

Optiline koherentne tomograafia – tee silmast ajju

Reili Rebane¹, Kristel Harak¹

Optiline koherentne tomograafia (OKT) on võrkkesta ja nägemisnärv uurimiseks kasutatav mitteinvasiivne meetod. Hiljutised uurimused näitavad, et OKT annab väärtuslikku infot närvihäiguse kulu kohta. OKT tööpõhimõtteks on kudedest tagasipeegelduva valguse registreerimine ja interferomeetria kaudu analüüsimine. Uuritavast koest saadakse umbes 5 mikromeetrise resolutsiooniga ristlõikeline ülesvõte. *Sclerosis multiplex*, Alzheimeri ja Parkinsoni tõbi põhjustavad võrkkesta närvikiudude kihi õhenemist, mida on võimalik OKT abil mõõta. Seega saab neuronaalsete struktuuride muutusi üles tähendada, mõõta ja hinnata. Nägemisnärv diskil turse korral on võimalik saada diferentsiaaldiagnostikaks väärtuslikku infot. Uuringut võivad takistada individuaalsed eripärad (näiteks müoopilised silmad), silmakeskkondade hägusus. Probleemiks on ka laste andmebaasi puudumine, samuti vajadus patsient uuringu ajaks fikseerida. Tõenäoliselt suureneb tulevikus ka neuroloogide huvi selle silmaarstide tehtava uuringu vastu ning silmaarstil on võimalik anda oma panus nende haigete käsitlemisse.

Oftalmoloogias igapäevaselt kasutatav optiline koherentne tomograafia (OKT) on mitmete silmahaiguste käsitlemisel muutunud asendamatuks, kuid viimastel aastatel on aparatuuride täiustudes tekkinud uus väljund: neuroloogiliste haigete uurimine.

Silm areneb eesajust. Üle võrkkesta ehk reetina paiknevate ganglionirakkude aksonitest saab nägemisnärv diskil ühinedes alguse nägemisnärv. Mitmete aju haaravate haiguste korral tekivad ka silma võrkkestas muutused, mille hindamine annab ajuprotsesside kohta väärtuslikku teavet. Erinevalt ajast on tänu OKT-le võimalik silmapõhja seisundit koetasandil uurida sel viisil, et luulised struktuurid ei jää uuringut takistavaks teguriks.

OKT ARENG JA TÖÖPÕHIMÕTE

OKT töötasid välja Massachusettsi Tehnoloogiainstituudi teadlased eesotsas David Huangiga. 1991. aastal avaldati ajakirjas *Science* seda tehnoloogiat tutvustav artikkel, kuid laiemat kliinilist kasutust hakkas meetod leidma 21. sajandi alguses (1). Nimelt sai 2002. aastal kättesaadavaks kiireid ülesvõtteid ja head resolutsiooni võimaldav aparaat. Ida-Tallinna Keskhaiglas tehti esimene silmapõhjauuring OKT-aparaadiga 2006. aastal. OKT tööpõhimõtteks on kudedest tagasipeegelduva valguse registreerimine, mille tulemusel saadakse uuritavast koest ristlõikeline ülesvõte (vt joonis 1). Aparaat

suunab valguskiire koele ja seejärel mõõdab interferomeetria põhimõtteid rakendades tagasipeegeldunud valguse parameetreid. Sügavamatest kudedest peegelduv valgus jõuab tagasi suurema viivitusega, mistõttu on võimalik esitada graafiliselt valguslainete amplituud sõltuvana koe sügavusest (vt joonis 2a). Selle näol on tegemist justkui ultraheliga tehtud ühemõõtmelise ülesvõttega (ingl *A-scan*), mille summa annab meile OKT harjumuspärase pildi (2) (vt joonis 2b).

Tänapäeval kasutatavad aparatuurid suudavad sellisel viisil visualiseerida mõne millimeetri sügavusega koe ristlõike. Tulemuseks on justkui mitteinvasiivselt saadud histoloogiline uuring (vt joonis 1), mille lahutusvõime on umbes 5 mikromeetrit (eri aparatuuridel pisut erinev) (1).

KLIINILINE TÄHTSUS

OKT kliiniline kasulikkus ei tulene mitte ainult võimalusest pilti visuaalselt hinnata, vaid ka tarkvara genereeritud kvantitatiivsetest andmetest. Nimelt on tänapäevaste hea resolutsiooniga aparatuuridega võimalik mõõta reetina eri kihtide paksust ja mitmeid nägemisnärv parameetreid. Tarkvara annab kohe võimaluse kõrvutada konkreetse patsiendi andmeid vanuse ja soo suhtes kohandatud normpopulatsiooni näitajatega. Uuringu hea reprodutseeritavus võimaldab objektiivselt ajalises muutumises protsessi jälgida (2).

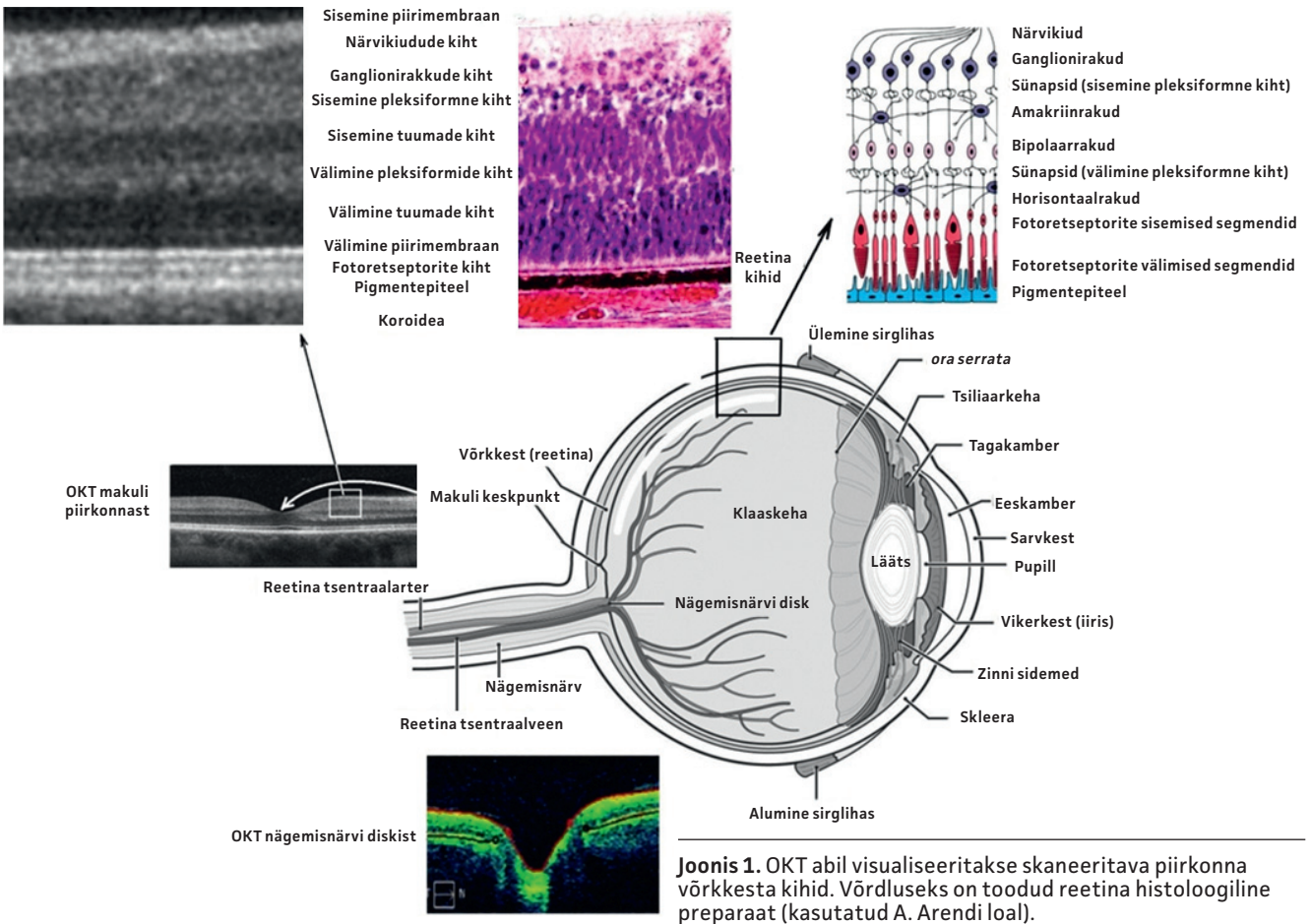
Eesti Arst 2014; 93(11):633–638

Saabunud toimetusse: 06.08.2014
Avaldamiseks vastu võetud 15.08.2014
Avaldatud internetis: 31.12.2014

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla silmakliinik

Kirjavahetajaautor:
Reili Rebane
reili.rebane@itk.ee

Märksõnad:
optiline koherentne tomograafia, neurodegeneratiivsed haigused, nägemisnärv haigused



Joonis 1. OKT abil visualiseeritakse skaneeritava piirkonna vörkkesta kihid. Võrdluseks on toodud reetina histoloogiline preparaat (kasutatud A. Arendi loal).

Milliseid parameetreid neuroloogiliste haiguste korral enam jälgida?

Neuroloogiliste haiguste korral on kõige laiemat kasutust leidvaks markeriks peripapillaarne närvikiudude kihi paksus. Silma vörkkesta närvikiudude kiht koosneb ganglionirakkude aksonitest, mis ühinedes moodustavad nägemisnärvi (3).

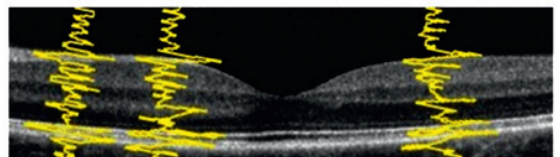
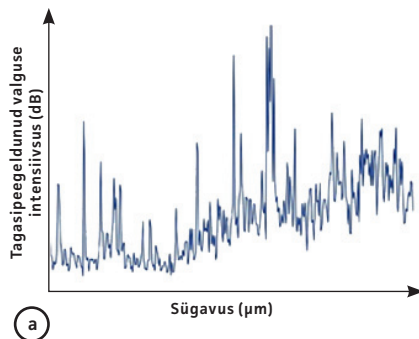
Närvikiudude kihti on võimalik hinnata oftalmoskoobiga ka kliiniliselt, kuid sel juhul on diagnoositavad vaid väga väljendunud muutused. Samas võimaldab OKT

avastada ja objektiivselt hinnata ka varajasi kõrvalekaldeid.

OKT-l leitud närvikiudude kihi paksenemine on tingitud aksonite tursest ja esineb enamasti ägedate protsesside korral: nägemisnärvi neuriit, äge isheemia ning ka lühemat aega kestnud intrakraniaalse rõhu tõus.

Närvikiudude kihi õhenemise põhjuseks on aga ganglionirakkude ja nende aksonite hävimine, mis viib lõpuks nägemisnärvi atroofiani. See esineb neurodegeneratiivsete haiguste, närvikompressiooni, toksilise ja toitumusliku kahjustuse korral ning põletike ja isheemia järel (3–5).

Kuna lisaks keskmisele närvikiudude kihi paksusele on võimalik hinnata ka erinevate



Joonis 2. Reetina aksiaalne skaneering. Tagasipeegeldunud valguse intensiivsus on esitatud graafiliselt sõltuvana koe sügavusest (a). Optilise koherentse tomograafia abil saadud ristlääbilõikeline kujutis vörkkestast on paljude ühemõõtmeliste ülesvõtete (ingl A-scan) (pildil kujutatud kollastena) summa (b).

lokalisatsioonidega närvikiudude kimpe, saab võrrelda kliinilise ja morfoloogilise leiu vastavust (näiteks tekitab alumise nasaalse sektori atroofia ülemise temporaaalse osa kaarekujulise vaateväljadefekti). Uuema põlvkonna OKT-aparaatide resolutsioon on sedavõrd hea, et nende abil saab hinnata ka võrkkesta ganglionirakkude kihti, mille paksust makuli piirkonnas on viimasel ajal närvikahjustuse markerina kasutama hakatud (2).

OKT kasutamine konkreetsete neuroloogiliste haiguste korral

1. OKT ning *sclerosis multiplex* ja demüeliniseeriv nägemisnärv neuriiit

Ajuhaigustest on *sclerosis multiplex* (SM) ning demüeliniseeriv nägemisnärv neuriiit palju uuritud seisundid, mida OKT-aparaadiga on võimalik hinnata.

SM võib nägemist mõjutada eri viisil, põhjustades nägemisnärv neuriiiti, kroonilist nägemisnärv neuropaatiat, retrokiasmaalseid vaateväljadefekte, topeltnägemist, nüstagmi, samuti häirida ajukoores toimuvat infotöötlust ja põhjustada silmahaigusi, näiteks uveiiti (6).

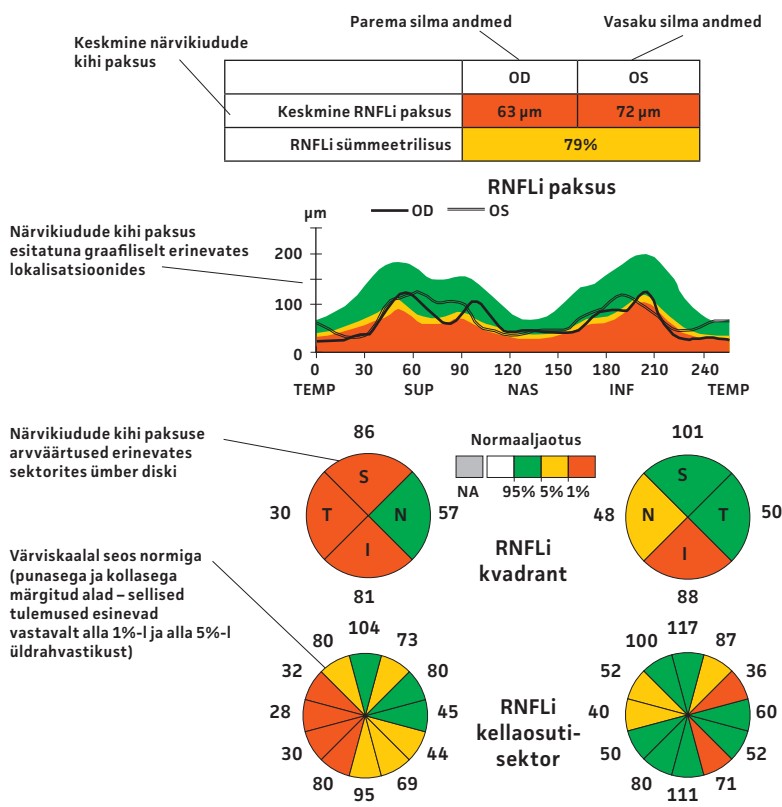
Arvukate uuringute tulemuste järgi on SMI põdevatel patsientidel reetina närvikiudude kiht õhenenud. Muutused esinevad ka patsientidel (vt joonis 3), kellel silmade ja nägemise kohta pole kunagi kaebusi olnud (7).

Post mortem tehtud uuringud on tõestanud, et 99%-l SMiga patsientidest esinevad nägemisnärv peal demüelinisatsioonikolded (8). Pärast nägemisnärv neuriiidi põdemist areneb ligikaudu 6 kuu jooksul märgatav reetina närvikiudude õhenemine (vt joonis 4).

SMi puhul ei ole reetina närvikiudude kihi õhenemisel seos mitte ainult nägemisteravusega, kontrastitundlikkusega, värvusnägemisega, vaid ka EDSSiga (*expanded disability status scale*, puude raskusastme hindamise skaala) ja ajutroofiaga. Lisaks on leitud ka erinev kahjustuse muster SMI eri vormide korral (8).

2. Alzheimeri ja Parkinsoni tõbi

Lu ja kaasautorite 2010. aastal ilmunud uuringu järgi on Alzheimeri tõbe põdevate patsientide reetina närvikiudude kiht võrreldes tervete samaealiste inimestega OKT abil hinnatuna oluliselt õhenenud. Muutus kehtis reetina ülemise ja alumise kvadranti kohta, kuid nasaalse ja temporaaalse kvadranti erinevust ei täheldatud (9). Lisaks on ka leitud, et Alzheimeri tõvega patsientidel



Joonis 3. OKT abil mõõdetud reetina peripapillaarse närvikiudude kihi (RNFL – *retinal nerve fibre layer*) andmed *sclerosis multiplex*'iga patsiendil, kelle anamneesis nägemisnärv neuriiiti ei ole. Mitmetes sektorites õhenenud närvikiudude kiht viitab aksonite hävimisel.

on 3 korda suurem nägemisnärv süvendi ja nägemisnärv suuruse suhe (ingl *cup disc ratio*) võrreldes kontrollrühmaga, kellel seda haigust pole diagnoositud (10).

Reetina närvikiudude kihi paksus haiguse raskusastme ja progressiooni biomarkerina on välja toodud ka Parkinsoni tõve korral. 13 uuringu andmeid hõlmavas metaanalüüsis leiti, et Parkinsoni tõve haigetel on võrreldes kontrollrühma kuuluvate tervete inimestega keskmine peripapillaarne närvikiudude kiht oluliselt õhenenud (11).

Praeguseks kasutatakse OKTd Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõve korral vaid lisauuringuna ja juba ka ravimiuuringutes, kuid info kogunedes võib sellest tulevikus saada ka igapäevases kliinilises praktikas kasutatav abimees haiguse diagnoosimisel ja jälgimisel (12).

3. Papillödeem

Papillödeemi all mõistetakse intrakraniaalse rõhu tõusust tingitud enamasti bilateraalset nägemisnärv diski turset. Seetõttu nõuab papillödeemi avastamine silmapõhjauuringul lisauuringuid, et välistada kiiret sekkumist nõudvad neuroloogilised

haigused. Vähem väljendunud juhtudel on aga kliiniliselt raske eristada, kas tegemist on papillödeemi või hoopis pseudopapillödeemiga. Näiteks võivad nägemisnärviga piiride pühkumist põhjustada ravi mittevajavad diski druusid või juhud, kui skleera kanal on tavapärasest kitsam, mistõttu kõik närvikiud ei mahu teineteise kõrvale ja nägemisnärviga pea omandab eleveeritud mulje – selle kohta kasutatakse mõistet „kokku surutud disk“ (ingl *crowded disc*).

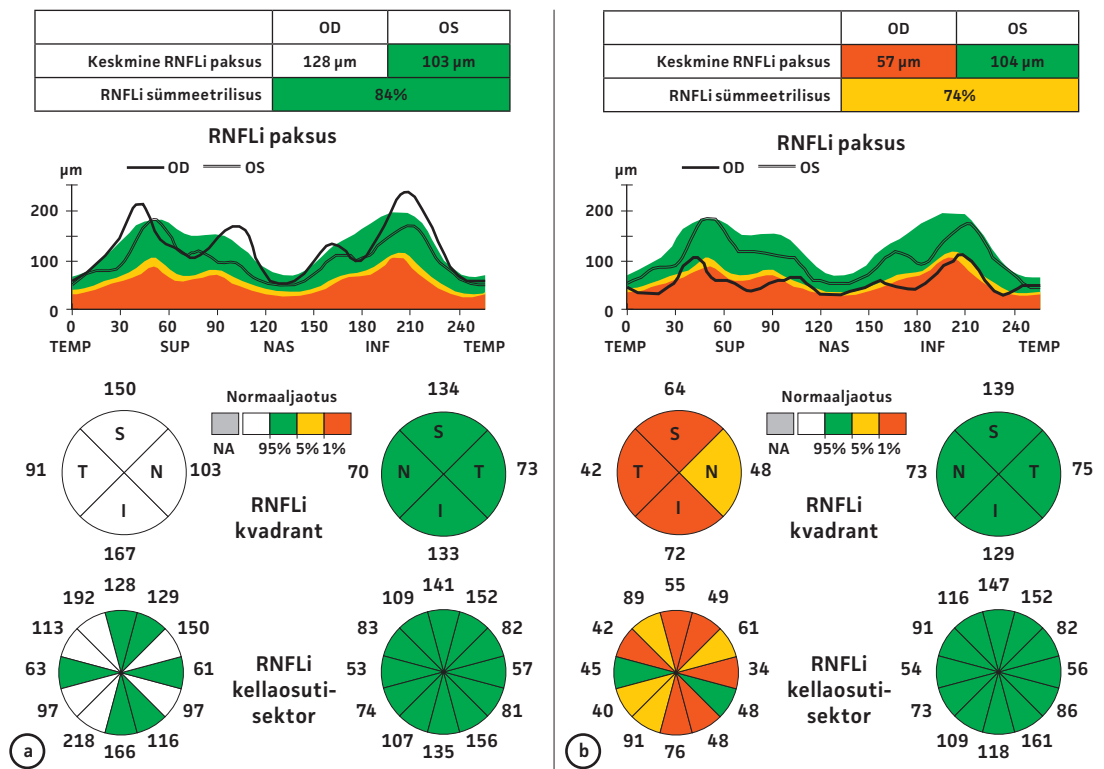
Et papillödeemi eelnimetatud seisunditest eristada, kasutatakse mitmeid lisauuringuid, näiteks ultraheli ja autofluorestsentsuuringut, kuid tänapäeval tuleb abilisena mängu ka OKT. Tehes diskist ülesvõtte, mõõdab aparaat ära neuroretinaalse ääri ja peripapillaarsete närvikiudude paksuse ning esitab ka nägemisnärviga ristlõikelise tomogrammi. Diski druuside eristamiseks papillödeemist on eri autorid välja pakkunud joonisel 5 toodud markerid (13–16). Kokku surutud diski ja kergelt papillödeemi eristada on aga paraku keerulisem, sest mõlemal juhul võib tegemist olla paksenenud närvikiudude kihiga. Paksenemist esineb kokku surutud diski korral

enamasti küll vähem, kuid lõplikku vastust OKT abil saada ei ole võimalik.

Kui patsiendil on intrakraniaalse rõhu tõusust tingitud papillödeem, siis saab OKTd kasutada turse muutumise jälgimiseks ajas. Siin aga tuleb mees pidada, et kindlasti on vaja kõrvutada struktuuri nägemisfunktsiooniga, sest närvikiudude kihi turse vähenemine ajas võib tähendada nii head ravivastust kui ka hoopis seda, et aksonite elutegevuse pikaajalise häire järel on neuronid hukkuma hakanud ja kujunema hakkab nägemisnärviga atroofia.

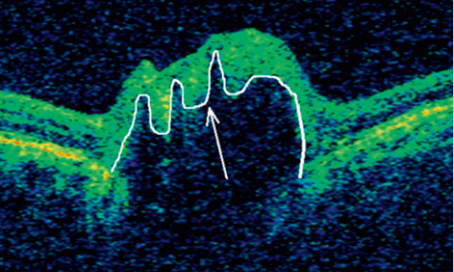
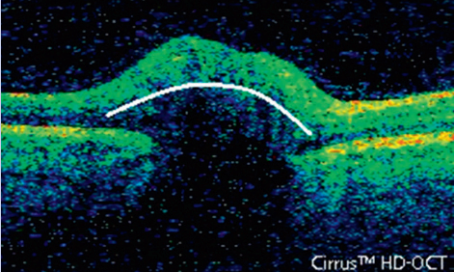
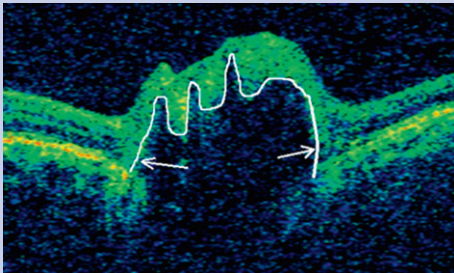
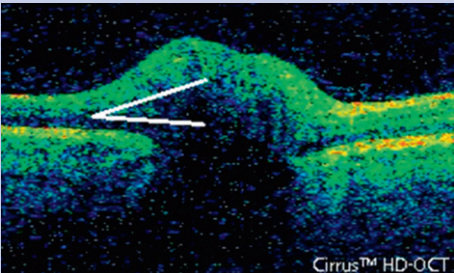
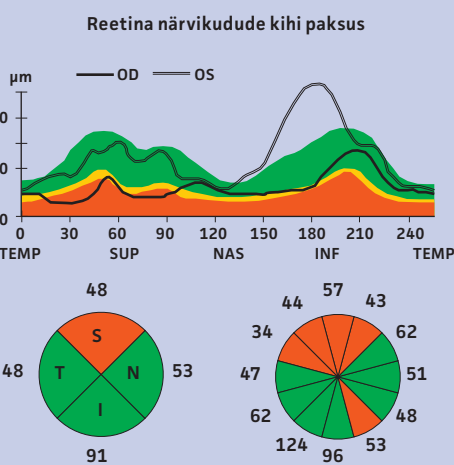
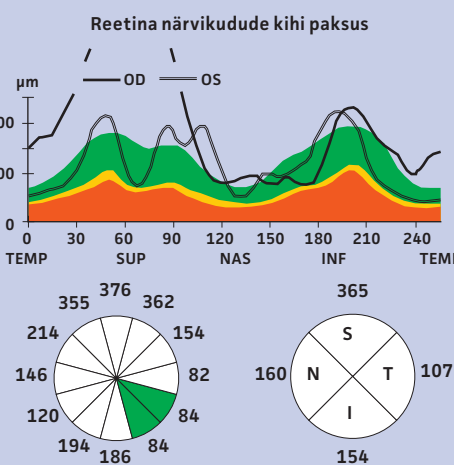
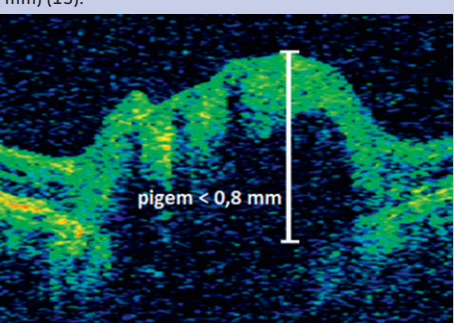
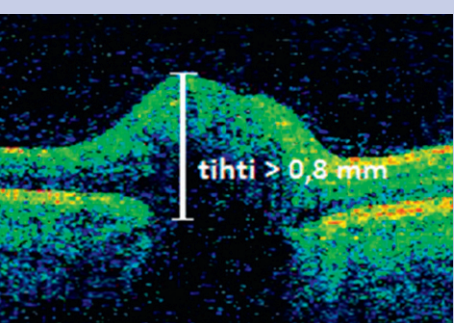
4. Hüpfüüsi adenoom

Nägemisteid komprimeeriva hüpfüüsi adenoomi korral kasutatakse OKTd ravijärgse nägemisfunktsiooni taastumise potentsiaali hindamiseks. Nimelt on leitud, et patsientidel, kelle peripapillaarne närvikiudude kiht on normaalse paksusega, on suurem tõenäosus vaateväljadefektide paranemiseks, samas kui üldrahvastiku normaalväärtusest oluliselt õhem (alla 5 protsentiili) reetina närvikiudude kiht viitab nägemisfunktsiooni taastumise halvemale prognoosile (17).



RNFL – reetina närvikiudude kiht, TEMP – temporaalne, NAS – nasaalne, SUP – ülemine, INF – alumine, OD – parem silm, OS – vasem silm

Joonis 4. Väljatrükk 18-aastase patsiendi diski OKTst: peripapillaarne närvikiudude kiht nägemisnärviga neuriidi ajal (a) ja 6 kuud hiljem (b). Neuriidi ajal esineb kerge närvikiudude kihi turse (diagrammil valgena kujutatud sektorid), kuid hiljem kujuneb välja aksonite kahjustust märkiv närvikiudude kihi õhenemine (diagrammil kollaste ja punastena kujutatud sektorid).

Diski druusid	Papillödeem
<p>Sisemine kontuur üleminekul kõrge ja madala reflektiivsusega alale on mähklik.</p>	<p>Sisemine kontuur üleminekul kõrge ja madala reflektiivsusega alale on homogensem.</p>
	 <p style="text-align: right;">Cirrus™ HD-OCT</p>
<p>Diskialune hüporeflektiivne ala puutub järsult kokku reetina pigmentepiteeliga.</p>	<p>Diskialune hüporeflektiivne ala läheb sujuvalt kokku reetina pigmentepiteeliga: moodustub „laisk V“.</p>
	 <p style="text-align: right;">Cirrus™ HD-OCT</p>
<p>Reetina närvikiudude kiht võib olla õhenenud, normaalne või paksenenud, aga paksenemise korral mitte rohkem kui 7 kellaosutisektoris.</p>	<p>Reetina närvikiudude kiht on paksenenud ja seda tihti järjest rohkem kui 7 kellaosutisektoris.</p>
<p style="text-align: center;">Reetina närvikiudude kihi paksus</p>  <p>— OD — OS</p> <p>µm</p> <p>TEMP 0 30 60 90 120 150 180 210 240</p> <p>SUP NAS INF</p> <p>48 48 91 53 47 62 124 96 53 44 57 43 62 51 48 34 62 124 96 53</p>	<p style="text-align: center;">Reetina närvikiudude kihi paksus</p>  <p>µm</p> <p>TEMP 0 30 60 90 120 150 180 210 240</p> <p>SUP NAS INF</p> <p>355 376 362 365 214 154 146 82 120 84 194 186 84 160 107 154</p> <p>— OD — OS</p>
<p>Diski tomogrammil mõõdetud papilli elevatsioon on väiksem kui papillödeemi korral (Florez-Rodríguezi jt järgi räägib pigem diskidruuside kasuks papilli elevatsioon alla 0,8 mm) (13).</p>	<p>Diski tomogrammil mõõdetud papilli elevatsioon on suurem kui diskidruuside korral (Florez-Rodríguezi jt järgi viitab papillödeemile elevatsioon üle 0,8 mm) (13).</p>
 <p style="text-align: center;">pigem < 0,8 mm</p>	 <p style="text-align: center;">tihti > 0,8 mm</p>

TEMP – temporaalne, NAS – nasaalne, SUP – ülemine, INF – alumine, OD – parem silm, OS – vasem silm

Joonis 5. Diskidruuside ja papillödeemi tunnuste võrdlus OKT-I.

UURINGU PIIRANGUD

Kuigi OKT annab kasulikku ning kvantitatiivset info närvikiudude kihi paksuse kohta, on sellel siiski ka oma piirangud. Aparaadis olevad normatiivväärtused on saadud üle 18aastaste inimeste uurimisel ning laste kohta referentsväärtusi eraldi pole. Arvestada tuleb ka nägemisnärv anatoomiliste teisenditega näiteks müoopia korral, kui silma ehitusest tingituna esineb reetina närvikiudude kihi õhenemist. Silma keskkondade hägusused (sarvkestaprobleemid, katarakt, klaaskeha hägu) võivad muuta pildi kvaliteeti ning seega usaldusväärsust. Kehva kvaliteedi korral võivad automaatsel võrkkestakihtide eristamisel ja mõõtmisel tekkida vead. Kuigi tänapäeva aparaadid teevad pildi äärmiselt kiiresti, nõuab uuring siiski patsiendilt koostööd ning pilgu fikseerimist (18). Eakamatel inimestel võib esineda korraka mitmeid haigusi, mis mõjutavad võrkkesta närvikiudude kihi paksust (näiteks glaukoom ja Parkinsoni tõbi). Sel juhul on keeruline öelda, mis põhjusel muutused toimunud on (3).

KOKKUVÕTE

OKT on mitteinvasiivne, kvantitatiivne, kiire ning hea korratavusega meetod, millega hinnata võrkkesta närvikiudude kihi paksust ning selle kaudu aksonite seisundit. Uuringul on ka oma piirangud ning iga patsiendi puhul tuleb arvestada tema vanust, refraktsiooni ning morfoloogilisi variatsioone. Tõenäoliselt suureneb tulevikus ka neuroloogide huvi selle silmaarstide tehtava uuringu vastu ning silmaarstil on võimalik anda oma panus nende haigete käsitlemisse.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub huvikonflikt seoses ülevaates kajastatud teemaga.

SUMMARY

Optical coherence tomography – a path from the eye to the brain

Reili Rebane¹, Kristel Harak¹

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive method for examination of the retina and the optic nerve. Recent studies suggest that it also gives valuable information about the course of neurologic diseases. The OCT captures the light reflected from the tissue and analyses it using the principles of

interferometry. As a result, it obtains cross-sectional images of tissues with a resolution of approximately 5 microns. Multiple sclerosis and Alzheimer's and Parkinson's diseases cause optic nerve fibre loss, which is measurable with OCT. Thus OCT offers the ability to record, detect, and assess early and subtle deviations in neuronal structures. In papilloedema, it provides valuable information for differential diagnosis. The limitations of the method include individual variations (e.g. in the case of myopic eyes), difficulties acquiring an image in the case of media opacities, lack of a database for children and the need for steady patient fixation. In the future interest in OCT among neurologists will evidently grow and ophthalmologists may be able to contribute to the management of neurologic diseases.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–81.
- Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:325–53.
- Ziemssen T, Ziemssen F. Perspectives of an innovative ophthalmological technology: optical coherence tomography (OCT)—what should be of interest to the neurologist? *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:S55–9.
- Garcia T, Bonnay G, Tourbah A, Arndt C. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. <http://dx.doi.org/10.5772/53510> Epub March 2013.
- Kupersmith MJ, Mandel G, Anderson S, Meltzer DE, Kardon R. Baseline, one and three month changes in the peripapillary Retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis: relation to baseline vision and MRI. *J Neurol Sci* 2011;308:117–23.
- Hickman SJ, Raoof N, McLean R, Gottlob I. Vision and multiple sclerosis. *MSARD* 2014;3:3–16.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:921–32.
- Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133:1591–601.
- Lu Y, Li Z, Zhang X. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010;9:480:69–72.
- Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006;67:1852–4.
- Yu JG, Feng YF, Xiang Y. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;21;9:e85718.
- Greenberg BM. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:153–60.
- Flores-Rodríguez P, Gili P, Martín-Ríos MD. Sensitivity and specificity of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography in differentiating optic nerve head drusen and optic disc oedema. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:213–21.
- Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Differentiation of optic nerve head drusen and optic disc edema with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:971–7.
- Martinez MR, Ophir A. Optical coherence tomography as an adjunctive tool for diagnosing papilledema in young patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48:174–81.
- Johnson LN, Diehl ML, Hamm CW, Sommerville DN, Petroski GF. Differentiating optic disc edema from optic nerve head drusen on optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:45–9.
- Maud J, Jouanneau E, Raverot G, et al. 2008 North American Neuro-Ophthalmology Society Annual Meeting. <http://content.lib.utah.edu/cdm/ref/collection/ehtsl-nam/id/331>.
- Garcia T, Tourbah A, Setrouk É, Ducasse A, Arndt C. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *J Fr Ophthalmol* 2012;35:454–66.

¹ Eye Clinic, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Reili Rebane reili.rebane@itk.ee

Keywords: optical coherent tomography, neurodegenerative diseases, diseases of the optical nerve