2	14.8	13.6

Tabulka 2: Tloušťka RNFL vyjádřená ve standardních TSNIT Parametrech u 120 zdravých dětí

Legenda: OD = pravé oko; OS = levé oko; ODS = obě oči; Min = minimum; Max = maximum;  $p$  = pravděpodobnost normality

Distribuce hodnot parametru TSNIT Average odpovídá Gaussovu rozložení pravděpodobnosti, jak je patrné na Obrázku 6.



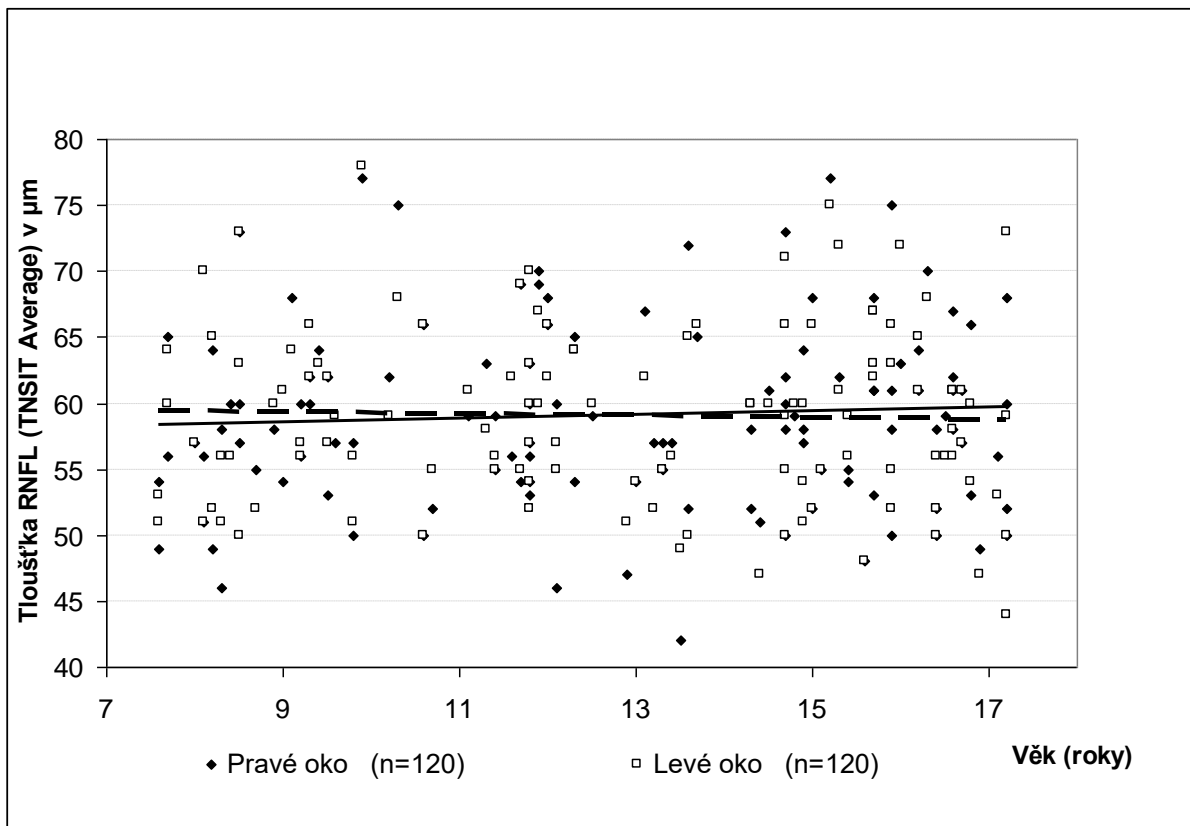
Obrázek 6: Distribuce hodnot parametru TSNIT Average v souboru

Rozdíly v TSNIT parametrech mezi pravým a levým okem včetně statistické významnosti jsou uvedeny v Tabulce 3.

TSNIT Parametr	Pravé oko mínus levé oko – rozdíl v tloušťce RNFL v mikrometrech: průměr ± SD	Statistická významnost
TSNIT Average	0.12 ± 4.14	$p = 0.75$
Superior Average	- 0.83 ± 6.6	$p = 0.17$
Inferior Average	- 1.84 ± 6.6	$p = 0.003$
TSNIT Std. Dev.	- 3.042 ± 3.8	$p < 0.00005$

Tabulka 3: Rozdíly v průměrné tloušťce RNFL ve standardních TSNIT Parametrech mezi pravým a levým okem u 120 zdravých dětí

Průměrná hodnota parametru InterEye Symmetry u 120 analyzovaných subjektů byla 0.89, SD 0.07 (0.62 – 0.98), medián 0.90, hodnota pátého percentilu 0.72. V našem souboru nebyla nalezena statisticky významná závislost tloušťky RNFL na věku v rozmezí 7-17 let, Obrázek 7 demonstruje křivky lineární regresní analýzy.



Obrázek 7: Korelace tloušťky RNFL (TSNIT Average) a věku lineární regresní analýzou  
 Pravé oči ———  $r = 0.059$ ,  $p = 0.52$   
 Levé oči - - - - -  $r = -0.037$ ,  $p = 0.69$

Analýza rozptylu neprokázala signifikantní závislost tloušťky RNFL na věku nebo pohlaví v žádném hodnoceném parametru.

### 7.3 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – úvod

U významného procenta zdravých očí i očí s glaukomem je při vyšetření GDxVCC patrná atypická konfigurace retardace, která je v rozporu s distribucí nervových vláken sítnice prokázanou histologicky, tedy s výraznější tloušťkou RNFL v horním a dolním kvadrantu a menší tloušťkou nasálně a temporálně. Nález je označován jako ABP – atypical birefringence

pattern. Na skenech očí s ABP je patrná výrazná tloušťka RNFL nejen v horním a dolním kvadrantu, ale i v nasálním a temporálním, v radiálním uspořádání obkružujícím a centrovaným na papilu zrakového nervu. Software přístroje GDxVCC umožňuje u každého vyšetření exportovat specifický parametr nazvaný TSS (typical scan score), hodnotící podíl atypie u konkrétního skenu (0 – výrazná atypie, 100 – sken s typickým průběhem birefringence). (<sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006, <sup>36,37</sup> Bowd C et al., 2007).

Vznik ABP je odůvodňován špatným poměrem kvality signálu a šumu, pramenícím z rozptylu světla v nitroočních optických médiích, například z důvodu zkalení čočky u starších pacientů. Přístroj automaticky navýší citlivost (gain), ve snaze zachytit hodnotitelné množství polarizovaného světla. To však paradoxně vede ke zvýšené detekci šumu vznikajícího v hlubších vrstvách pod sítnicí, především ve sklěře. Zdá se, že tendenci k nízkému poměru kvality signálu a šumu a tedy k výsledným skenům s ABP mají také oči s tenčí vrstvou retinálního pigmentového epitelu (RPE), tedy například oči myopické (<sup>38</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>39</sup> Medeiros FA et al., 2007, <sup>60</sup> Qiu K et al., 2009). Další práce prokázala závislost ABP na peripapilární tloušťce choroidey (<sup>61</sup> Tornow RP, et al., 2011).

Bylo prokázáno, že u očí s ABP je výsledná hodnota tloušťky RNFL falešně vysoká u normálních očí i u očí s glaukomem (<sup>40</sup> Bagga H et al., 2005, <sup>41</sup> Tóth M, Holló G., 2005, <sup>42</sup> Sehi M et al., 2006, <sup>36</sup> Bowd C et al., 2007, <sup>43</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006). Tato skutečnost by tedy mohla ovlivnit data v normativní databázi, pokud by obsahovala oči s ABP. Dalším krokem práce tedy bylo zjistit výskyt ABP u zdravých dětských očí v našem souboru, posoudit vliv na TSNIT parametry, prozkoumat případný vliv pohlaví a refrakční vady na výskyt ABP a posoudit vliv zařazení očí s ABP na normativní data.

#### **7.4 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – metodika**

Pro každého pacienta byly exportovány hodnoty TSS u každého oka zvlášť jako raw-data. Pro podezření z výskytu ABP byly vybrány skeny s TSS < 80 na základě doporučení z literatury (<sup>41</sup> Tóth M, Holló G., 2005, <sup>43</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>44</sup> Mai TA et al., 2007, <sup>45</sup> Sehi M et al., 2007). Nezávisle na tomto výběru byl proveden další kontrolní výběr skenů s podezřením na ABP na základě subjektivního hodnocení všech vytištěných skenů a charakteru zobrazené mapy RNFL.

Kritéria pro výběr těchto skenů byla následující: střídající se koncentrické oblasti vysokých a nízkých hodnot retardace, oblasti vysokých hodnot retardace v radiálním peripapilárním uspořádání, nepravidelné oblasti vysokých hodnot retardace v nasálním a temporálním kvadrantu.

Byla stanovena frekvence výskytu ABP v souboru a testován vliv pohlaví a refrakce na ABP včetně multivariabilní analýzy k prověření relativního přispění vlivu pohlaví a refrakce na hodnoty TSS. Při statistické analýze byl použit test Mantel-Haenszel pro posouzení Common Odds Ratio. Byla použita Breslow-Day statistika k prověření homogenity. Pomocí jednovzorkového Kolmogorov-Smirnova testu jsme prokázali abnormální distribuci TSS a sférického ekvivalentu v souboru ( $P < 0.00001$ ) a tedy nutnost použití nonparametrických metod testování těchto proměnných. Byla provedena statistická analýza standardních TSNIT Parametrů (TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average a TSNIT SD) a analýza parametru Temporal Average a Nasal Average pro všechny oči v souboru a dále pro pravé a levé oko zvlášť za použití softwaru SPSS Package, verze 13.0. Jednovzorkový Kolmogorov-Smirnov test potvrdil normální distribuci TSNIT proměnných v souboru ( $p$  v rozmezí 0.43 – 0.90) a tedy možnost použití parametrických statistických metod analýzy. Byly vypočteny hodnoty Mean, SD, Median, Minimum a Maximum pro jednotlivé TSNIT parametry u očí s ABP a bez ABP (tedy s normal birefringence pattern, NBP). Ve všech testech byla za signifikantní považovaná hodnota  $p < 0.05$ .

### **7.5 Test vlivu atypické konfigurace retardace na normativní data – výsledky**

Frekvence výskytu ABP diagnostikované metodou hodnocení TSS byla 15% dětí (18 ze 120 subjektů), respektive 10.83% očí (26 z 240 očí). U 8 dětí byla ABP přítomna oboustranně, u 10 dětí jednostranně. ABP byla přítomna u 15 pravých očí a 11 levých očí ( $p = 0.53$  Fisher Exact Test). Závažná ABP ( $TSS \leq 60$ ) byla přítomna u 11 očí 6 dívek a žádného chlapce ( $p = 0.036$  Fisher Exact Test). Středně závažná ABP (TSS 61 až 79) byla přítomna u 15 očí 12 subjektů. Celkově byla ABP nalezena u 8 očí subjektů mužského pohlaví a 18 očí subjektů ženského pohlaví ( $p = 0.20$  Fisher Exact Test). U 6 dětí s ABP byl nalezen rozdíl v TSS větší než 19

oproti druhému oku (20, 21, 22, 23, 28 a 50). Tabulka 4 prezentuje průměr ± SD, medián a rozsah hodnot TSS u pravých a levých očí, u chlapců a dívek a u skupiny ABP a NBP.

	OD N = 120	OS N = 120	p	Chlapci N = 104	Dívky N = 136	p	ABP N = 26	NBP N = 214	p
TSS průměr ± SD	90.73 ± 14.94	91.26 ± 15.20		94.12 ± 8.34	88.61 ± 18.28		56.46 ± 21.12	95.19 ± 6.18	
TSS median	97.5	96	0.29*	98	95	0.074†	66	99	
TSS rozsah	22 - 100	0 - 100		61 - 100	0 - 100		0 - 79	80 - 100	
SE průměr ± SD	-0.75 ± 1.21	-0.625 ± 1.36		-0.53 ± 1.22	-0.81 ± 1.33		-0.97 ± 1.54	-0.65 ± 1.25	
SE median	-0.5	-0.25	0.005*	-0.25	-0.5	0.011†	-1.13	-0.50	0.22†
SE rozsah	-5.0 až 2.75	-4.75 až 5.0		-5.0 až 1.75	-4.75 až 5.0		-4.75 až 1.50	-5.0 až 5.0	

*Tabulka 4: Hodnoty TSS a SE v souboru*

\* *Wilcoxon Signed Ranks Test*

† *Mann-Whitney Test*

V subjektivním posuzování přítomnosti ABP byly nálezy rozděleny na zjevně atypické a suspektní. Evidentní přítomnost ABP byla vyhodnocena u 8 dětí. Z nich u 11 očí 6 dětí bylo TSS < 60, u 2 dětí byly hodnoty TSS 72/61 a 66/71 u pravého/levého oka. Jako suspektních bylo označeno dalších 16 dětí, z nichž u 8 bylo TSS v rozmezí 61-79 alespoň u jednoho oka. U dalších 2 subjektů bylo TSS = 80, dalších 5 subjektů mělo TSS v rozmezí 81-90. Celkově tedy byla ABP stanovena u 24 subjektů (20%), z nichž u 16 byl parametr TSS v rozmezí 0-79.

Tabulka 5 ukazuje signifikantní vliv ABP na naměřené hodnoty tloušťky RNFL v našem souboru.

TSNIT Parametr	Oko	TSS	N	Tloušťka RNFL ( $\mu\text{m}$ )					Oboustranný t-test s nezávislým výběrem
				Průměr	SD	Median	Min	Max	
TSNIT Average	OD	ABP	15	67.18	8.03	67.9	55.5	81.3	<b>0.000001</b>
		NBP	105	57.87	6.36	57.8	41.6	77.4	
	OS	ABP	11	66.74	6.52	67.0	49.4	73.3	<b>0.00002</b>
		NBP	109	58.13	6.11	58.0	44.4	77.5	
	ODS	ABP	26	66.99	7.29	67.3	49.4	81.3	<b><math>7.2 * 10^{-11}</math></b>
		NBP	214	58.00	6.22	57.9	41.6	77.5	
Superior Average	OD	ABP	15	78.99	10.48	74.1	67.1	108.0	<b>0.004</b>
		NBP	105	71.66	8.77	71.9	48.9	94.1	
	OS	ABP	11	77.66	7.73	79.3	57.0	85.7	0.087
		NBP	109	72.98	8.67	72.3	53.7	96.9	
	ODS	ABP	26	78.43	9.27	78.5	57.0	108.0	<b>0.001</b>
		NBP	214	72.33	8.72	72.2	48.9	96.9	
Inferior Average	OD	ABP	15	79.45	13.32	81.0	53.7	97.7	<b>0.0005</b>
		NBP	105	68.94	10.21	67.6	49.7	102.5	
	OS	ABP	11	82.80	10.25	81.6	59.5	95.8	<b>0.0004</b>
		NBP	109	71.02	10.14	70.5	42.4	106.5	
	ODS	ABP	26	80.87	12.01	81.3	53.7	97.7	<b>0.000001</b>
		NBP	214	70.00	10.20	69.0	42.4	106.5	
Temporal Average	OD	ABP	15	42.66	14.66	37.4	24.5	79.7	<b>0.001</b>
		NBP	105	26.61	7.27	25.8	13.7	57.8	
	OS	ABP	11	41.79	17.07	36.7	21.8	74.6	<b>0.006</b>
		NBP	109	23.70	5.96	22.6	13.3	43.5	
	ODS	ABP	26	42.29	15.40	37.2	21.8	79.7	<b>0.000006</b>
		NBP	214	25.13	6.78	24.3	13.3	57.8	
Nasal Average	OD	ABP	15	43.14	9.46	40.4	23.4	61.8	<b>0.042</b>
		NBP	105	37.68	9.63	36.5	19.1	64.5	
	OS	ABP	11	38.91	9.00	40.0	27.2	60.8	0.24
		NBP	109	35.70	8.57	34.6	18.4	66.0	
	ODS	ABP	26	41.35	9.33	40.2	23.4	61.8	<b>0.015</b>
		NBP	214	36.67	9.14	35.2	18.4	66.0	
TSNIT Std.Dev.	OD	ABP	15	24.83	5.84	24.9	15.4	33.7	0.96
		NBP	105	24.78	4.52	24.5	15.7	42.3	
	OS	ABP	11	26.22	6.02	27.5	14.2	33.4	0.24
		NBP	109	27.99	4.56	27.9	18.4	41.3	
	ODS	ABP	26	25.42	5.84	26.1	14.2	33.7	0.41
		NBP	214	26.41	4.81	26.3	15.7	42.3	

Tabulka 5: Srovnání tloušťky RNFL v jednotlivých TSNIT Parametrech mezi očima s ABP (TSS 0-79) a s NBP (TSS 80-100).

Analýzou vztahu mezi refrakcí oka a přítomností ABP jsme nenalezli signifikantní závislost přítomnosti ABP na refrakci, respektive nebyl signifikantní rozdíl v SE mezi skupinou ABP a NBP. Nicméně byla provedena analýza hodnot TSS ve skupině se SE < -1.0 D (55 očí) a ve skupině se SE ≥ -1.0 (185 očí). Hodnoty průměru ± SD a mediánu byly následující: 1. skupina: 82.8 ± 21.81, medián 91, 2. skupina: 93.43 ± 11.32, medián 95 (p = 0.0004 Mann-Whitney test). Případné zkreslení normativní databáze je závislé na podílu zahrnutých očí s ABP. Zajímalo nás, jak významné bylo ovlivnění referenčních hodnot parametrů TSNIT v původním souboru 240 očí zahrnutím očí s ABP. Srovnání vypočtených referenčních hodnot mezi skupinou 214 očí bez ABP (TSS 80-100) a celou dříve publikovanou skupinou 240 očí s TSS 0-100 přineslo z klinického hlediska jen velmi malý rozdíl v hodnotách TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average a TSNIT SD (o 0.98, 0.66, 1.18 a 0.11 μm nižší hodnoty ve skupině s NBP).

## **8. Fáze II: Srovnání hodnot parametrů RNFL u zdravých dětí a u dětí s prokázaným glaukomem**

V době našeho výzkumu jsme v literatuře nenalezli studii hodnotící RNFL přístrojem GDxVCC u dětí s vrozeným nebo infantilním glaukomem. Cílem fáze II tedy bylo porovnání standardních parametrů TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal) naměřených na GDxVCC u dětí s hydroftalmem způsobeným vrozeným nebo infantilním glaukomem s parametry naměřenými u zdravé populace dětí. Dále jsme testovali případnou korelaci mezi průměrem rohovky a tloušťkou RNFL u hydroftalmických očí.

### **8.1 Materiál a metodika**

Byl zvolen pozorovací průřezový design studie. Po schválení studie Etickou komisí FN Motol podepsali rodiče dětí zařazených do průzkumu informovaný souhlas. Z celkového počtu 57 pacientů léčených a pravidelně sledovaných na Oční klinice dětí a dospělých FN Motol pro vrozený nebo infantilní glaukom splnilo 20 dětí bílé rasy (10 chlapců a 10 dívek) následující vstupní kritéria: věk v rozmezí 6 – 17 let, dobře kompenzovaný glaukom, horizontální průměr rohovky měřený kaliperem nejméně 12.5mm, dioptrická vada ve sférickém ekvivalentu menší nebo rovna ± 5.0 D a validní výsledek vyšetření na GDxVCC, tedy skóre kvality vyšetření Q

8-10 společně s hlášením „OK“ v kolonce Alignment, Fixation, Refraction a Other a bez známek atypické birefringence na výtisku. Dobrá kompenzace glaukomu byla definována jednak hodnotou nitroočního tlaku nižší než 22 mmHg s terapií či bez terapie a dále žádnými známkami progresu na optickém nervu oftalmoskopicky, v refrakci a na GDxVCC nejméně za poslední rok. Kontrolní skupina sestávala ze 120 zdravých dětí věku  $12.85 \pm 3.0$  let (7.6-17.2 let) s normálním oftalmologickým nálezem s výjimkou refrakční vady menší nebo rovné  $\pm 5.0D$  ve SE (viz fáze I).

Analýza dat:

Byla provedena statistická analýza všech TSNIT parametrů (TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average and TSNIT SD) u 20 hydroftalmických očí 20 pacientů. Pokud byl u subjektu přítomen hydroftalmus na obou očích, vybrali jsme pro analýzu sken s lepším skóre Q, případně jsme zvolili sken náhodně. Byly vypočteny hodnoty průměru, směrodatné odchylky, minimální a maximální hodnoty. V kontrolní skupině bylo pro statistickou analýzu dvouvýběrovým oboustranným t-testem vybráno jedno oko každého ze 120 subjektů náhodným výběrem. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty  $p$  menší než 0.05. Byl také stanoven počet hydroftalmických očí ležících pod hladinou 5% pravděpodobnosti normality v každém TSNIT parametru. Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byl posouzen případný vztah mezi horizontálním průměrem rohovky a hodnotami v TSNIT parametrech.

## 8.2 Výsledky

Ve skupině s hydroftalmem byl průměrný věk dětí v době vyšetření  $10.64 \pm 3.02$  let, průměrná doba trvání léčby glaukomu byla  $8.35 \pm 3.45$  let, průměrný horizontální průměr rohovky byl  $13.58 \pm 0.65$  mm, průměrný NOT byl  $14.90 \pm 2.88$  mmHg, průměrná refrakce byla  $-1.73 \pm 1.90$  D ve SE a průměrná nejlépe korigovaná zraková ostrost byla  $0.77 \pm 0.30$ . Až na jednoho měli všichni pacienti v raném dětství provedenu antiglaukomovou operaci, většinou během prvního roku života. Hlavní parametry skupiny dětí s hydroftalmem jsou uvedeny v Tabulce 6.

Č		Věk (roky)	Typ glaukomu	Léčba (roky)	Glaukom bilat./mono	Analyzované oko	BCVA	SE (D)	Průměr rohovky (mm)	NOT (mmHg)
1	F	12.5	prim.cong.	12	bilat.	OD	1.00	-2.00	13.00	19
2	M	14.3	prim.cong.	14	mono	OD	0.17	-5.00	13.50	13
3	F	11.0	prim.cong.	10	mono	OS	1.00	-0.38	13.50	17
4	M	11.2	prim.cong.	10	bilat.	OS	1.00	-1.25	14.00	12
5	M	9.4	prim.cong.	9	bilat.	OS	1.00	-0.88	13.75	13
6	M	6.0	prim.cong.	5.5	mono	OD	0.67	-4.00	14.25	17
7	M	8.3	prim.cong.	7	mono	OD	0.25	-4.13	13.50	17
8	M	11.2	prim.cong.	10	mono	OD	1.00	0.25	14.25	12
9	F	6.8	prim.infant.	2	mono	OD	1.00	-0.13	13.25	15
10	M	14.6	prim.cong.	14	bilat.	OD	0.67	-3.88	15.25	17
11	F	8.1	prim.cong.	6.5	bilat.	OS	0.33	0.38	13.00	13
12	M	11.0	sec.inf.(uveální ectropium)	8.5	mono	OS	1.00	-2.75	14.00	12
13	F	11.8	prim.cong.	11	mono	OS	1.00	0.88	14.00	13
14	M	11.8	prim.cong.	11	bilat.	OS	0.67	-2.25	13.25	11
15	M	6.6	prim.cong.	6	bilat.	OD	1.00	-0.38	13.50	16
16	F	15.5	sec.inf.(Sturge Weber)	3	mono	OS	0.67	-0.13	12.50	21
17	F	11.5	prim.cong.	11	bilat.	OD	0.33	-5.00	14.00	17
18	F	8.3	sec.inf.(steroidní)	7.5	mono	OD	1.00	-0.25	13.00	11
19	F	15.9	prim.infant.	5	bilat.	OD	1.00	-3.13	12.50	14
20	F	7.0	prim.cong.	4	bilat.	OS	0.67	-0.50	13.50	18

Tabulka 6: Charakteristika skupiny pacientů s hydroftalmem.

Legenda: Č = číslo pacienta, F = ženské pohlaví, M = mužské pohlaví, prim. = primární, sec. = sekundární, cong. = kongenitální, inf. = infantilní, bilat. = bilaterální, mono = monokulární, OD = pravé oko, OS = levé oko, BCVA = nejlepší korigovaná zraková ostrost (best corrected visual acuity), SE = sférický ekvivalent, NOT = nitrooční tlak

Do studie nebylo zařazeno celkem 37 pacientů. Hlavním důvodem nezařazení do studie byl především věk mimo stanovený limit 6-17 let a u 5 pacientů nebyla dosažena požadovaná kvalita vyšetření GDxVCC.

Průměrné hodnoty  $\pm$  SD v jednotlivých parametrech TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average a TSNIT SD u hydroftalmických očí byly  $52.3 \pm 11.4 \mu\text{m}$ ,  $59.7 \pm 17.1 \mu\text{m}$ ,  $62.0 \pm 15.6 \mu\text{m}$  a  $20.0 \pm 7.8 \mu\text{m}$ . Všechny tyto hodnoty byly signifikantně nižší než hodnoty u kontrolní skupiny  $p = 0.021$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.003$  a  $p = 0.018$ . Významné procento hydroftalmických očí mělo naměřené hodnoty TSNIT parametrů pod hladinou 5% pravděpodobnosti normality. Detailní výsledky jsou prezentovány v Tabulce 7.

	Tloušťka RNFL hydroftalmických očí (μm) N = 20				Tloušťka RNFL zdravých očí (μm) N = 120		Rozdíl prům. hodnot (μm)	Pokles	Dvou-výběrový oboustranný t-test (p)	Oči pod 5% limitem normality
	Průměr	SD	Min	Max	Průměr	SD				
TSNIT Average	52.3	11.4	27.8	70.1	58.9	7.0	-6.6	11.2%	0.021	6/20 = 30%
Superior Average	59.7	17.1	31.7	92.8	72.7	9.2	-13.0	17.9%	0.001	10/20 = 50%
Inferior Average	62.0	15.6	32	83.6	71.2	10.7	-9.2	12.9%	0.003	6/20 = 30%
TSNIT Std. Deviation	20.0	7.8	6.0	32.2	26.6	4.9	-6.6	24.8%	0.018	9/20 = 45%

Tabulka 7: Srovnání TSNIT parametrů naměřených ve skupině očí s hydroftalmem a ve skupině zdravých očí.

Legenda: N = počet, SD = směrodatná odchylka, Min = minimum, Max = maximum

V našem souboru nebyla zjištěna korelace horizontálního průměru rohovky s žádným z TSNIT parametrů: TSNIT Average ( $p = 0.921$ ), Superior Average ( $p = 0.806$ ), Inferior Average ( $p = 0.759$ ) a TSNIT SD ( $p = 0.571$ ).

## 9. Diskuze

Normativní databáze přístroje GDxVCC neobsahuje hodnoty zdravých jedinců mladších 18 let, také v odborné literatuře je relativně málo informací týkajících se hodnocení parametrů RNFL u dětí pomocí skenovací laserové polarimetrie. Při srovnání našich dat získaných ve studii zdravých dětí s výsledky studií u dospělých (Tabulka 8) je patrné, že pouze v publikaci Choie a kolektivu (<sup>50</sup>Choi J, et al., 2006) byly v kontrolní skupině zdravých očí naměřeny mírně vyšší hodnoty parametrů TSNIT Average a Superior Average (o 0.98 μm a 0.35 μm) u 43 očí asijských subjektů a v publikaci Kooka a kolektivu (<sup>48</sup>Kook MS, et al., 2005) jsou uvedeny vyšší hodnoty v TSNIT Average o 0.47 μm u 66 očí asijských subjektů. Ostatní hodnoty parametrů TSNIT byly v obou publikacích nižší než v našem souboru 240 očí.

Studie (autor, rok publikace)	Počet očí	Průměrný věk (roky) ± SD	Rasa dominující v souboru	TSNIT Average ( $\mu\text{m}$ )	Superior Average ( $\mu\text{m}$ )	Inferior Average ( $\mu\text{m}$ )	TSNIT Std. Dev. ( $\mu\text{m}$ )
Weinreb et al. 2003 <sup>31</sup>	40	64 ± 10	bílá	49.9 ± 8.0	58.4 ± 9.9	56.9 ± 10.2	nevedeno
Medeiros et al. 2004 <sup>46</sup>	40	65 ± 11	nevedeno	54.1 ± 4.20	66.4 ± 7.0	63.1 ± 7.3	22.1 ± 4.07
Reus et al. 2004 <sup>14</sup>	73	59	bílá	54.8	66.7	61.5	20.0
Da Pozzo et al. 2005 <sup>47</sup>	65	65 ± 8	bílá	52.9 ± 4.7	63.7 ± 5.5	59.8 ± 7.3	21.2 ± 4.0
Kook et al. 2005 <sup>48</sup>	66	52 ± 12	asijská	59.45 ± 5.20	72.52 ± 8.56	69.58 ± 8.47	23.53 ± 5.30
Leung et al. 2005 <sup>49</sup>	27	48 ± 14	asijská	55.26 ± 4.32	nevedeno	nevedeno	nevedeno
Choi et al. 2006 <sup>50</sup>	43	52 ± 11	asijská	59.96 ± 5.72	73.34 ± 9.51	69.90 ± 9.67	23.62 ± 6.14
Kanamori et al. 2006 <sup>51</sup>	93	45 ± 16	asijská	57.8 ± 5.07	70.3 ± 7.65	70.0 ± 9.49	25.4 ± 4.55
Liu et al. 2006 <sup>52</sup>	123	48 ± 17	asijská	56.87 ± 4.53	70.30 ± 6.76	67.35 ± 6.77	23.68 ± 4.61
Da Pozzo et al. 2006 <sup>30</sup>	324	56 ± 14	bílá	54.5 ± 3.5	66.4 ± 5.8	64.1 ± 5.9	nevedeno
Náš soubor	240	13 ± 3	bílá	58.98 ± 6.92	72.99 ± 9.97	71.18 ± 10.92	26.30 ± 4.92

*Tabulka 8: Parametry tloušťky RNFL ( $\mu\text{m}$ ) u zdravých subjektů (kontrolních skupin) měřených na GDxVCC polarimetru, publikované různými autory.*

Ve všech ostatních studiích (<sup>30</sup>Da Pozzo S, et al., 2006, <sup>14</sup>Reus NJ, et al., 2004, <sup>51</sup>Kanamori A, et al., 2006, <sup>46</sup>Medeiros FA, et al., 2004, <sup>31</sup>Weinreb RN, et al., 2003, <sup>47</sup>Da Pozzo S, et al., 2005, <sup>52</sup>Liu X, et al., 2006, <sup>49</sup>Leung CK, et al., 2005) a především v těch, které byly studovány na bělošské populaci (<sup>30</sup>Da Pozzo S, et al., 2006, <sup>14</sup>Reus NJ, et al., 2004, <sup>31</sup>Weinreb RN, et al.,

2003, <sup>47</sup> Da Pozzo S, et al., 2005) byly publikovány výrazně nižší hodnoty tloušťky RNFL všech parametrů TSNIT ve srovnání s výsledky získanými z našeho souboru zdravých očí.

Po publikování našich výsledků se v literatuře objevily další studie hodnotící parametry RNFL na GDxVCC u zdravých dětí. Výsledky těchto studií jsou uvedeny v Tabulce 9.

Studie (autor, rok publikace)	Počet pac.	Průměrný věk (roky) ± SD	Rasa dominující v souboru	TSNIT Average ( $\mu\text{m}$ )	Superior Average ( $\mu\text{m}$ )	Inferior Average ( $\mu\text{m}$ )	TSNIT Std. Dev. ( $\mu\text{m}$ )
<sup>63</sup> Coloma Gonzales I, 2007 (španělsky)	116	Neuveden (6-9 let)	hispánská	59.43 ± 1.02	71.35 ± 1.36	70.08 ± 1.37	25.11 ± 0.75
<sup>64</sup> Lundval SA et al., 2009	72	8.0 (SD neuvedena)	bílá	61.1 ± 1.5	73.5 ± 2.3	73.5 ± 2.0	neuvedeno
<sup>65</sup> Salvetat ML et al., 2010	98	8.5 ± 2.8	bílá	58.8 ± 5.5	70.6 ± 8.0	69.4 ± 7.8	25.0 ± 5.5
<sup>66</sup> Khamar MB et al., 2013	200	8.6 ± 2.8	indická	53.5 ± 7.7	64.9 ± 9.7	63.8 ± 8.8	neuvedeno
Náš soubor	120	12.9 ± 3.0	bílá	58.98 ± 6.92	72.99 ± 9.97	71.18 ± 10.92	26.30 ± 4.92

*Tabulka 9: Parametry tloušťky RNFL ( $\mu\text{m}$ ) u zdravých dětí měřených na GDxVCC polarimetru, publikované různými autory.*

Jak je patrné, další studie provedené na zdravých bělošských dětech vykazovaly hodnoty TSNIT parametrů velmi blízké hodnotám z naší studie. Zároveň je patrná nutnost zohlednění etnického původu vyšetřované osoby, publikované hodnoty u indických dětí byly ve všech TSNIT parametrech nižší.

Srovnání parametrů RNFL zdravé dětské a dospělé populace podporují nálezy negativní korelace tloušťky RNFL a věku, které byly opakovaně publikovány (<sup>30</sup> Da Pozzo S, et al., 2006, <sup>31</sup> Weinreb RN, et al., 2003, <sup>32</sup> Toprak AB, Yilmaz OF, 2000, <sup>33</sup> Ozdek SC, et al., 2000, <sup>53</sup> Tjon-Fo-Sang MJ, et al., 1996, <sup>54</sup> Poinosawmy D, et al., 1997) a naznačují, že v dětství je RNFL silnější než v dospělosti. V našem souboru bylo věkové rozpětí pravděpodobně příliš malé (7-17 let), aby se projevila signifikantní negativní korelace mezi tloušťkou RNFL a věkem. Ke stejnému závěru dospěli autoři indické studie (<sup>66</sup> Khamar MB et al., 2013). Většina studií u

dospělých prokázala signifikantní ztenčování RNFL s věkem během delšího časového intervalu. Rovněž studie Salvetata a kolektivu u zdravých bělošských dětí prokázala statisticky signifikantní ztenčování RNFL v závislosti na věku ( $p < 0.01$ ) v následujících hodnotách: TSNIT Average o 0.043  $\mu\text{m}$  / rok, Superior Average o 0.057  $\mu\text{m}$  / rok a Inferior Average o 0.121  $\mu\text{m}$  / rok (<sup>65</sup> Salvetat ML et al., 2010).

Také Salchow s kolektivem autorů popisuje signifikantní negativní korelaci věku a tloušťky RNFL měřené pomocí OCT u dětí ve věku 4-17 let (<sup>28</sup> Salchow DJ, et al., 2006). Některé další studie používající skenovací laserovou polarimetrii ukazují jasný kontinuální pokles tloušťky RNFL, např. 0.38  $\mu\text{m}$  za rok (<sup>54</sup> Poinoosawmy D, et al., 1997), 0.08  $\mu\text{m}$ , 0.16  $\mu\text{m}$  a 0.12  $\mu\text{m}$  za rok pro TSNIT Average, Superior Average a Inferior Average (<sup>30</sup> Da Pozzo S et al., 2006) nebo procentuální pokles 7.6% za jednu dekádu (<sup>32</sup> Toprak AB, Yilmaz OF, 2000). Nález vyšších hodnot tloušťky RNFL u asijské populace oproti bílé rase (<sup>29</sup> Huynh SC, et al., 2006) mohou vysvětlovat menší rozdíl našich výsledků při porovnání s asijskými studii než při porovnání se studii na běloších v Tabulce 8. Také ve skupině 20 mladých dospělých ve věku 21-30 let (<sup>30</sup> Da Pozzo S, et al., 2006) byly hodnoty TSNIT Average, Superior Average a Inferior Average nižší o 1.38  $\mu\text{m}$ , 3.29  $\mu\text{m}$  a 1.78  $\mu\text{m}$  v porovnání s hodnotami v naší studii.

Dále jsme našli signifikantně vyšší hodnoty parametru Inferior Average a TSNIT Std.Dev. u levých očí, jak ukazuje Tabulka 3. Je zajímavé, že v jediné z porovnávaných studií Liu a kolektiv (<sup>52</sup> Liu X, et al., 2006) také publikoval vyšší hodnoty Inferior Average ( $p = 0.005$ ) a TSNIT Std.Dev. ( $p = 0.002$ ) u levých očí. V souladu s výsledky všech dalších studií s GDxVCC jsme naměřili vyšší hodnoty u Superior Average než u Inferior Average, což poukazuje na maximální tloušťku RNFL v horní peripapilární oblasti (Tabulka 8).

Normální oči vykazují na záznamu GDxVCC hodnoty Inter-Eye Symmetry kolem 0.9 (<sup>8</sup> RNFL Analysis with GDxVCC: A Primer and Clinical Guide, 2004). V publikovaných pracích u zdravých dospělých očí jsou uváděny hodnoty Inter-Eye Symmetry mezi 0.86 SD 0.11 (<sup>52</sup> Liu X, et al., 2006) a 0.97 SD 0.16 (<sup>51</sup> Kanamori A, et al., 2006). V našem souboru byla průměrná hodnota 0.89 SD 0.07 a hodnota mediánu 0.90, ačkoli jsme očekávali spíše nižší hodnotu vzhledem k signifikantnímu rozdílu hodnot TSNIT Std.Dev. mezi pravýma a levýma očima (Tabulka 3) a tedy rozdílnou hodnotou modulace tloušťky RNFL v měřené oblasti

peripapilárního prstence. Vysvětlení normálních hodnot Inter-Eye Symmetry při rozdílu TSNIT Std.Dev. mezi pravýma a levýma očima není zcela jasné. Pravděpodobně nebyl rozdíl v TSNIT Std.Dev. dostatečně velký, aby ovlivnil hodnotu Inter-Eye Symmetry, ačkoli byl z našeho pohledu i klinicky významný.

Navzdory vyšším hodnotám Superior Average a Inferior Average u levých očí našeho souboru byla u nich hodnota TSNIT Average překvapivě o něco nižší než u pravých očí (Tabulka 2 a 3). Podobné výsledky publikoval i Liu a kolektiv (<sup>52</sup> Liu X, et al., 2006). Tento fakt nasvědčuje skutečnosti, že v nasálním a temporálním sektoru je u levých očí hodnota tloušťky RNFL naopak nižší, což by vysvětlovalo větší modulaci TSNIT Std.Dev.

V případě silnější RNFL v rámci celé měřené oblasti peripapilárního prstence u pravých nebo levých očí bychom mohli spekulovat o možné souvislosti s funkční dominancí daného oka. V současnosti však není publikována žádná taková hypotéza. Měření na GDxVCC začíná vždy měřením pravého oka, nedomníváme se však, že by pořadí měření mělo mít vliv na rozdíly hodnot mezi očima.

Z klinického hlediska považujeme za užitečný nástroj rozlišení mezi normálním nálezem a patologií také stanovené hodnoty pravděpodobnosti normality na hladině 5%, 2%, 1% a 0.5% v Tabulce 2. Užitečnost těchto statistických limitů se ještě zvyšuje s absencí deviační mapy a TSNIT grafu na výtisku výsledku vyšetření u populace mladší 18 let, kdy nemůže být použita integrovaná normativní databáze GDxVCC (Obrázek 3). Pokud při zadávání demografických dat na začátku vyšetření použijeme arteficiální pozdější datum narození testované osoby, získáme sice plnohodnotný výtisk výsledku měření i s deviační mapou a srovnání s normativní databází, výsledek je ovšem negativně ovlivněn použitím věkově neodpovídající, tedy měkčí normy vzhledem k fyziologickému ztenčování RNFL s věkem. Navzdory pomalému úbytku nervových vláken sítnice s časem je ztenčování RNFL signifikantní a je v normativní databázi GDxVCC zohledněno v rozdělení populace mezi 18 a 82 lety po jednotlivých dekádách (<sup>8</sup> RNFL Analysis with GDxVCC: A Primer and Clinical Guide, 2004). Z informací výrobce GDxVCC vyplývá, že normativní databáze obsažená v softwarové verzi 5.0 obsahuje v nejmladší skupině populace mezi 18-30 lety věku data 130 očí, včetně pacientů s glaukomem a podíl bílé populace je menší než 70%. Velmi dobrá reproducibilita dat získaných z GDxVCC

u dospělých na různých přístrojích a na různých pracovištích (<sup>55</sup> Frenkel S, et al., 2005, <sup>56</sup> Blumenthal EZ, Frenkel S, 2005) také ukazuje na širší aplikovatelnost získaných dat u dětí. Přísná vstupní kritéria, která jsme si stanovili, způsobila relativně vysokou ztrátu subjektů zařazených do statistické analýzy parametrů RNFL (35%), nicméně jsme tím zajistili minimalizaci rizika zařazení glaukomových či jinak abnormálních očí do skupiny zdravých očí. Parametr C/D poměru je obvykle považován za normální i při větším rozsahu než 0.35, nicméně 6 vyloučených subjektů ze 186 testovaných v naší studii a střední hodnota C/D poměru 0.35, SD 0.11 nalezená u zdravých dospělých (<sup>48</sup> Kook MS, et al., 2005) podporuje naši volbu. Na druhou stranu pravděpodobně byly ze skupiny zdravých očí vyloučeny i některé normální oči, což může snižovat možnost zobecnění jejích výsledků. Vysoké procento vyloučených dětí z důvodu špatné kvality perimetrického vyšetření s ohledem na vysoký poměr ztráty fixace nebylo v naší studii překvapující. Z našeho pohledu tento fakt nepřímo podporuje důležitost vyšetření RNFL zobrazovacími metodami, kde dosažení validního výsledku vyšetření je oproti perimetrii možné i u daleko mladších dětí. Vyšetření v rámci naší studie bylo stanoveno a deklarováno jako jednorázové, proto jsme rodiče dětí vyloučených ze studie z důvodu perimetrie nežádali o možnost opakovaného vyšetření, stejně tak jsme nemohli získat žádná data ověřující reprodukcibilitu našich měření na GDxVCC pro dané oko. Dalším možným limitem práce může být vliv refrakční vady a abnormální velikosti papily zřetelného nervu na přesnost měření tloušťky RNFL skenovací laserovou polarimetrií vzhledem k tomu, že oba tyto parametry mohou měnit vzdálenost měřené oblasti od okraje papily. Některé studie používající skenovací laserovou polarimetrii potvrdily vliv těchto parametrů na stanovení hodnot tloušťky RNFL (<sup>32</sup> Toprak AB, Yilmaz OF, 2000, <sup>57</sup> Laemmer R, et al., 2006), další studie tyto výsledky však nepotvrdily (<sup>58</sup> Weinreb RN, et al., 1998). Morgan a Waldock (<sup>59</sup> Morgan JE, Waldock A, 2000) publikovali výsledek, podle kterého jsou hodnoty retardace při skenovací laserové polarimetrii nejvyšší při měření ve vzdálenosti 1.5 průměru papily (PD) od centra papily, zatímco histologické analýzy ukazují na nejvyšší tloušťku RNFL těsně při okraji papily. Normativní databáze GDxVCC (softwarová verze 5.0) obsahuje data 540 normálních očí s průměrnou refrakcí -0.95 D ve sférickém ekvivalentu v rozmezí -8.0 D až +5.25 D a výrobce neudává žádná doporučení s ohledem na abnormální velikost papily zřetelného nervu. Stejně

jako další autoři jsme se snažili vyhnout možné chybě vyloučením subjektů s ametropií vyšší než  $\pm 5.0$  D v SE. Autoři dalších studií u zdravých dětí omezili vstupní kritéria z hlediska refrakční vady ještě více, na sférickou složku vyšší než  $\pm 3$ D a astigmatismus vyšší než 2D (<sup>65</sup> Salvetat ML et al., 2010, <sup>66</sup> Khamar MB et al., 2013). V našem souboru bylo 178 očí (78%) v rozmezí  $\pm 1.0$  D v SE a jen 18 očí (7.5%) překročilo  $\pm 3.0$  D v SE. Nicméně použití našich dat u subjektů s ametropií vyšší než  $\pm 5.0$  D v SE může mít potenciální omezení.

Dalším potenciálním limitem studie na zdravých očích může být fakt, že oftalmologické vyšetření bylo prováděno bez cykloplegie, vzhledem k tomu, že artificiální rozšíření zornice není doporučováno při měření na GDxVCC, protože může vyšetřujícímu zhoršovat přesnost zaměření (reflexy od duhovky). Absence cykloplegie však zejména u dětí může ovlivňovat přesnost měření refrakce a hodnocení nálezu na zrakovém nervu.

V době našeho výzkumu nebyla publikována žádná studie hodnotící přítomnost ABP u dětí. I v dalších letech se v literatuře objevují práce zabývající se výskytem ABP u dospělých. Studie hodnotící výskyt ABP u zdravých očí dospělých subjektů našly výskyt ABP mezi 10,4 – 37,3 % (<sup>41</sup> Tóth M, Holló G., 2005, <sup>62</sup> Choi J et al., 2008, <sup>38</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>44</sup> Mai TA et al., 2007, <sup>45</sup> Sehi M et al, 2007). U očí s glaukomem byla frekvence výskytu ABP dokonce vyšší. V uvedených studiích byl proveden výběr pacientů s ABP subjektivní metodou, k zařazení do skupiny ABP ale byla použita hranice TSS 80. Minimální pravděpodobnost výskytu ABP u očí s TSS > 80 podporuje volbu této hranice.

V našem souboru bylo subjektivně vyhodnoceno jako ABP i 8 dětí s hodnotami TSS vyššími než 79 na obou očích, tedy 6.66% falešně pozitivních. Gunvant a kolektiv publikovali srovnatelnou frekvenci (<sup>38</sup> Gunvant P et al., 2008). Na druhou stranu 2 subjekty zařazené subjektivně mezi NBP měly hodnoty TSS 76/82 a 79/98, tedy 1.66% frekvence falešně negativních při subjektivním hodnocení. Uvedené výsledky jsou důležité především proto, že na standardním výtisku výsledku vyšetření GDxVCC nejsou hodnoty TSS zahrnuty a subjektivní zhodnocení skenu tak nabývá na významu, neboť v klinické praxi není možné vyhledávat a ověřovat hodnotu TSS jednotlivě u každého vyšetření. V našem souboru při

subjektivním hodnocení zkušeným investigátorem byla frekvence falešně negativních i falešně pozitivních nízká.

Očekávali bychom, že u jednotlivých subjektů bude obdobná hodnota TSS na obou očích, aniž by byla přítomna výrazná anisometropie. Nicméně u 6 dětí v našem souboru byl výrazný rozdíl v TSS mezi pravým a levým okem (větší než 19), přičemž oční vyšetření nepřineslo žádné vysvětlení takového rozdílu.

Tabulka 5 ukazuje, že hodnoty TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average, Temporal Average a Nasal Average byly výrazně vyšší ve skupině ABP než ve skupině NBP. Podle očekávání, hodnoty TSNIT SD se mezi oběma skupinami prakticky neliší. Vysvětlením jsou výrazně vyšší hodnoty retardace v temporálním a nasálním kvadrantu u skupiny ABP. Studie provedené u dospělých vykazují obdobné výsledky (<sup>40</sup> Bagga H et al, 2005, <sup>41</sup> Tóth M, Holló G., 2005, <sup>42</sup> Sehi M et al., 2006, <sup>36</sup> Bowd C et al, 2007, <sup>62</sup> Choi J et al., 2008, <sup>38</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006), nicméně nárůst hodnot Superior Average a Inferior Average je v těchto studiích nižší. Podobně jako v naší studii, nejvyšší nárůst je zaznamenán v temporálním kvadrantu (<sup>40</sup> Bagga H et al, 2005, <sup>36</sup> Bowd C et al, 2007, <sup>38</sup> Gunvant P et al., 2008, <sup>18</sup> Reus NJ et al., 2006). Skeny s přítomností ABP by měly být hodnoceny s ostražitostí nebo by neměly být brány vůbec v potaz. Mai a kolektiv poukazují na skutečnost, že není známo, zda v normativní databázi GDxVCC jsou zahrnuty i oči s ABP a pokud ano, pak do jaké míry (<sup>44</sup> Mai TA et al., 2007), Medeiros s kolektivem připouští, že zahrnutí očí s ABP by mohlo ovlivnit hodnoty v normativní databázi GDxVCC (<sup>39</sup> Medeiros FA et al., 2007).

V naší práci jsme testovali vliv zahrnutí očí s ABP na dříve vypočtená normativní data. Výsledkem byl jen velmi malý rozdíl v hodnotách TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average a TSNIT SD, který lze považovat z klinického hlediska za zcela nesignifikantní. Ve studii publikované Lundvalem a kolektivem byla kromě tloušťky RNFL u zdravých dětí ve věku 4-15 let hodnocena i reproducibilita vyšetření na GDxVCC u dětí. Průměr  $\pm$  SD rozdílů hodnot naměřených při opakovaných skenech u jednoho subjektu byl pro jednotlivé TSNIT parametry následující: TSNIT Average  $-0.4 \pm 1.4 \mu\text{m}$ , Superior Average  $-1.5 \pm 3.6 \mu\text{m}$  a Inferior Average  $1.6 \pm 3.9 \mu\text{m}$  (<sup>64</sup> Lundval A et. Al, 2009). Výsledky této studie tedy podporují naše

tvrzení, že rozdíl hodnot v normativní databázi o 0.98, 0.66 a 1.18  $\mu\text{m}$  ve stejných parametrech (vzniklý zařazením očí s ABP) je klinicky nesignifikantní.

Ve snaze minimalizovat výskyt skenů s ABP u přístroje GDxVCC byl vyvinut software ECC (enhanced corneal compensation). V principu je zvýšena citlivost SLP k hlavnímu signálu přidáním předem determinované birefringence (bias retarder) během pořizování skenu (fáze Acquisition), což vytvoří posun celkové retardace do oblasti nejvyšší citlivosti detektoru amplitudy polarizačního signálu. Retardace způsobená RNFL je pak získána odečtením rohovkové a předem determinované retardace od celkové retardace. Investigativní studie potvrdily významně nižší frekvenci výskytu a menší závažnost ABP, stejně jako lepší korelaci mezi funkčním a strukturálním poškozením u očí s glaukomem (<sup>41</sup> Tóth M, Holló G., 2005, <sup>42</sup> Sehi M. et al, 2006, <sup>36</sup> Bowd C. et al, 2007, <sup>67</sup> Choi J. et al, 2008, <sup>18</sup> Reus NJ et al, 2006, <sup>39</sup> Medeiros FA et al., 2007, <sup>44</sup> Mai TA et al, 2007, <sup>45</sup> Sehi M et al., 2007, <sup>68</sup> Morishita S et al., 2008). Nicméně nadále zůstává aktuální absence hodnot zdravých jedinců mladších 18 let v normativní databázi zařízení. Ačkoli těžká forma ABP s TSS  $\leq 60$  byla v našem souboru přítomna u 6 dívek a žádného chlapce ( $p = 0.036$ ), neprokázali jsme signifikantní vliv pohlaví na přítomnost ABP v celé skupině s TSS  $< 80$  ( $p = 0.20$ ).

Pokud jde o možný vliv myopie na výskyt ABP, tak ačkoli byly vyloučeny děti s refrakční vadou vyšší než  $\pm 5$  D, medián hodnot TSS byl ve skupině myopických očí se SE  $< -1.0$  D významně nižší než ve skupině očí se SE  $\geq -1.0$  ( $p = 0.0004$ ). Zajímavostí je, že Morishita s kolektivem neprokázali signifikantní vliv myopie na hodnoty TSS u těžce myopických očí s glaukomem bez peripapilární atrofie (<sup>68</sup> Morishita S et al., 2008). Na druhou stranu jsme při srovnání hodnot refrakce ve skupině s ABP a NBP nenalezli signifikantní rozdíl ( $p = 0.22$ ), ačkoli určitý posun směrem k myopické refrakci ve skupině s ABP je patrný (viz Tabulka 4). Bagga se spoluautory pozorovali obdobný posun k myopické refrakci u očí s ABP (<sup>40</sup> Bagga H et al., 2005). Multivariabilní analýza v našem souboru prokázala vyšší pravděpodobnost výskytu ABP u myopických očí, bez závislosti na pohlaví.

Využití objektivních zobrazovacích metod k posouzení a monitoraci postižení RNFL u dětí je ještě významnější než u dospělých vzhledem k omezené spolupráci a menší přesnosti ostatních

vyšetření (především perimetrie a měření NOT). Jak bylo zmíněno, situaci komplikuje absence dětské populace v normativní databázi těchto přístrojů. V literatuře je rovněž minimum informací týkajících se porovnání parametrů RNFL naměřených skenovací laserovou polarimetrií u zdravých dětí a dětí s prokázaným glaukomovým postižením.

Hodnoty naměřené na OCT u dětí s glaukomem i u kontrolní skupiny zdravých dětí byly publikovány v několika studiích (<sup>27</sup> Hess et al., 2005, <sup>69</sup> Mrugacz M, Bakunowicz-Lazarczyk A., 2005, <sup>70</sup> Srinivasan S et al, 2014). V první publikaci bylo porovnáváno 36 očí s glaukomem a 89 zdravých očí. U glaukomových očí bylo zjištěno významné ztenčení RNFL (o 17-25%) oproti kontrolní skupině zdravých očí v supertemporálním a inferotemporálním peripapilárním okrsku (mezikruží o vnitřním průměru 2.9 mm a vnějším průměru 6.8 mm centrované na střed zrakového nervu). Mugaczová a Bakunowicz-Lazarczyková měřily ve své práci tloušťku RNFL v 360° oblasti o průměru 3.4 mm u 26 očí s glaukomem a 26 zdravých očí. Nalezly 28% pokles v průměrné tloušťce RNFL u glaukomových očí. Srinivasan a spoluautoři porovnávali hodnoty měřené na spektrálním OCT u 45 očí operovaných pro glaukom a u 72 zdravých očí. Hodnocena byla šířka neuroretinálního lemu papily zrakového nervu, tloušťka RNFL a komplexu gangliových buněk (GCC). Všechny parametry byly u očí s glaukomem statisticky signifikantně nižší než u zdravých očí ( $p < 0.001$ ), stejně jako v obou předchozích pracích z roku 2005. Vzhledem k odlišné technice měření jsou ovšem absolutní hodnoty naměřené na OCT vyšší ve srovnání s hodnotami z GDxVCC.

V naší studii byly signifikantně nižší hodnoty všech standardních TSNIT parametrů u dětí s glaukomem a hydroftalmem ve srovnání s referenčními normativními hodnotami naměřenými v naší předchozí studii, jak ukazuje Tabulka 7. Obě skupiny byly srovnatelné co do věku subjektů a doba trvání glaukomu ve skupině dětí s hydroftalmem byla relativně dlouhá. Ztenčení RNFL u dospělých bělošských pacientů s glaukomem bylo referováno ve třech různých studiích v rozmezí 12 až 27 % u TSNIT Average, 12 až 32 % u Superior Average, 13 až 27 % u Inferior Average a 15 až 37 % u TSNIT SD (<sup>14</sup> Reus NJ, Lemij HG, 2004, <sup>47</sup> DaPozzo S et al., 2005, <sup>18</sup> Reus NJ et al. 2006). Poměrně velká fluktuace míry postižení RNFL ve studiích u dospělých pravděpodobně souvisí s rozdílnou mírou glaukomového poškození u analyzovaných skupin pacientů. V naší skupině pacientů jsme našli ztenčení RNFL

v hodnotách čtyř standardních TSNIT parametrů o 11 %, 18 %, 13 % a 25 %. Stejně jako další autoři, nejvýznamnější pokles jsme zaznamenali v hodnotě TSNIT SD, odpovídající typické nízké modulaci TSNIT hodnot v rámci měřeného mezikruží u glaukomových očí.

Vedle signifikantního ztenčení RNFL u hydroftalmických očí naše studie demonstrovala také velký přesah hodnot tloušťky RNFL mezi hydroftalmickými a zdravými bulby. Obecně řečeno je možnost rozlišení zdravých bulbů od bulbů s časnými glaukomovými změnami limitována vysokou variabilitou v počtu nervových vláken ve zdravém optickém nervu. Ta je odhadována na 700.000 až více než 1.500.000 (<sup>71</sup> Weinreb RN, Zangwill LM, 1999). Proto jsme také našli dvojnásobný rozdíl mezi minimálními a maximálními hodnotami TSNIT parametrů u zdravých očí kontrolní skupiny. Dále je dlouho znám fakt, že velikost exkavace zrakového nervu může u pacientů s dobře kompenzovaným glaukomem částečně regredovat (<sup>72</sup> Quigley HA, 1982), což můžeme potvrdit i z vlastní zkušenosti u našich pacientů. Z těchto důvodů může existovat jistý přesah hodnot tloušťky RNFL mezi zdravými očima a očima s malým glaukomovým postižením. Přesto však monitorace tloušťky RNFL v čase má potenciál pomoci při určení cílového NOT při sledování pacientů s glaukomem, především u těch dětí, kde není možné provést perimetrii.

V naší studii jsme neprokázali souvislost mezi průměrem rohovky a stupněm glaukomového poškození RNFL. U pacientů s vrozeným a infantilním glaukomem se hydroftalmus obvykle rozvine během prvních měsíců onemocnění a u adekvátně léčených pacientů dále neprogreduje, regrese hydroftalmu je však výjimečná. Na druhé straně, výše zmíněná regrese glaukomové exkavace papily zrakového nervu je u některých očí s uspokojujivou léčbou zřetelně patrná. To by vysvětlovalo, proč velký průměr rohovky nemusí být vždy spojen s výrazně zvětšenou exkavací, a tedy i absenci korelace průměru rohovky s poškozením nervových vláken sítnice.

Určitý nedostatek naší studie můžeme spatřovat v poměrně malém počtu analyzovaných hydroftalmických bulbů. Nicméně s ohledem na vzácný výskyt této jednotky v populaci a na vstupní kritéria do studie lze považovat velikost souboru za dostatečnou. Navíc u pacientů s bilaterálním hydroftalmem byly analyzovány výsledky pouze z jednoho oka, abychom se vyhnuli riziku chyby při statistické analýze.

Dalším možným omezením využití výsledků naší práce je absence zohlednění skenů s ABP při tvorbě normativní databáze, tedy i kontrolní skupiny zdravých očí využitě pro srovnání s očima s prokázaným glaukomem. V naší práci jsme však dříve prokázali, že zařazením očí s ABP do normativní databáze se změny normativní data pouze minimálně a klinicky nesignifikantně. Vzhledem k tomu, že i komerční normativní databáze dospělých v přístroji GDxVCC obsahuje s největší pravděpodobností data subjektů s ABP, chtěli jsme se složením našeho souboru normativních dat co nejvíce přiblížit k situaci publikací u dospělých subjektů. Později publikované práce nicméně ukazují, že ABP je v obecné rovině faktorem, který může vést k nepřesnostem a preference použití technologie GDxECC má své opodstatnění. Bylo navíc publikováno zjištění, že míra ABP se zvyšuje s mírou postižení glaukomem (<sup>74</sup> Schallenberg M. et al, 2013).

Také technologie OCT prodělala v nedávném období prudký rozvoj. Původní zařízení na principu TD-OCT i SD-OCT byla svou diagnostickou a monitorovací přesností srovnatelná s přístrojem GDxVCC. Měření na principu birefringence RNFL je však mnohými autory považováno za výhodnější hlavně proto, že bylo prokázáno, že birefringence RNFL se u postižení gangliových buněk sítnice snižuje dříve, než samotná tloušťka RNFL. Je to dáno především skutečností, že funkční postižení gangliových buněk sítnice se nejprve projeví ve změnách v cytoskeletu jejich axonů, tedy především dezorganizací pravidelného uspořádání mikrotubulů. Tyto změny jsou detekovatelné metodou SLP poklesem v birefringenci dříve, než dojde k anatomickému zániku axonů a tedy ztenčení RNFL (<sup>75, 76</sup> Fortune B. et al, 2008, 2012). Velmi zajímavým novým přístupem je zařízení nazývané PS-OCT, tedy polarisation sensitive OCT. Jedná se o spektrální OCT, které kombinuje výhody intenzitních B-skenů získaných pomocí OCT a polarizační citlivosti skenovací laserové polarimetrie. Jde tedy o spektrometr umožňující analýzu jednotlivých polarizačních kanálů. Jeho pomocí lze sítnici rozdělit na 3 základní vrstvy: vrstvu zachovávající polarizaci (fotoreceptory), vrstvu birefringentní (RNFL, Henleova vrstva vláken) a vrstvu depolarizační (RPE). Na takovém zařízení je možné kromě hloubkového intenzitního vyšetření vrstev sítnice získávat i velmi přesná kvantitativní data birefringence RNFL. Výhodou je přesná lokalizace jednotlivých vrstev, dále přesné odečtení birefringence předního segmentu pomocí měření výchozího stavu polarizace přímo na povrchu

sítnice či identifikace oblastí s možným vlivem na zkreslení výsledných hodnot (retinální cévy) (<sup>73</sup> Götzinger E. et al, 2008, <sup>77</sup> Mujat M. et al, 2007, <sup>78</sup> Yamanari M. et al, 2008, <sup>79</sup> Zotter S. et al, 2013).

Využití všech výsledků naší práce je limitováno etnickým složením souboru, všichni hodnocení pacienti s glaukomem i zdravé děti byli běloši. Výhoda rasové homogenity našeho souboru tak může na druhou stranu snižovat možnosti využití našich výsledků u subjektů nebělošských ras.

## **10. Závěr**

Naše práce prokázala signifikantní ztenčení RNFL u dětských glaukomových očí s hydroftalmem oproti populaci zdravých dětí bílé rasy. Potenciál GDxVCC k rozlišení mezi zdravým a glaukomovým okem u dětí je částečně limitován přesahem hodnot tloušťky RNFL u glaukomových a zdravých očí. Vysoký potenciál metody spatřujeme především v možnosti dlouhodobé monitorace tloušťky RNFL u dětských pacientů se suspektním či prokázaným glaukomem, zejména díky její jednoduchosti, minimální invazivitě a vysoké reprodukcibilitě. Alternativní metodou jsou v dnešní době nové generace OCT.

## 11. Souhrn

### Úvod

Glaukom je celosvětově vedoucí příčinou nevratné slepoty. Jedná se o progresivní neuropatii axonů gangliových buněk sítnice. Diagnostika glaukomu je obecně složitá a často vyžaduje opakované provedení několika různých vyšetření. Hodnocení tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) skenovací laserovou polarimetrií (na přístroji GDxVCC) patří mezi nejcitlivější objektivní metody diagnostiky a monitoringu glaukomu a je zároveň snadno proveditelné. Význam této metody je ještě vyšší v dětském věku, kdy je provedení ostatních vyšetření složitě vzhledem k omezené spolupráci. Normativní databáze přístrojů pro objektivní hodnocení RNFL, včetně GDxVCC, však neobsahují data jedinců mladších 18 let.

### Metodika

Cílem naší práce bylo stanovit normativní hodnoty parametrů RNFL na GDxVCC u zdravých dětí a porovnat je s hodnotami u dětí s prokázaným glaukomem. Provedli jsme měření tloušťky RNFL a základní oftalmologické vyšetření u 186 dětí ve věku 7-17 let. V průběhu studie byly publikovány práce o vlivu atypického charakteru birefringence (ABP) na hodnoty tloušťky RNFL. Proto jsme provedli testování našeho souboru na přítomnost ABP a její případný vliv na normativní data. Dále jsme zhodnotili parametry RNFL u 20 dětí s prokázaným glaukomem a porovnali je s normativními daty.

### Výsledky

Vstupní kritéria normálního očního nálezu splnilo 120 dětí. Statistickým zhodnocením dat získaných z tohoto vzorku zdravé populace jsme získali normativní parametry RNFL, které se statisticky významně lišily od parametrů dospělé populace. ABP měla statisticky významný vliv na většinu parametrů RNFL, zahrnutí očí s ABP do normativní databáze však mělo minimální klinický význam. Parametry RNFL u očí s prokázaným glaukomem byly významně nižší než u zdravých očí.

### Závěr

Měření tloušťky RNFL pomocí GDxVCC je vhodné pro diagnostiku a především monitoraci glaukomu. Jeho význam je ještě vyšší u dětské populace pro svou jednoduchost a zároveň citlivost. Normativní data dětské populace se významně liší od dat u dospělých. Pozornost je třeba věnovat charakteru výsledků s ohledem na ABP.

**Klíčová slova:** glaukom u dětí, skenovací laserová polarimetrie, GDxVCC, tloušťka RNFL

## 12. Summary

### Introduction

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. It is characterized as progressive neuropathy of retinal ganglion cells. Diagnosis of glaucoma can be difficult and often requires several different investigations, performed repeatedly. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) by scanning laser polarimetry (with GDxVCC machine) belongs to the most sensitive objective methods of glaucoma diagnostics and monitoring and it is also easy to perform. Importance of this method is even higher in children, as the performance of other diagnostic methods is difficult due to poor cooperation. Normative databases of machines providing objective measurement of RNFL thickness, including GDxVCC, don't comprise data of subjects younger 18 years.

### Methods

The aims of our work were to assess normative values of RNFL parameters on GDxVCC in healthy children and to compare them with values of children diagnosed with glaucoma. We performed measurements of RNFL thickness and basic ophthalmological testings in 186 children of age 7-17 years. During our study there were published papers pointing the influence of atypical birefringence pattern (ABP) on RNFL values. Therefore, we performed testing of our data for presence of ABP and its eventual impact on normative data. Finally, we evaluated RNFL parameters in 20 children with diagnosed glaucoma and we compared it with our normative values.

### Results

The inclusion criteria of eyes with no pathology were met by 120 children. We obtained normative RNFL parameters by statistical evaluation of their measurements. These parameters were significantly different from values in adults. As for ABP, it significantly influenced most of RNFL parameters, however inclusion of data of eyes with ABP into normative database had minimal clinical impact. RNFL parameters of eyes with diagnosed glaucoma were significantly lower than those of healthy eyes.

### Conclusion

RNFL thickness measurement with GDxVCC is suitable for diagnostics and mainly for monitoring of glaucoma. Its impact is even higher in children for its easiness together with sensitivity. Normative data of children are significantly different from adults. It is important to pay attention to the results of measurements regarding to possible ABP.

Key words: pediatric glaucoma, scanning laser polarimetry, GDxVCC, RNFL thickness

### 13. Literatura

- <sup>1</sup> Shaarawy, TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. Glaucoma: Medical Diagnosis and Therapy, Vol 1 and 2. Saunders Elsevier Ltd., 2009, ISBN 978-0-7020-2976-9.
- <sup>2</sup> European glaucoma society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th edition. PubliComm, 2014, ISBN 978-88-98320-05-9.
- <sup>3</sup> Filouš A. Vrozený glaukom. Galén, 1998, ISBN 8085824817
- <sup>4</sup> Autrata R. Dětská oftalmologie, I.část. Masarykova Univerzita Brno, 2008, ISBN 978-80-210-4678-8
- <sup>5</sup> Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkel S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. Arch Ophthalmol. 1984 Dec;102(12):1766-71.
- <sup>6</sup> Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1980 Sep;98(9):1564-71.
- <sup>7</sup> Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. Am J Ophthalmol. 1984 Nov;98(5):566-71.
- <sup>8</sup> RNFL Analysis with GDxVCC: A Primer and Clinical Guide. Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, California USA; 2004.
- <sup>9</sup> Hložánek M., Brůnová B. Přístrojová technika v oftalmologii. ART et FACT, Praha, 2006, ISBN 80-902160-9-9
- <sup>10</sup> Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. Arch Ophthalmol. 1990 Apr;108(4):557-60.
- <sup>11</sup> Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. Ophthalmology. 2003 Aug;110(8):1512-6.
- <sup>12</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. Arch Ophthalmol. 2004 Jun;122(6):827-37.
- <sup>13</sup> Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Jul;43(7):2221-8.
- <sup>14</sup> Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. Ophthalmology. 2004 Oct;111(10):1860-5.
- <sup>15</sup> Reus NJ, de Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. Br J Ophthalmol. 2007 Mar;91(3):313-8.

- <sup>16</sup> Deleón-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G Jr, Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Aug;47(8):3374-80
- <sup>17</sup> Hougaard JL, Kessel L, Sander B, Kyvik KO, Sørensen TI, Larsen M. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jul;44(7):3011-6.
- <sup>18</sup> Reus NJ, Zhou Q, Lemij HG. Enhanced imaging algorithm for scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Sep;47(9):3870-7.
- <sup>19</sup> Yücel YH, Gupta N, Kalichman MW, Mizisin AP, Hare W, de Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998 Apr;116(4):493-7.
- <sup>20</sup> Zangwill LM, Chan K, Bowd C, Hao J, Lee TW, Weinreb RN, Sejnowski TJ, Goldbaum MH. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3144-51.
- <sup>21</sup> Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *Br J Ophthalmol.* 2006 Nov;90(11):1390-2.
- <sup>22</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Mar;47(3):1008-15.
- <sup>23</sup> Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and optic disk algorithms with optical coherence tomography to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jan;141(1):105-115.
- <sup>24</sup> Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jan;139(1):39-43.
- <sup>25</sup> Reus NJ, Lemij HG. Scanning Laser Polarimetry of the Retinal Nerve Fiber Layer in Perimetrically Unaffected Eyes of Glaucoma Patients. *Ophthalmology* 2004;111:2199-203.
- <sup>26</sup> Mrugacz M, Lazarczyk AB. Optical Coherence Tomography Measurement of the Retinal Nerve Fiber Layer in Normal and Juvenile Glaucomatous Eyes. *Ophthalmologica* 2005;219:80-5.
- <sup>27</sup> Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, et al. Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis of Normal and Glaucomatous Eyes in Children Using Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:509-17.
- <sup>28</sup> Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal Children Measured with Optical Coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:786-91.

- <sup>29</sup> Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Population of 6-Year-Old Children. *Ophthalmology* 2006;113:1583-92.
- <sup>30</sup> Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. The effects of ageing on retinal nerve fibre layer thickness: an evaluation by scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:375-9.
- <sup>31</sup> Weinreb RN, Bowd Ch, Zangwill LM. Glaucoma Detection Using Scanning Laser Polarimetry With Variable Corneal Polarization Compensation. *Arch Ophthalmol* 2003;121:218-24.
- <sup>32</sup> Toprak AB, Yilmaz OF. Relation of optic disc topography and age to thickness of retinal nerve fibre layer as measured using scanning laser polarimetry, in normal subjects. *Br J Ophthalmol* 2000;84:473-8.
- <sup>33</sup> Ozdek SC, Onol M, Hurelik G, et al. Scanning laser polarimetry in normal subjects and patients with myopia. *Br J Ophthalmol* 2000;84:264-7.
- <sup>34</sup> European Glaucoma Society. Savona, Italy: Terminology and Guidelines for Glaucoma IInd Edition; 2003.
- <sup>35</sup> Katz J, Tielsch JM, Quigley HA. Automated Suprathreshold Screening for Glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3271-7.
- <sup>36</sup> Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology*. 2007 Jul;114(7):1259-65.
- <sup>37</sup> Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. The effect of atypical birefringence patterns on glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan;48(1):223-7.
- <sup>38</sup> Gungvant P, Zheng Y, Tóth M, Holló G. Atypical retardation pattern: can performance of classification be improved? *Optom Vis Sci*. 2008 Jun;85(6):482-8.
- <sup>39</sup> Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jul;48(7):3146-53.
- <sup>40</sup> Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol*. 2005 Mar;139(3):437-46.
- <sup>41</sup> Tóth M, Holló G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. *Br J Ophthalmol*. 2005 Sep;89(9):1139-42
- <sup>42</sup> Sehi M, Guaqueta DC, Greenfield DS. An enhancement module to improve the atypical birefringence pattern using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jun;90(6):749-53.
- <sup>43</sup> Gungvant P, Zheng Y, Tóth M, Holló G. Atypical retardation pattern: can performance of classification be improved? *Optom Vis Sci*. 2008 Jun;85(6):482-8.

- <sup>44</sup> Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):1988-93.
- <sup>45</sup> Sehi M, Guaqueta DC, Feuer WJ, Greenfield DS. Scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007 Feb;143(2):272-9.
- <sup>46</sup> Medeiros FA, Zahgwill LM, Bowd Ch, et al. Comparison of Scanning Laser Polarimetry Using Variable Corneal Compensation and Retinal Nerve Fiber Layer Photography of Detection of Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:698-704.
- <sup>47</sup> Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and detection of glaucomatous optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:774-9.
- <sup>48</sup> Kook MS, Cho H, Seong M, et al. Scanning Laser Polarimetry Using Variable Corneal Compensation in the Detection of Glaucoma with Localized Visual Field Defects. *Ophthalmology* 2005;112:1970-8.
- <sup>49</sup> Leung CK, Chan W, Chong KK, et al. Comparative Study of Retinal Nerve Fiber Layer Measurement by StratusOCT and GDxVCC, I: Correlation Analysis in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3214-20.
- <sup>50</sup> Choi J, Cho H, Lee Ch, et al. Scanning Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation in the Area of Apparently Normal Hemifield in Eyes with Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:1954-60.
- <sup>51</sup> Kanamori A, Kusuhara AN, Escano M, et al. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:58-68.
- <sup>52</sup> Liu X, Huang J, Ge J, et al. The Study of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Normal Eyes Using Scanning Laser Polarimetry. *Eye Science* 2006;22:175-83.
- <sup>53</sup> Tjon-Fo-Sang MJ, De Vries J, Lemij HG. Measurement by Nerve Fiber Analyzer of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Normal Subject and Patients With Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 1996;122:220-7.
- <sup>54</sup> Poinosawmy D, Fontana L, Wu JX, et al. Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *B. J. Ophthalmol*. 1997;61:350-4.
- <sup>55</sup> Frenkel S, Slonim E, Horani A, et al. Operator Learning Effect and Interoperator Reproducibility of the Scanning Laser Polarimeter with Variable Corneal Compensation. *Ophthalmology* 2005;112:257-61.
- <sup>56</sup> Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable corneal compensation. *Eye* 2005;19:308-11.

- <sup>57</sup> Laemmer R, Horn FK, Viestenz A, et al. Influence of optic disc size on parameters of retinal nerve fiber analysis with laser scanning polarimetry. *Graefe 's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:603-8.
- <sup>58</sup> Weinreb RN, Zangwill L, Berry Ch, et al. Detection of Glaucoma With Scanning Laser Polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1583-9.
- <sup>59</sup> Morgan JE, Waldock A. Scanning Laser Polarimetry of the Normal Human Retinal Nerve Fiber Layer: A Quantitative Analysis. *Am J Ophthalmol* 2000;129:76-82.
- <sup>60</sup> Qiu K, Leung CK, Weinreb RN, et al. Predictors of atypical birefringence pattern in scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep;93(9):1191-4.
- <sup>61</sup> Tornow RP, Schrems WA, Bendschneider D, et al. Atypical retardation patterns in scanning laser polarimetry are associated with low peripapillary choroidal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 29;52(10):7523-8.
- <sup>62</sup> Kim KH, Lee CH, Cho H, Sung KR, Choi JY, Cho BJ, Kook MS. Relationship between retinal nerve fibre layer measurements and retinal sensitivity by scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul;92(7):906-11.
- <sup>63</sup> Coloma-González I, García-Conca V, Mengual-Verdú E, Hueso-Abancéns JR. Retinal nerve fiber layer thickness analysis in children from 6 to 9 years of age. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Nov;82(11):705-9.
- <sup>64</sup> Lundvall A, Lennman U, Parmér E, Vennström Y, Chen E. Thickness of the retinal nerve fibre layer estimated with the scanning laser polarimeter in healthy children. *J Glaucoma*. 2009 Mar;18(3):206-9.
- <sup>65</sup> Salvetat ML, Zeppieri M, Felletti M, Parisi L, Brusini P. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness analysis with scanning laser polarimetry (GDx VCC) in normal children. *J Glaucoma*. 2010 Jan;19(1):51-7.
- <sup>66</sup> Khamar, MB, Vasavada V, Shah SK, Trivedi RH, Thomas R. Assessment of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry (GDx VCC) in normal Indian children. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Dec;61(12):728-33.
- <sup>67</sup> Choi J, Kim KH, Lee CH, Cho H, Sung KR, Choi JY, Cho BJ, Kook MS. Relationship between retinal nerve fibre layer measurements and retinal sensitivity by scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul;92(7):906-11.
- <sup>68</sup> Morishita S, Tanabe T, Yu S, Hangai M, Ojima T, Aikawa H, Yoshimura N. Retinal nerve fibre layer assessment in myopic glaucomatous eyes: comparison of GDx variable corneal compensation with GDx enhanced corneal compensation. *Br J Ophthalmol*. 2008 Oct;92(10):1377-81.
- <sup>69</sup> Mrugacz M, Bakunowicz-Lazarczyk A. Optical Coherence Tomography Measurement of the Retinal Nerve Fiber Layer in Normal and Juvenile Glaucomatous Eyes. *Ophthalmologica*. 2005 Mar-Apr;219(2):80-5.

- <sup>70</sup> Srinivasan S, Addepalli UK, Rao HL, Garudadri CS, Mandal AK. Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):162-5.
- <sup>71</sup> Weinreb RN, Zangwill LM. Imaging technologies for assessing neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol*. 1999 Jan-Mar;9 Suppl 1:S40-3.
- <sup>72</sup> Quigley HA. Childhood glaucoma: results with trabeculotomy and study of reversible cupping. *Ophthalmology*. 1982 Mar;89(3):219-26.
- <sup>73</sup> Götzinger E, Pircher M, Baumann B, Hirn C, Vass C, Hitzenberger CK. Retinal nerve fiber layer birefringence evaluated with polarization sensitive spectral domain OCT and scanning laser polarimetry: a comparison. *J Biophotonics*. 2008 May;1(2):129-39.
- <sup>74</sup> Schallenberg M, Dekowski D, Kremmer S, Selbach JM, Steuhl KP. Comparison of Spectralis-OCT, GDxVCC and GDxECC in assessing retinal nerve fiber layer (RNFL) in glaucomatous patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 May;251(5):1343-53.
- <sup>75</sup> Fortune B, Cull GA, Burgoyne CF. Relative course of retinal nerve fiber layer birefringence and thickness and retinal function changes after optic nerve transection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10):4444-52.
- <sup>76</sup> Fortune B, Burgoyne CF, Cull GA, Reynaud J, Wang L. Structural and functional abnormalities of retinal ganglion cells measured in vivo at the onset of optic nerve head surface change in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 22;53(7):3939-50.
- <sup>77</sup> Mujat M, Park BH, Cense B, Chen TC, de Boer JF. Autocalibration of spectral-domain optical coherence tomography spectrometers for in vivo quantitative retinal nerve fiber layer birefringence determination. *J Biomed Opt*. 2007 Jul-Aug;12(4):041205.
- <sup>78</sup> Yamanari M, Miura M, Makita S, Yatagai T, Yasuno Y. Phase retardation measurement of retinal nerve fiber layer by polarization-sensitive spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Biomed Opt*. 2008 Jan-Feb;13(1):014013.
- <sup>79</sup> Zotter S, Pircher M, Götzinger E, Torzicky T, Yoshida H, Hirose F, Holzer S, Kroisamer J, Vass C, Schmidt-Erfurth U, Hitzenberger CK. Measuring retinal nerve fiber layer birefringence, retardation, and thickness using wide-field, high-speed polarization sensitive spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 7;54(1):72-84.
- <sup>80</sup> Němec P., Löfflerová V., Kousal B. *Optická koherenční tomografie. Klinický atlas sítnicových patologií*. Mladá fronta a.s., Praha 2015, ISBN 978-80-204-3810-2.

## 14. Příloha 1 – seznam zkratk

ABP	atypical birefringence pattern, atypická konfigurace birefringence na GDx
C/D	poměr průměru exkavace a průměru terče (cup-to-disc ratio)
CCT	centrální tloušťka rohovky (central corneal thickness)
CDR	poměr průměru exkavace a průměru terče (cup-to-disc ratio)
ECC	vylepšená korneální kompenzace (enhanced corneal compensation)
GCC	komplex gangliových buněk sítnice (ganglion cell complex).
GPS	glaukomové pravděpodobnostní skóre (Glaucoma Probability Score)
HRT	Heidelberský retinální tomograf
Max	maximum
Min	minimum
MRA	Moorfieldská regresní analýza
N	počet
NBP	normal birefringence pattern, normální konfigurace birefringence na GDx
NFI	nerve fiber indicator, parametr hodnocení RNFL vypočtený softwarem GDx
NOT	nitrooční tlak
OCT	optický koherenční tomograf, optická koherenční tomografie
OD	pravé oko
ODS	obě oči
OS	levé oko
<i>p</i>	pravděpodobnost normality
POAG	primární glaukom s otevřeným úhlem (primary open angle glaucoma)
PS-OCT	polarization sensitive OCT (označení jednoho z principů OCT)
RNFL	vrstva nervových vláken sítnice (retinal nerve fibre layer)
RPE	retinální pigmentový epitel
SD	směrodatná odchylka
SD-OCT	spectral-domain OCT (označení jednoho z principů OCT)
SE	sférický ekvivalent
SLP	skenovací laserová polarimetrie
TD-OCT	time-domain OCT (označení jednoho z principů OCT)
TSNIT	temporal-superior-nasal-inferior-temporal
TSS	typical scan score
VCC	variabilní korneální kompenzace (variable corneal compensation)