

Spectral-domain Optical Coherence Tomography: Macular Analysis in Glaucoma



สุณี จันทรแสงเพ็ชร, พ.บ.

ต้อหินเป็นโรคของขั้วประสาทตา (optic neuropathy) ซึ่งมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง (structural change) ได้แก่ การลดจำนวนลงของ retinal ganglion cells (RGC) ส่งผลให้มีการบางตัวของ retinal nerve fiber layer (RNFL) และการบางตัวของ neuroretinal rim ที่ขั้วประสาทตา ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางหน้าที่ (functional change) ซึ่งก็คือความผิดปกติของลานสายตาที่มีลักษณะเฉพาะตัวของโรคต้อหิน การตรวจทางโครงสร้างของต้อหินในปัจจุบันเป็นการดูลักษณะขั้วประสาทตาและ retinal nerve fiber รอบขั้วประสาทตา (peripapillary retinal nerve fiber layer; pRNFL) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มี variability สูงแม้ในคนปกติเอง จึงเป็นข้อจำกัดของการนำมาใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและติดตามโรคต้อหิน¹

Macula and Glaucoma

การตรวจที่ macula มีบทบาทในโรคต้อหินอันเนื่องมาจาก

1. Retinal nerve fiber เป็น axon ของ RGC ดังนั้นการดูที่ RGC อาจเป็นการตรวจโรคต้อหินที่ตรงจุดมากกว่า pRNFL¹

2. การศึกษาทาง histology พบว่ามี ganglion cell apoptosis ก่อนที่จะมีการบางลงของ pRNFL^{2,3}

3. Macula เป็นบริเวณที่มี RGC เรียงตัวกันหลายชั้น มีจำนวนอยู่มากกว่า 50% ของ RGC ทั้งหมดในจอประสาทตา จึงเป็นบริเวณที่ง่ายแก่การตรวจวัด RGC⁴⁻⁶

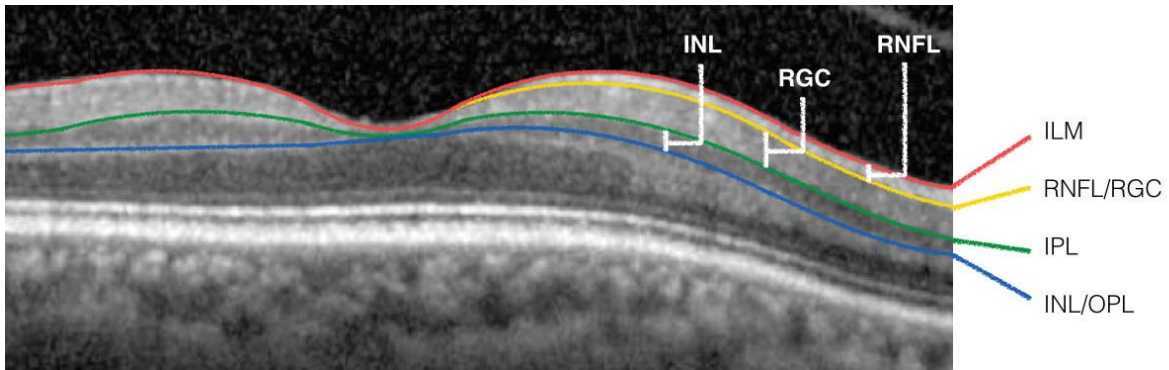
4. ขนาดและรูปร่างของ RGC มี variability ต่ำ ดังนั้น การตรวจวัด RGC อาจทำให้มี sensitivity ในการวินิจฉัยต้อหินสูงกว่าการใช้ pRNFL⁷

OCT and Ganglion Cell Analysis

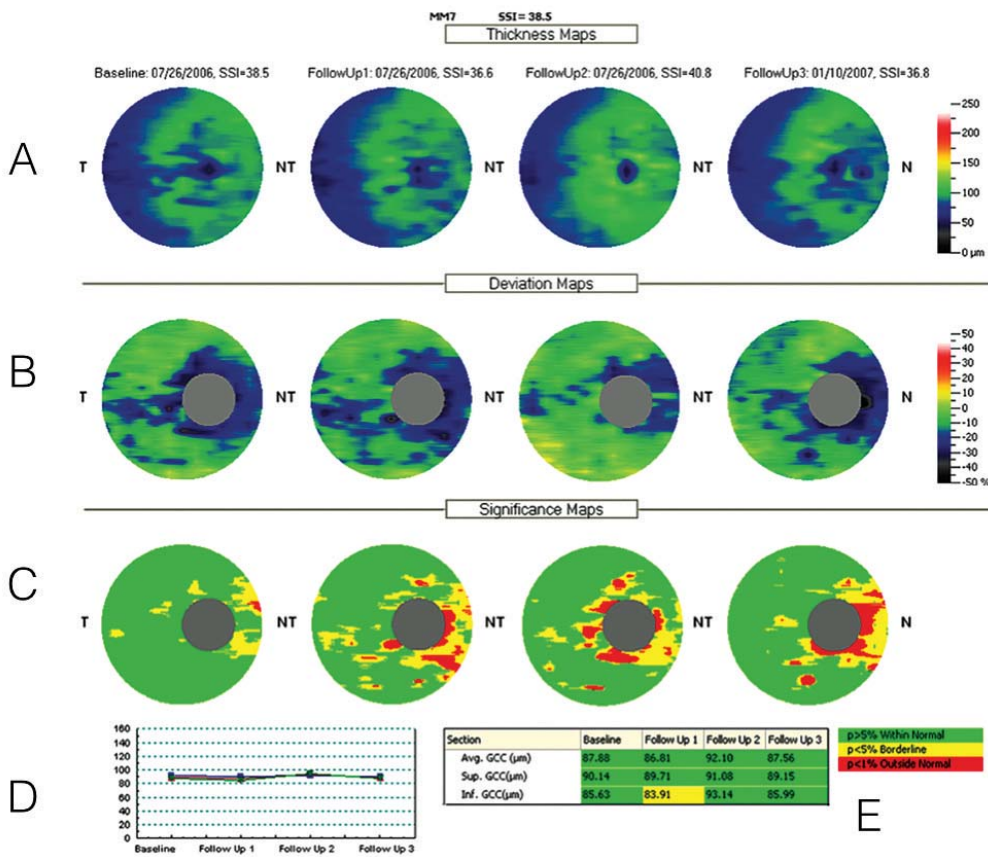
การใช้ Optical Coherence Tomography (OCT) ที่บริเวณ macula เพื่อช่วยวินิจฉัยทางต้อหินนั้น เริ่มแรกในสมัย Time-domain OCT เป็นการวัด total macular thickness (TMT) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เป็นต้อหินจะมี TMT ที่บางกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นต้อหิน อย่างไรก็ตามพบว่า TMT ยังไม่มี sensitivity ที่ดีพอในการวินิจฉัยต้อหิน ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาขึ้นของ Spectral-domain OCT (SD-OCT) ซึ่งมี axial resolution ที่ดีมากขึ้นทำให้สามารถแบ่งชั้นต่างๆ ของ retina ออกจากกันได้ หรือที่เรียกว่าการ segmentation จึงพบว่าส่วนของจอประสาทตาที่มีการบางตัวลงในโรค

ผู้นิพนธ์ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องหรือผลประโยชน์ใดๆ กับผลิตภัณฑ์ที่ได้กล่าวอ้างถึงในบทความนี้

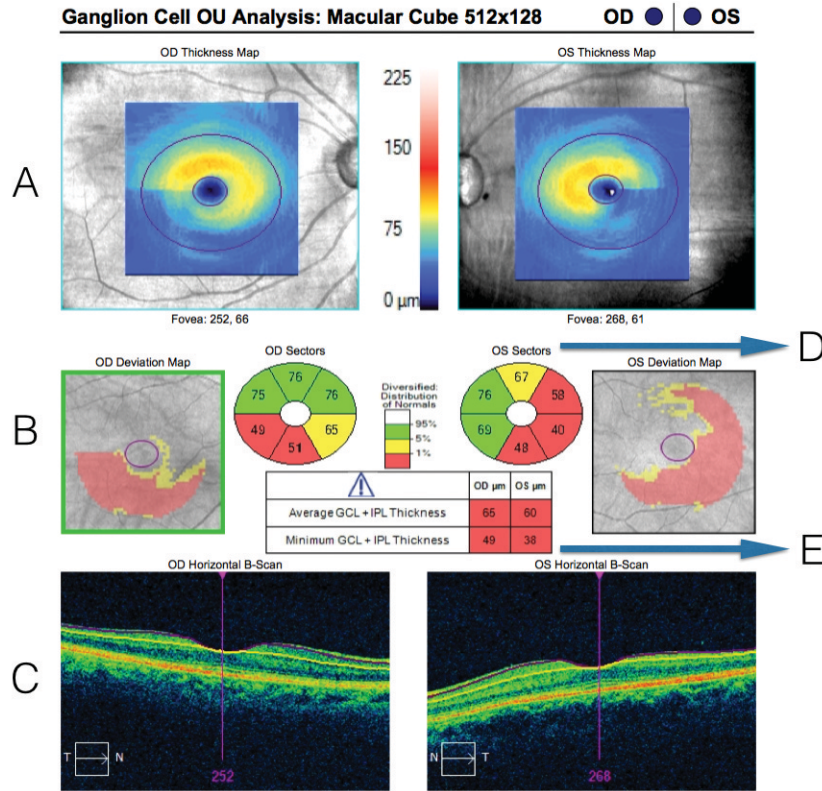
หน่วยต้อหิน ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย



รูปที่ 1 แสดง segmentation บริเวณ macula ของเครื่อง OCT ออกเป็นชั้นต่างๆ (รูปสีหน้า 155)
 ILM = Internal Limiting Membrane; RNFL = Retinal Nerve Fiber Layer; RGC = Retinal Ganglion Cell; IPL = Inner Plexiform Layer; INL = Inner Nuclear Layer; OPL = Outer Plexiform Layer.



รูปที่ 2 แสดง overview printout ของเครื่อง RTVue11; A, Thickness map ของ ganglion cell complex (GCC); B, Deviation map แปลงความหนาของชั้น GCC เป็นค่าเปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับ normative database; C, Significance map แสดงผลเป็น color code เมื่อเทียบกับ normative database; D, Trend plot แสดงค่า parameter ของ baseline และ follow up ในรูปแบบของกราฟ; E, Parameters แสดง parameter ได้แก่ average GCC, superior GCC, inferior GCC นอกจากนี้ใน printout ของแต่ละ visit จะมีค่า parameter อีก 2 ค่า คือ focal loss volume และ global loss volume (รูปสีหน้า 156)



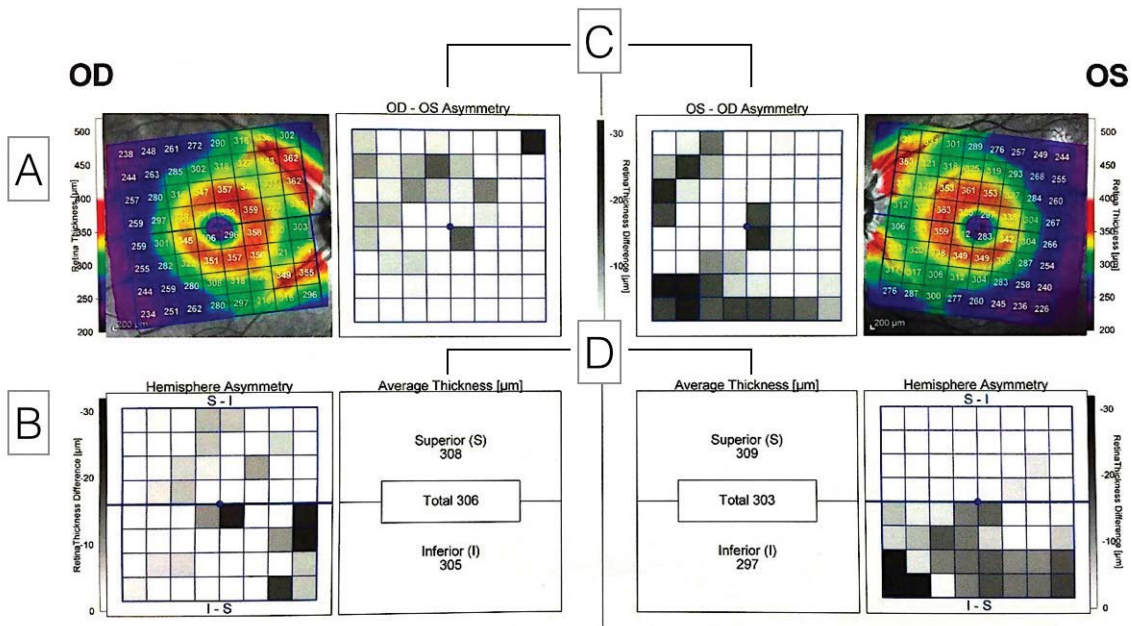
รูปที่ 3 แสดง printout ของเครื่อง Cirrus HD-OCT; A, Thickness map ของ retinal ganglion cell layer-inner plexiform layer (GCL-IPL) B, Deviation map แสดงผลความหนาของ GCL-IPL เทียบกับ normative database; C, B-scan ภาพ OCT ของ macula พร้อมแสดง segmentation line; D, Sectors map แบ่งพื้นที่ scan ออกเป็น 6 ส่วนและแสดงค่า GCL-IPL ในแต่ละส่วน พร้อม color code เทียบกับ normative database; E, Parameters แสดง parameter ได้แก่ average GCL-IPL และ minimum GCL-IPL (รูปสีหน้า 157)

ต้อหินคือส่วนของจอประสาทตาชั้นใน ซึ่งก็คือ ชั้น macular RNFL (mRNFL) และ ชั้น ganglion cell รวมกับ inner plexiform layer (IPL) (รูปที่ 1) จากการค้นพบดังกล่าว ทำให้มีการพัฒนาโปรแกรม automated segmentation จอประสาทตาชั้นใน เกิดเป็น protocol สำหรับ ganglion cell analysis⁸

Commercial OCT system

Protocol ของ ganglion cell analysis ได้เริ่มมีการผนวกเข้ากับเครื่อง OCT โดยเครื่อง OCT ตัวแรกที่มีการใช้ OCT กับ macula ในทางต้อหิน คือ RTVue (Optovue, Inc., Fremont, California, USA) โดยทำการ segmentation และวัดความหนาของชั้น mRNFL, RGC และ

IPL รวมเรียกว่า Ganglion cell complex (GCC) มี protocol การวิเคราะห์ที่เรียกว่า Ganglion cell complex analysis (รูปที่ 2) ต่อมา Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, USA) ได้ใช้การ segmentation เฉพาะชั้น RGC และ IPL โดยตัด mRNFL ออกไปเนื่องจากเชื่อว่าความหนา mRNFL มี variability มาก การวัดเฉพาะ retinal ganglion cell-inner plexiform layer (RGC-IPL) น่าจะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยต้อหินได้มากขึ้น protocol ของ Cirrus ในการวิเคราะห์ชั้น RGC-IPL นี้เรียกว่า Ganglion cell analysis (GCA) (รูปที่ 3) ขณะที่เครื่อง Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) ถึงแม้ไม่มีโปรแกรมการ segmentation แต่มี protocol สำหรับการช่วยวินิจฉัยต้อหินโดยการวัด total macular



รูปที่ 4 แสดง printout ของเครื่อง Spectralis; A, Retinal thickness map โดย macula ถูกแบ่งออกเป็น 64 ช่อง แต่ละช่อง แสดงผลความหนาของ total macular thickness (TMT) ของบริเวณนั้นๆ; B, Intra-eye asymmetry analysis เปรียบเทียบ superior และ inferior hemifield ของตาข้างเดียวกัน; C, Inter-eye asymmetry analysis เปรียบเทียบ macular ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กันของตาทั้งสองข้าง; D, Average thickness data แสดงค่าเฉลี่ยความหนา TMT ของพื้นที่ สแกนทั้งหมด superior hemifield และ inferior hemifield (รูปสีหน้า 157)

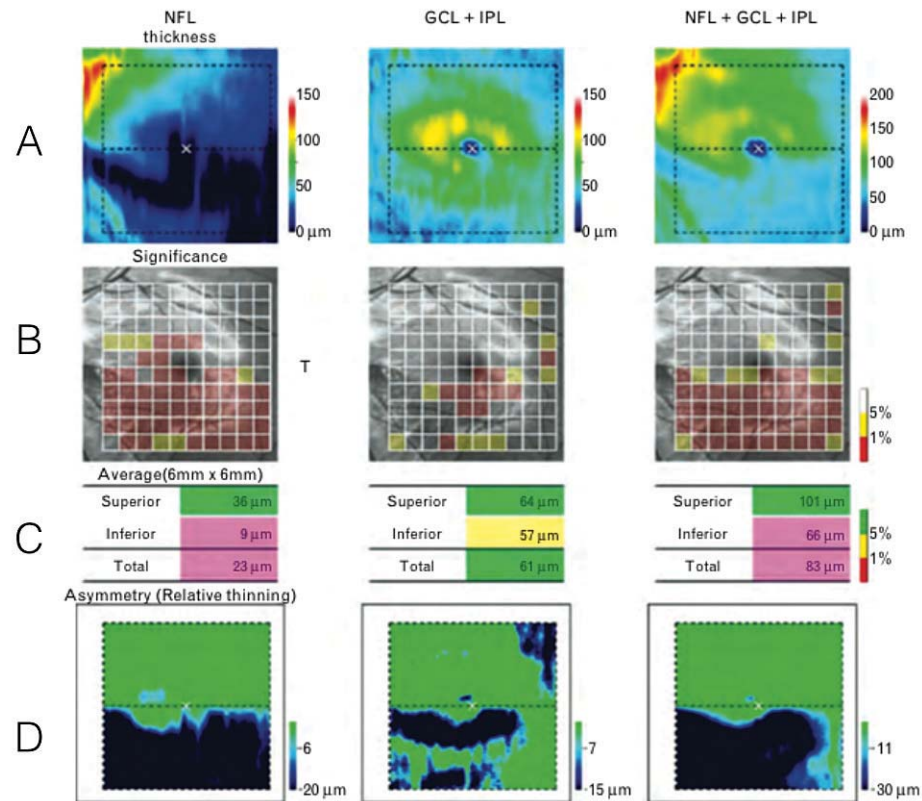
thickness เปรียบเทียบกันระหว่างตาสองข้าง และระหว่าง upper-lower hemisphere ในตาเดียวกัน ที่เรียกว่า Posterior pole asymmetry analysis (รูปที่ 4) ซึ่ง protocol ของเครื่อง 3D-OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) สามารถทำการวิเคราะห์ asymmetry analysis นี้ได้ด้วยเช่นกัน เพิ่มเติมจาก protocol การแสดงผล segmentation 3 แบบ ได้แก่ RNFL, RGC+IPL (เทียบได้กับหลักการของ GCA ในเครื่อง Cirrus HD-OCT), และ RNFL+RGC+IPL (เทียบได้กับหลักการ GCC analysis ในเครื่อง RTVue) (รูปที่ 5) รายละเอียดในแต่ละเครื่อง OCT สรุปดังตารางที่ 1^{9,10}

Reproducibility and Diagnostic Ability

Macular SD-OCT มี reproducibility ที่ดีสังเกตเห็นได้จากการศึกษาของ Tan และคณะ¹² พบว่า macular SD-

OCT analysis โดย RTVue มี reproducibility ที่ดีกว่า pRNFL จาก TD-OCT และการศึกษาของ Mwanza และคณะ⁷ เปรียบเทียบ macular SD-OCT โดย Cirrus HD-OCT กับ TD-OCT พบ reproducibility ที่ดีกว่าจาก SD-OCT เช่นเดียวกัน

ในด้านของการวินิจฉัยโรคต้อหินมีหลายการศึกษาได้เปรียบเทียบความสามารถในการช่วยวินิจฉัยระหว่าง parameter ต่างๆ ของ macular จาก SD-OCT ซึ่งส่วนใหญ่ให้ข้อสรุปว่า GCC มี diagnostic ability ที่ดีกว่าการใช้ TMT และ mRNFL¹²⁻¹⁵ เมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบ macular parameter กับ pRNFL ซึ่งเป็นตัวที่ใช้กันแพร่หลายอยู่เดิมนั้น พบว่า GCC กับ pRNFL มี diagnostic ability ที่ใกล้เคียงกัน¹⁶⁻¹⁸ แต่การนำทั้ง GCC pRNFL ร่วมกับการดูลักษณะ optic disc morphology อาจช่วยเพิ่ม diagnostic ability ได้ดีขึ้น¹⁶



รูปที่ 5 แสดง printout ของเครื่อง 3D-OCT10: คอลัมน์ซ้ายแสดงข้อมูลของ macular retinal nerve fiber layer (mRNFL) คอลัมน์กลางแสดงข้อมูลของ retinal ganglion cell layer และ inner plexiform layer (GCL-IPL) คอลัมน์ขวาแสดง macular retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer และ inner plexiform layer (mRNFL-GCL-IPL); A, Thickness map; B, Significance map แสดงผลเป็น color code เมื่อเทียบกับ normative database; C, Parameters แสดง parameter ได้แก่ average superior hemifield thickness และ average inferior hemifield thickness; D, Asymmetry analysis เปรียบเทียบ superior และ inferior hemifield ของตาข้างเดียวกัน (รูปสีหน้า 158)

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบ macular analysis สำหรับโรคต้อหินจากเครื่อง spectral-domain optical coherence tomography

OCT Device	Macular Imaging Protocol	Macular Area of Analysis	Macular Layers Analyzed	Normative Database	Progression Analysis
RTVue (Optovue)	Ganglion cell complex analysis	Circular area 7 mm ² , centered 1 mm temporal to fovea	RNFL*+RGC**+ IPL***	Yes	Yes
Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec)	Ganglion cell analysis	Elliptical annulus (vertical radius of 2 mm, horizontal radius of 24 mm), centered on fovea	RGC+IPL	Yes	No
Spectralis (Heidelberg Engineering)	Posterior pole asymmetry analysis	Rectangular area 8 x 8 mm, centered on fovea	TMT****	No	No
3D-OCT (Topcon)	Glaucoma Analysis including asymmetry map	Rectangular area 6 x 6 mm, centered on fovea	* RNFL * RGC+IPL * RNFL+RGC+IPL	Yes	No

* RNFL = Retinal Nerve Fiber Layer, ** RGC = Retinal Ganglion Cell Layer, *** IPL = Inner Plexiform Layer, **** TMT = Total macular thickness

Progression Detection

เนื่องจาก macular analysis ในโรคต้อหิน โดย SD-OCT เป็นเทคโนโลยีที่เข้ามาในช่วงหลัง ประกอบกับโรคต้อหินเป็นโรคที่ progression ช้า การศึกษาบทบาทของ macular analysis ต่อ progression detection จึงยังมีจำนวนไม่มากนัก Naghizadeh และคณะ¹⁹ พบว่า Global loss volume และ Focal loss volume ซึ่งเป็น GCC parameter จากเครื่อง RTVue สามารถพบ progression ในระยะเริ่มแรกได้ดีกว่า optic nerve head parameter, pRNFL parameter และค่า average GCC นอกจากนี้ Anraku และคณะ²⁰ พบว่าค่า baseline GCC thickness ของ inferior hemifield ของกลุ่มที่มี progression เร็วจาก visual field มีความบางกว่ากลุ่มที่มี progression ช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า baseline GCC อาจเป็น predictive factor หนึ่งของ glaucoma progression

Clinical Application

นอกเหนือจากการนำ macular SD-OCT analysis มาเป็น parameter หนึ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยต้อหินร่วมกับการใช้ pRNFL, disc photography และ visual field test แล้วนั้น macular analysis ยังอาจมีข้อดีที่เหนือกว่าการดู structural change ด้วยวิธีอื่นในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้

- High myopia - ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะ optic disc morphology ที่ variation มากเป็นอุปสรรคในการวินิจฉัยต้อหิน Shoji และคณะ²¹ พบว่าการใช้ GCC สามารถวินิจฉัยต้อหินของกลุ่มผู้ป่วย myopia มากกว่า -5.00 Diopters ได้ดีกว่าการใช้ vertical cup to disc ratio และ pRNFL
- Large disc - การใช้ pRNFL มี sensitivity ที่น้อยลงในกลุ่มคนไข้ large disc เนื่องจากมักให้ค่าของ pRNFL ที่สูงกว่ากลุ่มที่ขนาด disc ปกติ Na และคณะ²² พบว่าการใช้ macular parameter ช่วยในการวินิจฉัยต้อหินกลุ่ม large disc ได้ดีกว่า pRNFL
- Advanced glaucoma - การตรวจ progression ของกลุ่ม advanced glaucoma ด้วย pRNFL และ disc

photography ทำได้ยากเนื่องจากมี generalized loss ของ pRNFL และ advanced disc cupping การศึกษาของ Sung และคณะ²³ พบว่า macular parameter สามารถประเมิน progression ได้ดีกว่า pRNFL และมี correlation ที่ดีกับการใช้ visual field index

Limitation

- ข้อจำกัดของ ganglion cell analysis^{1, 24} ได้แก่
- การมีความผิดปกติที่ macula เช่น macular edema, macular degeneration, epiretinal membrane
 - Image artifacts เช่น speckle noise, segmentation errors, motion artifacts
 - Signal quality ที่ไม่ดี เช่น media opacities จาก corneal clarity, cataract
 - Normative database ที่ยังไม่มีใช้ในทุกระยะ และในเครื่องที่มี database ยังใช้จากกลุ่มตัวอย่างที่สัดส่วนเป็น Caucasians มากกว่า Asians

สรุป

Spectral-domain OCT ให้ได้ภาพที่มีความละเอียดสูง สามารถแยกชั้นต่างๆของจอประสาทตาได้ชัดเจนขึ้นกว่า Time-domain OCT จึงเกิดการพัฒนา software ที่สามารถวิเคราะห์แยกชั้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งชั้น mRNFL และ GC-IPL ซึ่งมีบทบาทสำคัญในโรคต้อหิน ผลการวิจัยโดยส่วนใหญ่พบว่า macular analysis ของ SD-OCT มี reproducibility ที่ดีกว่า pRNFL และมีความสามารถในการวินิจฉัยต้อหินที่เทียบเท่าได้กับการใช้ pRNFL โดยอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยได้มากขึ้นสำหรับผู้ป่วยต้อหินบางกลุ่มเช่น กลุ่มสายตาสั้นมาก กลุ่มที่มีขั้วประสาทตาใหญ่ หรือช่วยในการติดตามการ progression ของโรคกลุ่ม advanced glaucoma กล่าวได้ว่า macular spectral-domain OCT เป็นเทคโนโลยีเสริมที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยต้อหิน

References

- Sung KR, Wollstein G, Kim NR, Na JH, Nevins JE, Kim CY, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1452-5.
- Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2304-20.
- Agudo-Barriuso M, Villegas-Perez MP, de Imperial JM, Vidal-Sanz M. Anatomical and functional damage in experimental glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:5-11.
- Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:197-203.
- Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D, Advanced Imaging for Glaucoma Study G. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115:949-56.
- Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224-31.
- Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8323-9.
- Wang M, Hood DC, Cho JS, Ghadiali Q, De Moraes CG, Zhang X, et al. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:875-81.
- Aref AA. Measuring macular thickness in glaucoma. *Glaucoma Today* 2013;March/April:28-30.
- Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:150-61.
- Optovue. RTVue-100 brochure www.optovue.com [cited 2015 April 15].
- Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-14 e1-2.
- Sakamoto A, Hangai M, Nukada M, Nakanishi H, Mori S, Kotera Y, et al. Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5062-70.
- Mori S, Hangai M, Sakamoto A, Yoshimura N. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:528-34.
- Kotera Y, Hangai M, Hirose F, Mori S, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma by using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1412-21.
- Huang JY, Pekmezci M, Mesiwala N, Kao A, Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:87-94.
- Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-51.
- Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtman I, Hoffmann EM. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1039-45.
- Naghizadeh F, Garas A, Vargha P, Hollo G. Detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph. *J Glaucoma* 2014;23:195-8.
- Anraku A, Enomoto N, Takeyama A, Ito H, Tomita G. Baseline thickness of macular ganglion cell complex predicts progression of visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:109-15.
- Shoji T, Sato H, Ishida M, Takeuchi M, Chihara E. Assessment of glaucomatous changes in subjects with high myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1098-102.
- Na JH, Sung KR, Baek S, Sun JH, Lee Y. Macular and retinal nerve fiber layer thickness: which is more helpful in the diagnosis of glaucoma? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8094-101.
- Sung KR, Sun JH, Na JH, Lee JY, Lee Y. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2012;119:308-13.
- Wong JJ, Chen TC, Shen LQ, Pasquale LR. Macular imaging for glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography: a review. *Semin Ophthalmol* 2012;27:160-6.