

СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ДИЈАГНОСТИКА НА ГЛАУКОМА

С. Газепов¹, Г. Панова, Г. Шуманов, С. Јовевска²

Отделение по офталмологија при Клинична болница Штип,
Факултет за Медицински науки, Универзитет Гоце Делчев Штип

CONTEMPORARY METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF GLAUCOMA

S. Gazepov, G. Paneva, G. Sumanov, S. Jovevska².

Dep. of Ophthalmol. Clin. Hospital Shtip,
Faculty of Medical Sciences, Universiti GoceDelcev, Stip, R. Macedonia

ABSTRACT

In the last few years, the Optical Coherence Tomography (OCT) is much appreciated and used as a routine method in the ophthalmology practice. From its creation by now, it is constantly refined and developed as hardware as well as software, in order of its greater use and application in the diagnosis of many ophthalmic diseases, including glaucoma. OCT as a method provides objective information with a high degree of accuracy, and it is one of the most necessary and most valuable methods in the diagnosis and scrutinizing of glaucoma. Depending on the properties of the light source optical coherence tomography has achieved sub-micrometer resolution (with very wide-spectrum sources emitting over a ~100 nm wavelength range).

Key words: optical coherence tomography, glaucoma

ВЪВЕДЕНИЕ

Оптичната кохерентна томографија (ОСТ) е широко исползван метод в изследванията и клиничната практика вече 20 години. ОСТ е безконтактен, неинвазивен и обективен метод. Той дава възможност в реално време и *in vivo* за визуализирање на слоевите на ретината също како хистологичен препарат. През годините този метод се развива, по този начин се подобрува резолуцијата, скороста и дјлбочината на сканирање и неговиот софтуер. Тоа води до разширявање на възможностите за исползувањето му. Рутинно в офталмологијата започнал да се исползува за дијагностика и мониторинг на глаукома от 2002 г. с откривањето на ОСТ 2 (Stratus OCT). След појавата на SD-OCT и развитието на възможностите за сегментација започва иследувањето на трите внтрешни слоеве на макулата (ganglion cell complex (GCC) / inner retinal complex (IRC)). При глаукома тези структури са заети по-често и в по-голема степен по отношение на цялата макулна дебелина. Също така ОСТ се исползува и за иследување на предниот очен сегмент, т.е. за визуализација на предниот коморнен ъгъл и роговичната дебелина. С нараставањето и обогатявањето на базата данни за здрави и глаукомно болни се подобрува и точноста при тълкување на информацијата, получена от този метод. С помошта на 3D ОСТ е възможно точно да се локализира и сканира всяка част от ретината. Тези иследувања имат големо влијание върху контрола на заболувањето, неговата прогресија и неговиот ход и развитие.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЈА НА СВЕТЛИНА

Светлината представлява съвкупност от електромагнитни вълни, които се одделат във вид на фотони от атомите и молекулите на материјата. Честотата, етапите и насоките на ослободените фотони са различни. При специални условија, например при лазерите, ослободувањето на определени атоми може да са съгласни по този начин ще съвпадна по честота и фаза. Светлината, која има точно определена честота се нарича монохромна светлина. Појавата на подреждање на два или повеќе вълни, при која във всяка точка от пространството, в които вълните се разпространуваат се создават вълни с постојанна времева амплитуда се нарича интерференција на вълни. Условије за да възникне интерференцијата меѓу

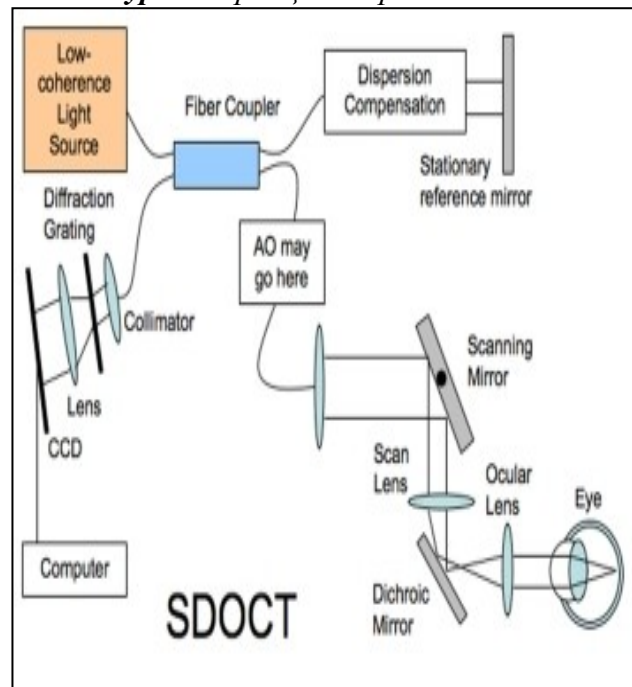
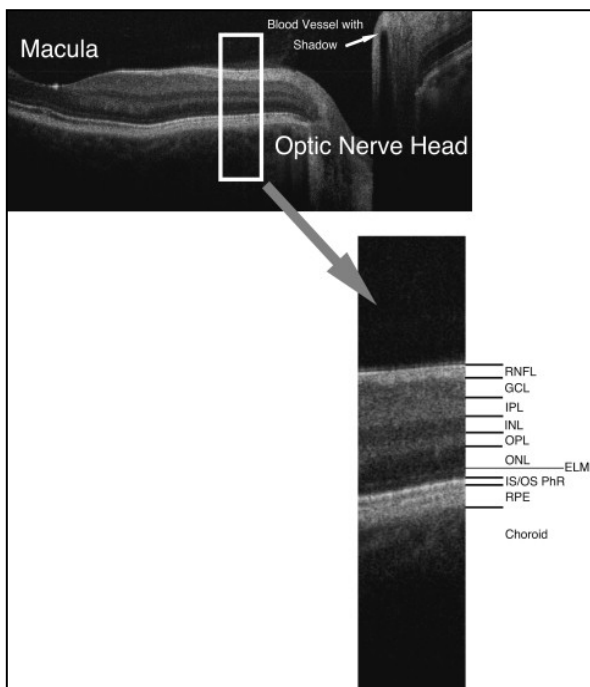
две или повече вълни е те да имат една и съща честота и постоянна фазова разлика във времето-кохерентни вълни. В пространството, в което се пресичат кохерентни светлинни вълни и си в взаимно действат се наблюдава интерференцията на светлината. При това в една точка на разпространение интензивността на светлината, постоянно е по-малък от сумата на интензитетите на двата лъч, а в други точки е по-голям от същата интензивност. В този случай се извършва преразпределение на енергията на вълните в разпространение, като по този начин на едни места вълните имат минимум, а на други части максимум. Получената картина, при която ще се наблюдават минимумите и максимумите се нарича интерферентна картина.

Тази интерферентна картина може да се види чрез разглеждането на Tomas Young, който през 1801 г. е показал, че светлината може да повлияе, т.е. се отнася като вълна. При това изследване е успял да получи интерферентно изображение с помощта на обикновен светлинен източник. От натриева лампа (монохромен светлинен източник) вълната пада върху една пукнатина, а след това върху пукнатина с два успоредни праволинейни отвара. Осветеност вълни, които преминават през двата отвора са последователни. На екрана се получава интерферентна картина, която се състои от паралелни еквивалентни тъмни и светли линии. Ярките линии интерферентни максимума, а тъмните са интерферентни минимум.

ПРИНЦИП И НАЧИН НА РАБОТА

SD-OCT работи на този принцип, че процесът започва с лъч от лазер с голяма честотна лента или суперлуминисцентна диод с ниско-съгласуван светлинен източник, който пътува като лъч, който разделя. Половината от светлината отива в статичното еталонно огледало, което се намира на позната позиция, а другата половина отива в другото огледало, където се разпръсква чрез повече лещи и отразява структурата на тъканите. Лъчът от двете огледала се обобщава и след това преминава през колиматори, леща и charge-coupled device (CCD), който се състои от ред на фотодетектори, който всеки един от тях е чувствителен за определена честота и накрая завършва в компютъра, където с помощта на определени алгоритми и програми се измерва времето и интензивността на отразения лъч и в резултат на това пресичане се създава картина (Фигура 2)

Фигура 2. Принцип на работа на SD-OCT.



ОСТ снимките използват тази информация, за да се покажат промените в оптичното отражение в зависимост от дълбочината на тъканите в определена точка, и по този начин се създава А-сканиране. Тези единични аксиални сканове, които минават през тъканите могат да се съберат в линейна посока през тъканта, и да направи снимка на единично сечение, известна като

В-сканиране, а сумата на паралелните В-сканове може да се използва, за да направи 3D изображение.

Използването на светлина като средство за ОСТ дава предимството по начин, който няма контакт с пациента и намаляват шансовете за предаване на инфекции. ОСТ използва ниско-последователна интерферометрия за да се види часовата разлика на отразения лъч, защото той е много бърз и се измерва в фемтосекунди. Предлаганите в търговската мрежа на SD-ОСТ са 40 до 110 пъти по-бързи от TD-ОСТ, и те могат да обработват данните много бързо. Например, SD-ОСТ може да направи В-сканиране на изображения, която съдържа 2048 А-сканиране за 0,13 сек, и 55 000 А-сканиране в секунда. Тази висока скорост позволява и да се направят и 3D изображения чрез събиране на серии от бързо направени В-сканиране. Може да се прави и 3D моделиране и манипулиране на изображения, за да се получи по-добра визуализация на изследваните структури. От ОСТ снимките с помощта на специални алгоритми могат да се получат данни за дебелината на ретината в макулата и дебелината на ретиналният нервен слой (RNFL) около диска на n.opticus. Също така може да се получат и данни за границите на вътрешните слоеве на ретината като ретиналният пигментен епител (RPE) или плексиформните слоеве, или автоматично да идентифицира и измери "вътрешния ретинален комплекс", който включва RNFL, ретинален ганглионарен слой (RGCL) и вътрешния плексиформен слой (Фигура 3).

Чрез използването на тези алгоритми може би няма да бъдат анатомични точно показани всички слоеве на ретината, но измерванията могат да се повтарят и да бъдат получени точни данни. След някои други изследвания като периметрията, тези данни могат отново да се разглеждат и да се сравняват, тъй като те се запазват в паметта на работния компютър.

РАЗВИТИЕ НА ОСТ

Развитието на оптичната кохерентна томография (ОСТ) и клинично приложение в офталмологията започнала още преди 20-ина години, като първата снимка на ретината е била направена през 1989 г. в лабораторията на James G. Fujimoto от Проф.д-р David Huang. Първият прототип на офталмологичния ОСТ се намира в Бостън през 1994 година. През 1994 г. тази технология е патентована и прехвърлена в Carl Zeiss Meditec, Inc (Dublin, California), и първият комерсиален, който може да се купи ОСТ, наречен ОСТ 1000, е пуснат в експлоатация през 1996 г., а през 2000 г. е направен и ОСТ 2000 с подобрени качества, а след него и ОСТ 3, който е в търговската мрежа през 2002 година. През 2006 г. е създаден и първият ОСТ с висока резолюция и скорост известен като SD-ОСТ, който е в търговската мрежа.

Основното събитие в развитието на ОСТ е използването на светлинни лъчи, вместо определяне на прекараното време в отразената светлина и с това стигнало до откриване на SD-ОСТ при което е стигнало до замяна на TD-ОСТ. Оригиналът ОСТ метод, известен като TD-ОСТ работи на принципа на кодиране на местоположението на всяко отражение в времева информация. TD-ОСТ работи на този принцип, който събира цялата информация в единично аксиално сканиране чрез оценка на честотата на спектрума между рефлектираната светлина и статичното референтно огледало.

Първият SD-ОСТ за офталмологични сканове бил представен през 2002 г., когато са били направени *in vivo* сканиране на ириса, лещата, макулата и зрителния нерв. Обработката на данните е била извършена за 20 секунди и се получила снимка 500x500 пиксела. След това

експериментално начало, FDA е одобрила оптичната кохерентна томография за клинична употреба и сега могат да се правят няколко стотин сканове с 3D резолюция на снимките от 200x200x1024 пиксела за 2 секунди (Фигура 4).

Слика 4. Развој на OCT

<i>TD-OCT/SD-OCT</i>	ОСОБЕНОСТИ
Status OCT (Cari Zeiss Meditec, Dublin, CA)	TD-OCT, 2D образ, ONH анализ, RNFL, Guided Progression Analysis (GPA) 400 A-scans/sec, резолюция -10µm.
Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)	SD-OCT/cSLO + флуоресцеинова ангиография, ICG ангиография, автофлуоресценция, инфрачервени (IR) и red-free изображения (RF). 3D, преден сегмент, Volume Scan Comparison, Posterior Pole Asymetry Analysis, 40000 A-scans/sec, резолюция -4 µm.
3D-OCT 2000 (Topcon, Tokyo, Japan)	SD-OCT + фундус камера, модул за преден очен сегмент, ONH, RNFL, Trend Analysis, 27000 A-scans/sec, резолюция -5 µm.

Нашите изследвания са правени на уреда TOPCON 3D OCT 2000.

Този уред като източник на светлина използва супер луминесцентен диод, с дължина на вълната от 840 nm и ширина на обхват от 50 nm, с действие разстояние поддръжка 40.7mm и областта от 8.2 × 3 mm, 6 × 6 mm, 4.5 × 4.5 mm, 3 × 3 mm за фундус фотография. Във фундусот може да направи сканове странично от 3-12 mm и вертикално от 3-9 mm. Има висока аксиална резолюция от 50 000 А-сканове в секунда с дълбочина на сканиране от 2,3 mm и резолюция под 6 µm.

Фигура 5. TOPCON 3D OCT 2000

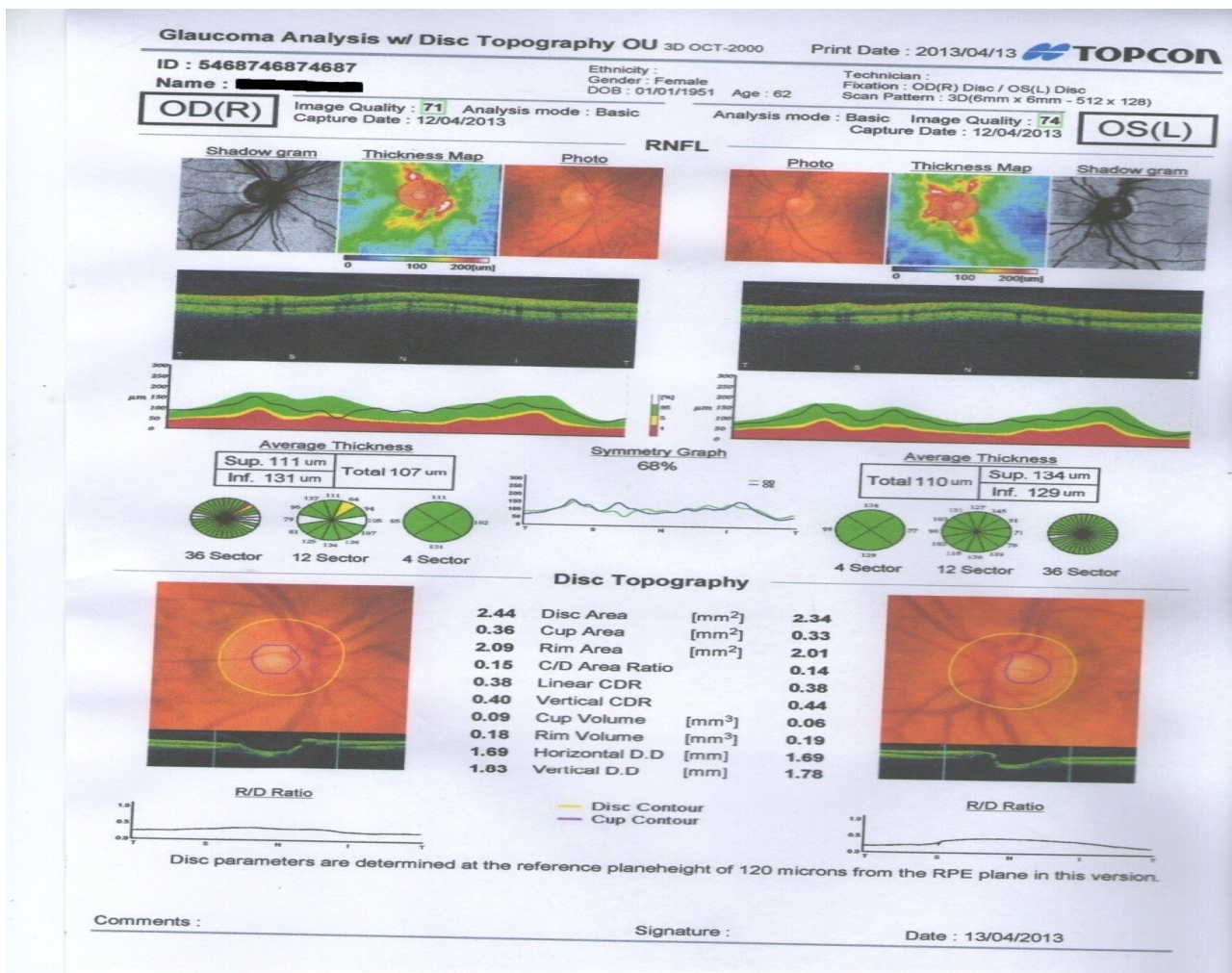


TOPCON 3D OCT 2000 г. (Фигура 5). За 3D широк скан на макулна / диск създава поле от 512x128 т.е. 128 хоризонтални линии скан обхванати от 512 А-сканове, на площ от 12x9 mm, за 3D сканиране на макулна създава поле от 512x128 , на площ от 6x6 mm и за 3D сканиране на диск създава поле от 512x128, на площ от 6x6 mm. Също така този апарат е комбиниран с цветен фундус камера от 12.3 мегапиксела, която снима диаметъра на зеницата до 2,5 mm или повече, а също и системата включва и широк спектър от бързо приемане на данни, който включва 12mm x 6mm OCT томография проба. С такъв голям скенер, се получава чиста снимка на диск на n.opticus, фовеята и зоната около нея.

С помощта на високата аксиална резолюция на SD OCT от около 5-7 μm може да се правят снимки и да се видят и фините аномалии или прогресията на болестта. С 3D OCT 2000 могат да се правят и точни анализи за всеки слой на ретината, така че и най-малките депозити на ретината могат да се идентифицират, преди да се появят и визуални дефекти.

Със специална програма, която е в състава на този апарат може да се измери и Cup / Disc Ration, който обикновено трябва да бъде <0.5 а при глаукома $e> 0,5$. Също така може да се направи и "глаукома анализ в макулата", с която може да се измери дебелината на слоя 3 и NFL (дистанцията между ILM и NFL), GCL IPL (дистанцията между NFL и IPL) и NFL GCL IPL (дистанцията между ILM и IPL). Според редица изследвания средната дебелина на RNFL измерена с SD-OCT е някъде около $98,59 \pm 6,74 \mu\text{m}$, средната дебелина на ретината е около $249 \pm 22 \mu\text{m}$, а средната дебелина на слоя на нервните влакна е $109 \pm 22 \mu\text{m}$.

Фигура 6. Доклад от 3D OCT 2000



Средната дебелина на фовеята е около 33,9 и тоталната макулна дебелина е около 21,3. Тези стойности са получени въз основа на проучването, в което са били използвани TD-OCT и SD-OCT (TOPCON 3D 2000), като се оказало, че CVw и ICC с SD-OCT са 1.6-3.2% и 0.85-0.91, а с SD-OCT са 0.6-2.4% и 0.92-0.99. С това се оказало, че 3D OCT има добра повторямост на резултатите за дебелината на фовеята и регионалната макулна дебелина (всички $P \leq 0.014$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптичната кохерентна томография дава възможност да се получи оценка на дебелината на неврофибрилерният слой, макулата, данни за диска на очните нерви и документирани на всички тези данни. Това е метод за откриване на ранните патологични промени, който допринася за по-ефективно и по-точна диагностика на глаукома. Ежедневно се работи за подобряване на скоростта на сканиране, дълбочината на сканиране и другите му характеристики с цел да намери приложение в рутинната офталмологична клинична практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schumidtmann J, Hoffmann EM. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Great's Arch ClinExpOphthalmol* 2011; 249 (7): 1039-45.
2. Cvetkovic D., Dr med. sci; Kontic Dz. Dr med. Sci; Hentova-Sencanic P., Dr med. Sci; GLAUKOM DIJAGNOZA I LJECENJE, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996, ISBN 86-17-04918-9, str. 19-22
3. Prof. dr D. Kontic, Primarni glaukom otvorenog ugla: Progresija-kako je otkriti i kako je spreciti, Institut za ocne bolesti, Klinicki centar Srbije, Beograd, 2004,
4. Medeiros F, Zangwill LM, Bowd C, Vessani R, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(1): 44-55.
5. Dzajkovska E.; Dimovska V.; GLAUKOM, Skopje, 2005, strana 23-24;
6. Wojciech J Walecki, Alexander Pravdivtsev, Kevin Lai, Manuel SantosII, Ann Koo, "Synchronized Low Coherence Interferometry for In-situ and Ex-situ Metrology for Semiconductor Manufacturing" Proc. SPIE Vol. 5880, p. 141-147, Optical Diagnostics; LeonardM. Hanssen, Patrick V. Farrell; Eds., August 2005
7. Kostadin J.; Opsta oftalmologija; vtoro prosireno izdanie; Skopje, Menora 2002; strana 36-38;
8. Girkin Christopher A, MD, MSPH, New Surgical Approaches to Glaucoma Middle East Afr J Ophthalmol. 2009 Jul-Sep; 16(3): 134-137. <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=419811>
9. Hulsman et al. Rotterdam study. *Ophthalmol* 2007, 125, 805-812.
10. Wollstein G, Schuman JS, Price-Audin A, Stark P, Hertzmark E, Lai E, Ishikawa H, Mattox C, Fujimoto JG, Paunescu L. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *ArchOphthalmol* 2005; 123(4): 464-70.
11. European Glaucoma Society, Terminology and guidelines for glaucoma, II-nd edition, December 2003, Ch.2, page 5-7;
12. Silvio P. Mariotti, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland published on WHO web site: <http://www.who.int>, page:6 ;
13. Bucher N, Wollstein G, Ishikawa H et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurement bias and imprecision across three spectral-domain optical coherence tomography devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 April; 26(11):8432. <http://www.iovs.org/>
14. Garas A, Vargha P, Hollo G, Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117(4):738-46.
15. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa, Wollstein G, Varma R, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116 (12): 2305-14. Um TW, Sung KR, Wollstein G, Yun SC, Na JH, Schuman JS. Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. *Invest Ophthalmol Vis* 2012; 53 (3): 1139-44.