

ОСТ АНГИОГРАФИЯ FLOW INDEX И ПРОЕКЦИОННИ АРТЕФАКТИ ВЪВ ВЪНШНАТА РЕТИНА

Б. Михайлова¹, С. Черникова²

¹СОБАЛ „Вижън“

²Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

Резюме. Въведение: Изследването на очната съдова мрежа винаги е било трудно. Има разработени техники за измерване хемодинамиката на окото. Но поради специфични ограничения на всяка от тях те не са в състояние да покрият изискванията за добра клинична практика. С оптичната кохерентна томография-ангиография (ОСТА) неинвазивно и количествено могат да бъдат изследвани параметри на очната хемодинамика. Vessel density или само density (плътност на съдовата мрежа в %) и flow index или flow area (кръвен поток на движение в mm²) са количествени параметри, които са доказали своето значение при заболявания на вътрешната ретина като глаукома. **Целта** на настоящата публикация е да демонстрира количествени изменения на Flow Area във външна аваскуларна ретина при засягане на вътрешната ретина (с различна етиология) и доказано понижаване на vessel density. **Материал и методи:** Нашите наблюдения са обобщени посредством представянето на няколко клинични случая като репрезентативна извадка от цялата генерална съвкупност, която сме изследвали. Участниците в това наблюдение са здрави доброволци и пациенти с доказано засягане на вътрешната ретина (глаукома и множествена склероза – МС). При всички тях се приложи ОСТА (AngioVue, OptoVue) с количествено изследване на показателя Flow Area в макулната област (кръг с радиус от 0.1 mm до 1.50 mm, 15 измервания през 0.1 mm). **Резултати:** Измерванията на Flow Area във външна ретина показват, че стойностите на този показател намаляват при заболявания, засягащи вътрешната ретина като глаукома или прекаран оптичен неврит, асоцииран с МС. Най-добре това се демонстрира при асиметричен процес в двете очи. **Заключение:** Стойностите на Flow Area варират в широки граници при здрави индивиди и зависят от голям брой фактори. Измерванията на кръвния поток във външната ретина се определят от комбинацията между артефакти (проекционни и сенчести) и реални за външната ретина стойности на Flow Area. Промените на Flow Area са индиректно отражение на състоянието на вътрешната ретина.

Ключови думи: flow area, ОСТА, проекционни артефакти, глаукома, множествена склероза

ОСТ ANGIOGRAPHY FLOW INDEX AND PROJECTION ARTIFACTS IN OUTER RETINA

B. Mihaylova¹, S. Cherninkova²

¹Eye Hospital „Vision“

²Clinic of Neurology, University Alexandrovsk Hospital – Sofia

Abstract. Introduction: Ocular vasculature investigation has always been difficult. Many devices have been invented to measure the hemodynamics of the eye but none of them completely satisfied the requirements because of specific limitations. With optical coherence tomography-angiography (OCTA) it is now possible to assess parameters of ocular hemodynamics non-invasively and quantitatively. Vessel density or density (%) and flow index or flow area (mm²) are quantitative parameters with proven importance in inner retinal diseases like glaucoma. The purpose of this work is to demonstrate quantitative flow area changes in external avascular retina as a result of diseases affect inner retinal layers and vessel density. **Material and methods:** Our observations are summarized via presentation of several case controls as a representative sample of the total number of participants. We investigated controls and patients with proven inner retinal disease (glaucoma and multiple sclerosis – MS). Non-invasive angio-OCT imaging technique was applied (AngioVue, OptoVue) and Flow Area values were measured in posterior

pole around macula in circle area with maximum radius of 1.50 mm. **Results:** The investigation of Flow area parameter in external retina shows decreasing of the values in inner retinal diseases like glaucoma or neuritis optica associated with MS. It is best demonstrated when asymmetrical process is observed between two eyes. Conclusion: Flow area values vary over a large range in healthy people and a lot of factors may influence the results. Quantitative analysis of Flow area in external retina is a combination between artifacts (projection and dark areas) and real for external retina Flow area values. Flow area changes are indirect reflection of an inner retinal state.

Key words: flow area, OCTA, projection artifacts, glaucoma, MS

ВЪВЕДЕНИЕ

Оптичната кохерентна томография-ангиография (ОСТА или ангио-ОСТ) придобива все по-голяма популярност в офталмологията и се превръща в една от основните изобразяващи методики поради възможностите си за бързо и неинвазивно генериране на ангиографски изображения от окоето [1, 2, 3]. Основната концепция на метода се състои в засичане движението на кръвта в съдовете и по-конкретно това на еритроцитите, с което тя наподобява ролята на вътрешен (естествен за организма) контрастен агент. Това се осъществява посредством няколко повтарящи се ОСТА скана в една и съща точка (респ. В-скана, за дадена област) за да могат да бъдат уловени декорелациите в сигнала на кръвния поток [1] чрез сравняване на образите пиксел по пиксел. Областите, при които не се отчита движение, не показват промяна, докато при такива с движещи се обекти ще се установяват големи отклонения. Ретината няма променливи области, които да дават различия в сигналите, освен кръвния поток в съдовете. Докато с флуоресцеиновата ангиография се визуализира само повърхностният капилярен плексус на ретината, то с ОСТА може да се изобразяват всички ретинални капилярни слоеве, вкл. и капилярният слой на хориоидеята [4].

ОСТА се прилага за изследване на ретината и хориоидалната съдова мрежа. Съдовата мрежа на ретината се състои от три отделни капилярни слоя: повърхностен капилярен плексус (superficial capillary plexus – SCP), среден капилярен плексус (middle capillary plexus – MCP) и дълбок капилярен плексус (deep capillary plexus – DCP). В допълнение, много публикации цитират и четвърти съдов плексус: радиален перипапиларен капи-

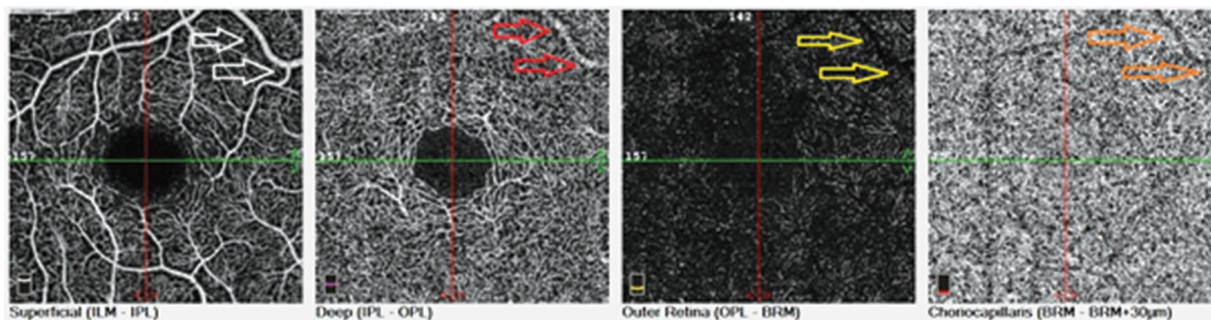
лярен плексус (radial peripapillary capillary plexus – RPCP), наричан още неврофибриларен плексус (nerve fiber plexus – NFP). Той е локализиран основно в слоя на нервните влакна [1].

Към момента ОСТА може да визуализира съдовата мрежа на ретината с по-голяма резолюция от всяка друга изобразяваща техника [4]. Но независимо от посочените възможности и ползи, ОСТА технологията има и някои ограничения, върху които се работи активно и обещаващо за повишаване екзактността на качествената и количествената оценка на показатели, чиито стойности се повлияват от различни артефакти.

АРТЕФАКТИ ПРИ ОСТА

Движението е причина за появата на по-светли области в изображението, но не винаги то произлиза от кръвния поток. Така например очни движения по време на изследване, съзнателни или несъзнателни (фиксационни затруднения поради ниско зрение, слаба колаборация, възрастови особености – деца, нистагъм, когнитивни нарушения и др.), ще се отразят и част от изображението ще съдържа и артефакти от движение (motion artifacts) (фиг. 6). Последователните автоматични сканове, както и eye tracking-системата са в състояние да супресират голяма част от артефактите при движение [4].

Друг тип дефект са проекционните артефакти (projection artifacts/flow signals/flow проекционни артефакти) [4, 5, 6]. Те са резултат от преминаването на светлината през кръвоносен съд и проекцията ѝ (така нар. flickering shadows) върху по-дълбоко разположените тъкани слоеве на ретината. Отразяващата се от тези по-дълбоки структури светлина ще бъде променена и ще наподобя-

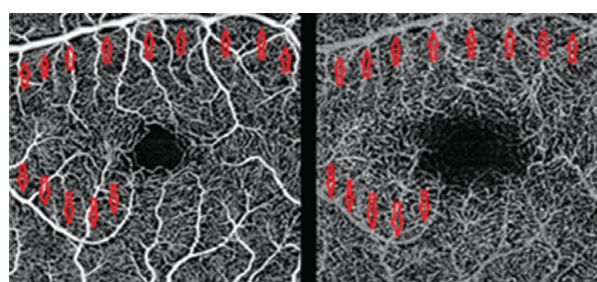


Фиг. 1. Проекционни артефакти или „няколко нива на един и същи съд“. От ляво надясно изображенията показват SCP (истинска локализация на големите ретинни съдове), DCP (в случая обединява средна и дълбока капилярна мрежа – характеристика при сегментиране от съответния изследващ апарат), външна ретина, и хориокапиларис при здрав човек с наличие на проекционни артефакти от големите ретинни съдове (червени, жълти и оранжеви стрелки). Проекционните артефакти са както хиперрефлексни, така и хипорефлексни

ва съдовете в повърхностните слоеве (фиг. 1). Така ангио-ОСТ алгоритмите интерпретират in-situ flow, но и flickering shadows като кръвен поток. Това от своя страна неимоверно дава отражение в качествените изображения и количествено измерваните параметри [4, 5]. Във външната аваскуларна ретина и хориокапилариса същите тези светли (хиперрефлексни) проекционни артефакти се изобразяват като тъмна (хипорефлексна) версия на същите съдове (фиг. 1) [3]. Като цяло това нарушава възможността за правилна визуализация и интерпретация на ангиографските резултати във външната ретина, като напр. проследяване промените след терапия за CNV.

Сега се разработват ефективни методи и алгоритми за намаляване и елиминиране на проекционните артефакти във външната ретина и запазването на flow signal от реални кръвоносни съдове в по-дълбоките съдове [5, 6]. За Angiovue ОСТ такъв алгоритъм е Projection Artifacts Removal. Но не по този начин са изглеждали изображенията в първоначалния си облик, преди ерата на настоящите методи за елиминиране на артефактите, когато в голяма степен действителната картина се е замъглявала от наслояването на съдовете (фиг. 2).

Третият потенциален проблем при ОСТА е появата на тъмни области в изображението. Тъмните области могат да бъдат резултат от липса на кръвен поток или твърде слаб кръвен поток, за да бъде успешно засечен в скановите през определен интервал от време. Често е трудно да се определи дали тъмните



Фиг. 2. SCP (вляво) и DCP (вдясно) с множество проекционни артефакти, които нарушават действителния облик на DCP

области са действителна липса на кръвен поток, затова те се наричат просто signal voids [4].

Целта на настоящата публикация е да демонстрира количествените изменения на Flow Area (чрез представяне на клинични случаи) във външна аваскуларна ретина при заболявания, засягащи вътрешната ретина (глаукома и оптичен неврит при множествена склероза – МС) с доказано понижаване на vessel density чрез ангио-ОСТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Нашите наблюдения се обобщават посредством представянето на няколко клинични случая като репрезентативна извадка от цялата генерална съвкупност, която сме изследвали. Участниците в това наблюдение са здрави доброволци и пациенти с доказано засягане на вътрешната ретина (глаукома и МС). При всички тях бе извършен стандартният офталмологичен преглед с допълнително образно изследване – ангио-ОСТ (AngioVue,

OrtoVue) и по-конкретно количествено определяне на показателя Flow Area в макулната област, кръг с радиус от 0.10 mm до 1.50 mm, 15 измервания през 0.1 mm (фиг. 3). Изследваната зона в дълбочина на ретината обхваща външната аваскуларна зона (Outer retina OPL-BRM) (фиг. 1). Angiovue OCT алгоритмите за сегментация на Outer Retina определят за вътрешна граница OPL + 9 μ m (т.е. външен плексиформен слой – OPL без вътрешните 9 μ m от него), а за външна BRM – 9 μ m (т.е. брухова мембрана – BRM без външните 9 μ m от нея).

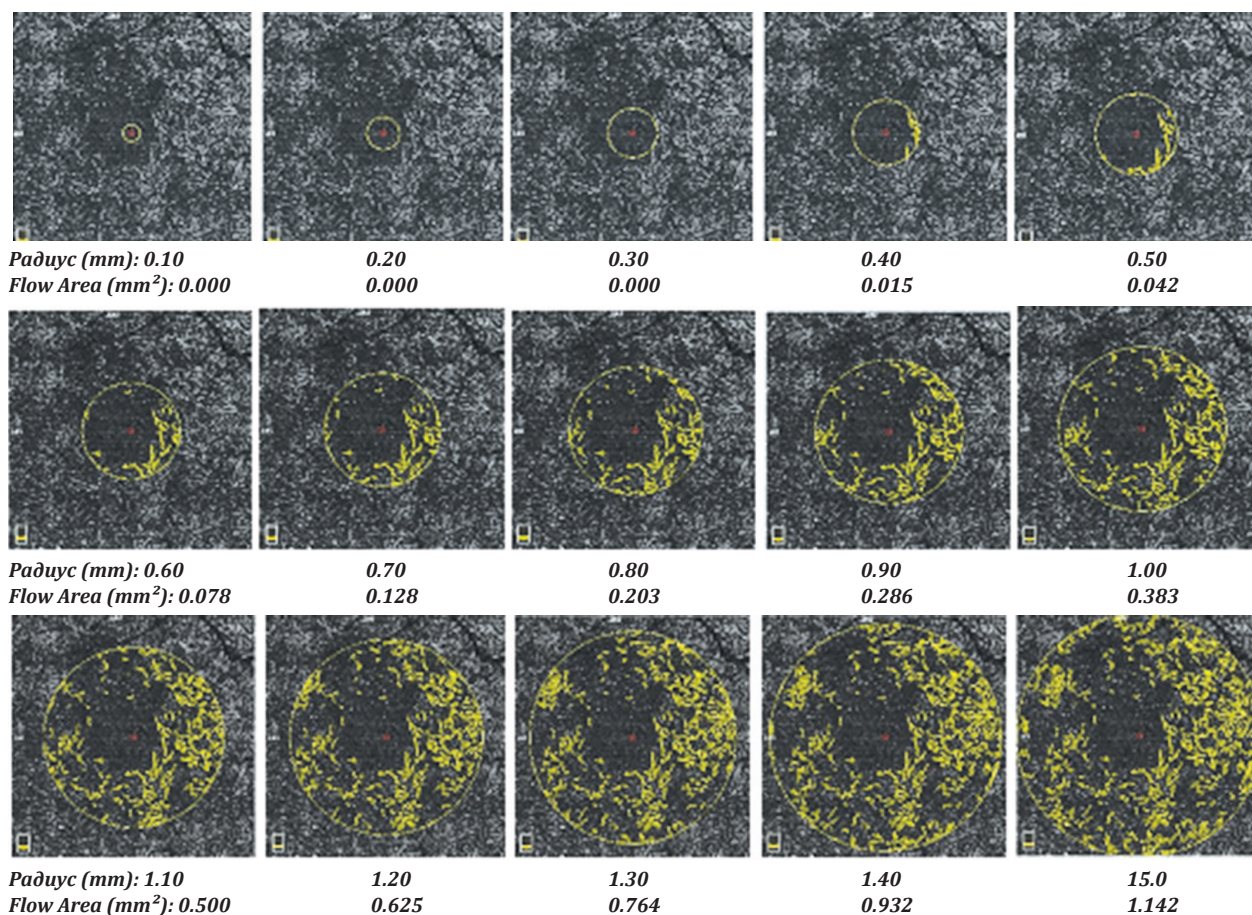
РЕЗУЛТАТИ

Клиничен случай №1 (здрав доброволец)

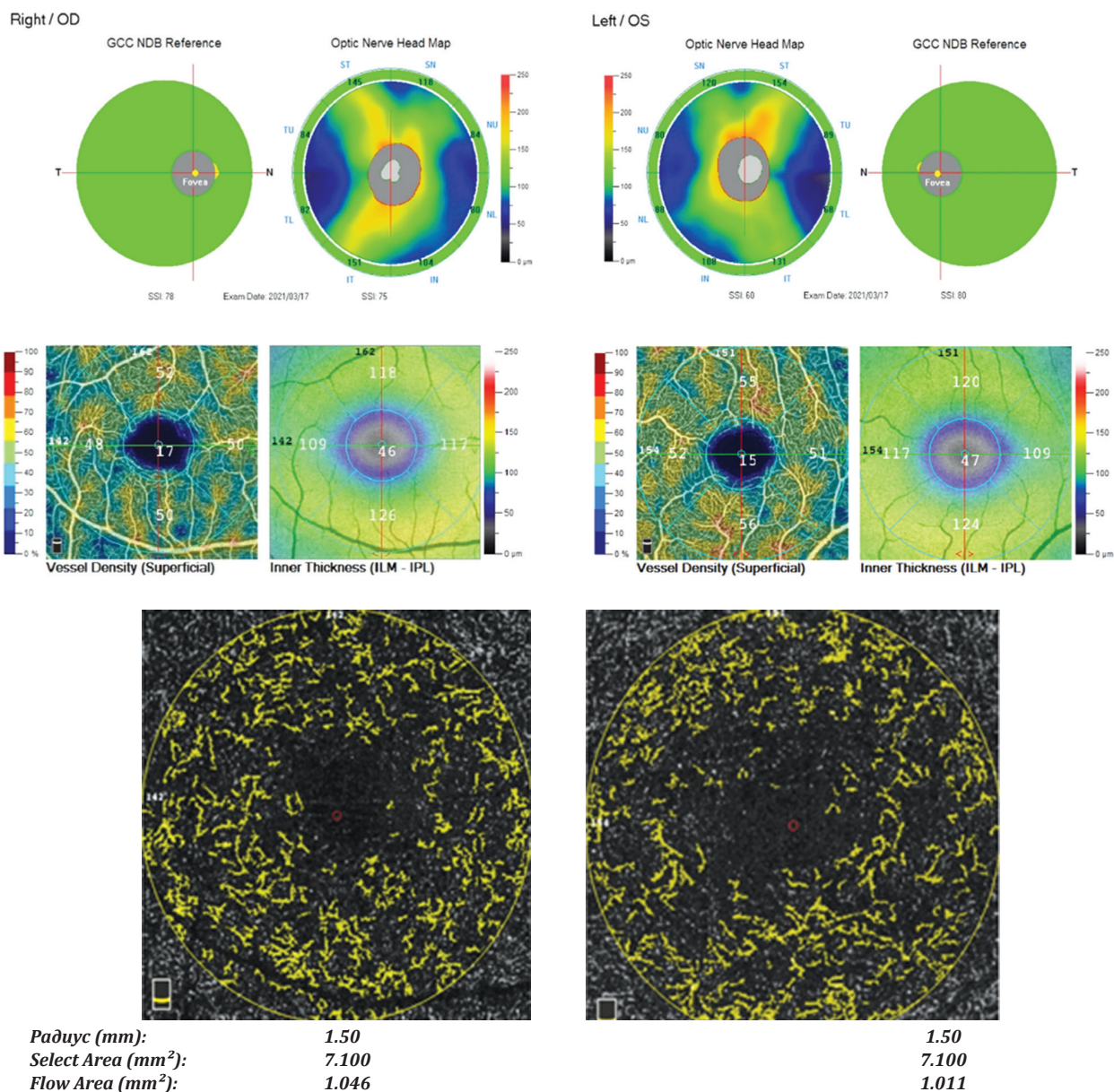
Представяме OCT и ангио-OCT изображения на двете очи при здрав доброволец (А.В.) на 20-годишна възраст. На фиг. 4 са представени ганглийноклетъчният комплекс (GCC), дебели-

ната на перипапиларния ретинен неврофибрилерен слой (RNFL), плътността на повърхностната съдова мрежа (Vessel Density), а така също и стойностите на Flow Area, както и сравнителна характеристика между двете очи. В офталмологичния статус не се намериха отклонения.

За стойности на Flow area в конкретния представен случай установихме следното: OD = 1.046 mm² OS = 1.011 mm². Подобни резултати наблюдавахме при голяма част от младите и здрави доброволци. Нормално стойностите на Flow Area, получени с AngioVue, са > 1.0 mm² и добра междуочна симетрия (разлика от приблизително 0.1-0.2). Тъй като при много OCT параметри се наблюдава широк диапазон на нормативните граници, не е изключено Flow Area да е с подобни характеристики, но всяка една по-голяма асиметрия > 0.2-0.3 трябва да се подлага на съмнение за подлежащ субклиничен или начален клиничен патологичен процес.



Фиг. 3. Разширен вариант на Flow Area изследване на ДО при здрав доброволец с радиус на зоната от 0.10 mm до 1.50 mm



Фиг. 4. OCT, ангио-OCT и Flow Area на здрав доброволец

Клиничен случай №2

(множествена склероза – МС)

Представяме пациент А. Т. на 25 години от мъжки пол с доказан демиелинизиращ процес по хода на десния зрителен нерв и покрити образнодиагностични критерии за МС. От офталмологичния статус след прекаран оптичен неврит на ДО:

VOD = 0.1 н.к. за 5 м.

VOS = 1.0 без кор. за 5 м.

TOD = 12.8 mm Hg/577 μm

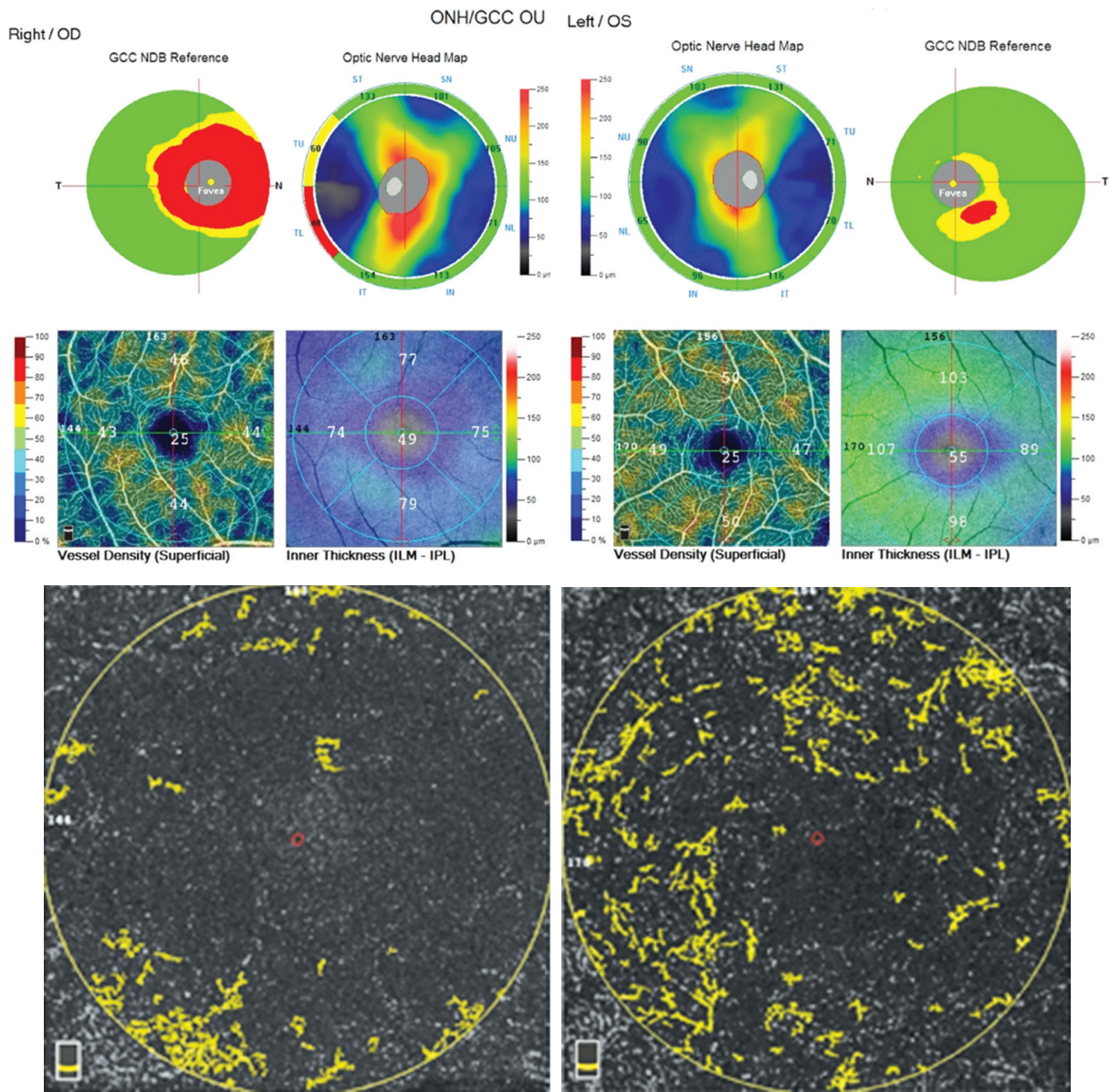
TOS = 14.6 mm Hg/596 μm

Запазена окуломоторика.

ДО: ПОС: RAPD; ЗОС: ДЗН с дифузно блед колоритет и ясни граници, макула – в норма; съдове – в норма;

ЛО: ПОС и ЗОС в норма

OCT и ангио-OCT на двете очи могат да бъдат видени на фиг. 5. Flow Area на OD = 0.257 mm², на OS = 0.628 mm². Стойностите на показателя на двете очи са <1.0, а междуочната асиметрия е приблизително 0.4. Тези данни насочват за двустранен патологичен процес (ДО>ЛО), което се доказва и от останалите OCT изображения.



Фиг. 5. Ганглийноклетъчен комплекс, съдова плътност и Flow Area в дясно и ляво око при пациент с МС след прекаран оптичен неврит на дясно око

Клиничен случай №3 (първична откритоъгълна глаукома – ПОЪГ)

Представяме жена (З.А.) на 46 години с предпериметричен стадий на диагностицирана ПОЪГ от 1 година. Към момента на представянето е на терапия с Taflotan x 1 к. вечер в двете очи. Има предходна лазерна терапия – селективна лазерна трабекулопластика на двете очи. Фамилна анамнеза – баща с глаукома. От офталмологичния статус:

VOD = 0.5 с -1.00 = 1.0 за 5 м. с

VOS = 0.6 с -0.75 = 1.0 за 5 м.

TOD = 11.8 mm Hg/599 μ m

TOS = 16.0 mm Hg/609 μ m

ДО = ЛО – ПОС: в норма;

ЗОС: Едо = 0.5 ПД, Ело = 0.7 ПД,

макула и съдове – в норма.

Компютърна периметрия – в норма за двете очи.

ОСТ и ангио-ОСТ са показани на фиг. 6. Тук прави впечатление прекалено голямата стойност на Flow Area на дясно око = 1.980 mm², която е повлияна и от наличните артефакти от движение. По-реално се предполагат стой-

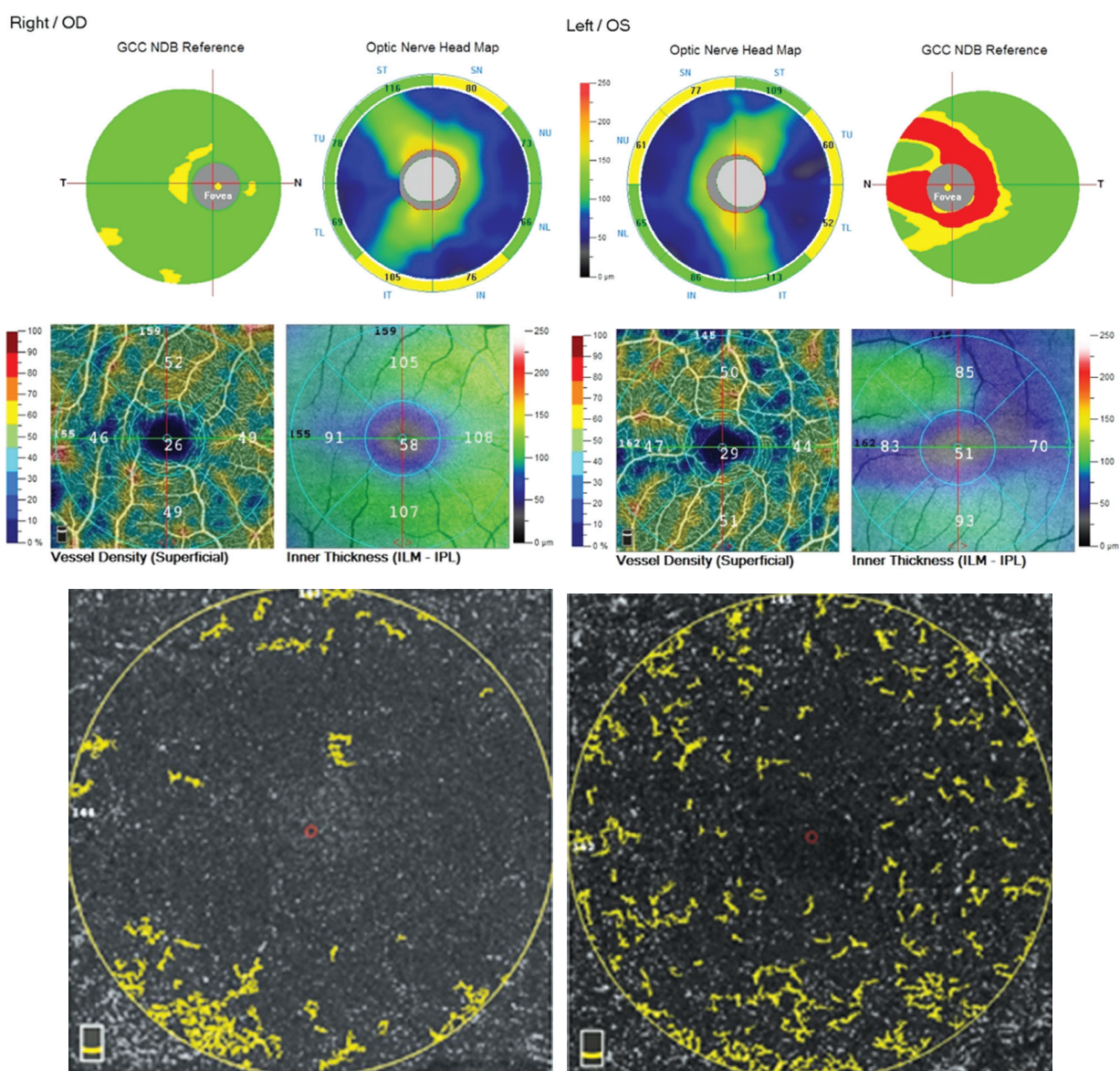
ности около 1.4-1.5 mm², което пак определя голяма асиметрия между двете очи около 1.0 mm², на фона на не толкова напреднали структурни изменения и промени в съдовата плътност.

ОБСЪЖДАНЕ

От анатомична гледна точка външната ретина е аваскуларна зона, а от представените клинични случаи се вижда, че ангио-ОСТ технологията засича кръвен поток там и генерира количествени стойности. Това би могло да

се обясни с наличие на вече споменатите проекционни артефакти. Възможно ли е обаче да има и друго обяснение?

На табл. 1 са показани резултатите от две проучвания, в които авторите изследват дебелината на OPL при здрави очи с ОСТ. Така те установяват, че в областите фовея, парафовея и перифовея тя варира приблизително между 20 μm и 30 μm. Както бе споменато по-горе, Angiovue ОСТ алгоритмите за сегментация на Outer Retina определят за вътрешна граница OPL + 9 μm, т.е. OPL без вътрешните 9 μm от него. Ако се вземат предвид по-горните стой-

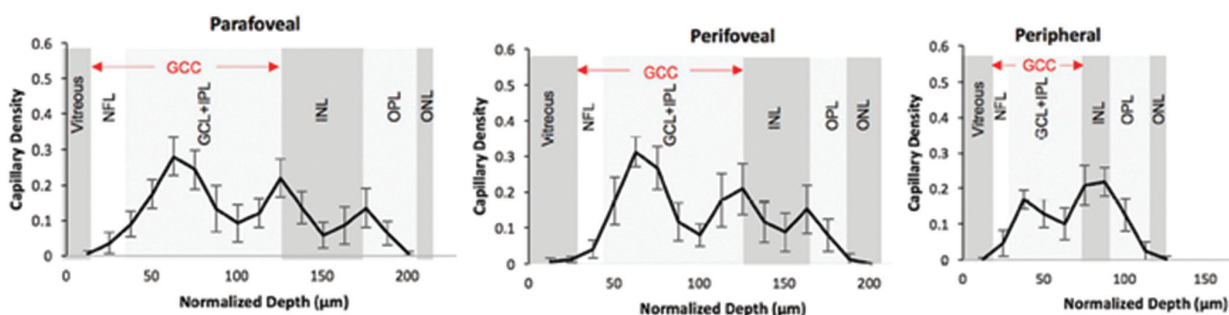


Радиус (mm):	1.50	1.50
Select Area (mm ²):	7.059	7.056
Flow Area (mm ²):	1.980 ? (Артефакти от движение)	0.565

Фиг. 6. Ганглийноклетъчен комплекс, съдова плътност и Flow Area в дясно и ляво око при пациент с глаукома

Таблица 1. Дебелина на OPL (μm) в макулната област

Проучване	Година	Извадка	OCT апарат	Област	OPL (μm)
The Beijing Eye Study 2011 [7]	2020	384	Spectralis	Fovea	19.4 \pm 3.9
				Parafovea	30.2 \pm 2.2
				Perifovea	27.4 \pm 1.8
Demirkaya N [8]	2013	120	Topcon	Fovea	24.4 \pm 5.1
				Parafovea	29.0 \pm 3.5
				Perifovea	25.2 \pm 1.8



Фиг. 7. Пик на съдовия поток в трите капилярни ретинални плексуса в заден полюс

ности за дебелината на OPL от 20 μm и 30 μm , то Outer Retina, измерена с Angiovue OCT, включва между 11 μm и 21 μm от цялата дебелина на OPL.

През 2017 г. Campbell и съавт. [5] изследват детайлно съдовата анатомия на ретината. При графично определяне на ретиналната капилярна плътност като функция от дебелината на ретинните слоеве в различни области, авторите установяват, че пикът на капилярната плътност на DCP е границата INL/OPL, считано и за трите изследвани области – парафовеална, перифовеална и периферна, като нормално в цяла дебелина на OPL се откриват капиляри от DCP, а по-периферно дори и във външния нуклеарен слой (ONL), следователно ОСТА може да засече съдова плътност и/или кръвен поток с различни стойности, които зависят от редица особености като индивидуална съдова анатомия, възраст и подлежащо заболяване на ретината.

От представената и обобщена научна информация, касаеща ретинната капилярна мрежа, както и нашите наблюдения върху различни групи пациенти и здрави доброволци, считаме, че отчетените стойности за кръвен поток

във външната ретина не се дължат единствено на проекционни артефакти, а се формират и представляват комбинация между реални за външната ретина стойности на Flow Area + наличието на артефакти (проекционни и сенчести). От това би следвало, че Flow Area във външната ретина е с тенденция за понижаване при доказани заболявания на вътрешната ретина и намаляване на съдовата плътност, т.е. с отпадане на по-повърхностно разположените съдове едновременно намаляват и по-дълбоко разположените, а също така и асоциираните с тях проекционни артефакти. Това може да се види и от двата клинични случая на пациенти с МС и глаукома, които бяха представени. Нормално стойностите на Flow Area при здрави индивиди независимо от възрастта са >1.00 с нормална относителна разлика между двете очи до около 0.2-0.3, като тези стойности зависят до голяма степен и от анатомичните вариации на съдовата мрежа в локализацията и пика на DCP при отделните индивиди, възраст, използван модел ангио-OCT апарат и алгоритъм за сегментация и намаляване на артефактите, колаборация при изследване и качество на получените сканове.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Flow Area във външна ретина не е широко използван показател в клиничната практика и без голям потенциал да се превърне в такъв. Той е силно индивидуализиран показател и може да бъде много полезен за конкретни случаи на проследяване на пациенти, провеждащи лечение за неоваскуларизация, или такива, при които се наблюдава асиметрия и има съмнение за подлежащ процес, или само с научна цел. Значението му се обуславя от факта, че неговите стойности представляват индиректно отражение на състоянието на вътрешната ретина.

КНИГОПИС

1. Borrelli E, Sadda S, Uji A, et al. Pearls and pitfalls of optical coherence tomography angiography imaging: a review. *Ophthalmol Ther*, 2019; 8:215-226.
2. Spaide R, Fujimoto J, Waheed N, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 64:1-55.
3. Borrelli E, Sarraf D, Freund K, et al. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*, 2018; 67:30-55.
4. AAO 2019-2020. 12 Retina and Vitreous. Chapter 2 – Diagnostic Approach to Retinal Disease. 21-40.
5. Campbell J, Zhang M, Hwang T, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Scientific Reports*, 2017; 7:42201.
6. Zhang A, Zhang Q, Wang R. Minimizing projection artifacts for accurate presentation of choroidal neovascularization in OCT micro-angiography. *Biomedical Optics Express*, 2015; 6(10):4130-43.
7. Wang Q, Wei WB, Wang, YX, et al. Thickness of individual layers at the macula and associated factors: the Beijing Eye Study 2011. *BMC Ophthalmol*, 2020; <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1296-6>.
8. Demirkaya N, van Dijk HW, van Schuppen SM, et al. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54:4934-40.