

# Zmiany w głowie nerwu wzrokowego w ciągu 15 lat — na podstawie długoterminowego badania oceniającego leczenie atropiną

Leila Sara Eppenberger, MD, MSc,<sup>1,2</sup> Ezekiel Ze Ken Cheong, MD,<sup>1,3</sup> Joey Chung, licencjat,<sup>1</sup> Yong Li, doktor,<sup>1</sup> Angeline Toh, licencjat,<sup>1</sup> Haoran Cheng, licencjat,<sup>1,3</sup> Mark Wong, lekarz medycyny,<sup>1</sup> Audrey Chia, lekarz medycyny, doktor,<sup>1,3</sup> Damon Wong, dr,<sup>1,3,4</sup> Rachel S. Chong, dr med., dr,<sup>1,3</sup> Leopold Schmetterer, dr,<sup>1,3,4,5,6,7,8,9,10</sup> Jost B. Jonas, dr med., dr nauk medycznych,<sup>1,9,11,12,13</sup> Marcus Ang, dr med., dr nauk medycznych<sup>1,3</sup>

**Cel:** Badanie zmian w głowie nerwu wzrokowego (ONH) w ciągu 15 lat od dzieciństwa do dorosłości.

**Projekt:** Badanie podłużne.

**Uczestnicy:** W badaniu ATLAS (Atropine Treatment Long-Term Assessment Study) wzięło udział 148 osób z krótkowzrocznością, które uczestniczyły w badaniu ATOM2 (Atropine for the Treatment of Myopia 2).

**Metody:** Podczas badania ATOM2 wszyscy uczestnicy byli leczeni codziennymi kroplami do oczu zawierającymi atropinę w stężeniu 0,01%, 0,1% lub 0,5%. Wizyta kontrolna w ramach badania ATLAS odbyła się w latach 2021–2022. Podczas 3 wizyt badawczych — na początku badania ATOM2, ostatniej wizyty w ramach badania ATOM2 (po 5 latach) oraz wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS (po 15 latach) — uczestnicy zostali poddani autorefraktometrii cykloplegicznej, biometrii i fotografii dna oka. Podczas wizyty kontrolnej dodatkowo wykonano badanie OCT skupione na tarczy nerwu wzrokowego. Fotografie dna oka zostały poddane badaniu morfometrycznemu pod kątem owalności ONH, skręcenia, zaniku okołotarczowego (PPA), odległości między tarczą a plamką żółtą, położenia centralnego pnia naczyniowego siatkówki (CRVT), kąta kappa oraz pionowej odległości między łukiem tętnicznym. Obrazy OCT zostały przeanalizowane pod kątem odległości otwarcia błony Brucha, strefy gamma oraz nawisu błony Brucha.

**Główne mierniki wyników:** Zmiany głowy nerwu wzrokowego od dzieciństwa do wczesnej dorosłości i czynniki z nimi związane. **Wyniki:**

Charakterystyka głowy nerwu wzrokowego była podobna we wszystkich grupach leczonych atropiną. Waga refrakcji krótkowzroczności wzrosła z  $-4,54 \pm 1,64$  dioptrii (D) na początku badania do  $-6,35 \pm 2,02$  D po 5 latach i  $-6,88 \pm 2,4$  D po 15 latach ( $P < 0,0001$ ). Długość osiowa (AL) wzrosła ze średniej wartości  $25,08 \pm 0,89$  mm do  $26,31 \pm 1,01$  mm ( $P < 0,0001$ ). Istotne zmiany ONH po 15 latach obejmowały wzrost PPA (strefa beta/maksymalna średnica tarczy) z  $0,19 \pm 0,11$  do  $0,31 \pm 0,15$  ( $P < 0,0001$ ) oraz wzrost współczynnika położenia CRVT z  $1,62 \pm 0,22$  do  $2,23 \pm 0,5$  ( $P < 0,0001$ ). Wielowymiarowe modele z efektami mieszanymi potwierdziły związek wieku, długości osiowej gałki ocznej (AL) i refrakcji sferycznej ekwiwalentnej (SER) ze zmianami tarczy nerwu wzrokowego ( $P < 0,0001$ ). Długość osiowa gałki ocznej, SER i PPA były związane z powierzchnią otworu błony Brucha i strefą gamma (wartości  $P < 0,0001$ ). Ponadto stwierdzono, że wiek ( $P < 0,0001$ ), współczynnik PPA ( $P = 0,002$ ) i współczynnik odległości tarczy od plamki żółtej ( $P = 0,030$ ) są związane z postępowaniem krótkowzroczności większym niż -2D w okresie 15 lat.

**Wnioski:** To długoterminowe badanie sugeruje, że osoby z krótkowzrocznością wykazywały zwiększone PPA i przesunięcie CRVT w kierunku nosowym od dzieciństwa do wczesnej dorosłości.

**Ujawnienie informacji finansowych:** Informacje dotyczące praw własności lub informacji handlowych można znaleźć w przypisach i ujawnieniach na końcu niniejszego artykułu. *Ophthalmology Science* 2026;6:100936 © 2025 American Academy of Ophthalmology. Jest to artykuł dostępny na zasadach otwartego dostępu na licencji CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Materiały uzupełniające dostępne są na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org).

Krótkowzroczność osiowa i związane z nią powikłania stanowią poważne, choć często niedoceniane wyzwanie dla zdrowia publicznego na całym świecie.<sup>1</sup> Częstość występowania krótkowzroczności może sięgać nawet 80%, a wysoka krótkowzroczność dotyka około 30% uczniów szkół średnich w różnych regionach Azji Wschodniej.<sup>2–6</sup> Tendencje te utrzymują się od kilkudziesięciu lat, w wyniku czego wiele osób z krótkowzrocznością jest obecnie w średnim wieku i narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań związanych z krótkowzrocznością, w tym krótkowzroczności patologicznej. Wśród tych powikłań szczególnie niepokojące są jaskra i zmiany patologiczne głowy nerwu wzrokowego

(ONH) są szczególnie niepokojące ze względu na potencjalną znaczną i nieodwracalną utratę wzroku.

W poprzednich badaniach przekrojowych analizowano cechy charakterystyczne krótkowzrocznej ONH, na przykład nachylenie tarczy nerwu wzrokowego i strefy zaniku okołotarczowego (PPA), w odniesieniu do rozwoju i postępu jaskry.<sup>7–11</sup> Jednak badania skupiające się na krótkowzrocznej ONH i zmianach okołotarczowych w okresie dzieciństwa pozostają ograniczone. Biorąc pod uwagę ustalony związek między krótkowzrocznością osiową a jaskrą, kluczowe znaczenie ma zrozumienie zmian strukturalnych związanych z krótkowzrocznością.

ONH w czasie. Celem niniejszego badania była ocena zmian ONH związanych z krótkowzrocznością w ujęciu longitudinalnym oraz porównanie wyników z wcześniej opisanymi zmianami w mniejszych kohortach o krótszym okresie obserwacji.<sup>12</sup> W szczególności dotyczy ono luki w wiedzy na temat zmian charakterystyki ONH zachodzących podczas przejścia z okresu dzieciństwa do dorosłości.

Analiza ta opiera się na danych z kohorty badania ATLAS (Atropine Treatment Long-Term Assessment Study)<sup>13</sup> i ma na celu zbadanie zmian tarczy nerwu wzrokowego w okresie 15 lat po leczeniu atropiną w okresie od dzieciństwa do wczesnej dorosłości. W szczególności staraliśmy się opisać zmiany w czasie różnych parametrów ONH, takich jak owalność tarczy nerwu wzrokowego, PPA i położenie centralnego pnia naczyniowego siatkówki (CRVT). Dodatkowo oceniliśmy, czy różne stężenia atropiny stosowanej w leczeniu w dzieciństwie są związane ze zmianami w nerwie wzrokowym w miarę postępu krótkowzroczności.

## Metody

### Projekt badania i uczestnicy

ATLAS<sup>13</sup> to prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, które bada długoterminowe skutki leczenia atropiną krótkowzroczności u uczestników, którzy wcześniej brali udział w randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych Atropine for the Treatment of Myopia (ATOM) 1 i 2. Dalsze szczegóły dotyczące badania ATLAS i długoterminowych skutków krótkotrwałego leczenia miejscową atropiną podczas badań ATOM1 i 2 zostały przedstawione wcześniej.<sup>13</sup> Ponieważ niniejsza analiza skupiała się na zmianach w obrębie głowy nerwu wzrokowego w czasie, objęła ona uczestników projektu ATOM2, dla których dostępne były zdjęcia dna oka wykonane na początku badania.

Badanie ATOM2 zostało przeprowadzone w latach 2006–2012, a wizyty wyjściowe odbyły się w latach 2006–2007, a ostatnie wizyty w ramach badania miały miejsce 5 lat później, czyli w latach 2011–2012.<sup>14,15</sup> W badaniu wzięło udział 400 dzieci w wieku od 6 do 12 lat z krótkowzrocznością wynoszącą co najmniej  $-2,0$  D i maksymalnym astygmatyzmem wynoszącym  $-1,50$  D. Dzieci zostały losowo przydzielone w stosunku 1:2:2 do codziennego leczenia miejscowego kroplami do oczu z atropiną w stężeniu 0,01%, 0,1% lub 0,5% przez okres 2 lat (faza leczenia), po czym leczenie zostało przerwane na 1 rok (faza wypłukiwania). W przypadku stwierdzenia postępu krótkowzroczności o co najmniej  $-0,5$  D w  $\geq 1$  oku podczas fazy wypłukiwania, uczestnikom badania zaproponowano dodatkowe 2-letnie leczenie kroplami do oczu z atropiną w stężeniu 0,01% (faza ponownego leczenia).<sup>14,15</sup>

Dziesięć lat po ostatniej wizycie w ramach badania ATOM2, a więc między 2021 a 2022 r., byli uczestnicy badania zostali poddani badaniu przesiewowemu pod kątem kwalifikacji do udziału w niniejszym badaniu i zostali ponownie wezwani w ramach projektu ATLAS. Dało to czas obserwacji wynoszący około 15 lat.

Projekt ATLAS uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Singapurskiego Instytutu Badań Okulistycznych (nr 2020/2249), co gwarantuje zgodność z normami etycznymi. Przed włączeniem do badania uzyskano pisemną świadomą zgodę wszystkich uczestników, zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej.<sup>13</sup>

### Badania okulistyczne

Przeprowadzone podczas wizyt w ramach badania ATOM2 i badania ATLAS<sup>13–15</sup> badania okulistyczne obejmowały pomiar najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, autorefraktometrię cykloplegiczną (w celu określenia refrakcji sferycznej równoważnej [SER]) oraz biometrię oka w celu pomiaru długości osiowej (AL) podczas każdej wizyty w ramach badania. W

badaniu ATOM2 autorefraktometrię cykloplegiczną przeprowadzono przy użyciu autorefraktometru Canon RK-F1 po zakropieniu 3 kropli 1% kropli do oczu cyklopentolanu i odczekaniu 30 minut. Podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS uczestnicy otrzymali 1 kroplę tropikamidu 1% i 1 kroplę cyklopentolanu 1% w celu uzyskania cykloplegii, a do autorefraktometrii cykloplegicznej użyto autorefraktometru Topcon Auto Kerato-Refractometer. Biometrię oka przeprowadzono przy użyciu różnych generacji biometrów Zeiss IOL Master (Carl Zeiss Meditec) zarówno w badaniu ATOM2, jak i ATLAS. Zdjęcia dna oka tylnego bieguna wykonane w badaniu ATOM2 zostały uzyskane za pomocą aparatu Canon CR DGi Retinal Camera podczas każdej wizyty badawczej. Wszystkie obrazy oka, tj. zdjęcia dna oka i OCT podczas wizyt kontrolnych ATLAS, zostały wykonane przy użyciu urządzenia Topcon DRI OCT Triton. Obrazowanie OCT skupione na tarczy nerwu wzrokowego zostało wykonane tylko podczas 15-letniej wizyty kontrolnej ATLAS; dlatego też pomiary OCT zostały wykonane tylko przekrojowo pod koniec 15-letniego okresu obserwacji.

### Pomiary i klasyfikacja ONH

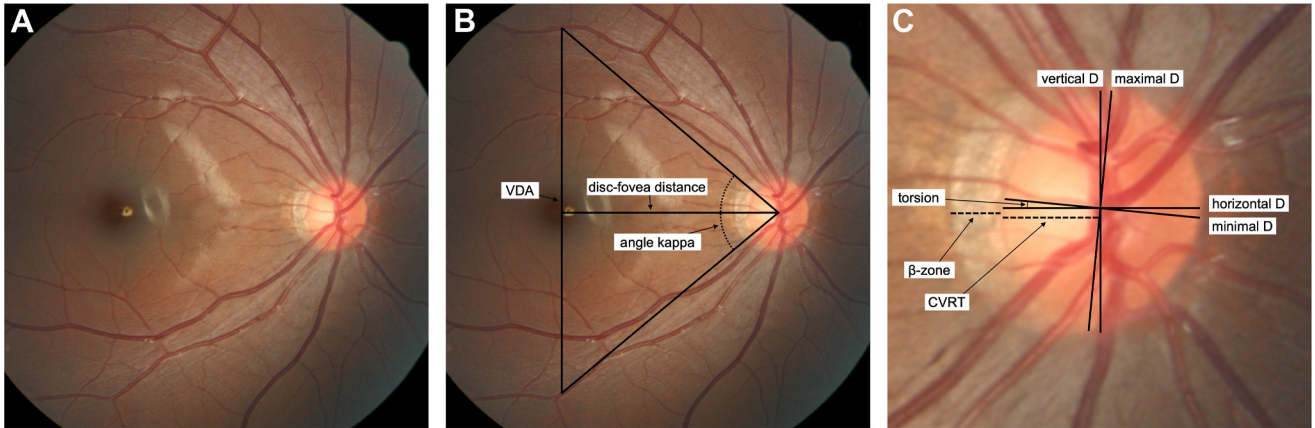
Charakterystykę głowy nerwu wzrokowego oceniano ręcznie za pomocą oprogramowania ImageJ<sup>16</sup> i analizowano na podstawie serii zdjęć dna oka wykonanych w 3 punktach czasowych: (1) na początku badania ATOM2, (2) podczas ostatniej wizyty w ramach badania ATOM2 (5 lat) oraz (3) podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS (15 lat). Dwóch oceniających (J.C. i E.C.) zmierzyło następujące cechy tarczy nerwu wzrokowego (rys. 1):

- Średnica pionowa i pozioma tarczy
- Minimalna i maksymalna średnica tarczy
- Maksymalna szerokość i lokalizacja strefy beta okołobrodawkowej, definiowanej jako obszar widocznej twardówki przylegającej do tarczy bez barwnikowego nabłonka siatkówki<sup>8,11</sup>
- Odległość między tarczą a plamką żółtą, definiowana jako odległość między plamką żółtą a geometrycznym środkiem tarczy nerwu wzrokowego
- Odległość pionowa między łukiem tętniczym (VDA), mierzona na linii pionowej przebiegającej przez plamkę żółtą
- Kąt kappa, kąt między łukami tętniczymi skroniowymi, którego wierzchołkiem jest tarcza nerwu wzrokowego
- Odległość między skroniową krawędzią tarczy nerwu wzrokowego a miejscem wyjścia CRVT.<sup>8,17</sup>

Seryjne zdjęcia dna oka tylnego bieguna zostały ocenione sekwencyjnie dla każdego uczestnika badania.

Na podstawie tych pomiarów obliczono pochodne wskaźniki: Owalność zdefiniowano jako stosunek maksymalnej do minimalnej średnicy tarczy.<sup>18</sup> Współczynnik PPA zdefiniowano jako stosunek maksymalnej szerokości strefy beta do maksymalnej średnicy tarczy.<sup>9,11</sup> Skręcenie tarczy (lub obrót tarczy nerwu wzrokowego wokół osi strzałkowej) określono jako bezwzględny kąt między poziomą a minimalną średnicą tarczy; nie rozróżniano kierunku. Jeśli skręcenie zmieniło kierunek w trakcie 3 ocenianych obrazów, dodatkowo to odnotowano. Współczynnik odległości tarczy od plamki żółtej obliczono jako odległość tarczy od plamki żółtej podzieloną przez maksymalną średnicę tarczy. Położenie CRVT było stosunkiem między poziomą średnicą tarczy a odległością wyjścia CRVT od skroniowej krawędzi tarczy.<sup>19</sup> Współczynnik VDA opisywał stosunek między odległością VDA a maksymalną średnicą tarczy.<sup>8,17</sup>

Poziome skany OCT B skupione na tarczy nerwu wzrokowego i uzyskane podczas badania ATLAS zostały przeanalizowane przy użyciu oprogramowania producenta (IMAGEet 6) pod kątem następujących parametrów.<sup>9,11,18</sup> Jeden oceniający (J.C.) oznaczył i zmierzył odległość otwarcia błony Brucha, definiowaną jako odległość między skroniowym a nosowym końcem błony Brucha. Jeśli występowała, oznaczano strefę gamma okołotarczową i część błony Brucha występującą do przedziału wewnątrz tarczowego.



**Rycina 1.** Charakterystyka głowy nerwu wzrokowego. (A) Przykładowe zdjęcie dna oka wykonane podczas wizyty bazowej ATOM2 za pomocą aparatu siatkówkowego Canon CR DGI prawego oka uczestnika. (B) Pomiary odległości między tęczawką a siatkówką, VDA między górną i dolną łukowatą tętnicą skroniową oraz wynikowy kąt kappa między łukowatymi tętnicami skroniowymi. (C) Parametry tarczy nerwu wzrokowego: średnica pozioma i pionowa, minimalna i maksymalna średnica tarczy, maksymalna szerokość zaniku okołotarczowego strefy  $\beta$  oraz położenie CRVT. Położenie CRVT obliczono jako odległość linii od brzoju skroniowego tarczy nerwu wzrokowego do punktu wyjścia pnia naczyniowego, podzieloną przez poziomą średnicę tarczy, co dało bezwymiarowy stosunek. ATOM2 = Atropina w leczeniu krótkowzroczności 2; CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; VDA = pionowa odległość łuku.

zmierzono. Strefę gamma zdefiniowano jako obszar okołobłędnikowy pozbawiony błony Brucha, czyli obszar pomiędzy końcem błony Brucha a granicą tarczy nerwu wzrokowego (rys. 2).

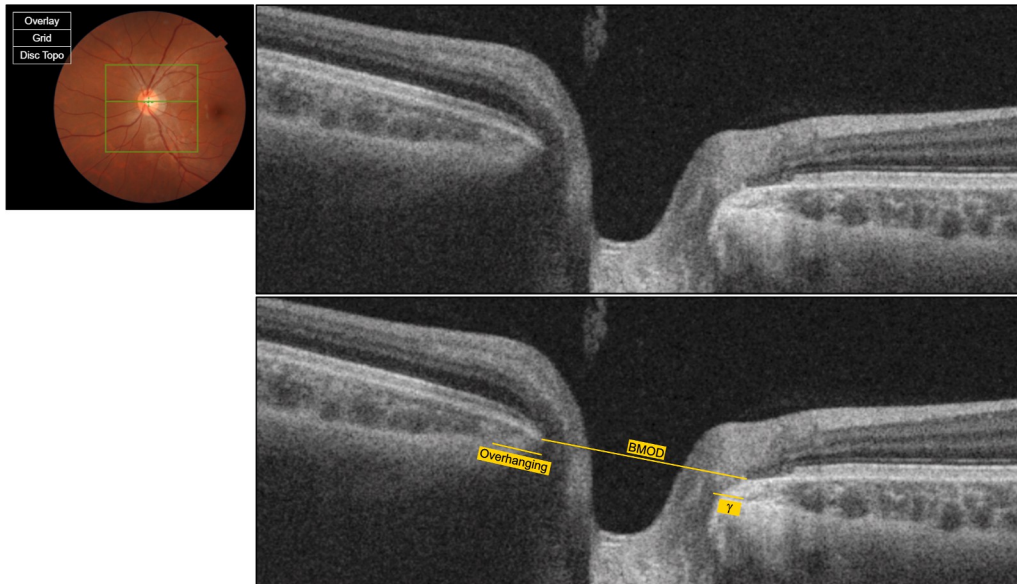
### Analiza danych

Charakterystykę uczestników i tarczy nerwu wzrokowego przedstawiono jako liczby bezwzględne i wartości procentowe dla danych kategorycznych, natomiast dla danych ciągłych zastosowano średnią  $\pm$  SD.

Zgodność między oceniami została oceniona przy użyciu współczynników korelacji międzyklasowej dla zmierzonych cech ONH. Do analizy zmian i powiązań wykorzystano średnią z dwóch ocen.

związków. Analizę statystyczną opisową przeprowadzono przy użyciu jednoczynnikowej analizy wariancji dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym w różnych grupach, na przykład w grupach leczonych atropiną. W przypadku zmiennych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat lub test dokładny Fishera.

Do analizy zmian w czasie oraz określenia powiązań między różnymi czynnikami a parametrami ONH wykorzystano zarówno jednoczynnikowe, jak i wieloczynnikowe uogólnione modele liniowe i logitowe z efektami mieszanymi. Modele te pozwoliły uwzględnić korelacje wewnątrzindywidualne między punktami czasowymi oraz między dwoma oczami każdego uczestnika, zapewniając solidną analizę czynników wpływających na zmiany charakterystyki tarczy nerwu wzrokowego i refrakcji.



**Rycina 2.** Pomiary parametrów głowy nerwu wzrokowego w poziomym skanie B OCT: wskazano odległość otwarcia błony Brucha (BMOD), nawis błony Brucha oraz strefę gamma ( $\gamma$ ).

Tabela 1. Porównanie cech oczu między grupami terapeutycznymi w trzech punktach czasowych: na początku badania, podczas ostatniej wizyty w ramach badania ATOM2 (5 lat) oraz podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS (15 lat)

Charakterystyka	Ogółem	0,01% atropina w badaniu ATOM2	0,1% atropiny w badaniu ATOM2	0,5% atropina w ATOM2	Wartość P*
<b>Charakterystyka uczestników</b>					
Liczba uczestników	148	28 (18,9%)	61 (41,2%)	59 (39,9%)	
Wiek w momencie rozpoczęcia badania (ATOM2), lata	9,59 ± 1,41	9,59 ± 1,39	9,69 ± 1,44	9,49 ± 1,40	0,545
Wiek w momencie ostatniej wizyty (ATOM2), lata	14,58 ± 1,42	14,64 ± 1,38	14,68 ± 1,47	14,47 ± 1,40	0,508
Wiek w momencie przypomnienia sobie (ATLAS), lata	24,30 ± 1,45	24,46 ± 1,39	24,39 ± 1,50	24,14 ± 1,41	0,254
Płeć, kobiety	71 (48%)	12 (42,9%)	27 (44,3%)	32 (54,2%)	0,500
Pochodzenie etniczne, Chińczycy	134 (90,5%)	27 (96,4%)	54 (88,5%)	53 (89,8%)	0,500
<b>Charakterystyka oczu</b>					
Liczba oczu	296	56	122	118	
Lateralność, prawe oczy	148 (50,0%)	28 (18,9%)	61 (41,2%)	59 (39,9%)	1,000
<b>Równoważna refrakcja sferyczna, D</b>					
Wartość wyjściowa	-4,54 ± 1,64	-4,51 ± 1,41	-4,49 ± 1,37	-4,62 ± 1,98	0,811
Ostatni	-6,35 ± 2,02	-5,97 ± 1,83	-6,25 ± 1,64	-6,63 ± 2,40	0,102
Przypomnienie	-6,88 ± 2,40	-6,40 ± 2,21	-6,81 ± 1,92	-7,19 ± 2,87	0,116
<b>Długość osiowa, mm</b>					
Wartość wyjściowa	25,08 ± 0,89	25,20 ± 1,01	25,06 ± 0,79	25,04 ± 0,92	0,532
Ostatni	25,93 ± 1,01	25,98 ± 1,13	25,89 ± 0,82	25,95 ± 1,12	0,827
Przypomnienie	26,31 ± 1,17	26,31 ± 1,29	26,28 ± 0,97	26,34 ± 1,30	0,935
<b>Ciśnienie wewnątrzgałkowe podczas wizyty kontrolnej, mmHg</b>					
Postęp krótkowzroczności >2 D w ciągu 15 lat	154 (52,0%)	25	58	71	0,068
Postęp krótkowzroczności >1 D w ciągu pierwszych 5 lat	205 (69,3%)	35	83	87	0,302
Postęp krótkowzroczności >1 D w ciągu ostatnich 10 lat	82 (27,7%)	9	38	35	0,094
Ponowne leczenie kroplami do oczu z atropiną, tak	174 (58,8%)	14	74	86	<b>&lt;0,001</b>
<b>Charakterystyka ONH</b>					
<b>Owalność</b>					
Wartość wyjściowa	1,26 ± 0,13	1,25 ± 0,12	1,26 ± 0,13	1,26 ± 0,14	0,834
Ostatni	1,30 ± 0,14	1,32 ± 0,13	1,29 ± 0,14	1,29 ± 0,14	0,364
Przypomnienie	1,27 ± 0,14	1,27 ± 0,12	1,28 ± 0,13	1,28 ± 0,14	0,878
<b>Współczynnik PPA</b>					
Wartość wyjściowa	0,19 ± 0,11	0,19 ± 0,10	0,20 ± 0,11	0,18 ± 0,10	0,127
Ostatni	0,24 ± 0,13	0,25 ± 0,11	0,25 ± 0,11	0,23 ± 0,15	0,359
Przypomnienie	0,31 ± 0,15	0,30 ± 0,13	0,31 ± 0,13	0,30 ± 0,18	0,748
<b>Kąt skręcenia, stopnie</b>					
Wartość wyjściowa	11,23 ± 11,42	14,74 ± 12,28	9,67 ± 10,67	11,18 ± 11,49	0,02
Ostatni	11,39 ± 11,53	12,74 ± 9,83	11,39 ± 13,46	10,73 ± 10,02	0,566
Przypomnienie	12,2 ± 12,57	13,93 ± 10,25	12,46 ± 14,44	11,10 ± 11,43	0,367
<b>Stosunek odległości dysku do plamki żółtej</b>					
Wartość wyjściowa	2,75 ± 0,33	2,73 ± 0,22	2,79 ± 0,34	2,73 ± 0,35	0,341
Ostatni	2,75 ± 0,31	2,79 ± 0,23	2,76 ± 0,32	2,71 ± 0,34	0,250
Przypomnienie	2,78 ± 0,35	2,81 ± 0,24	2,79 ± 0,33	2,76 ± 0,41	0,652
<b>Pozycja CRVT</b>					
Poziom wyjściowy	1,62 ± 0,22	1,62 ± 0,20	1,63 ± 0,25	1,59 ± 0,19	0,383
Ostatni	1,64 ± 0,36	1,77 ± 0,29	1,57 ± 0,42	1,64 ± 0,30	<b>0,003</b>
Przypomnienie	2,23 ± 0,5	2,25 ± 0,30	2,17 ± 0,55	2,29 ± 0,51	0,163
<b>Współczynnik VDA</b>					
Wartość wyjściowa	3,73 ± 0,82	3,60 ± 0,89	3,82 ± 0,84	3,69 ± 0,76	0,193
Ostatni	3,68 ± 0,8	3,57 ± 0,91	3,77 ± 0,81	3,65 ± 0,72	0,259
Przypomnienie	3,74 ± 0,85	3,61 ± 0,96	3,83 ± 0,86	3,70 ± 0,78	0,233
<b>Kąt kappa, stopień</b>					
Wartość wyjściowa	66,20 ± 10,68	64,66 ± 11,61	67,06 ± 10,65	66,05 ± 10,23	0,376
Ostatni	65,75 ± 10,4	63,31 ± 11,56	66,71 ± 10,33	65,92 ± 9,76	0,124
Przypomnienie	65,81 ± 10,88	63,47 ± 11,96	66,84 ± 10,70	65,87 ± 10,45	0,158
<b>Pomiary OCT podczas wizyty kontrolnej</b>					
Strefa gamma, µm	302,57 ± 201,79	279 ± 178,26	306,8 ± 159,4	309,44 ± 247,58	0,623
Występ błony Brucha, µm	178,54 ± 156,63	140,82 ± 138,62	203,94 ± 167,5	170,10 ± 149,55	<b>0,033</b>
Otwór błony Brucha, µm	1729,47 ± 239,05	1711,54 ± 174,33	1729,73 ± 191,45	1737,79 ± 303,26	0,797

ATLAS = Atropine Treatment Long-Term Assessment Study (badanie długoterminowej oceny leczenia atropiną); ATOM2 = Atropine for the Treatment of Myopia 2 (atropina w leczeniu krótkowzroczności 2); CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; D = dioptrie; IOP = ciśnienie wewnątrzgałkowe; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczkowy; VDA = pionowa odległość lukowa.

Kategoryczne, n (%); liczbowe, średnia ± odchylenie standardowe. Pogrubione wartości wskazują istotność statystyczną.

\*Porównanie przeprowadzono przy użyciu jednoczynnikowej analizy wariancji w celu porównania średnich wartości 3 grup dla danych liczbowych lub rozkładów przy użyciu testu chi-kwadrat dla danych kategorycznych.

Tabela 2. Zmiany charakterystyki oka i głowy nerwu wzrokowego w czasie, analiza uogólnionego liniowego modelu mieszanego

Charakterystyka	Wartość wyjściowa	Ostatnia wizyta ATOM2	Ponowne badanie ATLAS	Szacunkowa	Błąd standardowy	Wartość P
Charakterystyka oka						
Refrakcja sferyczna równoważna, D Długość osiowa, mm	-4,54 ± 1,64 25,08 ± 0,89	-6,35 ± 2,02 25,93 ± 1,01	-6,88 ± 2,40 26,31 ± 1,17	-0,1413 0,076	0,006 0,002	<0,0001 <0,0001
Charakterystyka ONH						
Owalność	1,26 ± 0,13	1,30 ± 0,14	1,27 ± 0,14	0,00	0,00	0,260
Współczynnik PPA	0,19 ± 0,11	0,24 ± 0,13	0,31 ± 0,15	0,007	0,000	<0,0001
Kąt skrzywienia, stopnie	11,23 ± 11,42	11,39 ± 11,53	12,2 ± 12,57	0,071	0,035	0,043
Stosunek odległości dysku do plamki żółtej	2,75 ± 0,33	2,75 ± 0,31	2,78 ± 0,35	0,002	0,001	0,016
Położenie CRVT	1,62 ± 0,22	1,64 ± 0,36	2,23 ± 0,5	0,044	0,002	<0,0001
Współczynnik VDA	3,73 ± 0,82	3,68 ± 0,8	3,74 ± 0,85	0,001	0,001	0,180
Kąt kappa, stopień	66,20 ± 10,68	65,75 ± 10,4	65,81 ± 10,88	-0,016	0,01	0,15

ATLAS = Atropine Treatment Long-Term Assessment Study (badanie długoterminowej oceny leczenia atropiną); ATOM2 = Atropine for the Treatment of Myopia 2 (atropina w leczeniu krótkowzroczności 2); CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; D = dioptrie; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczowy; VDA = pionowa odległość łukowa.

Wartości pogrubione wskazują na istotność statystyczną.

Pomiary. Do wszystkich analiz statystycznych wykorzystaliśmy program R w wersji 4.4.1 (R Core Team. 2023. R Foundation for Statistical Computing). Wszystkie testy statystyczne przeprowadzono przy poziomie istotności 0,05.

## Wyniki

W projekcie ATLAS wzięło udział 158 uczestników (39,8%) spośród 400 osób, które pierwotnie włączono do badania ATOM2.<sup>13</sup> Spośród tych 158 osób wykluczaliśmy 10 z powodu przerwania leczenia atropiną w ciągu pierwszych 2 lat projektu ATOM2, tak że ostatecznie niniejszą analizę statystyczną przeprowadzono na zbiorze danych obejmującym

148 uczestników (296 oczu). Przypadkowy przydział uczestników badania do 3 grup terapeutycznych o różnych stężeniach atropiny w badaniu ATOM2 w stosunku 1:2:2 był podobny również w badaniu ATLAS: spośród 148 uczestników

28 osób należało do grupy o stężeniu atropiny 0,01%, 61 osób do grupy o stężeniu atropiny 0,1%, a 59 uczestników znalazło się w grupie o stężeniu atropiny 0,5%. Średni wiek uczestników badania na początku badania wynosił 9,48 ± 1,41 lat (mediana: 9,59 lat; zakres: 6,27–12,93 lat). Jak podsumowano w tabeli 1, średni wiek w momencie ponownego badania ATLAS wynosił 24,30 ± 1,45 lat. Badana populacja obejmowała 71 (48%) kobiet, a 134 (90,5%) uczestników było pochodzenia chińskiego. Trzy grupy leczone atropiną nie różniły się znacząco pod względem wieku ( $P = 0,55$ ), rozkładu płci ( $P = 0,21$ ) i pochodzenia etnicznego ( $P = 0,23$ ).

Dane były dostępne dla obu oczu wszystkich uczestników podczas każdej wizyty. Sprawdzono zgodność między ocenianymi w przypadku ręcznie mierzonych cech ONH. Wartości owalności tarczy, współczynnika PPA i współczynnika odległości tarczy od plamki żółtej wykazały dobrą wiarygodność, z współczynnikami korelacji wewnątrzklasowej (ICC) wynoszącymi odpowiednio 0,822, 0,776 i 0,737 (tabela uzupełniająca S1, dostępna na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Następnie do zbadania zmian charakterystyki ONH w czasie wykorzystano średnią wartości obu ocenianych.

Przeanalizowano cechy oczu, a konkretnie cechy ONH, w trzech punktach czasowych, tj. na początku badania, podczas ostatniej wizyty w ramach badania ATOM2 (5 lat) oraz podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS (15 lat), a także u wszystkich

Grupy leczone atropiną zostały wymienione i porównane w tabeli 1. Ogólnie rzecz biorąc, w trzech grupach leczonych atropiną stwierdzono porównywalny rozkład i wartości wszystkich parametrów w trzech badanych punktach czasowych. Jedynym wyjątkiem była średnia wartość pozycji CRVT podczas wizyty po 5 latach

(ostatnia wizyta ATOM2), która była znacznie ( $P = 0,003$ ) niższa u uczestników leczonych 0,1% (1,57 ± 0,42) w porównaniu z 0,01% (1,77 ± 0,29) i 0,5%

(1,64 ± 0,30) w przypadku uczestników leczonych atropiną.

Zmiany podłużne wybranych cech oka i głowy nerwu wzrokowego podsumowano w tabeli 2 i przedstawiono na wykresach na rysunku 3. Zmiany w czasie charakterystyki SER, AL i ONH zebrane na podstawie zdjęć dna oka wszystkich 148 uczestników ( $n = 296$  oczu) na początku badania, po 5 latach (ostatnia wizyta w ramach badania ATOM2) i po 15 latach (wizyta kontrolna w ramach badania ATLAS) zostały przeanalizowane łącznie, niezależnie od grup leczonych atropiną. Refrakcja sferyczna spadła z  $-4,54 \pm 1,64$  dioptrii (D) na początku badania do  $-6,35 \pm 2,02$  D po 5 latach (ostatnia wizyta w ramach badania ATOM2) i do  $-6,88 \pm 2,40$  D po 15 latach od początku badania (zmierzone podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS;  $P < 0,0001$ ). Długość osiowa wzrosła ze średniej wartości 25,08 ± 0,89 mm do 25,93 ± 1,01 mm do 26,31 ± 1,17 mm ( $P < 0,0001$ ). Wszystkie cechy ONH, z wyjątkiem współczynnika VDA i kąta kappa, uległy znaczącej zmianie w czasie; owalność tarczy wzrosła gwałtownie w ciągu pierwszych 5 lat, z 1,26 ± 0,13 do

1,30 ± 0,14, a następnie spadła do 1,27 ± 0,14 w ciągu kolejnych 10 lat; w konsekwencji nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian w owalności dysku ( $P = 0,26$ ). Maksymalna szerokość strefy beta w stosunku do maksymalnej średnicy tarczy, czyli współczynnik PPA, wzrosła z 0,19 ± 0,11 do 0,24 ± 0,13 po 5 latach

i do 0,31 ± 0,15 po 15 latach od rozpoczęcia badania ( $P < 0,0001$ ). Ponadto zaobserwowano istotne zmiany w czasie w stosunku odległości tarczy nerwowej do plamki żółtej ( $P = 0,016$ ), a w szczególności w położeniu CRVT, które wzrosło z 1,64 ± 0,36 podczas ostatniej wizyty w ramach badania ATOM2 do 2,23 ± 0,5 podczas wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS ( $P < 0,0001$ ). Rysunek 4 przedstawia zdjęcia dna oka dwóch różnych uczestników badania w każdym z trzech analizowanych punktów czasowych.

Zgodnie z analizami jednoczynnikowymi i wieloczynnikowymi z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego modelu mieszanego , ONH

Tabela 3. Jednoczynnikowy uogólniony liniowy model mieszany. Określenie czynników związanych ze zmianami cech ONH w czasie

Modele jednoczynnikowe	Współczynnik PPA		Skręcenie		Współczynnik odległości tarczy od plamki żółtej		Pozycja CRVT	
	Szacownik a-wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Wartość P	Szacownik a-wartość	Wartość P	Szacownik a-wartość	Wartość P
Wiek								
AL	0,008	0,324	0,046	0,014	0,002	0,008	0,044	0,002
SER	0,081	0,160	0,990	0,012	0,019	0,004	0,261	0,012
Współczynnik PPA	0,436	2,745	0,600	0,008	-0,109	0,061	0,109	0,008
Oswalność	0,493	3,070	0,004	<0,0001	0,670	0,072	2,160	0,123
Skręcenie	0,032		0,001	<0,0001	0,350	0,001	0,798	0,138
Współczynnik odległości tarczy od plamki	-0,002		<0,0001	<0,0001	-0,003		-0,001	<0,0001
Położenie CRVT	0,015	1,380	<0,0001	<0,0001	0,077	0,013	0,320	0,058
Atropina	0,125	0,584	0,890	0,710	0,002	0,066	-0,087	0,066
Atropina 0,1%			0,670		-0,038	0,066	-0,035	0,067
Atropina 0,5%					-7,951	4,782	-3,037	4,853
Ponowne leczenie, tak	0,007	2,090	0,600	0,096				
	-0,011	2,100						
	0,192	1,894						

AL = długość osiowa; CRVT = centralny pięć naczyńowy siatkówki; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zamik okołotarczowy; SER = refrakcja siferyczna równowazna. Wartości pogrubione wskazują na istotność statystyczną.

Parametry uzyskane na podstawie zdjęć dna oka wykonanych w wielu punktach czasowych, które wykazały statystycznie istotną zmianę w czasie, takie jak współczynnik PPA i położenie CRVT, były najbardziej istotnie ( $P < 0,0001$ ) związane ze wzrostem wieku, dłuższą długością osiową gałki ocznej i większą krótkowzrocznością SER, a także ze sobą nawzajem. Różnice w leczeniu atropiną nie były związane z żadną z cech ONH. Szacunki dotyczące ich predyktorów podsumowano w tabeli 3 dla analizy jednoczynnikowej i w tabeli 4 dla analizy wieloczynnikowej.

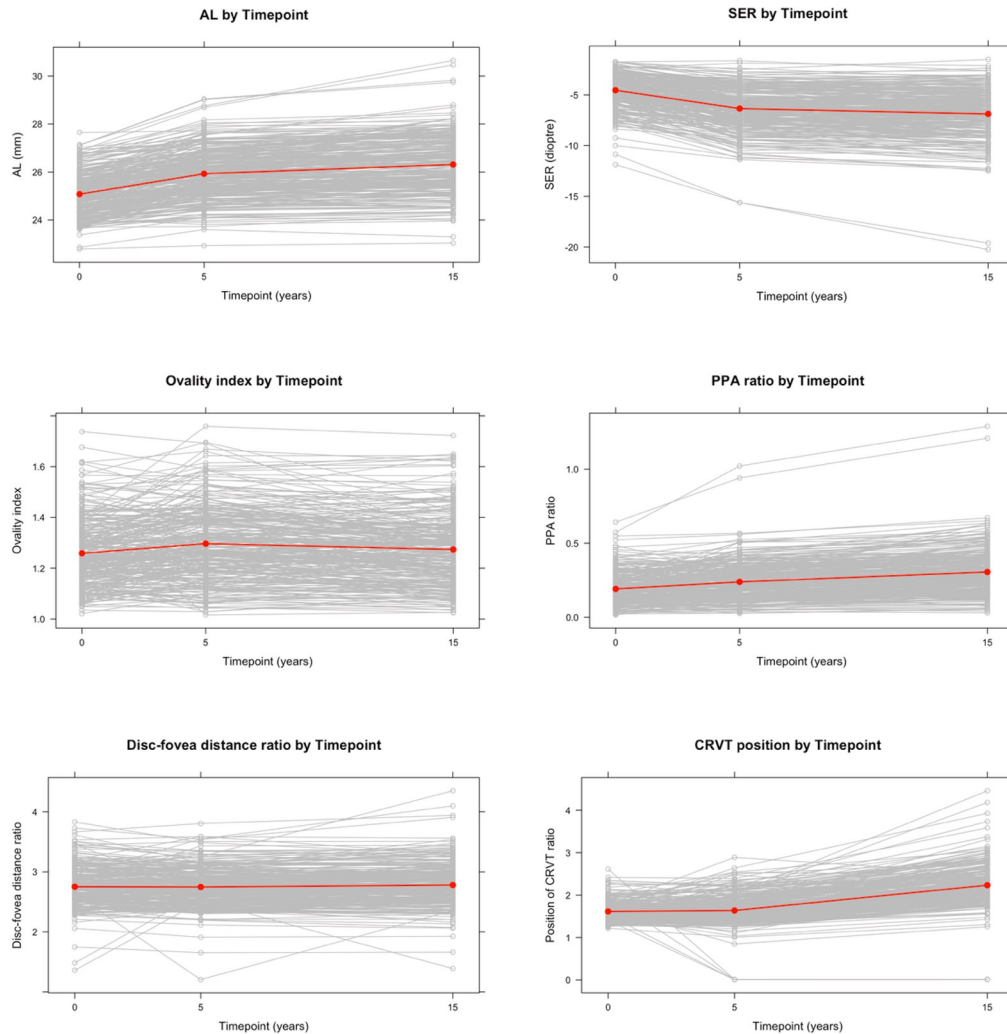
Charakterystyka głowy wzrokowego zmierzona na skanach OCT B wykonanych wyłącznie w momencie ponownego badania ATLAS posłużyła jako parametry wynikowe dla dalszych modeli jednoczynnikowych i wieloczynnikowych z efektami mieszanymi (tabela 5 i 6). W modelach jednoczynnikowych, w których każdy czynnik prognostyczny był oceniany oddzielnie, długość osiowa gałki ocznej (AL), współczynnik SER, współczynnik PPA oraz stosunek odległości tarczy nerwu wzrokowego do plamki żółtej były istotnie związane z powierzchnią otworu błony Brucha i strefą gamma ( $P < 0,0001$ ). W modelach wielowymiarowych, uwzględniających interakcje między powiązаныmi parametrami, AL i SER, a także współczynnik PPA i położenie CRVT pozostawały istotnie związane z odległością otworu błony Brucha (tabela 6).

Dodatkowa analiza, obejmująca regresję logistyczną jednoczynnikową i wieloczynnikową, wykazała, że w punkcie odniesienia, oprócz wieku ( $P < 0,0001$ ), stosunek odległości tarczy do plamki żółtej ( $P = 0,030$ ) oraz stosunek PPA ( $P = 0,002$ ) były istotnie powiązane z postępem krótkowzroczności o co najmniej -2 D w ciągu 15 lat (tabela uzupełniająca S2, dostępna na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)). Jednak w modelu wielowymiarowym uwzględniającym wiek w momencie rozpoczęcia badania jako czynnik prognostyczny, charakterystyka ONH w momencie rozpoczęcia badania nie pozostawała istotnie powiązana z postępem krótkowzroczności. Podobne wyniki uzyskano, gdy progresję krótkowzroczności zdefiniowano jako progresję  $\geq 1$  D w SER w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji (tabela uzupełniająca S3, dostępna na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)).

## Dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki długoterminowej oceny zmian strukturalnych w obrębie głowy nerwu wzrokowego i okolicy przytęczkowej w trakcie postępującej krótkowzroczności od dzieciństwa do wczesnej dorosłości w okresie 15 lat obserwacji, z wykorzystaniem zdjęć dna oka. Wyodrębniliśmy kilka parametrów ze zdjęć dna oka i obrazów OCT, aby śledzić zmiany ONH w czasie i zidentyfikować związane z nimi czynniki. Stwierdziliśmy, że przede wszystkim PPA, czyli współczynnik strefy beta i położenie CRVT, uległy największym zmianom. Zmiany te były najbardziej istotnie związane z wyższym wiekiem i dłuższą długością osiową oka (AL). Żadna ze zmian strukturalnych ONH nie była związana z 3 różnymi stężeniami atropiny stosowanymi podczas badania ATOM2.

Głównym wnioskiem płynącym z naszego badania było stwierdzenie, że większość parametrów ONH, mierzonych na podstawie zdjęć dna oka, ulegała zmianom w czasie. Najważniejsze zmiany dotyczyły współczynnika PPA i lokalizacji wyjścia CRVT: współczynnik PPA wzrastał w czasie, odzwierciedlając wzrost częstości występowania i wielkości strefy beta, zazwyczaj w okolicy skroniowej okołopapilarnej. Obserwowany wzrost współczynnika strefy beta następował równolegle ze wzrostem AL, przy czym wzrost ten był szybszy w przypadku



**Rycina 3.** Zmiany podłużne w parametrach oka i ONH. Wykresy te ilustrują postęp parametrów oka i ONH, w tym SER, AL, owalność tarczy, współczynnik strefy beta (PPA), stosunek odległości tarczy do plamki żółtej oraz pozycję wyjścia CRVT w różnych punktach czasowych (0, 5 i 15 lat). Indywidualne trajektorie danych są zaznaczone na szaro, natomiast czerwone punkty reprezentują średnie wartości w każdym punkcie czasowym, co pozwala na wizualizację trendów i potencjalnych zmian w czasie. AL = długość osiowa; CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczkowy; SER = refrakcja sferyczna równoważna.

pierwszych 5 lat okresu obserwacji, kiedy uczestnicy mieli od 9 do 14 lat, a następnie nadal rosła, ale z mniejszym nachyleniem. Położenie wyjścia CRVT wykazało względne przesunięcie w kierunku nosowym. Co ciekawe, przesunięcie to było najbardziej wyraźne w drugiej połowie okresu obserwacji, od 14 do 24 roku życia. Zaobserwowano również zmiany w owalności tarczy nerwu wzrokowego, kącie skrzywienia tarczy oraz stosunku odległości tarczy do plamki żółtej. Zmierzony kąt skrzywienia tarczy i stosunek odległości tarczy do plamki żółtej wzrastały z upływem czasu, ale zmierzone zmiany były mniejsze. Szczególnie stopień skrzywienia wykazywał bardzo dużą zmienność i umiarkowaną zgodność między dwoma oceniającymi.

Główne wyniki naszego badania można umieścić w kontekście istniejącej literatury, w szczególności prac Kim i wsp. oraz Guo i wsp. <sup>12,18,20</sup> Kim i wsp. badali zmiany parametrów ONH, takich jak PPA w odniesieniu do AL, w ciągu 2 lat. Ich wyniki wskazały, że zmiany w

Zmiany w ONH były najbardziej widoczne w oczach, w których stwierdzono rozwój strefy beta okołopapilarnej, ze znacznym wzrostem strefy gamma związanym z wydłużeniem osiowym. Potwierdza to nasze ustalenia dotyczące wzrostu współczynnika strefy beta w miarę upływu czasu, odzwierciedlającego podobny wzorec PPA. Co ważne, związek między wydłużeniem osiowym a zmianami ONH, takimi jak pozycja wyjścia CRVT obserwowana w naszym badaniu, jest ponadto zgodny z obserwacją Kim i wsp., że zmiany krótkowzroczności są powiązane ze zmianami w strukturze ONH, takimi jak pozycja wyjścia CRVT.

Guo i wsp. dodatkowo wzbogacili te obserwacje, badając zmiany podłużne odległości między tarczą a plamką żółtą oraz szerokości strefy gamma okołotarczkowej u dzieci z krótkowzrocznością stopnia 1. Stwierdzili oni znaczny wzrost szerokości strefy, korelujący z dłuższą długością osiową gałki ocznej i większą odległością między tarczą a plamką żółtą, co również sugeruje, że wczesne zmiany krótkowzroczności są

Tabela 4. Szacunki efektów stałych według wielowymiarowych uogólnionych modeli liniowych z efektami mieszanymi dla czynników związanych ze zmianą charakterystyki ONH

Modele wielowymiarowe	Współczynnik PPA			Skręcenie			Współczynnik odległości dysku od plamki żółtej			Pozycja CRVT		
	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość standardowy	Wartość P	Błąd	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P
Model wielowymiarowy I*												
Wiek	0,002	0,000	<0,0001	0,166	0,046	<0,0001	-0,004	0,001	<b>0,005</b>	0,041	0,002	<0,0001
AL	0,015	0,007	<b>0,045</b>				-0,041	0,023	0,074	-0,002	0,031	0,947
SER	-0,014	0,003	<0,0001				0,003	0,010	0,783	0,015	0,014	0,320
Owalność	0,294	0,025	<0,0001	-4,192	3,561	0,243	-0,106	0,079	0,185	0,460	0,124	<0,0001
Współczynnik PPA				-10,828	4,096	<b>0,009</b>	1,012	0,096	<0,0001	0,685	0,156	<0,0001
Skręcenie	-0,001	0,000	<b>0,011</b>				-0,002	0,001	<b>0,015</b>			
Stosunek odległości dysku do plamki żółtej	0,114	0,011	<0,0001	-4,679	1,470	<b>0,002</b>				0,142	0,051	<b>0,005</b>
Pozycja CRVT	0,038	0,007	<0,0001				0,05	0,02	<b>0,012</b>			
Model wielowymiarowy II*												
Wiek			<0,0001			<b>0,001</b>			<0,0001			<0,0001
AL			<0,0001						<0,0001			<0,0001
SER												
Owalność			<b>0,005</b>			0,747			0,340			0,073
Współczynnik PPA												
Skręcenie												
Współczynnik odległości dysku od plamki żółtej												
Pozycja CRVT												

AL = długość osiowa; CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczowy; SER = refrakcja sferyczna równoważna. Pogrubione wartości wskazują na istotność statystyczną.

\*Nie uwzględniono interakcji między czynnikami prognostycznymi.

†Interakcje między AL a SE, między wskaźnikiem owalności, PPA, skrzyżowaniem, stosunkiem odległości tarczy do plamki żółtej oraz położeniem CRVT.

Tabela 5. Jednoczynnikowy uogólniony liniowy model mieszany Określenie czynników związanych z charakterystyką ONH mierzoną na obrazach OCT w ATLAS Recall

Modele jednoczynnikowe	Odległość otwarcia błony Brucha (BMOD)			Strefa gamma			Występ błony Brucha		
	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P
Wiek	-17,400	14,700	0,240	-5,960	11,690	0,610	-10,960	7,350	0,130
AL	56,200	15,200	<0,0001	68,700	12,900	<0,0001	25,210	9,020	0,005
SER	-29,700	7,000	<0,0001	-38,010	5,910	<0,0001	-11,820	4,450	0,008
Współczynnik PPA	409,600	84,300	<0,0001	1005,120	58,787	<0,0001	93,500	67,400	0,160
Położenie CRVT	-8,720	27,830	0,760	60,900	25,800	0,019	-14,500	20,400	0,480
				0,551	0,041	<0,0001	-0,034	0,041	0,410
Strefa gamma	0,642	0,051	<0,0001				0,084	0,048	0,081
Wystająca błona Brucha	-0,086	0,058	0,140	0,177	0,059	0,003			
Atropina 0,1%			0,740			0,670			0,078
Atropina 0,5%	18,200	59,400		27,800	47,000		63,100	29,300	
Ponowne leczenie, tak	43,500	59,700		42,200	47,300		28,800	29,500	
	6267,000	4306,000	0,140	2360,300	3432,300	0,490	2112,100	2168,500	0,330

AL = długość osiowa; ATLAS = badanie długoterminowej oceny leczenia atropiną; CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczkowy; SER = refrakcja sferyczna równoważna. Wartości pogrubione wskazują na istotność statystyczną.

głównie spowodowane wydłużeniem osiowym. W naszej analizie zaobserwowaliśmy, że wzrost współczynnika PPA był równoległy do wzrostu AL, szczególnie widoczny we wczesnych latach obserwacji, od 9 do 14 roku życia. Jest to zgodne z ustaleniami Guo i wsp., podkreślającymi znaczenie wydłużenia osiowego w kształtowaniu morfologii nerwu wzrokowego i czynników ryzyka związanych z krótkowzrocznością.

Chociaż nasze badanie rzuca światło na te znaczące zmiany strukturalne w ONH związane z postępem krótkowzroczności, należy pamiętać, że poprzednie badania, takie jak te przeprowadzone przez Kim i Guo, skupiały się na krótszych okresach czasu lub różnych populacjach dzieci. Nasze długoterminowe podejście obejmujące 15 lat zapewnia unikalną perspektywę, umożliwiającą obserwację stopniowych zmian.

Tabela 6. Szacunki efektów stałych według wielowymiarowego uogólnionego modelu liniowego z efektami mieszanymi dla czynników związanych z charakterystyką ONH mierzoną na obrazach OCT

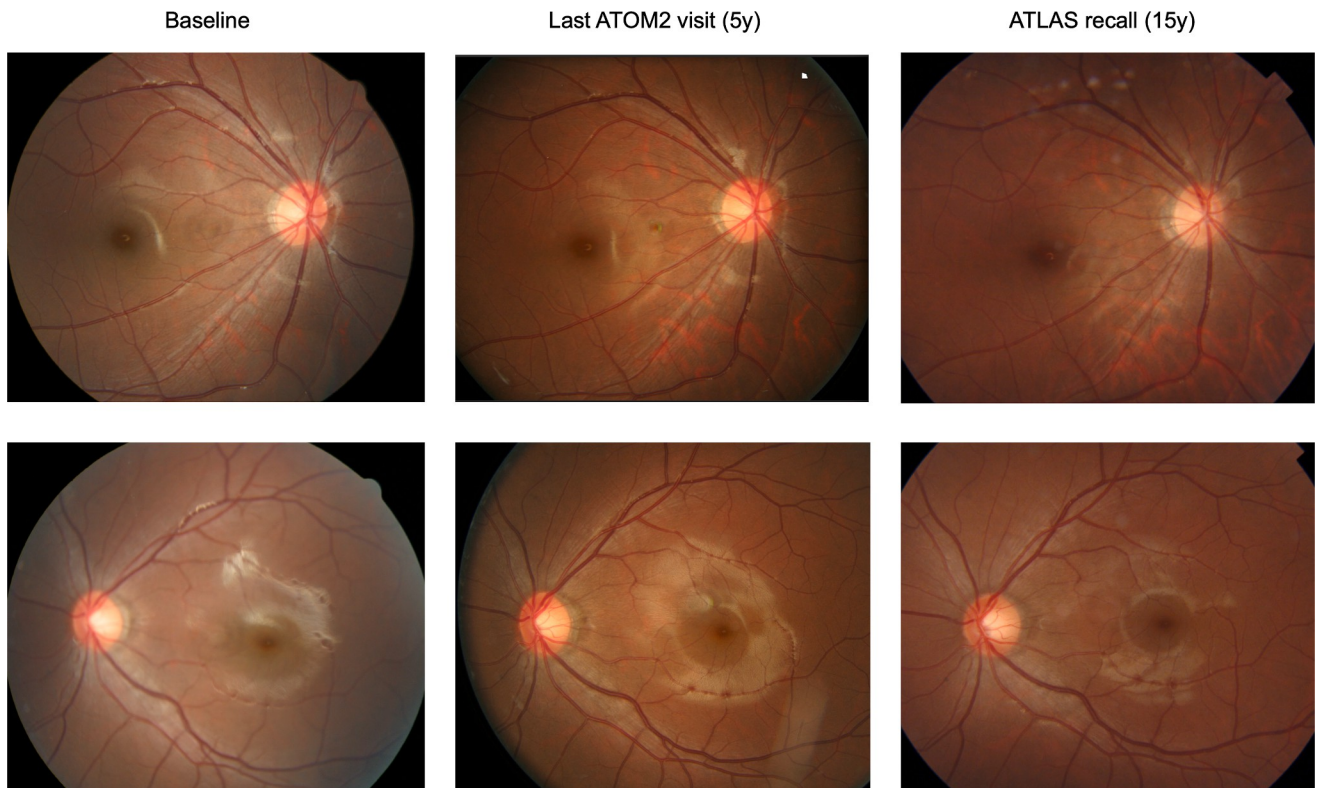
Modele wielowymiarowe	BMOD			Strefa gamma			Występowanie błony Brucha		
	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P	Szacunkowa wartość	Błąd standardowy	Wartość P
Model wielowymiarowy I*									
Wiek									
AL	8,910	19,546	0,642	-8,756	10,724	0,406	16,690	14,250	0,240
SER	-6,909	9,444	0,461	-6,056	5,369	0,253	-5,300	7,020	0,450
Wskaźnik PPA	-291,337	97,234	0,003	776,925	54,359	<0,0001			
Pozycja CRVT				-6,238	15,261	0,669			
BMOD				0,378	0,032	<0,0001			
Strefa gamma	0,752	0,069	<0,0001						
Wystająca błona Brucha Model				0,123	0,039	0,003			
wielowymiarowy II <sup>‡</sup>									
Wiek									
AL			<0,0001			0,390			0,002
SER									
Współczynnik PPA			0,001			0,180			
Pozycja CRVT									
BMOD						0,920			
Strefa gamma			<0,0001						
Wystająca błona Brucha									

AL = długość osiowa; BMOD = odległość otwarcia błony Brucha; CRVT = centralny pień naczyniowy siatkówki; ONH = głowa nerwu wzrokowego; PPA = zanik okołotarczkowy; SER = refrakcja sferyczna równoważna.

Wartości pogrubione wskazują na istotność statystyczną.

\*Nie uwzględniono interakcji między czynnikami prognostycznymi.

<sup>‡</sup>Interakcje między AL a SE, między PPA a położeniem CRVT, a także między BMOD, strefą gamma i nawisem błony Brucha.



**Rycina 4.** Przykłady zdjęć dna oka prawego (górny rząd) i lewego (dolny rząd) oka dwóch różnych uczestników badania w trzech analizowanych punktach czasowych. Drugi przypadek ilustruje, jak owalność głowy nerwu wzrokowego może zmieniać się w czasie, najpierw zwiększając się, a następnie zmniejszając. ONH = głowa nerwu wzrokowego.

w parametrach ONH, takich jak stosunek odległości tarczy do plamki żółtej i położenie CRVT, które mogły nie zostać dokładnie zbadane we wcześniejszych badaniach.

Chociaż zaobserwowaliśmy znaczące zmiany strukturalne w ONH związane z wydłużeniem osiowym podczas progresji krótkowzroczności, stwierdziliśmy jedynie, że stosunek PPA w punkcie odniesienia i stosunek odległości tarczy nerwu wzrokowego do plamki żółtej są oddzielnie związane ze wzrostem krótkowzroczności i progresją o co najmniej  $-2$  D w ciągu 15 lat. Jednak w modelu wielowymiarowym jedynie wiek był czynnikiem prognostycznym progresji. Sugeruje to, że nadal istnieje wyraźna potrzeba bardziej szczegółowych ocen i ukierunkowanego monitorowania osób wykazujących największą progresję, aby lepiej zrozumieć czynniki leżące u podstaw tego zjawiska i udoskonalili strategię postępowania.

Obserwowane zmiany podłużne w morfologii ONH można wyjaśnić spekulacyjną hipotezą, że wydłużenie osiowe wiąże się z przesunięciem odległości otwarcia błony Brucha, zwykle w kierunku plamki żółtej, co wyjaśnia związanie błony Brucha do przedziału nosowego wewnątrzpapiłowego, odpowiadający brak błony Brucha w okolicy przypapilarnej skroniowej (tj. strefie gamma skroniowej) oraz owalnością kształtu tarczy nerwu wzrokowego spowodowaną skręceniem poziomej średnicy tarczy nerwu wzrokowego<sup>7-9</sup>.

Głównie dlatego, że zmiany parametrów ONH nie zostały wcześniej zdefiniowane jako wyniki badań ATOM1 i 2, nasze badanie napotkało pewne ograniczenia, w tym brak standaryzacji technik obrazowania we wszystkich

punkty czasowe badania. Największym ograniczeniem był fakt, że obrazowanie OCT przeprowadzono wyłącznie podczas ostatniej wizyty kontrolnej w ramach badania ATLAS, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy podłużnej z wykorzystaniem tej metody. Chociaż wszystkie zdjęcia dna oka zostały ocenione przez dwóch niezależnych oceniających, a ich zgodność była dobra w przypadku większości mierzonych parametrów ONH, powtarzalność niektórych parametrów (np. współczynnika VDA i kąta kappa) budzi wątpliwości. Można to wyjaśnić tym, że oceniający używali różnych gałęzi łuków tętniczych do pomiarów. Dodatkowo, stosunkowo mała wielkość próby ogranicza moc statystyczną, która pozwalałaby na wiarygodne porównanie różnych grup leczonych atropiną. Co więcej, brak zdjęć dna oka nieleczonych grupy kontrolnej z krótkowzrocznością, a także brak grupy porównawczej bez krótkowzroczności, ogranicza naszą zdolność do wyodrębnienia potencjalnych skutków leczenia atropiną od zmian, które mogą wystąpić podczas naturalnego postępu krótkowzroczności. Chociaż w naszej analizie nie stwierdzono istotnych powiązań między stężeniem atropiny a morfologią ONH, brak grupy kontrolnej oznacza, że nie możemy wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących przyczynowości. To długoterminowe badanie podłużne sugeruje, że osoby z krótkowzrocznością, które otrzymały leczenie atropiną podczas badania ATOM2 i były obserwowane do wczesnej dorosłości, wykazywały przede wszystkim zmiany ONH w postaci zwiększonego PPA i przesunięcia CRVT w kierunku nosowym.

Mimo to zalety badania są godne uwagi: badanie objęło znaczną grupę pacjentów, którzy byli obserwowani przez długi okres 15 lat. Obszerne dane

Zbiór danych pozwala na bardziej kompleksowe zrozumienie zmian parametrów ONH w czasie. Ponadto pomiary i kwantyfikacja parametrów ONH na podstawie zdjęć dna oka i obrazów OCT zostały przeprowadzone w sposób systematyczny, wykazując wysoką zgodność między ocenianymi. Ta spójność w ocenie zwiększa wiarygodność zebranych danych i wyników badań. Wreszcie, zastosowanie modeli z efektami mieszanymi, które uwzględniają zarówno efekty stałe, jak i efekty losowe, dodatkowo potwierdziło wyniki, rozwiązując problem korelacji między oczami i uwzględniając podłużny charakter danych.

Nasze wyniki podkreślają, że zmiany strukturalne w ONH są związane głównie z wydłużeniem osiowym, a morfologia ONH nadal zmienia się po

szczytowym wzrostem długości osiowej gałki ocznej w okresie dzieciństwa i wczesnej młodości. Sugeruje to, że monitorowanie ONH w okresie wczesnej dorosłości może mieć znaczenie kliniczne, zwłaszcza w celu lepszego zrozumienia czynników, które mogą powodować dalsze komplikacje. Ponadto obecność PPA w strefie beta i gamma, jeśli zostanie zaobserwowana we wczesnym stadium, może wskazywać na przyszły postęp choroby i konieczność podjęcia szybkiej interwencji klinicznej w celu spowolnienia wzrostu gałki ocznej.

Podsumowując, niniejsze badanie dostarcza danych na temat progresji zmian ONH u dzieci i młodych dorosłych z krótkowzrocznością; jednakże konieczne są dalsze badania w celu zbadania wpływu tych zmian na długoterminowe zdrowie oczu, w tym ich związku z jaskrą i niejaskrowymi zmianami tarczy nerwu wzrokowego u osób z krótkowzrocznością.

## Przypisy i ujawnienia

Pierwotnie otrzymano: 26 maja 2025 r.

Ostateczna wersja: 8 sierpnia 2025 r.

Przyjęto: 27 sierpnia 2025 r.

Dostępne online: 4 września 2025 r. Numer manuskryptu: XOPS-D-25-00363.

<sup>1</sup> Singapurski Instytut Badań Okulistycznych, Singapurskie Narodowe Centrum Okulistyczne, Singapur, Singapur.

<sup>2</sup> Katedra Okulistyki, Inselspital, Szpital Uniwersytecki w Bernie, Uniwersytet w Bernie, Berno, Szwajcaria.

<sup>3</sup> Program akademicki z zakresu okulistyki i nauk o wzroku (Eye ACP), Duke-NUS Medical School, Singapur, Singapur.

<sup>4</sup> Program zaawansowanej inżynierii okulistycznej SERI-NTU (STANCE), Singapur, Singapur.

<sup>5</sup> Szkoła Medyczna Lee Kong Chian, Uniwersytet Technologiczny Nanyang, Singapur, Singapur.

<sup>6</sup> Szkoła Chemii, Inżynierii Chemicznej i Biotechnologii, Uniwersytet Technologiczny Nanyang, Singapur, Singapur.

<sup>7</sup> Katedra Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Wiedniu, Wiedeń, Austria.

<sup>8</sup> Instytut Okulistyki Molekularnej i Klinicznej, Bazylea, Szwajcaria.

<sup>9</sup> Fundacja Okulistyczna Adolphe De Rothschild, Paryż, Francja.

<sup>10</sup> Grupa Szpitalna Aier, Changsha, Chińska Republika Ludowa.

<sup>11</sup> Szkoła Medycyny Klinicznej, Szpital Tsinghua Changgung w Pekinie, Wydział Medycyny Uniwersytetu Tsinghua, Pekin, Chiny.

<sup>12</sup> Prywatna praktyka prof. Jonasa i dr Pandy-Jonasa, Heidelberg, Niemcy.

<sup>13</sup> Instytut Okulistyki im. L. V. Prasada, Hyderabad, Indie. Ujawnienia:

Wszyscy autorzy wypełnili i złożyli formularz ujawnienia informacji ICMJE. Autorzy ujawnili następujące informacje:

J.B.J.: patent europejski — EP 3 271 392, JP 2021-119187 i US 12 024

557: Środki stosowane w leczeniu terapeutycznym lub profilaktycznym krótkowzroczności lub dalekowzroczności.

Badanie zostało sfinansowane przez Singapurski Fundusz Badań Naukowych Duke-NUS Ophthalmology and Visual Sciences Academic Clinical Programme

(05/FY2019/EX/24-A74). Sponsor lub organizacja finansująca nie mieli wpływu na projekt ani przebieg badań.

Wsparcie dla publikacji w trybie otwartego dostępu zapewnił Singapurski Instytut Badań nad Okiem (SERI).

OSOBY UDZIAŁOWE: W badaniu wzięły udział osoby. ATLAS otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej Singapurskiego Instytutu Badań Okulistycznych (nr 2020/2249), zapewniającą zgodność z normami etycznymi. Przed włączeniem do badania uzyskano pisemną świadomą zgodę wszystkich uczestników, zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej.

W badaniu nie wykorzystano zwierząt. Wkład autorów:

Koncepcja i projekt: Eppenberger, Chia, Schmetterer, Jonas, Ang Gromadzenie danych: Cheong, Chung, Li, Toh

Analiza i interpretacja: Eppenberger, Wong, Chong, Jonas, Ang Pozyskanie funduszy: Ang Ogólna odpowiedzialność: Eppenberger, Cheng, Wong, Chia, Wong, Chong, Schmetterer, Jonas, Ang

Dostępność danych

Uczestnicy niniejszego badania nie wyrazili pisemnej zgody na publiczne udostępnienie swoich danych, dlatego dane badawcze nie są dostępne.

Skróty i akronimy:

**AL** = długość osiowa; **ATLAS** = badanie dotyczące długoterminowej oceny leczenia atropiną; **ATOM** = atropina w leczeniu krótkowzroczności; **CRVT** = centralny pień naczyniowy siatkówki; **D** = dioptrie; **ONH** = głowa nerwu wzrokowego; **PPA** = zanik okołotarczowy; **SER** = refrakcja sferyczna równoważna; **VDA** = pionowa odległość między łukiem tętniczym.

Słowa kluczowe:

Tarcza nerwu wzrokowego, głowa nerwu wzrokowego, postęp krótkowzroczności, zanik okołotarczowy, centralny pień naczyniowy siatkówki, atropina.

Korespondencja:

Marcus Ang, MD, PhD, profesor nadzwyczajny, Singapore National Eye Centre, 11 Third Hospital Ave, Singapur 168751, Singapur. E-mail: [Marcus.Ang@singhealth.com.sg](mailto:Marcus.Ang@singhealth.com.sg).

## Referencje

1. Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, et al. Wpływ IMI na krótkowzroczność typu „”. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:2.
2. Lin L, Shih Y, Hsiao C, Chen C. Częstość występowania krótkowzroczności wśród tajwańskich uczniów: 1983–2000. *Ann Acad Med Singap*. 2004;33:27–33.
3. Wang TJ, Chiang TH, Wang TH, et al. Zmiany refrakcji oka wśród studentów pierwszego roku Narodowego Uniwersytetu Tajwańskiego w latach 1988–2005. *Eye (Lond)*. 2009;23:1168–1169.
4. Woo WW, Lim KA, Yang H, et al. Wady refrakcji u studentów medycyny w Singapurze. *Singapore Med J*. 2004;45:470–474.

5. Quek TPL, Chua CG, Chong CS, et al. Częstość występowania wad refrakcji u nastoletnich uczniów szkół średnich w Singapurze. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24:47—55.
6. Matsumura H, Hirai H. Częstość występowania krótkowzroczności i zmian refrakcyjnych u uczniów w wieku od 3 do 17 lat. *Surv Ophthalmol.* 1999;44(Suppl 1):S109—S115.
7. Jonas JB, Wang YX, Dong L, et al. Postępy w badaniach nad krótkowzrocznością – wyniki badań anatomicznych oczu z wysoką krótkowzrocznością. *Eye Vis (Lond).* 2020;7:45.
8. Wang YX, Panda-Jonas S, Jonas JB. Anatomia głowy nerwu wzrokowego w krótkowzroczności i jaskrze, w tym strefy parapapilarne alfa, beta, gamma i delta: histologia i cechy kliniczne. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83:100933.
9. Jonas JB, Jonas SB, Jonas RA i in. Zanik przybrodawkowy: histologiczna strefa gamma i strefa delta. *PLoS One.* 2012;7:e47237.
10. Lee JE, Sung KR, Park JM, et al. Charakterystyka tarczy nerwu wzrokowego i warstwy włókien nerwowych siatkówki okołotarczowej związane z jaskrą tarczy nerwu wzrokowego u młodych osób z krótkowzrocznością. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:591—598.
11. Dai Y, Jonas JB, Huang H, et al. Mikrostruktura zaniku okołotarczowego: strefa beta i strefa gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2013—2018.
12. Lee KM, Choung HK, Kim M, et al. Zmiana położenia naczyń krwionośnych głowy nerwu wzrokowego podczas wydłużania osiowego jako dowód przesunięcia blaszki sitowej: badanie kohortowe krótkowzroczności boramae 2. *Ophthalmology.* 2018;125:1224—1233.
13. Li Y, Yip M, Ning Y, et al. Miejscowe stosowanie atropiny w kontroli krótkowzroczności u dzieci: długoterminowa ocena leczenia atropiną study. *JAMA Ophthalmol.* 2023;142:e235467.
14. Chia A, Chua W, Cheung Y, et al. Atropina w leczeniu krótkowzroczności u dzieci: bezpieczeństwo i skuteczność dawek 0,5%, 0,1% i 0,01% (atropina w leczeniu krótkowzroczności 2). *Ophthalmology.* 2012;119:347—354.
15. Chia A, Lu QS, Tan D. Pięcioletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny w leczeniu krótkowzroczności 2: kontrola krótkowzroczności za pomocą kropli do oczu zawierających 0, 01% atropiny. *Okulistyka.* 2016;123:391—399.
16. Rasband WS. *ImageJ Bethesda.* Maryland, USA: U S Na-tional Institutes of Health; 1997. <https://imagej.net/ij/>, 1997-2018.
17. Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Szerokość i kąt łuku naczyniowego skroniowego w wysokiej krótkowzroczności osiowej. *RETINA.* 2018;38:1839.
18. Kim M, Choung HK, Lee KM, et al. Zmiany podłużne głowy nerwu wzrokowego i struktury okołotarczowej podczas postępu krótkowzroczności w dzieciństwie w badaniu OCT: badanie kohortowe krótkowzroczności boramae 1. *Ophthalmology.* 2018;125:1215—1223.
19. Huang H, Jonas JB, Dai Y, et al. Położenie centralnego pnia naczyniowego siatkówki i wzór pozostałego pola widzenia w zaawansowanej jaskrze z otwartym kątem przesączania ( ). *Br J Ophthalmol.* 2013;97:96—100.
20. Guo Y, Liu LJ, Tang P, et al. Odległość między tarczą nerwu wzrokowego a plamką żółtą a postęp krótkowzroczności u dzieci w wieku szkolnym: badanie wzroku dzieci w Pekinie. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:e606—e613.