

# OCT ANGIOGRAFIE A DOPPLEROVSKÁ SONOGRAFIE U NORMOTENZNÍHO GLAUKOMU

Lešták J.<sup>1</sup>, Fůs M.<sup>1</sup>, Benda A.<sup>1</sup>, Marešová K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze

<sup>2</sup>Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

## Čestné prohlášení

Autoři prohlašují, že vznik a téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

Autoři prohlašují, že práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 30. 3. 2020

Přijato k publikaci dne: 5. 6. 2020



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

## SOUHRN

**Cíle:** Cílem práce bylo ověřit existenci korelace mezi hustotou cév a průtokovými hodnotami v arteria oftalmica a arteria centralis retinae stejného oka u pacientů s diagnostikovaným normotenzním glaukomem (NTG).

**Materiál a metody:** Soubor tvořilo 20 pacientů s NTG, z toho 17 žen (průměrný věk 56,1 let) a 3 muži (průměrný věk 60 let). Kritéria pro zařazení do studie obsahovala: zraková ostrost 1,0 s korekcí menší než  $\pm 3$  D, přibližně stejné změny v zorných polích, diagnóza počínajícího NTG potvrzena elektrofyziologickým vyšetřením, žádné jiné oční a neurologické onemocnění. Parametr vessel density (VD) jsme stanovili pomocí Avanti RTVue XR (Optovue), perfuzní parametry dopplerovskou sonografií (Affinity 70G Philips, sonda 5–12 MHz). Byla měřena maximální rychlost v systole (PSV), konečná v diastole (EDV) i resistenční index (RI) v arteria oftalmica (AO) i arteria centralis retinae (ACR). Zorné pole bylo vyhodnoceno dle glaukomového testu s rychlou prahovou strategií (Medmont M700). Součet citlivostí v apostilbech (asb) byl hodnocen v rozsahu 0–22 stupňů zorného pole. Výsledky citlivosti v zorném poli byly porovnány s VD a měřenými průtokovými parametry.

**Výsledky:** Pro posouzení závislosti mezi vybranými parametry byl použit Pearsonův korelační koeficient. Z naměřených průměrných hodnot lze stanovit, že na změnách v zorných polích se podílí hlavně peripapilární VD a také všechny cévy z celé měřené oblasti. Pro vztah mezi VD a průtokovými parametry ACR a AO, byla zjištěna střední nepřímá korelace PSV u AO s peripapilární VD všech cév ( $r = -0,49$ ), malých cév ( $r = -0,46$ ) i s VD celé měřené oblasti ( $r = -0,45$ ). Podobný korelační vztah byl zaznamenán v případě EDV u AO s peripapilární VD všech cév ( $r = -0,41$ ), malých cév ( $r = -0,41$ ) a celé měřené oblasti ( $r = -0,42$ ). Ostatní korelace mezi VD a průtokovými parametry byly nevýznamné.

**Závěr:** Naše nálezy potvrzují, že na změnách v zorných polích se větší mírou podílí hlavně vaskulární složka VD než perfuzní parametry, zejména u AO. Perfuze v ACR nehraje u NTG ve změnách v zorném poli signifikantní roli.

**Klíčová slova:** Dopplerovská sonografie, OCT angiografie, vessel density, zorné pole, normotenzní glaukom

## SUMMARY

### OCT ANGIOGRAPHY AND DOPPLER SONOGRAPHY IN NORMAL TENSION GLAUCOMA

**Aims:** To investigate the dependence of blood vessel density and velocity in ophthalmic artery and arteria centralis retinae of the same eye in patients with normotensive glaucoma.

**Methods:** The sample consisted of 20 patients with normotensive glaucoma (NTG). There were 17 women (mean age 56.1) and 3 men (mean age 60 years). Inclusion criteria for study: visual acuity 1.0 with correction up to  $\pm 3$  dioptres, approximately equal changes in the visual field, whereby it was incipient NTG and diagnosis was confirmed by electrophysiological examination, without further ocular or neurological disease. Parameters of vessel density (VD) were evaluated by Avanti RTVue XR (Optovue). Perfusion parameters such as peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) and resistive index (RI) were evaluated for ophthalmic artery (AO) and arteria centralis retinae (ACR) using Doppler sonography (Affinity 70G Philips, probe 5–12 MHz). Visual field (VF) was evaluated by automated perimeter (Medmont M700) using fast threshold glaucoma strategy test. The sum of sensitivity levels in apostilb (asb) were evaluated in range 0–22 degrees of visual field. Resulting values of VF were compared with VD and perfusion parameters in AO and ACR at the same eye.

**Results:** Pearson's correlation coefficient was used to evaluate the dependence. Data shows, that changes in visual fields are mainly caused by peripapillary VD of small and all vessels, and vessels throughout measured image area also. Correlation of small vessels throughout measured image area was weak ( $r = 0.23$ ). Moderate negative correlation was found for PSV in AO and peripapillary small VD ( $r = -0.46$ ), all peripapillary VD ( $r = -0.49$ ), VD in whole area ( $r = -0.45$ ), then between EDV in AO and VD in whole area ( $r = -0.42$ ). Other correlations between VD and perfusion parameter were insignificant.

**Conclusions:** Study confirms, that changes of visual field in NTG patients are mainly caused by VD rather than perfusion parameters, especially in AO. Perfusion parameters in ACR are not significantly correlated with changes of VF in NTG patients.

**Key words:** Doppler sonography, OCT angiography, vessel density, visual field, normotension glaucoma

Čes. a slov. Oftal., 76, 2020, No. 3, p. 120–123

## ÚVOD

U normotenzního glaukomu (NTG) dochází k poškození nervových vláken gangliových buněk sítnice na úrovni terče zrakového nervu a jeho přední části [1]. Z literatury je známo, že u NTG jsou alterovány arteria oftalmica (AO) i arteria centralis retinae (ACR) [2,3,4]. Proto bylo i cílem této práce zjistit, zda existuje závislost mezi VD a průtokovými parametry v ACR a AO.

## MATERIÁL A METODY

Sledovaný soubor tvořilo 20 pacientů s NTG, 17 žen průměrného věku 56,1 let (43-79 let) a 3 muži průměrného věku 60 let (51-66 let). Mezi kritéria pro zařazení do studie patřili: zraková ostrost 1,0 s případnou korekcí menší než  $\pm 3$  dioptrie, přibližně stejné změny v zorných polích u všech nemocných, diagnóza počínajícího NTG potvrzena elektrofyziologickým vyšetřením, žádné jiné oční a neurologické onemocnění. Vessel density (VD) byla stanovena pomocí Avanti RTVue XR (Optovue). Analyzovány byly hodnoty VD v celém obraze (WI) a VD peripapilárně (PP). V obou případech pak všechny cévy (VDA) a malé cévy (VDS). Perfuzní parametry byly získány za využití dopplerovské sonografie na přístroji Affinity 70G (Philips, sonda 5-12 MHz). Byla měřena maximální rychlost v systole (PSV), konečná v diastole (EDV) a resistenční index (RI) v arteria oftalmica (AO) i arteria centralis retinae

(ACR). Zorné pole bylo vyhodnoceno dle glaukomového testu s rychlou prahovou strategií (Medmont M700). Součet citlivostí v apostilbech (asb) byl hodnocen v rozsahu 0-22 stupňů zorného pole. Výsledky citlivostí v zorném poli byly porovnány s VD a měřenými průtokovými parametry stejného oka. Pro posouzení závislosti mezi vybranými parametry byl použit Pearsonův korelační koeficient.

## VÝSLEDKY

Průměrné naměřené hodnoty ukazuje tabulka 1 a 2. Na základě těchto hodnot lze stanovit, že na změnách v zorných polích se podílí zejména peripapilární VD (VDA i VDS) a také všechny cévy VD z celé oblasti měření uvedeným přístrojem ( $WI_{VDA}$ ). Malé cévy z oblasti WI ( $WI_{VDS}$ ) nemají významný vliv ( $r = 0,23$ ). V případě závislosti mezi VD a průtokovými parametry v ACR a AO, byla stanovena střední nepřímá závislost mezi  $PP_{VDA}$  a  $PSV_{AO}$  ( $r = -0,49$ ),  $PP_{VDS}$  a  $PSV_{AO}$  ( $r = -0,46$ ) a  $WI_{VDA}$  a  $PSV_{AO}$  ( $r = -0,45$ ). Podobný vztah byl zaznamenán i mezi  $EDV_{AO}$  a  $PP_{VDA}$  ( $r = -0,41$ ),  $EDV_{AO}$  a  $PP_{VDS}$  ( $r = -0,41$ ) a  $EDV_{AO}$  a  $WI_{VDA}$  ( $r = -0,42$ ). Ostatní korelace mezi VD a průtokovými parametry byly nevýznamné. Naše výsledky ukázaly, že na změnách v zorném poli se podílí hlavně vaskulární složka VD. Více  $PP_{VDA}$ ,  $PP_{VDS}$ , a  $WI_{VDA}$  než  $WI_{VDS}$ . Mezi perfuzními parametry a zorným polem byla zaznamenána pouze slabá korelace ( $PSV_{AO} = -0,23$ ;  $PSV_{ACR} = 0,26$ ;  $EDV_{AO} = -0,27$ ;  $EDV_{ACR} = 0,22$ ).

**Tabulka 1.** Výsledné hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu. Velmi slabá korelace ( $r = 0,00-0,19$ ); slabá korelace ( $r = 0,20-0,39$ ); střední korelace ( $r = 0,40-0,59$ ), silná korelace ( $r = 0,60-0,79$ ), velmi silná korelace ( $r = 0,80-1,00$ ). Průměrné naměřené hodnoty a jejich směrodatnou odchylku prezentují poslední dva řádky tabulky.

Pearsonovy korelační koeficienty											
	$PP_{VDA}$	$PP_{VDS}$	$WI_{VDA}$	$WI_{VDS}$	$PSV_{AO}$	$PSV_{ACR}$	$EDV_{AO}$	$EDV_{ACR}$	$RI_{AO}$	$RI_{ACR}$	VF
$PP_{VDA}$		0,98	0,96	0,49	-0,49	0,20	-0,41	0,13	0,12	0,04	0,54
$PP_{VDS}$	0,98		0,93	0,45	-0,46	0,23	-0,41	0,14	0,16	0,07	0,55
$WI_{VDA}$	0,96	0,93		0,44	-0,45	0,21	-0,42	0,14	0,17	0,04	0,52
$WI_{VDS}$	0,49	0,45	0,44		-0,17	0,14	-0,13	-0,06	0,01	0,23	0,23
$PSV_{AO}$	-0,49	-0,46	-0,45	-0,17		-0,09	0,69	-0,09	-0,04	0,10	-0,23
$PSV_{ACR}$	0,20	0,23	0,21	0,14	-0,09		-0,33	0,66	0,38	0,31	0,26
$EDV_{AO}$	-0,41	-0,41	-0,42	-0,13	0,69	-0,33		-0,16	-0,74	-0,13	-0,27
$EDV_{ACR}$	0,13	0,14	0,14	-0,06	-0,09	0,66	-0,16		0,13	-0,47	0,22
$RI_{AO}$	0,12	0,16	0,17	0,01	-0,04	0,38	-0,74	0,13		0,28	0,17
$RI_{ACR}$	0,04	0,07	0,04	0,23	0,10	0,31	-0,13	-0,47	0,28		0,02
VF	0,54	0,55	0,52	0,23	-0,23	0,26	-0,27	0,22	0,17	0,02	
<b>průměr</b>	55,07	48,72	53,03	45,52	41,22	12,55	12,39	3,98	0,70	0,68	1990,84
<b>SD</b>	$\pm 5,38$	$\pm 5,36$	$\pm 3,97$	$\pm 7,26$	$\pm 9,20$	$\pm 3,09$	$\pm 4,22$	$\pm 1,09$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 294,07$

$PP_{VDA}$  (vessel density všech cév peripapilárně),  $PP_{VDS}$  (vessel density malých cév peripapilárně),  $WI_{VDA}$  (vessel density cév celého obrazu),  $WI_{VDS}$  (vessel density malých cév celého obrazu),  $PSV$  (maximální rychlost v systole),  $EDV$  (konečná rychlost v diastole),  $RI$  (resistenční index),  $ACR$  (arteria centralis retinae),  $AO$  (arteria oftalmica),  $VF$  (zorné pole),  $SD$  (směrodatná odchylka).

**Tabulka 2.** Průměrné naměřené hodnoty rychlosti a index resistance u ACR a AO. \*Fyziologické hodnoty byly čerpány z práce Plange a spol. [2].

parametr	průměrná hodnota ± SD v souboru	fyzilogická hodnota*	Statistická významnost naměřených hodnot	
PSV <sub>AO</sub> [cm/s]	41,22 ± 9,2	36	S	p = 0,001
PSV <sub>ACR</sub> [cm/s]	12,55 ± 3,09	9,8	S	p < 0,001
EDV <sub>AO</sub> [cm/s]	12,39 ± 4,22	8,1	S	p < 0,001
EDV <sub>ACR</sub> [cm/s]	3,98 ± 1,09	3,2	S	p < 0,001
RI <sub>AO</sub> [-]	0,7 ± 0,08	0,76	S	p < 0,001
RI <sub>ACR</sub> [-]	0,68 ± 0,06	0,67	NS	p = 0,261

ACR (arteria centralis retinae), AO (arteria oftalmica), PSV (maximální rychlost v systole), EDV (konečná rychlost v diastole), RI (resistenční index), cm/s (centimetry za sekundu), SD (směrodatná odchylka), S (signifikantní), NS (nesignifikantní)

## DISKUSE

Hemodynamické změny vedoucí k ischemii mohou být u NTG jedním z důležitých projevů. Proto i parametry měřené pomocí dopplerovské sonografie mohou u NTG sloužit jako potenciální diagnostické nástroje [3,4].

Před šesti lety v souhrnné práci o NTG napsali Mi a spol., že doposud neexistuje jediná komplexní technika pro hodnocení očního krevního toku. Různá měření poskytují různé podrobnosti o vaskulárních parametrech a lze je interpretovat odlišně. Přesnost a multifunkčnost jsou tedy trendy perspektivního uplatňování současných přístupů k posuzování očního krevního toku (ocular blood flow-OBF) [5].

Nejoblíbenější metodou v klinických podmínkách je barevné dopplerovské zobrazování (color doppler imaging-CDI). Používá se k hodnocení rychlosti průtoku krve retrobulbárními cévami pomocí indexu rezistence jako parametru. Vyšší hodnota indexu odporu představuje větší cévní odpor, což ukazuje na poruchu prokrvení. Vyšetření CDI je ve srovnání s OCT angiografií metoda starší a v oftalmologii se používá od konce minulého století. My jsme se v naší práci nesnažili porovnat naměřené perfuzní hodnoty se skupinou zdravých osob. Jako příklad uvádíme porovnání s výsledky jiných autorů [2]. Vaskulární dysregulace vede k nestabilnímu průtoku krve okem, což může mít za následek ischemii a poškození zrakového nervu [6,7].

OCT angiografie je relativně nová, neinvazivní a reprodukovatelná metoda. Iniciální výsledky studií ukázaly vysoký diagnostický potenciál u glaukomu a v budoucnu mohou přispět k managementu tohoto onemocnění [8]. Porovnáním OCT angiografie s laserovou průtokovou metodou u nemocných NTG autoři zjistili vyšší diagnostickou cenu použitím OCT angiografií než měřením průtoku [9]. Pro výzkum glaukomu má větší validitu vyšetření perfuzních parametrů superficiální sítnicové mikrocirkulace v oblasti peripapilární než makulární oblasti [10].

Naše zkoumání u NTG ukázalo, že VD hraje velkou roli ve změnách v zorném poli. Nižší závislost jsme prokázali u  $WI_{VDs}$ . Změny v hustotě cév v peripapilární oblasti zaznamenali u NTG i jiní autoři [7,9,11,12,13,14,15,16].

Tepelus a spol. zjistili, že oči s NTG měly i nižší choriokapilární perfuzní denzitu než kontrolní skupina [14].

S tímto závěrem můžeme souhlasit i na základě našich zkoumání. Myslíme si, že u NTG hraje velmi důležitou roli úbytek kapilár hlavně v oblasti terče zrakového nervu a jeho přední části. Změny průtokových parametrů zjištěných dopplerovskou ultrasonografií tento předpoklad potvrzují. Jakým procesem může k tomuto úbytku dojít, zatím nedokážeme odpovědět. Vysvětlením může být i práce Chenga a spol., kteří u nemocných NTG zjistili i vyšší viskozitu krve, která může souviset s narušenou deformovatelností erytrocytů spojenou se změnou jejich rigidity. Vyšší viskoelasticita a viskozita krve u pacientů s NTG při nízké rychlosti byla způsobena zvýšenou agregabilitou erytrocytů. Také narušená deformovatelnost erytrocytů u NTG pacientů je náchylná k vývoji abnormalit distální mikrocirkulace. Zvýšená viskozita krve a nízká účinnost transportu krve kyslíkem může u pacientů s NTG vést k hypoperfuzi zrakového nervu [17]. Aby proteklo danou oblastí stanovené množství krve musí se při poruše krevního řečiště zvýšit její rychlost. To jsme zjistili i v našem souboru (PSV). Všechny uvedené skutečnosti se pak mohou podílet na patogenezi NTG.

## ZÁVĚR

Naše výsledky ukázaly, že na změnách v zorném poli se podílí hlavně vaskulární složka VD. Více  $PP_{VDA}$ ,  $PP_{VDS}$ , a  $WI_{VDA}$  než  $WI_{VDS}$ . Nepřímou střední korelaci jsme zaznamenali mezi VD a  $PSV_{AO}$ . Ostatní korelace mezi VD a průtokovými parametry byly nevýznamné. Na změnách v zorných polích se podílí více VD než perfuzní parametry v AO. Perfuze v ACR nehraje u NTG na změnách v zorných polích signifikantní roli.

## LITERATURA

1. Lešták J, Nutterová E, Pitrová Š. High tension versus normal tension glaucoma. A comparison of structural and functional examinations. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2012; 55:006. doi:10.4172/2155-9570.S5-006.
2. Plange N, Remky A, Arend O. Colour Doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jun;87(6):731–736.
3. Xu S, Huang S, Lin Z, Liu W, Zhong Y. Color Doppler Imaging Analysis of Ocular Blood Flow Velocities in Normal Tension Glaucoma Patients: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol*, 2015: 919610. doi: 10.1155/2015/919610. Epub 2015 Oct 29.
4. Kuerten D, Fuest M, Bienert M, Walter P, Plange N. Ocular hemodynamics in Acute Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared with normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2019 Apr;28(4):334–340.
5. Mi XS, Yuan TF, So KF. The current research status of normal tension glaucoma. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep;16(9):1563-1571.
6. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov;52:162–173.
7. Ehrlich R, Harris A, Siesky BA. et al. Repeatability of retrobulbar blood flow velocity measured using color Doppler imaging in the Indianapolis Glaucoma Progression Study. *J Glaucoma*. 2011 Dec;20(9):540–547.
8. Alnawaiseh M, Lahme L, Eter N, Mardin C. Optical coherence tomography angiography: Value for glaucoma diagnostics. *Ophthalmologe*. 2019 Jul;116(7):602–609.
9. Takeyama A, Ishida K, Anraku A, Ishida M, Tomita G. Comparison of Optical Coherence Tomography Angiography and Laser Speckle Flowgraphy for the Diagnosis of Normal-Tension Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2018 Jan;31. doi: 10.1155/2018/1751857.
10. Richter GM, Chang R, Situ B. et al. Diagnostic Performance of Macular Versus Peripapillary Vessel Parameters by Optical Coherence Tomography Angiography for Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Dec 6;7(6):21. doi: 10.1167/tvst.7.6.21. eCollection 2018 Nov.
11. Bojikian KD, Chen CL, Wen JC. et al. Optic Disc Perfusion in Primary Open Angle and Normal Tension Glaucoma Eyes Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):e0154691. doi: 10.1371/journal.pone.0154691. eCollection 2016.
12. Scipsema NK, Garcia PM, Bavier RD. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Perfused Peripapillary Capillaries in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT611-OCT620. doi: 10.1167/iovs.15-18945.
13. Igarashi R, Ochiai S, Sakaue Y. et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary capillaries in primary open-angle and normal-tension glaucoma. *PLoS One*. 2017 Sep 15;12(9):e0184301. doi: 10.1371/journal.pone.0184301. eCollection 2017.
14. Tepelus TC, Song S, Borrelli E. et al. Quantitative Analysis of Retinal and Choroidal Vascular Parameters in Patients With Low Tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2019 Jun;28(6):557–562.
15. Kim JS, Kim YK, Baek SU. et al. Topographic correlation between macular superficial microvessel density and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma-suspect and early normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2019 Apr 2. pii: bjophthalmol-2018-313732. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313732. [Epub ahead of print]
16. Nitta K, Sugiyama K, Wajima R, Tachibana G, Yamada Y. Associations between changes in radial peripapillary capillaries and occurrence of disc hemorrhage in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1963–1970.
17. Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, Yu JH, Liu DZ. The hemorheological mechanisms in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011;36(7):647–653.