

SENZITIVITA A SPECIFICITA SPEKTRÁLNÍHO OCT U PACIENTŮ S POČÍNAJÍCÍM GLAUKOMOVÝM ONEMOCNĚNÍM.

SOUHRN

Práce zkoumá senzitivitu a specifitu spektrálního OCT v detekci časného glaukomu. Cílem bylo vyhodnotit data získaná RNFL analýzou ve 4 sledovaných kvadrantech a porovnat je s výslednou diagnózou glaukomové neuropatie stanovenou následně na základě změn v zorném poli. Jedná se o retrospektivní studii čítající 31 probandů, kteří podstoupili OCT vyšetření na našem pracovišti v období od roku 2008 do roku 2017. Testová statistika prokázala senzitivitu OCT vyšetření (konkrétně RNFL analýzy) 63,64 % a specifitu 90 %. Použitý test ROC (receiver operating characteristic curve) ukázal hodnotu AUC (area under curve) 0,734 na statisticky významné hladině $p = 0,0097$. Bylo tedy zjištěno, že přístroj Spectral OCT SLO dokázal pomocí analýzy RNFL označit na statisticky významné hladině probandy, u kterých byl následně potvrzen rozvoj glaukomového onemocnění.

Klíčová slova: RNFL analýza, glaukom, spektrální OCT, senzitivita, specifita

SUMMARY

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF SPECTRAL OCT IN PATIENTS WITH EARLY GLAUCOMA.

This work deals with sensitivity and specificity in spectral OCT in detection of early glaucoma. Our goal was to evaluate data from RNFL analysis and compare them with resulted diagnosis of glaucoma neuropathy based on visual field changes. This retrospective study contains 31 subjects who undergone OCT examination in our department between years 2008 and 2017. Test statistic showed RNFL OCT sensitivity 63.64 % and specificity 90 %. Test ROC (receiver operating characteristic curve) showed AUC (area under curve) 0.734, which was statistically significant ($p = 0.0097$). We found that spectral OCT SLO with RNFL analysis is useful and effective instrument in analysis of glaucoma.

Key words: RNFL analysis, glaucoma, spectral OCT, sensitivity, specificity

Čes. a slov. Oftal., 75, 2019, No.5, p. 260-264

ÚVOD

Glaukom je multifaktoriální, progresivní a irreverzibilní neuropatie nervus opticus, pro kterou je charakteristický úbytek gangliových buněk sítnice a atrofie zrakového nervu. Glaukomová neuropatie je doprovázena specifickým poškozením zorného pole. Za nejvýznamnější rizikový faktor je považována elevace nitroočního tlaku. Základními vyšetřovacími metodami jsou měření nitroočního tlaku, biomikroskopické zhodnocení terče zrakového nervu, gonioskopie a perimetrické vyšetření. Tato vyšetření však zpravidla selhávají v detekci velmi časných glaukomových změn. Soudí se, že před samotnou prvotní detekcí defektů zorného pole pomocí automatizované perimetrie může

být ztraceno již více než 35 % gangliových buněk sítnice [7]. Zjištění, že strukturální změny předcházejí detekovatelným funkčním deficitům, vedlo ke zvýšenému zájmu o zobrazovací technologii. Zobrazovací metody hrají v současné diagnostice glaukomu již nezastupitelnou roli. Nejčastěji k těmto vyšetřením přistupujeme právě v rámci diagnostiky časných stádií glaukomu a dále při sledování glaukomu v čase za účelem detekce progresu glaukomu. Mezi zobrazovací metody využívané pro diagnostiku a sledování glaukomu řadíme HRT vyšetření (heidelberský retinální tomograf), OCT vyšetření (optickou koherenční tomografie) a GDx (nerve fiber analyser). Na tomto místě se budeme věnovat zejména OCT vyšetření. OCT poskytuje pro diagnostiku glaukomového onemocnění množství analýz

Bočková M.^{1,2}, Veselý P.^{1,2}, Synek S.^{1,2},
Hanák L.^{1,2}, Beneš P.^{1,2}

¹Oddělení nemocí očních a optometrie, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Pekařská 53, 65691 Brno. Přednosta: MUDr. Lubomír Hanák, MBA.
²Katedra optometrie a ortoptiky, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Kamenice 5, 62500 Brno. Přednosta: doc. Mgr. Pavel Beneš, Ph.D.

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.



MUDr. Magdaléna Bočková
Oddělení nemocí očních a optometrie
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
176573@mail.muni.cz
Korespondující autor: Mgr. Petr
Veselý, DiS., Ph.D.,
petr.vesely@fnusa.cz

Do redakce doručeno dne: 27. 3. 2019
Do tisku přijato dne: 21. 10. 2019

– analýzu vrstvy nervových vláken (RNFL), analýzu papily zrkového nervu a nověji i analýzu makulárních změn u glaukomu, konkrétně analýzu vrstvy gangliových buněk (GCL) a analýzu symetrie map makulární tloušťky sítnice (PPAA). Moderní diagnostickou analýzou je i měření minimální tloušťky neuroretinálního lemu od okraje Bruchovy membrány (BMO-MRW) poskytované v současnosti pouze některými spektrálními OCT. OCT je využitelné i pro zhodnocení předního segmentu, zejména pro měření difúzní optické pachymetrie, měření předněkomorového úhlu a analýzu patologií úhlu i duhovky.

Jednou z nejdůležitějších funkcí OCT je pak možnost následného skenování, které umožňuje sledování pacienta a eventuální progresie patologie v čase. Sledování může být provedeno dvěma způsoby. Prvním způsobem je softwarový postprocesing, srovnávající nasnímaná data s předchozími vyšetřeními za pomoci retinální (většinou cévní) registrace. Druhou, přesnější a modernější možností je pak tak zvaný eye tracking, jež vykazuje pouze minimální odchylku mezi dvěma po sobě následujícími měřeními na úrovni cca 1 μm . [9]

Na našem pracovišti disponujeme přístrojem Spectral OCT SLO výrobce OPKO Instrumentation/OTI OPKO Health, Inc. Jedná se o přístroj s axiálním rozlišením 5 μm a příčným rozlišením 15 μm . Rychlost skenování je 27 tisíc A-skenů za sekundu. Přístroj používáme primárně ke strukturálnímu vyšetření makulární oblasti sítnice například u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací. Díky možnosti analýzy RNFL (retinal nerve fibre layer) a měření topografie papily zrkového nervu zde běžně vyšetřujeme i pacienty s podezřením na glaukomovou neuropatii, nejčastěji v rámci časné diagnostiky glaukomu otevřeného úhlu (POAG - primary open angle glaucoma).

Podle některých studií [5] je možné u spectral domain OCT dosáhnout sensitivity až 96 % a specificity 76 %. Cílem naší retrospektivní studie bylo vyhodnotit data získaná díky RNFL analýze ve 4 sledovaných souhrnných kvadran-



Obrázek 1. Přístroj Spectral Optical Coherence Tomography

tech a porovnat je s výslednou diagnózou glaukomové neuropatie stanovenou následně zejména na základě změn v zorném poli. Specifikem naší studie je kategorizace (0-2) změn RNFL v jednotlivých kvadrantech, která vychází z metodiky software přístroje.

METODIKA

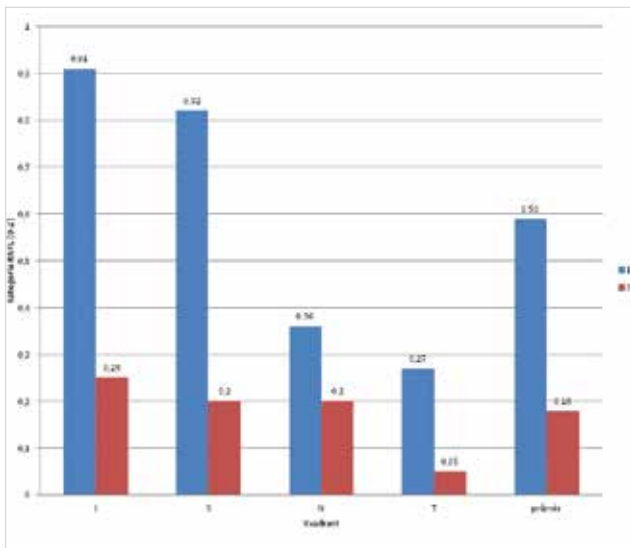
Studie čítala celkem 31 probandů, kteří podstoupili vyšetření tloušťky RNFL na našem pracovišti pomocí OCT přístroje v období od roku 2008 do roku 2017. Jednalo se o 16 žen a 15 mužů. Průměrný věk pacientů v době vyšetření byl 52 let (maximum 77, minimum 28) se směrodatnou odchylkou 15 let. U všech pacientů jsme se soustředili na vyhodnocení klasifikace tloušťky RNFL u jejich pravých očí. Do studie byli zařazeni pacienti se suspektním nálezem při biomikroskopickém vyšetření (C/D poměr byl větší než 0,5), bez pozitivního nálezu na perimetru a bez antiglaukomové terapie. Hodnocena byla jak samotná tloušťka RNFL, tak upravená klasifikace srovnávající tloušťku RNFL s normativní databází v jednotlivých 4 kvadrantech. Označení jsme zvolili následovně: hodnoty odpovídající 95 % normativní databáze jsme označili číslem 0, odpovídající méně než 5 % normativní databáze číslem 1 a odpovídající méně než 1 % normativní databáze pak číslem 2. Číslo 0 tedy znamenalo negativní výsledek - nedošlo ke ztenčení RNFL pod normativní hodnotu. Naopak číslo 2 znamenalo maximální ztenčení RNFL pod normativní hodnotu (patologický nálezn). Číslo 1 pak vyjadřovalo částečné ztenčení RNFL pod normativní hodnotu (suspektní nálezn). Pro statistické vyhodnocení senzitivity a specificity jsme pracovali s průměrnou číselnou hodnotou tloušťky RNFL v mikrometrech i číselnou hodnotou klasifikace ze všech 4 kvadrantů a dále se součtem hodnot ze všech 4 kvadrantů.

Probandi byli dále sledováni na našem pracovišti ještě minimálně po dobu jednoho roku (minimálně 1 rok, maximálně 9 let, průměr 3,72 let). U některých došlo k prokázanému rozvoji glaukomového onemocnění na základě změn v zorném poli na sledovaném oku a byla nasazena terapie. Takové probandy jsme označili číslem 1. Probandi s označením 0 byli ti, u kterých se ve sledovaném období (a do dnešní doby) neprojevovalo glaukomové onemocnění. Zorné pole těchto pacientů je intaktní.

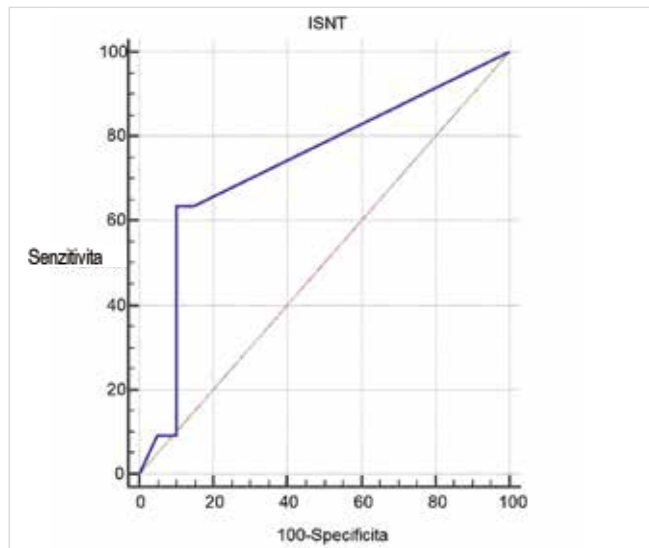
Výsledky měření byly převedeny do tabulky MS Excel a následně statisticky vyhodnoceny za pomoci statistického programu Statistika verze 12 firmy STATSOFT a MedCalc. Statistická hladina významnosti byla zvolena $p = 0,05$.

VÝSLEDKY

K progresi glaukomového onemocnění došlo celkem u 11 pravých očí pacientů (označení 1). To znamená,



Graf 1. Průměrné kategorizované hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých kvadrantech u pacientů s označením 1 (s onemocněním) a 0 (bez onemocnění)



Graf 2. Receiver Operating Characteristic křivka u přístroje Spectral Optical Coherence Tomography. Sensitivita 63,64 %, specificita 90,00 %, asociační kritérium >1

že 20 pravých očí pacientů bylo ve sledovaném období bez progresu (označení 0). V době prvního vyšetření bylo podle OCT vyšetření negativní (0) ve všech kvadrantech celkem 21 očí. Z toho vyplývá, že pouze 1 oko se jeví jako falešně negativní. Průměrné zjednodušené kategorizované hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých kvadrantech u pacientů s označením 1 a 0 ukazuje graf 1. Průměrná hodnota ze všech kvadrantů u pacientů s označením 1 je 0,59 a u pacientů s označením 0 je 0,18. Studentův parametrický test prokázal mezi těmito hodnotami statisticky významný rozdíl ($p = 0,0027$).

Testová statistika na souboru 31 pravých očí probandů ukázala pro OCT vyšetření sensitivitu 63,64 % a specificitu 90 % (Tabulka 1). Pomocí testu ROC (receiver operating characteristic curve) byla zjištěna hodnota AUC (area under curve) 0,734 na statisticky významné hladině $p = 0,0097$.

S přihlédnutím k výsledku dalšího statistického testu (Youden index) $J = 0,5364$ můžeme konstatovat, že použitý přístroj je schopen spolehlivě rozdělit pacienty zdravé a nemocné. Asociačním kritériem je kategorizace číslem 1. To znamená, že proband s tímto označením snížení tloušťky RNFL pod 5 % normativní databáze neboli suspektní nález alespoň v jednom kvadrantu je ten, u kterého se následně projevilo glaukomové onemocnění.

Sensitivita a specificita vztažená k tloušťce RNFL ve všech kvadrantech ukázala stejné výsledky jako při použití kategorizovaných hodnot (63,64 %, respektive 90 %). Ke zhodnocení sensitivity a specificity jsme použili součet tloušťky RNFL ve všech kvadrantech v mikrometrech (průměrná hodnota u probandů s číslem 1 byla 357,27 μm a probandů s číslem 0 byla 401,30 μm).

Hodnoceny byly i jednotlivé kvadranty. Průměrná tloušťka vrstvy RNFL v dolním kvadrantu byla u zdravých očí 114,1 μm vs. 103,45 μm u očí s prokázaným glaukomovým

Tabulka 1. Výsledek Receiver Operating Characteristic testu u přístroje Spectral Optical Coherence Tomography

Plocha pod ROC křivkou (AUC)	0,734
Standardní chyba	0,0904
95 % interval spolehlivosti	0,545-0,876
Z statistika	2,588
Hladina významnosti P (Plocha = 0,5)	0,0097
Youden index J	0,5364
Asociační kritérium	>1
Senzitivita	63,64
Specificita	90

onemocněním, v horním kv. to bylo 123,55 μm u zdravých vs. 107,9 μm u nemocných probandů, v nazálním kv. pak 83,85 μm u zdravých vs. 80,82 μm u nemocných a v temporálním kv. 79,8 μm vs. 65,09 μm . Rozdíl mezi průměrnou tloušťkou RNFL u probandů s progresí a bez progresu byl tedy nejvýznamnější v horním kv. (15,65 μm), dále v temporálním kv. (14,71 μm) a dolním kv. (10, 65 μm), zatímco rozdíl v nazálním kv. byl zanedbatelný (3,03 μm)

DISKUSE

RNFL analýza je v současnosti považována za standardní nástroj pro detekci časného glaukomu. Četnými studiemi byla prokázána korelace mezi zeslabením tloušťky RNFL a postižením zorného pole. [1] Cílem naší studie bylo potvrzení této korelace a vyhodnocení senzitivity i specifity spektrálního OCT vyšetření v detekci časného glaukomu.

Senzitivita time-domain přístroje StratusOCT u pacientů s již prokázanými glaukomovými změnami v zorném poli byla zkoumána Budenzem et al. [2]. Sensitivita a specifita přístroje při abnormální hodnotě tloušťky RNFL v jednom a více kvadrantu na úrovni menší než 5 % byla tato: 89 % pro senzitivitu a 95 % pro specifitu. S příchodem spektrálního OCT, vyznačujícího se lepším rozlišením na základě většího počtu A-skenů ve srovnání s time-domain OCT a zároveň lepší reprodukovatelností pro různé stupně závažnosti glaukomu, se očekávalo zároveň zpřesnění diagnostiky glaukomové neuropatie. Byly provedeny studie srovnávající senzitivitu a specifitu u time-domain a spectral-domain OCT. Jednou z nich byla i studie Changa et al. [5], jež zjistila pro time-domain OCT (StratusOCT) u jednoho nebo více abnormálních kvadrantů na hladině 5 % senzitivitu 96 % a specifitu 76 %, zatímco pro spectral-domain OCT (Cirrus OCT) to bylo 98 % a 80 %. Studovány byly i parametry, které se vyznačují nejvyšší senzitivitou a specifitou. Nejvyšší citlivost byla zjištěna pro meridián 12 hodiny (0,98), průměrnou tloušťku RNFL (0,96) a horní kvadrant (0,9) [8]. Další vývoj analytických možností OCT přinesl do diagnostiky glaukomu hodnocení vrstvy gangliových buněk v oblasti makuly a analýzu symetrie makulární oblasti. Dle studie Kaushika et al. [6] z roku 2018 však v současné době měření GCA (ganglion cell analysis) poskytovaná SD-OCT nepřekonal měření RNFL v diagnostice preperimetrické-

ho glaukomu. Toto bylo potvrzeno i metaanalýzou celkem třiceti sedmi studií, jež zkoumaly srovnání mezi makulárními a RNFL parametry měřenými pomocí RTVue OCT (Optovue Inc., Fremont, CA), (19 studií, 3094 subjektů), Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), (14 studií, 2164 subjektů) a 3D Topcon OCT (Topcon, Inc., Tokio, Japonsko), (4 studie, 522 subjektů). Studie obecně uváděly citlivost, při fixních specifitách na hladině 0,90 nebo 0,95, u nejvýkonnějších parametrů mezi 0,65 a 0,75. U všech přístrojů OCT vykazovaly makulární parametry ve srovnání s parametry RNFL podobnou nebo mírně nižší přesnost pro detekci glaukomu [10]. Senzitivita a specifita RNFL analýzy v naší studii se shodovala se studiemi hodnocenými touto metaanalýzou (senzitivita 63,64 % a specifita 90 %). Lze tedy říci, že přístroj Spectral OCT SLO (OPKO Instrumentation/OTI OPKO Health, Inc.) je vhodným pro detekci glaukomového onemocnění. Ve srovnání s některými výše uvedenými studiemi je námi prokázána senzitivita lehce nižší, což může být dáno zejména posuzováním pouze prvního provedeného OCT u pravého oka, relativní velikostí souboru ($n = 31$) a následným rozdílně dlouhým intervalem sledování (1 rok až 9 let) během kterého se mohla neuropatie vyvinout. V neposlední řadě také samotnou zjednodušenou kategorizací, kdy u kategorie RNFL 1 – pod 5 % normativní databáze neboli suspektní se mohli nacházet pacienti na hranici fyziologického nálezu. Z toho důvodu je mimo výše zmíněnou jednoduchou kategorizaci důležité hodnocení samotné tloušťky RNFL, včetně hodnocení jednotlivých 4 kvadrantů i subsegmentů. Průměrná hodnota tloušťky RNFL ze součtu všech kvadrantů v naší studii byla ve skupině 1 (s progresí) 357,27 μm a ve skupině 0 (bez progresu) 401,30 μm . Pro počínající glaukom je typické snížení tloušťky RNFL v temporálním inferiorním a temporálním superiorním subsegmentu. I v naší studii se potvrdil nejvyšší rozdíl tloušťky RNFL mezi probandy ve skupině 0 a 1 (tedy bez a s onemocněním) v horním a temporálním kvadrantu, následované dolním kv. a pouze minimální rozdíl v nazálním kvadrantu. Nezbytnou součástí časné diagnostiky je také sledování změn tloušťky RNFL v čase a jeho srovnání s výchozím měřením.

Naše studie prokázala, že přístroj Spectral OCT SLO (OPKO Instrumentation/OTI OPKO Health, Inc.) je vhodný pro detekci glaukomového onemocnění. V rámci RNFL analýzy jsme dokázali na statisticky významné hladině označit probandy, u kterých došlo k rozvoji glaukomové neuropatie.

LITERATURA

1. **Ajtony, C., Balla, Z., Somoskeoy, S. et al.:** Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48; 2007: 258–63.
2. **Budenz, DL., Michael, A., Chang, RT. et al.:** Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*, 112; 2005: 3-9.
3. **Bussel, I., Wollstein, G., Schuman, JS.:** OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *British Journal of Ophthalmology*, 98; 2014: 2.
4. **Gupta, D., Asrani, S.:** Macular thickness analysis for glaucoma diagnosis and management. *Taiwan J Ophthalmol*, 6; 2016: 3-7.
5. **Chang, RT., Knight, OJ.:** Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*, 116; 2009: 2294-9.

6. **Kaushik, S., Kataria P., Jain V. et al.:** Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis. *Indian J Ophthalmol*, 66; 2018: 511-516.
7. **Kerrigan-Baumrind, LA., Quigley, HA., Pease, ME. et al.:** Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41; 2000: 741-8.
8. **Mansoori, T., Viswanath, K., Balakrishna, N.:** Ability of spectral domain optical coherence tomography peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements to identify early glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 59; 2011: 455-9.
9. **Němec, P. OCT angiografie.** In: Němec, P., Löfflerová, V., Kousal, B.: *Optická koherenční tomografie Klinický atlas sítnicových patologií*, Praha: Mladá fronta a.s., 2015. s. 275-280. ISBN 978-80-204-3810-2.
10. **Oddone, F., Michelessi, M., Parravano, M. et al.:** Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy Studies. *Ophthalmology*, 123; 2016: 939-49.
11. **Řehák, J. Onemocnění sítnice.** In: Rozsival, P. a kol.: *Oční lékařství*. Praha: Galén, 2006. s. 243-276. ISBN 80-7262404-0.