

(05)

Przyleganie okołoplamkowe ciała szklistego w obrazie HD-OCT w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Vitreomacular adhesion in HD-OCT images in the age-related macular degeneration

Małgorzata Latańska, Anna Święch-Zubilewicz, Jerzy Mackiewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

Streszczenie: Cel: celem pracy jest ocena częstości występowania przylegania okołoplamkowego ciała szklistego u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem.

Materiał i metody: przebadano 472 oczu (241 pacjentów) z oboma postaciami zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – suchą i wysiękową (136 K/ 105 M), w wieku od 54 do 92 lat (średnia 62,6 roku \pm 8,5). Badanie przeprowadzono, używając programów macular cube 512x128 oraz 5-line aparatu Cirrus HD-OCT (Zeiss). Analizę statystyczną wykonano testem Chi-kwadrat dla zmiennych nominalnych.

Wyniki: przyleganie okołoplamkowego ciała szklistego zaobserwowano w 139 oczach z suchą postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (29,4%, $p=0,000^*$), w tym w 101 oczach z druzami (21,4%, $p = 0,000^*$), w 38 oczach ze zmianami nabłonka barwnikowego siatkówki (8%, $p = 0,202$) oraz w 278 oczach z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (58,9%, $p = 0,001^*$), w tym w 21 oczach z surowiczym odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki (4,4%, $p = 0,287$), w 161 oczach z neowaskularyzacją naczyniówkową (34,1%, $p = 0,031^*$) oraz w 96 oczach z blizną (20,4%, $p = 0,040^*$).

Wnioski: prawdopodobnie samo przyleganie okołoplamkowego ciała szklistego nie indukuje rozwoju zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, ale może być związane z rozwojem neowaskularyzacji naczyniówkowej, np. poprzez wpływ na formowanie się wysięków oraz rozrost naczyń naczyniówki, indukowanie lub podtrzymywanie stanu zapalnego o niewielkim natężeniu w okolicy plamki.

Słowa kluczowe: ciało szkliste, tylne odłączenie ciała szklistego, trakcje szkliskowo-plamkowe, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – AMD.

Summary: Purpose: The aim of this study was to evaluate an incidence of the vitreomacular adhesion in patients with age-related macular degeneration.

Material and methods: We examined 472 eyes in 241 patients (136 W/ 105 M) in age of 54–92 years (mean 62.6 years \pm 8.5) with dry or wet age-related macular degeneration using Cirrus HD-OCT (Zeiss) macular cube 512x128 program or 5-line program.

Results: Vitreomacular adhesion was observed in 139 eyes with dry age-related macular degeneration (29.4%, $p=0.000^*$), in 101 eyes with drusen (21.4%, $p=0.000^*$), in 38 eyes with retinal pigment epithelium alterations (8%, $p=0.202$), in 278 eyes with wet age-related macular degeneration (58.9%, $p=0.001^*$), in 21 eyes with pigment epithelial detachment (4.4%, $p=0.303$), in 161 eyes with choroidal neovascularization (34.1%, $p=0.031^*$) and in 96 eyes with scar (20.4%, $p=0.040^*$).

Conclusions: Probably, vitreomacular adhesion alone is not able to induce age-related macular degeneration, but it may be associated with choroidal neovascularization development, it can contribute to exudate formation and choroidal neovascularization, it may induces or sustains a chronic low-grade inflammation in the macula region.

Key words: vitreous body, posterior vitreous detachment, vitreomacular traction, age-related macular degeneration – AMD.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) jest główną przyczyną ślepoty prawnej w populacji ludzi starszych w krajach uprzemysłowionych. Uważa się, że czynnikami ryzyka rozwoju AMD są procesy starzenia, niedokrwienie, stres oksydacyjny, zapalenie oraz czynniki genetyczne i środowiskowe. Wyróżnia się dwie postacie AMD: suchą i wysiękową. Postać sucha prowadzi do zaniku geograficznego nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE) lub akumulacji materiału

zużycia w postaci druz. Postać wysiękowa może być związana z gromadzeniem się płynu surowiczego pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (pigment epithelial detachment – PED) lub z rozwojem neowaskularyzacji naczyniówkowej (choroidal neovascularization – CNV) albo siatkówkowej (retinal angiomatous proliferation – RAP), która jest także określana jako anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe.

Wiedza na temat patogenezы postaci wysiękowej nadal jest niepełna i wciąż trwają badania nad jej poszerzeniem. Opisy-

wano już związek między przyleganiem tylnej powierzchni ciała szklistego a występowaniem wysiękowej postaci AMD (1–7). Ostatnio swoje obserwacje zaprezentowali badacze z Austrii. Ich 4-letnie obserwacje nie potwierdziły związku między przyleganiem okołoplamkowym ciała szklistego a rozwojem CNV w oczach u chorych na AMD (8).

Cel

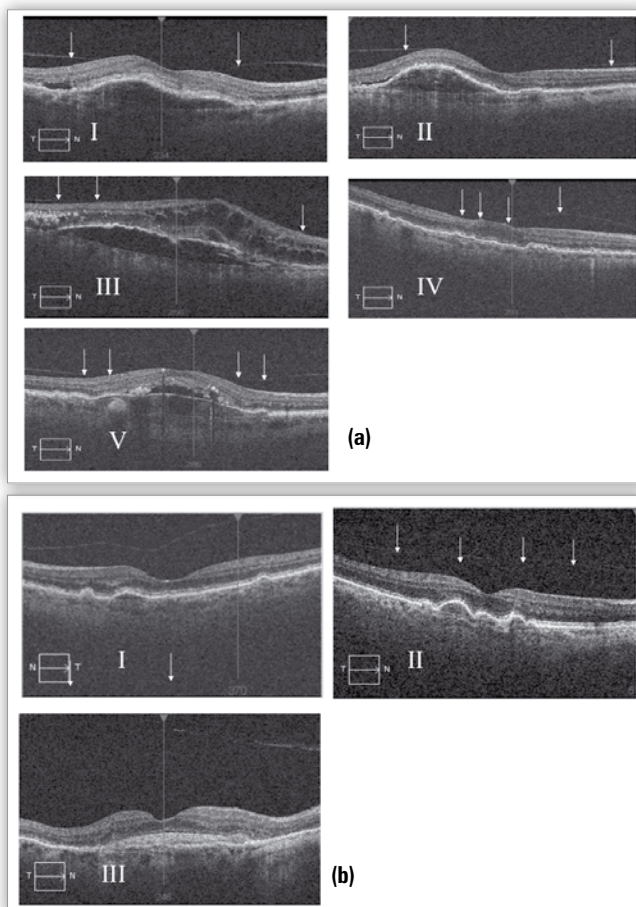
Celem pracy jest ocena występowania przylegania okołoplamkowego ciała szklistego (vitreomacular adhesion – VMA) u chorych na AMD na podstawie obrazów uzyskanych aparatem Cirrus HD-OCT (Zeiss) za pomocą programów macular cube 512x128 oraz 5-line, a także ocena roli VMA w występowaniu obu postaci AMD – suchej i wysiękowej.

Materiał i metody

Przebadano 241 pacjentów (472 oczu) leczonych w Poradni Siatkówkowej Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Grupę badaną tworzyło 136 kobiet i 105 mężczyzn w wieku od 54 do 92 lat (średni wiek 62,6 roku ± 8,5). Diagnozę AMD potwierdzono badaniem klinicznym przeprowadzonym przez specjalistę retinologa na podstawie obecności druz, zmian RPE, zaniku geograficznego lub aktywnej neowaskularyzacji naczyniówkowej z towarzyszącymi krwotokiem lub obrzękiem siatkówki. Stadium blizny charakteryzowała obecność włóknistej tkanki. Badanie angiografii fluoresceinowej wykonywano w wybranych przypadkach w celu oceny aktywności zmian.

Do badania nie włączono oczu z towarzyszącymi AMD chorobami obejmującymi obszar plamki, takimi jak błona przedsiatkówkowa, otwór plamki lub zespół trakcji szklistkowo-siatkówkowych z obrzękiem siatkówki. Również stany mogące wpływać na relacje szklistkowo-siatkówkowe, takie jak retinopatia cukrzycowa, zapalenie, zamknięcie naczyń siatkówki lub krótkowzroczność powyżej 3,00 Dsph, stanowiły kryteria wyłączenia. Ponieważ zabiegi operacyjne oraz laseroterapia także mają wpływ na relacje szklistkowo-siatkówkowe, wyłączone z analizy oczy poddane wcześniej takim procedurom. Badanie spektralnej optycznej tomografii przeprowadzono aparatem Cirrus HD-OCT firmy Zeiss z zastosowaniem protokołów macular cube 512x128 oraz 5-line. Przyleganie okołoplamkowe z komponentą trakcyjną rozpoznawano, kiedy tylna kora ciała szklistego tworzyła ostry kąt w miejscu przylegania lub występowała deformacja powierzchni siatkówki. Przyleganie okołoplamkowe ciała szklistego oceniano na podstawie częściowej lub całkowitej styczności tylnej powierzchni szklistki z powierzchnią siatkówki na obszarze plamki (ryc. 1.).

Analizie statystycznej poddano wzajemne relacje między różnymi postaciami AMD i przyleganiem okołoplamkowym szklistki. Użyto testów nieparametrycznych, zwłaszcza testu Chi-kwadrat (testu niezależności) i testu K-S (Kolmogorowa-Smirnowa) dla jednej próby. Test Chi-kwadrat stosowano do analizowania interakcji między różnymi postaciami AMD a VMA. Z testu t dla prób niezależnych i jednoczynnikowej ANOVY (jednoczynnikowa analiza wariancji) korzystano podczas analizy różnic między grupami. Wielozmiennowa analiza obejmowała grupy wiekowe oraz płeć jako czynniki różnicujące częstości występowania badanych zjawisk. Wartość 0,05 albo mniejsza były traktowane (w szacowaniu poziomu istotności) jako kryterium statystycznej istotności. Analiza statystyczna była przeprowadzona z wyko-



Ryc. 1. Obrazy VMA w badanych oczach (skany OCT): ukazujące VMA w postaci wysiękowej AMD (skany I, II, III, V) oraz druzy (skan IV) – komponenta trakcyjna szklistkowo-siatkówkowa (a); ukazujące odłączone ciało szkliste w postaci suchej AMD (skan I, II) oraz w stadium blizny (skan III) (b).

Fig. 1. OCT images of VMA in examined eyes: OCT images showing VMA in wet AMD (I, II, III, V) and drusen (IV) – vitreomacular traction component (a); OCT images showing detached vitreous body in dry AMD (scan I and II) and in scar (scan III) (b).

rzystaniem oprogramowania IBM SPSS Statistics w wersji 19 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Wyniki

Częstość występowania różnych postaci AMD w badanej grupie przedstawiono w tabeli I.

| Postać AMD/ Form of AMD | n (%) |
|-----------------------------|------------|
| Sucha/ Dry | 174 (36,8) |
| Druzy/ Drusen | 128 (27) |
| Zmiany RPE/ RPE alterations | 46 (9,8) |
| Wysiękowa/ Wet | 298 (63,2) |
| PED | 22 (4,7) |
| CNV | 174 (36,9) |
| Blizna/ Scar | 102 (21,6) |

Tab. I. Częstość występowania różnych postaci AMD.
Tab. I. Incidence of different form of AMD.

Przyleganie okołoplamkowe widoczne na skanach OCT potwierdziliśmy w 139 oczach z suchą postacią AMD, zależność ta była istotna statystycznie ($p = 0,000$). W przypadku zmian RPE nie wykazano takiej zależności (tab. II). Natomiast w naszej analizie obecność druz była istotnie zależna od VMA ($p = 0,000$). Wysiękowa postać AMD okazała się istotnie zależna od VMA ($p = 0,001$), podobnie jak aktywna CNV ($p = 0,031$) oraz blizna w przebiegu AMD ($p = 0,040$). W przypadku PED natomiast nie potwierdzono istotnej zależności z VMA ($p = 0,303$).

| Grupa/ Group | VMA+ | VMA- | p |
|-------------------------------|------|------|--------|
| Postać sucha AMD/ Dry AMD | 138 | 35 | 0,000* |
| Druzy/ Drusen | 100 | 28 | 0,000* |
| Zmiany RPE / RPE alterations | 38 | 8 | 0,2 |
| Postać wysiękowa AMD/ Wet AMD | 256 | 19 | 0,001* |
| PED | 21 | 1 | 0,3 |
| CNV | 161 | 13 | 0,031* |
| Blizna/ Scar | 96 | 6 | 0,040* |

Tab. II. Występowanie VMA w obu postaciach AMD – suchej i wysiękowej.

Tab. II. VMA incidence in dry or wet AMD.

Dyskusja

Prawdopodobnie trakcje okołoplamkowe i ciało szkliste odgrywają rolę w patogenezie AMD. W populacji 80-latków częstość AMD sięga 40%. W tej samej grupie wiekowej u 25% osób brak pełnego PVD (9). Nasze wyniki potwierdziły istotny

związek między VMA a obecnością postaci wysiękowej AMD. Wynik ten jest zgodny z obserwacjami innych autorów. Weber-Krause i Eckardt wykazali częstsze występowanie VMA u chorych na AMD niż u osób z grupy bez AMD (2). Ondes, Heyreh i Jonas stwierdzili brak PVD lub niepełne PVD u 66,6% chorych na AMD w porównaniu do 50% badanych bez AMD (3, 4). Lambert i wsp. wykazali VMA u 80% chorych na z wysiękową postacią AMD, u których wykonano witekotomię w celu usunięcia podsiatkówkowej CNV (5). Inne badania potwierdziły w obrazie OCT obecność przylegania szklistkowo-plamkowego u 30% chorych na wysiękową postać AMD (6), a u 77% – nieprawidłowości powierzchni styku szklistki i siatkówki (7). Krebs i wsp. w badaniach USG i OCT potwierdzili związek między przyleganiem szklistkowo-plamkowym a wysiękową postacią AMD (1).

Nasza analiza wykazała również istotną zależność między VMA a druzami. Zależności takiej nie stwierdzili Waldstein i wsp., którzy analizowali pacjentów z IV stadium AMD według AREDS (8). W naszej pracy analizę przeprowadzono całościowo dla druz, nie rozróżniając poszczególnych stadiów. Być może w tym należy upatrywać różnicę w stwierdzonej zależności z VMA. Mojana i wsp. także opisali istotny związek między VMA a obiema postaciami AMD – suchą i wysiękową (10) (tab. III).

Mechanizm oddziaływania ciała szklistego na RPE wyjaśnił Meyer i Toth (11). Przypuszcza się, że przyleganie szklistkowo-plamkowe może wywierać wpływ na komórki RPE poprzez trakcje przednio-tyłne (odciągające) oraz styczne, w przypadku stymulacji rozwoju błon nasiatkówkowych (11). Może to powodować odłączenie nabłonka barwnikowego i wtórne gromadzenie się płynu w powstałej przestrzeni. Gross-Jendroska i wsp. zanotowali zmniejszenie PED po witekotomii, to – jak się wydaje – potwierdza tę hipotezę (12). Jednakże wpływ VMA na fizjologiczne połączenie między RPE a błoną Brucha nie jest

| Autorzy/ Researchers | n | VMA+ | VMA- | p |
|---|--------|--|---|--------|
| Waldstein S. i wsp.: Influence of vitreomacular adhesion on the development of exudative age-related macular degeneration 4-year results of a longitudinal study. Retina 2012 | 49 | 9 (18%) ^A 3/9 (33%) ^B | 40 (82%) ^A 15/40 (38%) ^B | 0,64 |
| Lee S. i wsp.: Posterior Vitreomacular Adhesion and Risk of Exudative Age-related Macular Degeneration: Paired Eye Study. Am. J. Ophthalmol. 2009 | 251 | 56 (22,3%) ^A 44/53 (83%) ^B | 195 (77,7%) ^A 6/53 (11,3%) ^B | .0007* |
| Mojana F. i wsp.: The Role of Abnormal Vitreomacular Adhesion in Age-related Macular Degeneration: Spectral Optical Coherence Tomography and Surgical Results. Am. J. Ophthalmol. 2008 | 170/94 | 15/59 (25,4%) ^A 17/61 (27,8%) ^B | | .002* |
| Krebs I. i wsp.: Posterior Vitreomacular Adhesion: A potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration? Am. J. Ophthalmol. 2007 | 163/82 | 4/57 (7%) ^A 18/50 (36%) ^B | | .0001* |
| Robinson C.D. i wsp.: Vitreomacular Adhesion in Active and End-Stage Age-related Macular Degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2009 | 29 | 3/29 (10%) ^A 11/29 (38%) ^B | | .008* |

^A postać sucha AMD/ Dry AMD
^B postać wysiękowa AMD/ Wet AMD

Tab. III. VMA w AMD w piśmiennictwie.

Tab. III. VMA in AMD in references.

w pełni poznany (9). Wydaje się prawdopodobne, że w przypadku istniejącego PED działanie VMA poprzez dynamiczne trakcje w trakcie ruchów gałek ocznych oraz siły przednio-tylne może inicjować przerwanie RPE (11). W naszym badaniu nie wykazano związku istotnego statystycznie między PED a VMA. Mogło to wynikać ze zbyt małej liczebności grupy chorych z PED. Jednakże zwraca uwagę fakt, że na skanach OCT u 95% badanych z PED widoczne było VMA.

Trakcje lub „ciasne” przyleganie szkliski w plamce mają bezpośredni wpływ na metabolizm okolicy dołka – zwiększają hipoksję (9). Dodatkowo VMA prowadzi do zwiększonego uwalniania VEGF (13) przez zmienione morfologicznie komórki RPE (14). Seko wykazał doświadczalnie, że komórki RPE pod wpływem pulsacyjnego rozciągania produkują większe ilości VEGF (15). Dzieje się tak w fazie embrionalnego rozwoju gałki ocznej.

W przypadku współistniejących uszkodzeń błony Brucha trakcje szkliskowo-plankowe mogą prowadzić do uwalniania mediatorów przez komórki Müllera, zwiększa to przeciek z naczyń i uwalnianie VEGF. Z kolei VEGF prowadzi do przerwania bariery krew-siatkówka, a to w efekcie powoduje nagromadzenie czynników wzrostu (13).

Prawdopodobnie VMA i trakcje szkliskowo-plankowe same w sobie nie wywołują AMD, ale być może przyczyniają się do tworzenia wysięku i rozrostu naczyń naczyniówki (9). Możliwe jest, że VMA indukuje lub podtrzymuje stan zapalny w okolicy plamki w przebiegu AMD (1). Z drugiej strony, rozwój neowaskularyzacji podsiatkówkowej, uwalnianie VEGF i nagromadzenie czynników zapalnych mogą wtórnie prowadzić do utrzymywania się VMA w okolicy dołka, w miejscu, w którym przyleganie ciała szklistego fizjologicznie jest silniejsze (8).

Badanie HD-OCT daje możliwość dokładnego obrazowania styku tylnej powierzchni ciała szklistego z siatkówką w okolicy plamki, jednakże nie pozwala ocenić dynamiki oddziaływań między tymi strukturami. Zwracają na to uwagę Waldstein i wsp. (8). Być może potrzebne są nowe narzędzia, aby ostatecznie wyjaśnić związek między VMA a rozwojem wysiękowej postaci AMD. Wydaje się, że stwierdzona duża korelacja między wysiękową postacią AMD a VMA powinna obecnie skłaniać do oceny stanu ciała szklistego u chorych na AMD.

Piśmiennictwo:

1. Krebs I., Brannath W., Glittenberg C. i wsp.: *Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration?* Am. J. Ophthalmol. 2007; 144: 741–746.
2. Weber-Krause B., Eckardt U.: *Häufigkeit einer hinteren Glaskörperabhebung bei Augen mit und ohne altersabhängige Makuladegeneration/ Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study.* Ophthalmologie 1996; 93: 660–665.
3. Ondes F., Yilmaz G., Acar M.A. i wsp.: *Role of the vitreous in age-related macular degeneration.* Jpn. J. Ophthalmol. 2000; 44: 91–93.
4. Hayreh S.S., Jonas J.B.: *Posterior vitreous detachment: clinical correlations.* Ophthalmologica 2004; 18: 333–343.
5. Lambert H.M., Capone A., Aaberg T.M. i wsp.: *Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration.* Am. J. Ophthalmol. 1992; 113: 257–262.
6. Sahni J., Stanga P., Wong D. i wsp.: *Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: a cross-sectional study.* Br. J. Ophthalmol. 2005; 89: 316–320.
7. Quaranta-El Maftouhi M., Mauget-Faysse M.: *Anomalous vitreoretinal adhesions in patients with exudative age-related macular degeneration: an OCT study.* Eur. J. Ophthalmol. 2006; 16: 134–137.
8. Waldstein S., Sponer U., Simader C. i wsp.: *Influence of vitreomacular adhesion on the development of exudative age-related macular degeneration 4-year results of a longitudinal study.* Retina 2012; 32: 424–433.
9. Shulze S., Hoerle S., Mennel S., Kroll P.: *Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration.* Acta Ophthalmol. 2008; 86:470–481.
10. Mojana F., Cheng L., Barstch D. i wsp.: *The Role of Abnormal Vitreomacular Adhesion in Age-related Macular Degeneration: Spectral Optical Coherence Tomography and Surgical Results.* Am. J. Ophthalmol. 2008; 146: 218–227.
11. Meyer C.H., Toth C.A.: *Retinal pigment epithelial tear with vitreomacular attachment: a novel pathogenic feature.* Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2001; 239: 325–333.
12. Gross-Jendroska M., Flaxel C.J., Schwartz S.D. i wsp.: *Treatment of pigment epithelial detachments due to age-related macular degeneration with intravitreal C3F8 injection.* Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 1998; 26: 311–317.
13. Aiello L.P., Northrup J.M., Keyt B.A. i wsp.: *Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells.* Arch. Ophthalmol. 1995; 113: 1538–1544.
14. Smiddy W.E., Maguire A.M., Green W.R. i wsp.: *Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation.* Ophthalmology 1989; 98: 811–821.
15. Seko Y., Seko Y., Fujikura H., Pang J. i wsp.: *Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro.* Invest. Ophthalmol. Visc. Sci. 1999; 40: 3287–3291.

Praca wpłynęła do Redakcji 09.07.2012 r. (1397)

Zakwalifikowano do druku 02.10.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Małgorzata Latańska
 Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego UM w Lublinie
 ul. Chmielna 1
 20-079 Lublin
 e-mail: mlatańska@o2.pl