

# Primjena optičke koherentne tomografije u oftalmologiji

---

Živković, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:646762>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marta Živković**

**Primjena optičke koherentne tomografije u oftalmologiji**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za oftalmologiju Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Mije Zorić Geber i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Mia Zorić Geber

## POPIS KRATICA

- AMD/ARMD – starosna makularna degeneracija, engl. *age related macular degeneration*
- AO-OCT – optička koherentna tomografija adaptivne optike, engl. *adaptive optics optical coherence tomography*
- AS-OCT – optička koherentna tomografija prednjeg segmenta oka, engl. *anterior segment optical coherence tomography*
- BM – Bruchova membrana
- CNV – neovaskularizacija žilnice, engl. *choroidal neovascularization*
- DME – dijabetički edem makule
- DR – dijabetička retinopatija
- EDI-OCT – pojačana dubinska optička koherentna tomografija, engl. *enhanced depth imaging optical coherence tomography*
- GCC – makularne ganglijske stanice, engl. *macular ganglion cell complex*
- MS – multipla skleroza
- OCT – optička koherentna tomografija, engl. *optical coherence tomography*
- OCTA – optička koherentna tomografska angiografija
- PS-OCT – optička koherentna tomografija osjetljiva na polarizaciju, engl. *polarization sensitive optical coherence tomography*
- RNFL – sloj živčanih vlakana retine, engl. *retinal nerve fiber layer*
- RPE – pigmentni epitel mrežnice, engl. *retinal pigment epithelium*
- SD-OCT – OCT uređaj sa spektralnom domenom, engl. *spectral domain optical coherence tomography*
- SLD – superluminescentne diode, engl. *superluminescent diodes*
- SS-OCT – optička koherentna tomografija s promjenjivim izvorom svjetlosti engl. *swept-source optical coherence tomography*
- TD-OCT – optička koherentna tomografija vremenske domene, engl. *time domain optical coherence tomography*
- VEGF – faktor vaskularnog endotelnog rasta, engl. *Vascular endothelial growth factor*

## SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK .....</b>	<b>5</b>
<b>2. SUMMARY .....</b>	<b>6</b>
<b>3. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>4. VRSTE OCT-a .....</b>	<b>1</b>
<b>5. PRINCIP RADA.....</b>	<b>5</b>
5.1. TD-OCT.....	7
5.2. FD-OCT.....	7
5.3. SD-OCT.....	8
5.4. EDI-OCT.....	8
5.5. SS-OCT .....	9
5.6. FF-OCT .....	9
5.7. OCTA.....	9
<b>6. PRIMJENA U KLINIČKOJ PRAKSI.....</b>	<b>10</b>
6.1. MAKULARNI EDEM U SKLOPU DIJABETIČKE RETINOPATIJE.....	12
6.2. MAKULARNA DEGENERACIJA .....	13
6.3. GLAUKOM.....	14
6.4. MULTIPLA SKLEROZA .....	17
<b>7. KVALITETA SLIKE .....</b>	<b>17</b>
<b>8. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>19</b>
<b>9. ZAHVALE.....</b>	<b>20</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>25</b>

## 1. SAŽETAK

### PRIMJENA OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE U OFTALMOLOGIJI

Marta Živković

Optička koherentna tomografija je nekontaktna, neinvazivna slikovna metoda. Otkako je ušla u kliničku praksu dijagnoza, liječenje i praćenje bolesnika s bolestima mrežnice i vidnog živca poprimili su sasvim drugačiju dimenziju. Napredovanjem OCT uređaja napreduju i mogućnosti rane dijagnostike, praćenja bolesti te u određenim slučajevima na taj način i sprječavanja težih posljedica bolesti. Temelj rada OCT-a zasnovan je na Michelsonovu interferometru. Pomoću mjerenja brzine svjetlosti, odnosno njezina povratna vremena i intenziteta odaslanog medija, stvara se gotovo histološka slika koja omogućuje vizualizaciju slojeva mrežnice. Prvi klinički prototip OCT uređaja dizajnirao je i napravio Eric Swanson 1993. godine. Nedugo nakon toga napretkom tehnologije počinju se razvijati napredniji i inovativniji uređaji koji stvaraju sve kvalitetniju sliku. Danas postoji nekoliko tipova OCT uređaja koji se razlikuju po principu rada. Primjerice *time domain* OCT (OCT vremenske domene, TD-OCT) koji ima rezoluciju 10  $\mu\text{m}$ , SD-OCT (*Fourier-domain*) koji ima rezoluciju od 5  $\mu\text{m}$ , te EDI-OCT (pojačana dubinska optička koherentna tomografija) kojom se koristi za bolji prikaz žilnice. Trenutačno najnaprednija tehnika snimanja kojom se postiže izrazito brzo stvaranje slike je *Swept-source* OCT. Neki od uređaja koji također unapređuju dijagnostiku su Doppler optička koherentna tomografija, optička koherentna tomografija prednjeg segmenta oka (engl. *Anterior segment OCT*, AS-OCT), OCT adaptivne optike (engl. *adaptive optics OCT*, AO-OCT) te OCT osjetljiv na polarizaciju (PS-OCT). Nedavno je komercijalno postala dostupna i OCT angiografija (OCTA) koja precizno otkriva neovaskularne lezije žilnice. Također jedan od iskoraka razvoja tehnologije je korištenje OCT-om za vrijeme operacija. Slikovne metode postale su neizostavan korak u oftalmološkoj dijagnostici. U današnje se vrijeme OCT-om u oftalmologiji koristi za dobivanje slika visoke rezolucije te proučavanje prednjeg i stražnjeg segmenta oka te time postaje dio svakodnevne kliničke prakse. Pomoću njega mogu se dijagnosticirati bolesti mrežnice poput makularne degeneracije i dijabetičnog edema makule, pratiti bolesti vidnog živca kao što je glaukom te prepoznati neuritis u sklopu multiple skleroze i druge očne bolesti u sklopu sistemskih patologija koje imaju očne znakove.

Ključne riječi: optička koherentna tomografija, slikovna metoda, dijagnostika, bolesti mrežnice i vidnog živca

## 2. SUMMARY

### USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN OPHTHALMOLOGY

Marta Živković

Optical coherence tomography is a non-contact, non-invasive imaging method. Since it entered the clinical practice of diagnosis, the treatment and follow-up of patients with retinal and optic nerve diseases have taken on a completely different dimension. With the advancement of OCT devices, the possibilities of early diagnosis, monitoring of the disease and in some cases preventing more serious consequences of the disease are also advancing. The basis of OCT operation is based on the Michelson interferometer. By measuring the speed of light, i.e. its return time and the intensity of the transmitted medium, an almost histological image is created, which enables the visualization of the retinal layers. The first clinical prototype of the OCT device was designed by Eric Swanson in 1993. Shortly afterwards, with the advancement of technology, more advanced and innovative devices began to develop that created an increasingly high-quality image. Today, there are several types of OCT devices that differ in the principle of their operation. For example, the Time domain OCT (TD-OCT) with a resolution of 10  $\mu\text{m}$ , SD-OCT (Fourier-domain) with a resolution of 5  $\mu\text{m}$ , and EDI-OCT (enhanced depth optical coherence tomography) which is used for better vascular view. Currently, the most advanced imaging technique that achieves the expression of fast image creation is Swept-source OCT. Some of the devices that also enhance diagnostics are Doppler optical coherence tomography, anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT), adaptive optics OCT (AO-OCT), and polarization-sensitive OCT (PS-OCT). Recently, OCT angiography (OCTA), which accurately detects neovascular vascular lesions, has also become commercially available. Also, one of the developments in this technology is usage of OCT during operation. Imaging methods have become an unavoidable step in ophthalmic diagnostics. Nowadays, OCT is used in ophthalmology to obtain a high-resolution image and to study the anterior and posterior segment of the eye, and in this way is becoming a part of everyday clinical practice. It can be used to diagnose retinal diseases such as macular degeneration and diabetic macular edema, to monitor optic nerve diseases such as glaucoma, to recognize neuritis in multiple sclerosis and other eye diseases which are a part of systemic pathologies.

Key words: Optical coherence tomography, imaging method, diagnostics, retinal diseases, optic nerve diseases

### 3. UVOD

Optička koherentna tomografija (OCT) nekontaktna je i neinvazivna slikovna metoda koja se često uspoređuje s ultrazvukom. Bazični principi su im podjednaki, a temelje se na mjerenju povratnog vremena i intenziteta odaslanog medija. Ultrazvuk kao medij koristi se zvukom, a OCT svjetlom. Prednost OCT-a je u tome što svjetlo kao medij omogućuje pregled bolesnika bez kontakta. Iako obje metode produciraju sliku, metoda prepoznavanja je različita, jer svjetlo ima puno veću brzinu od zvuka. Bilježenjem vremenske razlike koja odgovara udaljenosti između struktura stvara gotovo histološku sliku koja omogućuje vizualizaciju slojeva mrežnice, što, pak, omogućuje kvalitativnu i kvantitativnu analizu.

Osim kliničkog pregleda lupama i invazivnih pretraga (poput angiografije), nije bilo dostupne dijagnostičke metode koja bi objektivno analizirala promjene u živčanom sloju mrežnice. Otkako je 1991. godine optička koherentna tomografija ušla u kliničku praksu, dijagnoza, liječenje i praćenje bolesnika s bolestima mrežnice poprimili su sasvim drugačiju dimenziju (1).

### 4. VRSTE OCT-a

Prva uspješno nastala retinalna slika napravljena je 1989. godine u Fujimotovu laboratoriju, a objavljena 1991. godine u časopisu *Science*. Za nju su zaslužni Huang i Schuman (2). Godine 1993. Eric Swanson dizajnirao je i napravio prvi klinički prototip koji se upotrebljavao u sveučilišnoj bolnici u Bostonu. Poslije ga je kupila kompanija *Carl Zeiss America*. Godine 1994. Swanson, Puliafito, Schuman, Huang i Fujimoto osnovali su svoju kompaniju kojoj je cilj bio približiti tu novu i inovativnu tehnologiju industriji (2).

Postoji nekoliko tipova OCT uređaja koji se razlikuju po principu rada. Kako je tehnologija napredovala tako su napredovali i ovi uređaji te kvaliteta slike koja njima nastaje.

Prvi OCT sustavi temeljili su se na onome što je danas poznato kao arhitektura „vremenske domene“, *time domain* OCT (TD-OCT) (3). Prvi takav uređaj, prva generacija OCT-a (OCT 1000), dolazi na tržište 1996. godine, a druga generacija (OCT 2000) od 2000. godine. Rezolucija slike prvih dviju generacija OCT-a je 12 – 15  $\mu\text{m}$  (4). Treća generacija OCT-a (*Stratus* OCT), koja je, također, TD-OCT, na je tržište stigla 2002. godine, slika četiri puta brže od svojih prethodnika i ima rezoluciju 10  $\mu\text{m}$ .

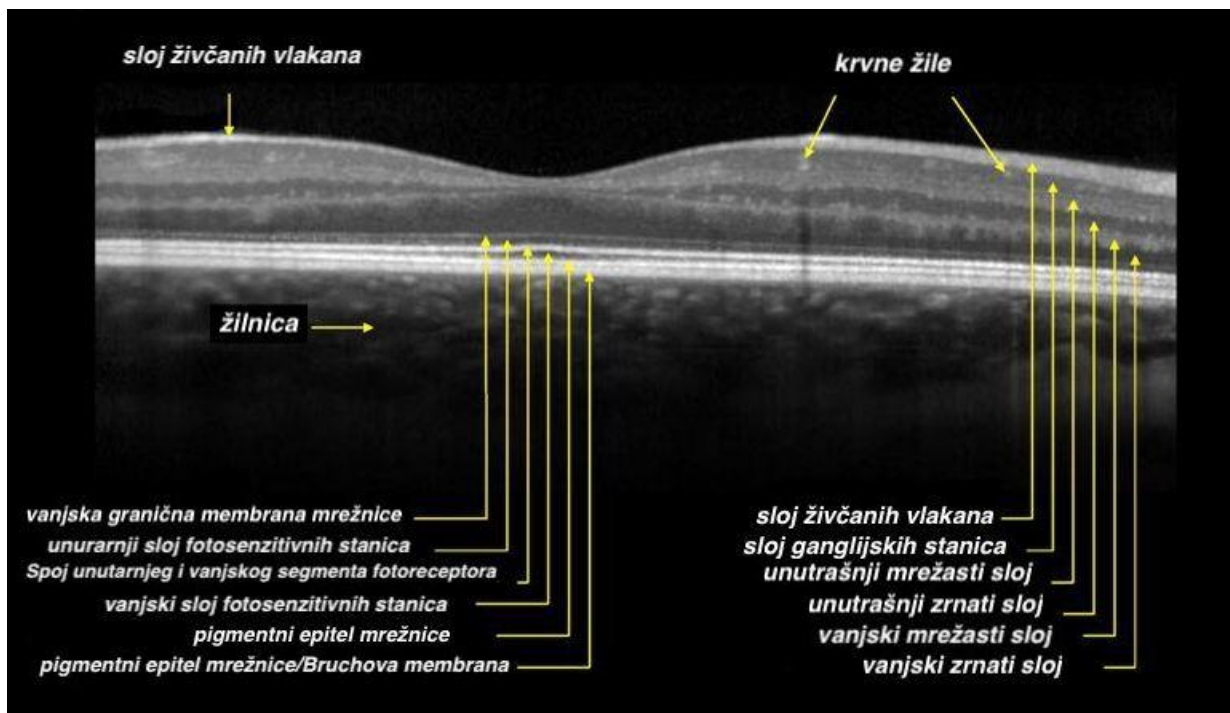


Godine 2006. na tržište stiže prvi *high-speed, high resolution* OCT četvrte generacije tzv. SD-OCT (*Spectral domain, Fourier-domain* OCT) koji se koristi spektrometarom kao detektorom OCT-ova signala i ima rezoluciju od 5  $\mu\text{m}$  (5). Za razliku od *Stratus* OCT-a koji može učiniti 512 A-snimaka u 1,3 s, SD-OCT (OCT uređaj sa spektralnom domenom) ima puno veću brzinu i može učiniti 18.000 – 40.000 A-snimaka u 1 s, što smanjuje osjetljivost uređaja na pomake oka (Slika 1).



**Slika 1.** *Cirrus Spectral-domain, High definition OCT, Carl Zeiss*  
(izvor: Carl Zeiss Meditec Inc.: Cirrus™ HD-OCT User Manual, 2008.)

To omogućuje bolji pregled vitreoretinalnih nepravilnosti, topografije glave vidnog živca, debljine sloja živčanih niti i drugih slojeva, poput sloja ganglijskih stanica mrežnice (6, 7). Taj je napredak zahtijevao razvoj novih lasera, poboljšanih spektrometara, minimalno invazivnih katetera i endoskopa te nove optičke strategije i strategije obrade signala (8). Za bilježenje vremenske razlike koja odgovara udaljenosti između struktura, SD-OCT se koristi niskokoherentnom interferencijom i stvara gotovo histološku sliku koja omogućuje vizualizaciju slojeva mrežnice (6) (Slika 2).



**Slika 2.** Prikaz slojeva mrežnice pomoću OCT-a

(izvor: [https://eyewiki.aao.org/File:Oct\\_SpectralisLayers\\_reduced.jpg](https://eyewiki.aao.org/File:Oct_SpectralisLayers_reduced.jpg))

Kako bi što bolje mogli prikazati određene dijelove oka potrebno je stalno razvijati optičku koherentnu tomografiju. Tako su se 2008. godine za bolji prikaz žilnice počele koristiti metode prikaza poput usrednjavanja slike i pojačana dubinska optička koherentna tomografija (EDI-OCT) (9). Usrednjavanje slike postiže se korištenjem više B-snimaka istog dijela mrežnice koje se skupa zbrajaju te se zatim pomoću softvera povećava rezolucija slike. EDI-OCT je metoda prikaza slike koja se koristi povećanom dubinom polja obrnute slike dobivene postavljanjem SD-OCT uređaja blizu oka. To omogućuje bolju vizualizaciju žilnice i spoja žilnice i bjeloočnice i time bolju procjenu anatomije koja uključuje i debljinu žilnice (9).

Drugi tip *Fourier-domain* OCT-a, *Swept-source* OCT, počeo se upotrebljavati 2003. godine i trenutačno je najnaprednija tehnika. Njime se postiže još brže stvaranje slike (10).

Za dijagnostiku protoka krvi koristi se Doppler optička koherentna tomografija. Do sada su se provodile dvodimenzionalne pretrage kao što su indocijaninska zelena angiografija i fluoresceinska angiografija. Doppler OCT je obećavajuća tehnologija jer rješava problem dubine slike. Pomoću njega može se precizno lokalizirati mjesto vaskularnih abnormalnosti koristeći se presjecima slika (engl. *cross-sectional imaging*) (9). Na taj način omogućena je

procjena protoka i volumen krvi vaskulature mrežnice i žilnice te lociranje mogućih abnormalnosti (9).

Optička koherentna tomografija prednjeg segmenta oka (engl. *Anterior segment OCT*, AS-OCT) pruža strukturne informacije rožnice i prednje komore bez doticanja samog oka (11). AS-OCT ima visoku aksijalnu rezoluciju 5 – 10  $\mu\text{m}$  te se njime mogu prikazati visoke rezolucije bjeloočnica, očni kut, šarenica, trabekularna mreža te Schlemmov kanal (11).

OCT adaptivne optike, AO-OCT, je oftalmološki sustav koji se koristi adaptivnom optikom i pomoću nje dinamički prilagođava optičke karakteristike kako bi nadoknadili monokromatske aberacije koje se prirodno javljaju u oku. U početku je bio predložen i namijenjen astronomima za ispravak distorzije svjetlosti koja prolazi kroz atmosferu. Daljnjim razvijanjem AO-OCT-a nastao je AO-OCT koji ima poboljšanu poprečnu rezoluciju na 5 – 10  $\mu\text{m}$  u mrežnici (engl. *ultrahigh axial-resolution*). Daljnjim razvojem AO-OCT-a omogućena je vizualizacija snopova aksona u RNFL-u (sloju živčanih vlakana retine), mozaici stožastih fotoreceptora zdravih ispitanika, strukturne abnormalnosti i optičke neuropatije (11).

OCT osjetljiv na polarizaciju, PS-OCT, otkriva polarizacijske promijene u kružno polariziranoj svjetlosti. U početku se njime koristilo za prikazivanje dvoloma svjetlosti zubne cakline, kože i hrskavice. U oftalmologiji se počeo upotrebljavati 2001. godine za prikazivanje dvoloma RNFL-a, proučavanje prednjeg segmenta oka, bjeloočnice, lamine kribroze. Čini se kako bi promjene u dvolomu svjetlosti mogle ukazivati na patologiju oka kao što je glaukom te promjene žute pjege (11).

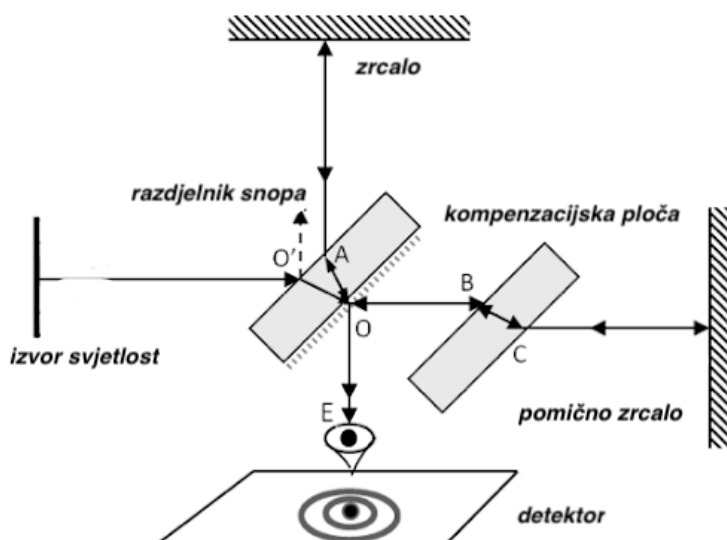
Nedavno je komercijalno postala dostupna i OCT angiografija (OCTA). Pokazalo se da precizno otkriva neovaskularne lezije žilnice, posebno ako se radi o lezijama tipa 2 ispred pigmentnog epitela mrežnice (RPE) (12). OCT angiografija (OCTA) doprinosi, a u mnogim slučajevima može i zamijeniti tradicionalne metode ispitivanja vaskulature žilnice i mrežnice (13). Mnoge očne bolesti stražnjeg segmenta uključuju vaskulaturu mrežnice i žilnice (13).

Prema svemu navedenom vidljivo je da je optička koherentna tomografija značajno utjecala na pristup kliničara oftalmologa dijagnozi, liječenju i praćenju bolesti. Slikovne metode postale su nezaobilazan korak u oftalmološkoj dijagnostici (14). Jedan od iskoraka razvoja tehnologije je korištenje OCT-om za vrijeme operacija. OCT pruža slike presjeka i tomografske podatke visoke rezolucije. Korištenjem tom tehnologijom kirurzi imaju trenutačne povratne informacije o ispunjavanju kirurških ciljeva ili novom razumijevanju anatomske konfiguracije tkiva (14).

Principi rada navedenih vrsta OCT-a razlikuju se po načinu stvaranja, brzini nastajanja i kvaliteti slike.

## 5. PRINCIP RADA

Princip rada optičke koherentne tomografije temelje se na mjerenju brzine svjetlosti. OCT izloži ciljano tkivo proučavanja elektromagnetskim valovima i mjeri dubine iz kojih nastaju odjeci (3). Ulazi u tkivo nekoliko milimetara, ali s razlučivošću na razini  $\mu\text{m}$  (3). OCT uređaji imaju programirane kompjutorske algoritme pomoću kojih izmjerene vrijednosti dubine matematičkim jednadžbama kvantificiraju u debljinu konkretnih tkiva koja analiziramo npr. slojevi mrežnice, žilnice itd. (15) Na taj način stvara sliku razlučenu po dubini (3). Temelj OCT-a zasnovan je na Michelsonovu interferometru. Albert Abraham Michelson (1852. – 1931.) prvi je američki fizičar koji je dobio Nobelovu nagradu. Bavio se istraživanjima mjerenja brzine svjetlosti. Konstruirao je uređaj interferometar 1880. godine koji je postao temelj mjernih uređaja u optici i oftalmologiji (16). Klasični oblik interferometra konstruira se pomoću: dvaju zrcala, od kojih je jedno pomično, razdjelnika snopa, kompenzacijske ploče i detektora. (Slika 3)



**Slika 3.** Michelsonov interfeferometar

(izvor: <http://www.physicsbootcamp.org/section-michelson-interferometer.html>)

Jednostavniji oblik interferometra, koji je ujedno osnova današnjih OCT uređaja, koristi se razdjelnicima koji su napravljeni od optičkih vlakana (17).

Prilikom snimanja oka pomično zrcalo zamijenjeno je okom, a kao izvor služi niskokoherentno svjetlo iz superluminescentne diode (SLD) (18). Izvor svjetlosti koja se propušta kroz navedene dijelove mora biti monokromatski ili približno monokromatski (19). S obzirom na to da se radi o svjetlosti kao mediju, OCT se ne može osloniti samo na uspješno brzo mjerenje odjeka za stvaranje 3D slike. Tipična ljudska stanica velika je približno 10  $\mu\text{m}$ , to je udaljenost koju svjetlost prijeđe u 0,000033 nanosekunde. Brzina kojom se reflektiraju odjeci prebrza je i za današnji najbrži detektor. Upravo iz tog razloga se OCT koristi principima interferencije kako bi se utvrdila dubina iz koje se foton u uzorku reflektira (3). Zrake koje prolaze kroz navedeni sustav djelomično se lome te dolaze do detektora i stvaraju konstruktivne interferirajuće pruge (19). Preporuka je da svjetlost bude iz infracrvenog spektra, valne duljine oko 843 nm, s obzirom na to da ona najbolje prodire u tkivo, a nevidljiva je ljudskom oku (20). Prilikom snimanja upadni se snop pomoću razdjelnika dijeli na dva optička puta, put mjerenog uzorka (testni snop) i referentni put (20). Referentni se put koristi zrcalom kojim dolazi do refleksije svjetlosti na već poznatoj udaljenosti puta (3). Testni snop ide putem kroz uzorak koji mjerimo i čiju sliku želimo stvoriti. On ide kroz jaku sabirnu leću i nekoliko zrcala, kojima upravljamo pomoću računala, do mrežnice (20). Prisutnost ili odsutnost svjetla, koje se reflektira s dubine koja odgovara duljini puta koju je postavilo referentno zrcalo, određuje prisutnost ili odsutnost otkrivenih interferencija (3). Dakle, povratna svjetlost iz pacijentova oka se rekombinira u razdjelniku sa svjetlošću koja je retroreflektirana od referentnog zrcala. Zatim se konstruktivna interferencija između referentnog i promatranog snopa svjetlosti detektira silicijskom fotodiodom povezanom s računalom koje zatim obrađuje signal i stvara sliku (20). OCT slike formiraju se jedan po jedan stupac. Zraka je usmjerena na jednu točku na površini uzorka, a dubine fotonskih refleksija koje se pojavljuju ispod te točke agregiraju se u stupac slike koji se naziva A-snimka. Kako se zraka skenira bočno, susjedne A-snimke sastavljaju se u 2D sliku, nazvanu B-snimka. Ako se pribavi više 2D slika koje su u susjednim ravninama, može se izraditi trodimenzionalna, 3D slika, C-snimka (3). Grčka riječ *tomos* znači „odjeljak“ tomografske slike i svesci su stoga stečeni u odjeljcima. Bitno je naglasiti mogućnost snimanja različitih dijelova mrežnice pomicanjem fokusa koji pacijent fiksira pogledom za vrijeme pregleda ili pomicanjem smjera testnog snopa svjetlosti na mrežnici (21). Kao i kod svakog neinvazivnog pregleda nemoguće je u potpunosti zaobići ljudsku pogrešku ili pogrešku uzoraka te nastajanje artefakata zbog pomicanja pacijenta. Mogući artefakti vrlo lako se ispravljaju pomoću programa koji postaju sve razvijeniji (15). Mjerenjem unakrsne korelacije između električnog polja reflektiranog od cilja i koherentne replike izvornog polja, udaljenosti se mogu

lako izmjeriti s preciznošću znatno ispod jedne valne duljine (8). Mjerenja se mogu izvesti upotrebom vremenskog kašnjenja ili valne duljine kao varijabilne koordinate (22). Principi rada razlikuju se u različitim vrstama uređaja o čemu će biti riječi u idućim poglavljima.

### 5.1. TD-OCT

TD-OCT koristi se interferometrom niske koherentnosti, kao što je opisano. Pomoću njega se utvrđuje koliko se svjetla reflektira s dubine koja odgovara položaju referentnog zrcala. Kako referentno zrcalo prolazi kroz niz dubina, u bilo kojem određenom trenutku, svako svjetlo iz kraka uzorka koje unutar jedne koherentnosti sadašnjeg referentnog položaja stvara smetnje (3). Taj se signal na detektoru promatra kao AC signal (mijenjajući signal struje, engl. *altering current*) s frekvencijom koja odgovara brzini referentnog kraka i amplitudi proporcionalnoj snazi raspršivača u uzorku na određenoj dubini (3). Prilikom skeniranja referentnog kraka, snima se vremenska serija amplituda AC-a, koja daje A-snimku. Kako se zraka svjetlosti pomiče po uzorku tako se A-snimka ponavlja. U konačnici se konsolidiraju u B-snimku (3). Ovaj je pristup postao prepoznat kao optička koherentna tomografija u vremenskoj domeni, koja se uobičajeno odnosi na interferometrijski sustav slike u kojem se skenira referentno kašnjenje (8).

### 5.2. FD-OCT

OCT Fourierova područja, u kojem se uzrokuje unakrsna korelacija električnog polja kao funkcija broja valova, pruža nekoliko redova veličine poboljšanja osjetljivosti detekcije (8). Ona je poboljšana jer prijemnik istovremeno registrira reflektirano svjetlo iz svih dubinskih točaka u uzorku tijekom trajanja jednog cjelovitog aksijalnog profila (8). Referencu nije potrebno dubinski skenirati da bi se dobila A-snimka u Fourierovoj domeni OCT-a. Sve se dubine mjere odjednom iz jednog snimanja spektra interferencijskog svjetla, sabijajući stotine ili tisuće uzastopnih mjerenja u jedan kadar. Time se također izbjegava neučinkovitost rasipanja fotona tijekom sondiranja pojedinih dubina (3). Ključ leži u razdvajanju analize svjetlosti niske koherencije na sastavne valne duljine. Svaka je valna duljina pojedinačno uskopojasna i stoga je u koherentnosti duga pa se njome može koristiti za ispitivanje većih udaljenosti. Slabost duge koherentne interferometrije (nemogućnost rješavanja nejasnoća iz periodičnog ponašanja) nadvladava se istodobnim otkrivanjem mnogih drugih frekvencija. Objedinjavanje svih tih informacija omogućeno je pomoću Wiener-Khinchin teorema na kojem se temelji *Fourier Domain* OCT. On govori o autokorelaciji signala koja je zadana

Fourierovom transformacijom njegova spektra. Ako bismo htjeli izračunati autokorelaciju električnog signala, mogli bismo taj signal poslati kroz analizator spektra, a zatim uzeti Fourierovu transformaciju tog izmjereneog spektra (3). Interferometrija niske koherencije u osnovi je korelacijska operacija. Kada se integriraju dva puta interferometra te ih prenesemo na detektor, u osnovi mjerimo unakrsnu korelaciju između dvaju valova. Od posebne važnosti u OCT-u je unakrsna korelacija između poznate reference i nepoznatog uzorka (3). Povećana osjetljivost detekcije mogla bi se također koristiti za smanjenje optičke snage koja pada na uzorak, dok se istovremeno postiže prodor slike do granice višestrukog raspršenja (8).

### **5.3. SD-OCT**

Kao što je opisano u prethodnom odjeljku, Fourierova domena OCT-a oslanja se na mjerenje optičkog spektra interferencijskog svjetla. U OCT-u spektralne domene to se postiže spektrometrom visoke razlučivosti u kraku detektora interferometra. Spektrometar se obično podudara s rasponom valnih duljina izvora i ima od 512 do 4096 piksela u spektru. Pikseli su dio kamere za linijsko skeniranje koji se integrira za vrijeme trajanja A-snimanja. Sadržaj svakog piksela potom se digitalizira, očitava i šalje procesoru. Procesor izvodi Fourierovu transformaciju, obično brzu Fourierovu transformaciju (FFT), a zatim generira 2D sliku B-snimke iz skupine A-snimaka (3). OCT iz spektralne domene koristi se istim širokopoljnim izvorom svjetlosti kao i OCT iz vremenske domene (3). Izvori svjetlosti obično su superluminescentne diode (SLD), uređaji s prostornom koherencijom lasera. To im omogućuje fokusiranje na najsitnije točke i širenje kroz jednosmjernu optiku s mnogo većom spektralnom širinom pojasa koja daje niska svojstva koherencije (3).

Realizacija OCT sustava frekvencijskog područja s velikom brzinom zahtijevala je razvoj novog lasera s promjenjivom valnom duljinom uske trenutačne širine linije, širokog raspona podešavanja, linearnog zamaha i visoke prosječne snage (8).

### **5.4. EDI-OCT**

EDI-OCT koristi se istim instrumentima za snimanje kao SD-OCT. Razlika je samo u načinu i metodi slikanja. Godine 2008. Spaide i suradnici opisali su tehniku EDI-OCT koja pomiče leću objektiva *Spectralis* (SD-OCT) bliže oku. Tako stvara obrnutu zrcalnu sliku mrežnice. Taj manevar stavlja žilnicu bliže liniji nultog kašnjenja, povećavajući dubinu signala. EDI-OCT učinio je snimanje žilnice jasnijim s boljom definicijom sve do spoja žilnice i sklere (23).

## 5.5. SS-OCT

Alternativa spektralnom razlaganju širokopojasnog izvora je privremeno podešavanje valne duljine uskopojasnog izvora. *Swept-source OCT* (SS-OCT) koristi se prilagodljivim izvorom svjetlosti kod kojeg se izlazna valna duljina može promijeniti u vremenu. Laser je fokusiran na određenu valnu duljinu, ali ima mogućnost mijenjanja u širokom rasponu valnih duljina (24). Poput OCT-a spektralne domene, referentni krak ima fiksnu duljinu puta. Detektor ima jednu brzu fotodiodu. Kako je svaka vremenska točka pretraživanja usklađena s jednom valnom duljinom prilagodljivog izvora, spektar se može generirati mjerenjem signala smetnji tijekom vremena. Svaka valna duljina svjetlosti stvara jedan A-snimku. Fotodioda i pripadajuća elektronika moraju biti dovoljno brzi da digitaliziraju čitav spektar dok izvor svjetlosti prolazi kroz uzorak. Digitalizirani spektar se zatim transformira Fourierovom domenom da bi se stvorio profil dubine raspršene svjetlosti. SS-OCT sustavi imaju mogućnost izvora valnih duljina od 1050 do 1700 nm (3). Oni daju veću ukupnu dubinu slike budući da laseri u osnovi imaju užu snop, ekvivalentan razlučivosti spektrometra u SD-OCT-u, koji postiže puni raspon slike. Aksijalna razlučivost je često manja, jer je teže usmjeriti snop svjetlosti da prelazi preko većeg raspona valnih duljina (3).

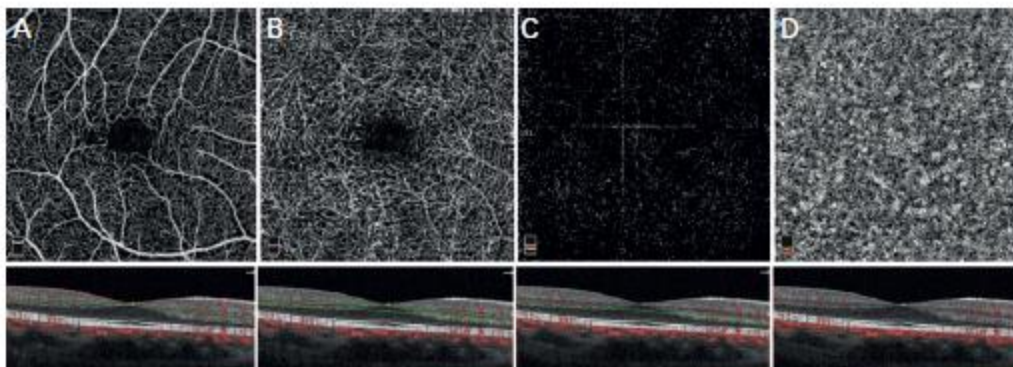
## 5.6. FF-OCT

Slikovni pristup vremenskom OCT-u razvio je tim Claudea Boccare 1998. godine, prikupljanjem slika bez skeniranja snopom (25). U ovoj tehnici koja se naziva OCT punog polja (engl. *full field*, FF-OCT), za razliku od ostalih OCT tehnika koje uzimaju presjeke uzorka, slike su ovdje *en face*, tj. poput slika klasične mikroskopije: ortogonalne (okomite) svjetlosnom snopu (26).

## 5.7. OCTA

Optička koherentna tomografska angiografija (OCTA) nova je, neinvazivna, tehnika snimanja koja generira volumetrijske angiografske slike u nekoliko sekundi (27). OCTA se koristi tehnologijom slikanja kontrasta pokreta eritrocita za dobivanje volumetrijskih informacijama o protoku krvi visoke rezolucije koje zatim generiraju angiografske slike (27) (Slika 4).





**Slika 4.** Optički koherentni tomografski angiogram i odgovarajući OCT B-snimci: A) unutarnji površinski sloj mrežnice, B) unutarnji dublji sloj mrežnice, C) vanjski sloj mrežnice, D) kapilare žilnice

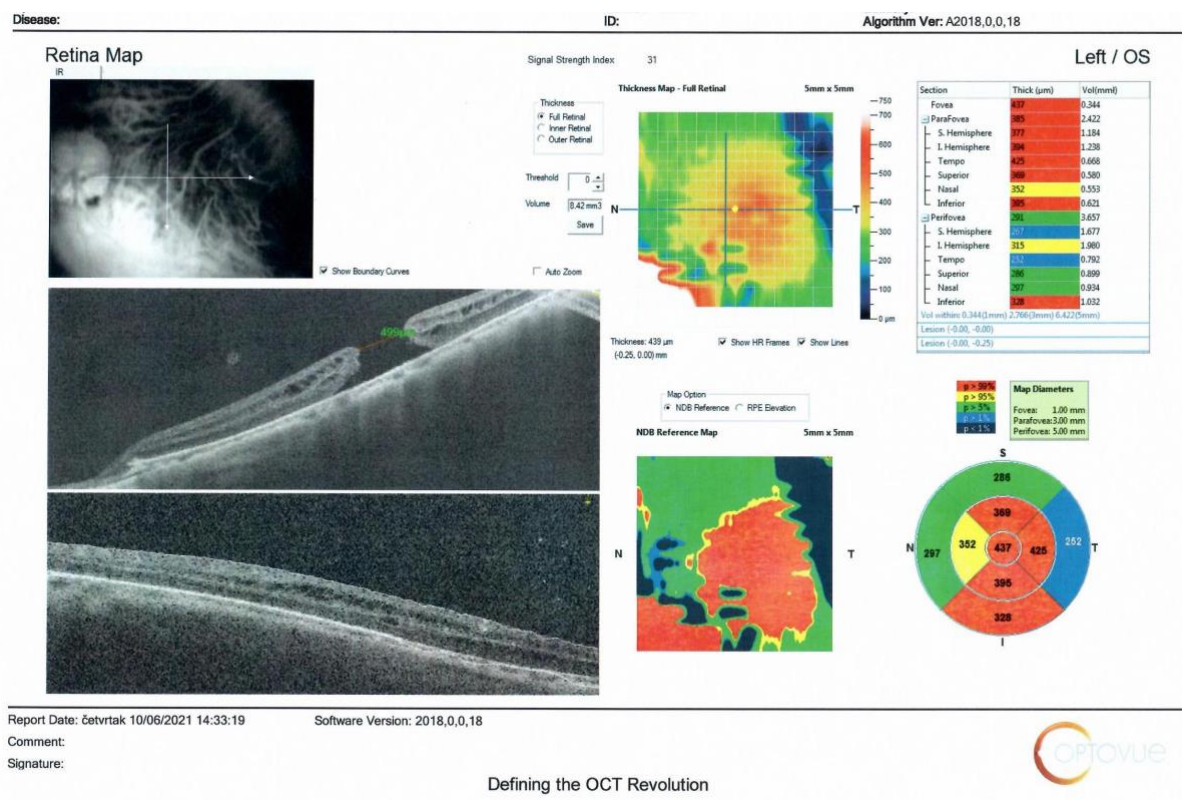
(izvor: <https://www.touchophthalmology.com/imaging/journal-articles/advances-in-optical-coherence-tomography-angiography/>)

Njome se mogu prikazati slike mikrocirkulacije u glavi vidnog živca, peripapilarnoj mrežnici i makuli (28). Uspoređuje signal dekorelacije (razlike u intenzitetu ili amplitudi OCT signala povratnog rasipanja) između sekvencijalnih OCT B-snimaka snimljenih na potpuno istom presjeku da bi se stvorila karta protoka krvi (27). Može se koristiti za kvantitativnu procjenu mikrocirkulacije mrežnice i žilnice u različitim slojevima (29).

## 6. PRIMJENA U KLINIČKOJ PRAKSI

Optička koherentna tomografija (OCT) izvorno je razvijena za snimanje ljudske mrežnice kao sredstvo za dijagnosticiranje patoloških promjena u ranoj fazi (8). Razna ispitivanja pokazala su da su razlučivost i kontrast koje OCT pruža bili znatno bolji nego što bi to mogle pružiti konvencionalne tehnike snimanja poput ultrazvuka te da se pomoću njega može identificirati spektar patoloških stanja (8). Novijom tehnologijom kao što je *full field* OCT omogućena je vrlo visoka transverzalna rezolucija koja praktično omogućava uvid u *in vivo* histološku sliku mrežnice. U današnje se vrijeme OCT-om u oftalmologiji koristi za dobivanje slika visoke rezolucije te proučavanje prednjeg i stražnjeg segmenta oka te time postaje dio svakodnevne kliničke prakse (30). Strukture prednjeg segmenta uključuju rožnicu, prednju očnu sobicu, šarenicu, kut prednje očne sobice i bjeloočnicu, iako neki instrumenti zahtijevaju dodatne leće za snimanje prednjeg segmenta oka. Pregled stražnjeg segmenta može se izvesti pri midrijazi, ali i miozi, kada su dioptrijski mediji prozirni, te omogućuju vizualizaciju mrežnice, žilnice, a

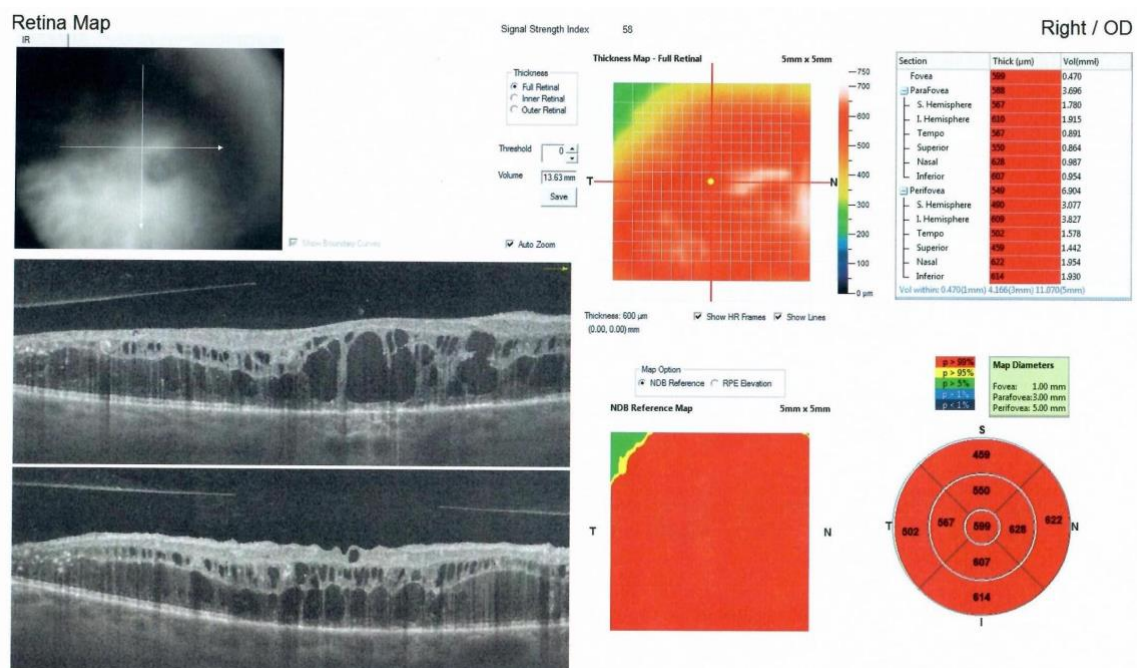
ponekad i bjeloočnice (30). Zahvaljujući sposobnosti OCT-a da prikazuje presjeka slojeva tkiva s mikrometarskom rezolucijom, OCT pruža izravnu metodu procjene stanične organizacije, integriteta fotoreceptora i debljine aksona. Na taj se način pomoću njega mogu dijagnosticirati radne bolesti mrežnice poput rupture makule, makularne degeneracije i dijabetičnog edema makule (slika 5). Isto tako mogu se dijagnosticirati i pratiti bolesti vidnog živca kao što je glaukom te prepoznati neuritis u sklopu multiple skleroze. Mogu se prepoznati i druge očne bolesti u sklopu sistemskih patologija koje imaju očne znakove.



**Slika 5:** OCT nalaz koji prikazuje rupturu makule  
(izvor: Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za očne bolesti)

## 6.1. MAKULARNI EDEM U SKLOPU DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Značajno je praćenje makularnog edema koji se može pojaviti u slučaju stanja kao što su začepljenje mrežnične vene, zatim šećerna bolest, stanje nakon operacije katarakte, traume i dr. Omogućuje i razlikovanje vrste edema, a to su u svojim studijama pokazali Massin i sur. (31) te Otani i sur. (32). Jedan od vodećih uzroka oštećenja vida i sljepoće u mnogim zemljama, među odraslom radno sposobnom populacijom i starijim osobama je dijabetička retinopatija (DR) s posljedičnim dijabetičkim edemom makule (DME) (33) (Slika 6.)



**Slika 6.** OCT nalaz koji prikazuje edem makule kao posljedica dijabetičke retinopatije

(izvor: Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za očne bolesti)

Pokazalo se da je pravovremeni tretman očiju pacijenata s rizikom od progresije DR-a učinkovit u prevenciji pojave oštećenja vida (34). Uz to, noviji rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja također su pokazali da intraokularne injekcije lijekova koji djeluju na faktor vaskularnog endotelnog rasta (VEGF) ili upalu u DME-u mogu rezultirati boljim vidnim ishodima (35). U prethodnim presječnim studijama definirano je nekoliko kvantitativnih OCTA-inih mjernih podataka (npr. gustoća žila i područje fovealne avaskularne zone) i pokazalo se da su OCTA-ini mjerni podaci povezani s težinom DR-a i DME-a (36). Promjene u OCTA-inim mjernim podacima mogu biti otkrivene u dijabetičara bez znakova kliničke

retinopatije (37). Budući da OCTA-ina mjerni podaci prikazuju rane mikrovaskularne promjene u pojedinačnim kapilarnim pleksusima mogli bi potencijalno biti biomarkeri za DR i DME (37). Primjerice gustoća krvnih žila površinskog i dubokog kapilarnog pleksusa niža je u očima dijabetičara bez klinički uočljivog napredovanja DR-a u usporedbi sa zdravim kontrolama (38).

## 6.2. MAKULARNA DEGENERACIJA

OCT-om se može postaviti dijagnoza rupture makule, zatim pseudorupture i lamelarne rupture (39, 40). U slučaju vitreomakularnog sindroma može se vidjeti djelomično odvajanje stražnje hijaloidne membrane, a može se pratiti i njezino odvajanje, što je veoma važno jer olakšava odluku o mogućem operativnom liječenju (41). Centralna serozna korioretinopatija, koja se često klinički dijagnosticira, može se objektivizirati OCT-om (42). Rezultate o prednosti OCT-a u dijagnostici odlijepljenja mrežnice, u odnosu na raslojavanje (retinoshizu) mrežnice, pokazali su u svojoj studiji Ip i sur. (43) Gupta i sur. (44) objavili su rezultate o prednosti SD OCT-a u procjeni makularnih promjena u slučaju uveitisa. Makularna degeneracija, također poznata kao starosna makularna degeneracija (*age related macular degeneration*, AMD ili ARMD), zdravstveno je stanje koje može rezultirati zamagljenjem ili odsustvom vida u središtu vidnog polja. Ona je vodeći uzrok nepovratnog oštećenja centralnog vida u razvijenim zemljama među ljudima starijima od 50 godina (45). Često u ranom stadiju bolesti nema simptoma. Dijagnosticira se pregledom očne pozadine dok je oko u midrijazi i OCT-om makule, odnosno skeniranjem slojeva makule. Javlja se u dvama oblicima, vlažna i suha makularna degeneracija. Nema još potpunog izlječenja od makularne degeneracije. No uz redovito praćenje moguće je usporiti njezin razvoj uzimanjem visokih doza antioksidanta luteina i omega kiselina. Jedna od prvih primjena optičke koherentne tomografije angiografije bilo je otkrivanje prisutnosti neovaskularizacije žilnice u starosnoj makularnoj degeneraciji i utvrđivanje njezine povezanosti s retinalnim pigmentiranim epitelom i Bruchovom membranom, a time i određivanje neovaskularizacije žilnice (CNV, engl. *choroidal neovascularization*) klasifikacije kao tip 1, tip 2, tip 3 ili mješovite lezije (46). U ranoj, često asimptomatskoj fazi, AMD-ova osnovna karakteristika je taloženje staničnoga polimorfno materijala, nazvanog drusen, između pigmentnog epitela mrežnice (RPE) i Bruchove membrane (BM) gdje se abnormalni žarišni pigmenti mrežnice često uočavaju (47). Suprotno tome, razvoj „kasnog“ AMD-a tipično je povezan sa središnjim gubitkom vida (47). U kasnom „suhom“ ili „atrofičnom“ AMD-u, glavni nalaz je „geografska atrofija“ (GA), koja je karakterizirana gubitkom velikih područja RPE-a i vanjskih slojeva mrežnice (48). Tijekom

posljednjih 20 godina, optička koherentna tomografija (OCT), a posebno OCT spektralne domene (SD-OCT), radikalno je promijenila dijagnostički pristup makularnim bolestima nudeći neinvazivnu metodu snimanja, vrlo osjetljivu u identificiranju retinalnih i subretinalnih abnormalnosti povezanih s neovaskularnim ili suhim AMD-om (49).

OCTA omogućuje vizualizaciju retinalne i žilnične vaskulature u tri dimenzije, bez ubrizgavanja boja i, prema tome, na potpuno neinvazivan način. Njezin način rada temelji se na mogućnosti razlikovanja kretanja povezanog s krvnim stanicama koje teku unutar žila od statičnog tkiva (50). Kretanje krvnih stanica može se prikazati kao slika u sivim tonovima izračunavanjem dekokrelacije amplitude signala između uzastopnih B-snimaka snimljenih na istom mjestu mrežnice: na taj se način stvara kontrast između statičnog i nestatičnog tkiva (50). Jedna od najzanimljivijih primjena OCT-a je mogućnost definiranja nekih kvantitativnih aspekata povezanih s neovaskularnim lezijama i drugim abnormalnostima povezanim s AMD-om. Mogućnost izračunavanja opsega vaskularne lezije omogućuje razumijevanje njezina prostornog razvoja tijekom vremena i strukturni odgovor na liječenje. Do danas su se za dobivanje tih podataka primjenjivale mnoge matematičke formule i algoritmi (46). Korisnost OCTA-e tijekom praćenja bolesnika s eksudativnom AMD-om koji su bili podvrgnuti intravitrealnom liječenju je u tome što je dubinsko OCTA-ino razrješenje omogućilo segmentiranje CNV-ova pokazujući njihovu pravu anatomiju i morfološke promjene uzrokovane liječenjem. Time je i vidljivo ima li napredovanja u liječenju (46).

### **6.3. GLAUKOM**

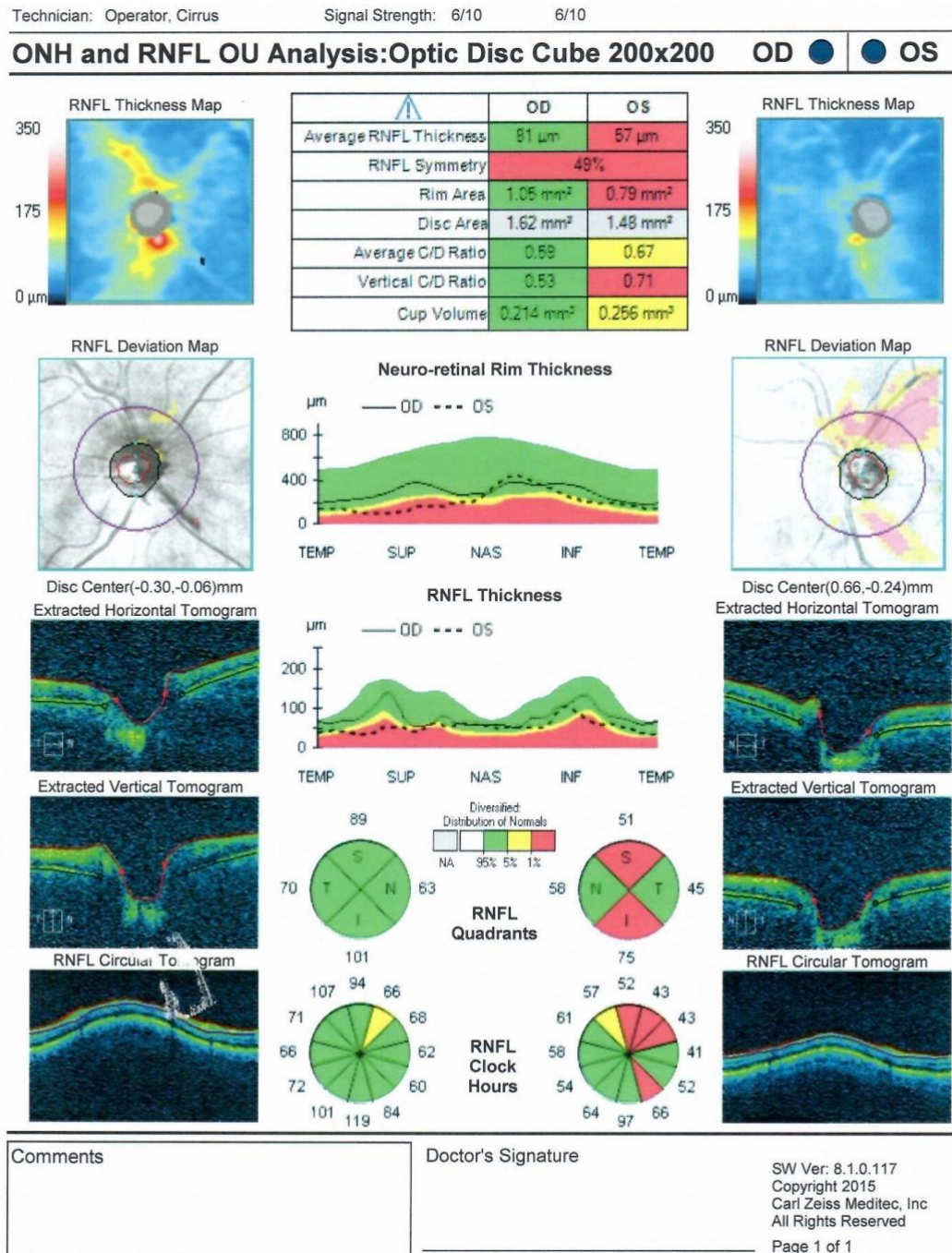
Prva generacija OCT-a iz 1991. godine primarno je analizirala mrežnicu i njezin pigmentni epitel (1). Naknadno se razvio algoritam koji se sastojao od kružnice dijametra 3,4 mm za mjerenje peripapilarnog dijela mrežnice. OCT treće generacije već analizira 768 točaka, a daljnji algoritmi omogućuju trodimenzionalnu rekonstrukciju glave vidnog živca analizirajući podatke s površine 6x6 mm koji se sastoje od informacija 40.000 točaka (200 x 200) (51, 52). Mjerenje debljine mrežnice oko glave vidnog živca omogućuje i analizu RNFL-a po kvadrantima, što je značajno u slučaju glaukoma (53). OCT je danas nezaobilazna metoda u dijagnostičkom algoritmu glaukoma kao i praćenju bolesti. Glaukom je multifaktorijalna progresivna optička neuropatija definirana karakterističnim strukturalnim i funkcionalnim oštećenjem vidnog živca. Intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika za nastanak glaukoma i jedini faktor na koji možemo terapijski djelovati (54). Kod ove bolesti dolazi do degeneracije ganglijskih stanica mrežnice što rezultira promjenom u glavi vidnog živca (55). Glaukom je

drugi vodeći uzrok sljepoće širom svijeta, a najčešći je uzrok nepovratnog gubitka vida (29). Dijagnoza glaukoma postavlja se ispitivanjem funkcionalnih promjena pomoću ispitivanja vidnog polja i strukturalnih promjena OCT-om. Tome prethodi klinička procjena biomikroskopskim pregledom, mjerenjem intraokularnog tlaka, pregledom kuta prednje očne sobice (gonioskopija) i kliničkim pregledom vidnog živca (54). S obzirom na to da nema jednog testa koji bi mogao potvrditi dijagnozu glaukoma, još uvijek nema programa probira. Stoga je važno podizanje razine znanja o glaukomu i što ranije dijagnosticiranje bolesti. S obzirom na to da je glaukom bolest bez simptoma do relativno kasne faze, dijagnoza se često kasno postavlja (55). Budući da se glaukomsko oštećenje može spriječiti, ali jednom kad nastane je nepovratno, rana dijagnoza i pomno praćenje bolesnika s glaukomom od izuzetne su važnosti (29). Razvojem OCT uređaja rastu mogućnosti dijagnostike i praćenja ove bolesti.

OCT ne ovisi o odgovoru pacijenata i stoga pruža objektivne informacije o debljini slojeva mrežnice uz visoku ponovljivost (56). Međutim, postoji efekt poda kod uznapredovanog glaukoma, kada OCT parametri dosegnu osnovnu razinu preko koje se uočavaju male promjene za veliki porast ozbiljnosti glaukoma (57). Točna vrijednost ove osnovne razine varira kod različitih OCT proizvođača i različitih parametara, ali je obično između 50 i 70% debljine sloja živčanih vlakana u normalnim očima (58). To što nije blizu nule može se objasniti prisutnošću neneuralnog tkiva u slojevima mrežnice koja ostaje i u slučajevima uznapredovanog gubitka ganglijskih stanica mrežnice (58). Stoga kod uznapredovanih glaukoma funkcionalna metoda pregleda vidnog polja ima prednost u odnosu na OCT.

Optička koherentna tomografija spektralne domene (SD-OCT) pruža objektivnu kvantifikaciju strukturalnog oštećenja u glaukomu, s visokom razlučivošću, koja je sada pokazala mogućnost za kontrolu napredovanja glaukomatozne neuropatije, od ranih do kasnih faza (59). Određeni broj dobro utvrđenih dokaza navodi da su progresivne promjene na OCT-u uobičajeni prediktor funkcionalnog gubitka i da pacijenti s brzim promjenama na OCT-u imaju povećani rizik od razvoja glaukopskih ispada vidnog polja (60). Praćenje napredovanja bolesti prolazi tri faze. Prva faza temelji se na otkrivanju razvoja oštećenja sloja živčanog vlakna mrežnice (RNFL), zatim se traže oštećenja makularnih ganglijskih stanica (GCC) kako bi se bolje definirao napredak oštećenja na ciljanim strukturama. U trećoj fazi dovršava se analiza tako da se integriraju nalazi s analizom funkcionalnog oštećenja (59). Komparativna analiza jednostavnim promatranjem pacijentovih uzastopnih snimaka istražuje napredak na kolorimetrijskim kartama debljine, kartama odstupanja i na brojevima, promatra ključne točke za debljinu peripapilarnog RNFL-a (posebno srednju debljinu na 360° i u superiornom i

inferiornom kvadrantu gdje se najranije javljaju promjene) (59). Za grafički prikaz promjena koristi se trima bojama: zelenom, žutom i crvenom, za prevođenje normalne, sumnjive, odnosno patološke prirode rezultata u usporedbi s referentnom bazom podataka zdravih ispitanika iste dobi pohranjenih u uređaju. (Slika 7.)



**Slika 7.** OCT nalaz vidnog živca; desno uredan nalaz, lijevo uznapredovalo stanjenje RNFL-a (Glaukom)

(izvor: Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za očne bolesti)

Budući da su razvoj i napredovanje glaukoma povezani s gubitkom gustoće mrežničnih žila (kao primarni ili sekundarni učinak), ova tehnologija može donijeti nove informacije o patofiziologiji glaukoma, kao i pomoći kliničarima s dijagnozom i kontroliranjem već postojeće bolesti (61).

OCTA je koristan za procjenu perfuzije optičkog diska kod glaukoma (62). Inače gusta peripapilarna mikrovaskularna mreža je kod glaukoma smanjena u površinskoj vaskulaturi diska i u dubljoj lamini kribrozi. Izračunavanje prosječne vrijednosti signala dekorelacije u OCT angiogramima aproksimira područje mikrovaskulature i omogućava korisniku da izračuna indeks protoka koji je smanjen u očima s glaukomom. Pokazalo se da indeks protoka ima i vrlo visoku osjetljivost i specifičnost u razlikovanju glaukopskih očiju u odnosu na zdrave oči (54, 63).

#### **6.4. MULTIPLA SKLEROZA**

OCT se pokazao kao dobra dijagnostička metoda u drugim bolestima vidnog živca koje se javljaju u sklopu sistemskih bolesti kao što je multipla skleroza. Multipla skleroza (MS) neurološka je bolest u kojoj imunološki sustav pogrešno napada protein mijelin koji okružuje i štiti živce. Utječe na mozak i leđnu moždinu, uzrokujući niz simptoma koji mogu utjecati na vid, ravnotežu i pokretljivost (64). OCT je vrlo koristan za otkrivanje znakova optičkog neuritisa, čestog ranog simptoma u bolesnika s multiplom sklerozom (65). Pacijenti s MS-om imaju tanji sloj retinalnih živčanih vlakana (RNFL) u usporedbi sa zdravim ispitanicima (66).

#### **7. KVALITETA SLIKE**

Na kvalitetu slike može utjecati замуćenje prozirnih medija oka, jer smanjuje jačinu signala. Najčešće je to замуćenje leće (katarakta) (67–69). Savini i sur. (67) objavili su u svome radu da širina zjenice ne utječe znatno na izmjerenu debljinu RNFL-a, dok замуćenje leće ima znatan utjecaj. Objavljene su studije u kojima je mjerena debljina RNFL-a prije i poslije operacije katarakte. Rezultati se pokazali znatno povećanje debljine RNFL-a nakon operacije katarakte. Savini i sur. (67) mjerenja su izvodili kroz usku zjenicu, a rezultati nakon operacije katarakte pokazali su povećanje jačine signala i debljine RNFL-a.

Suha rožnica, također, može biti uzrok slabijeg signala pa se mjere manje vrijednosti debljine RNFL-a, što su u svojoj studiji objavili Stein i sur. (70). Rezultati su pokazali da su,



nakon vlaženja (lubrikacije) rožnice, vrijednosti jačine signala i debljine RNFL-a bile jednake bazičnim vrijednostima. Mwanza i sur. ukazali su na važnost jačine signala na mjerene vrijednosti, a ne na maksimalnu zamućenost leće (klasifikacija LOCS III) (71), dakle, nije bitan stupanj zamućenja leće već vrsta zamućenja (69). Stražnje zamućenje leće najviše utječe na jačinu signala i kvalitetu slike, pa tako i nalaza. Kim i sur. usporedili su utjecaj katarakte na mjerenja dvaju OCT uređaja, starijeg TD-OCT-a i novijeg SD-OCT-a (68). Nakon operacije katarakte debljina RNFL-a se povećala, što je pokazalo mjerenje na oba uređaja. Jačina signala na SD-OCT-u znatno se poboljšala, a na TD-OCT-u nije, što je posljedica razlike u reproduktibilnosti između tih dvaju OCT uređaja (1,72–74).

Aksijalna duljina očne jabučice, jednako tako, ima utjecaj na dobivene rezultate. Joseph i sur. objavili su rezultate koji govore o tzv. „pogrešci ogledala“ (*mirror artefact*) (75). Rezultati podržavaju hipotezu da je aksijalna duljina očne jabučice glavni čimbenik nastanka pogreške ogledala. U slučaju srednje i visoke miopije ta je pogreška bila 73,12%, dok je u emetropa i hipermetropa bila 19,35%. Jednako se tako, u bolesnika koji imaju lošu vidnu oštrinu, zbog nemogućnosti dobre fiksacije, pojavljuju iste takve pogreške. Studije koje su objavile rezultate o povezanosti debljine RNFL-a i aksijalne duljine pokazale su da je RNFL tanji što je očna jabučica dulja (76).

## 8. ZAKLJUČAK

Prije OCT-a osim kliničkog pregleda lupama i invazivnih pretraga poput angiografije, nije bilo dostupne dijagnostičke metode koja bi objektivno analizirala promjene slojeva mrežnice. Otkako je 1991. godine optička koherentna tomografija ušla u kliničku praksu dijagnoza, liječenje i praćenje bolesnika s bolestima mrežnice i vidnog živca poprimilo je sasvim drugačiju dimenziju. OCT nekontaktna je i neinvazivna slikovna metoda koja se često uspoređuje s ultrazvukom. Prednost OCT-a je u tome što svjetlo kao medij omogućuje pregled bolesnika bez kontakta. Od kada je prije 30 godina objavljena prva OCT slika mrežnice do danas napredak tehnologije omogućio je gotovo histološku analizu ne samo svih slojeva mrežnice već i žilnice i njezina spoja s bjeloočnicom.

Zahvaljujući sposobnosti OCT-a da prikazuje presjeke slojeva tkiva s mikrometarskom rezolucijom, OCT pruža izravnu metodu procjene stanične organizacije, integriteta fotoreceptora i debljine aksona. Na taj način pomoću njega mogu se dijagnosticirati bolesti mrežnice poput makularne degeneracije i dijabetičnog edema makule. Isto tako mogu se dijagnosticirati i pratiti bolesti vidnog živca kao što je glaukom te prepoznati neuritis u sklopu multiple skleroze. Mogu se prepoznati i druge očne bolesti u sklopu sistemskih patologija koje imaju očne znakove. Napredovanjem OCT uređaja napreduju i mogućnosti rane dijagnostike, praćenja bolesti te u određenim slučajevima na taj način i sprječavanja težih posljedica.

Primjerice OCTA omogućuje vizualizaciju retinalne i žilnične vaskulature te prikazuje rane mikrovaskularne promjene u pojedinačnim kapilarnim pleksusima što omogućuje ne samo ranu dijagnozu vaskularnih bolesti mrežnice već i praćenje učinka primijenjene terapije.

Razvoj tehnologije i algoritama za analizu peripapilarnog sloja mrežnice danas stavlja OCT u jednu od osnovnih pretraga kako u postavljanju dijagnoze glaukomske optikoneuropatije tako i u praćenju stabilnosti bolesti i učinku liječenja. OCTA može procijeniti gustoću vaskulature i perfuziju optičkog diska. Budući da su razvoj i napredovanje glaukoma povezani s gubitkom gustoće mrežničnih žila, OCTA može donijeti nove informacije o patofiziologiji glaukoma, kao i pomoći kliničarima s dijagnozom i kontroliranjem već postojeće bolesti.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc Miji Zorić Geber na strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada, svojim roditeljima i obitelji na podršci posljednjih 6 godina. Također posebno hvala Luciji na svim materijalima za učenje koje je nesebično dijelila samnom i Mateju za njegove molitve koje su mi pružale sigurnost prije svakog ispita.

## 10. LITERATURA

1. Schuman JS. Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008.;106:426–58.
2. Țălu Ș, Țălu M, Giovanzana S, Shah RD. The history and use of optical coherence tomography in ophthalmology. *Hum Vet Med.* 2011.;3(1):29–32.
3. Brown W, Chu K. Teaching principles and applications of OCT. U *Lumedita and Edmund optics worldwide*; 2018. str. 1–27.
4. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004.;137(1):156–69.
5. van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2007.;26(1):57–77.
6. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, De Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2008.;48(4):29–45.
7. Menke MN, Knecht P, Sturm V, Dabov S, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D fourier-domain OCT. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008.;49(12):5386–91.
8. Bouma BE, Yun SH, Vakoc BJ, Suter MJ, Tearney GJ. Fourier-domain optical coherence tomography: recent advances toward clinical utility. *Curr Opin Biotechnol.* 2009.;20(1):111–8.
9. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013.;24(3):213–21.
10. Fujimoto J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016.;57(9):OCT1–13.
11. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, i ostali. Optical coherence tomography: History, current status, and laboratory work. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011.;52(5):2425–36.
12. Soomro BYT, Talks J. 25 years of OCT. *Eye news.* 2017.;23(4):8–10.
13. Khadamy J. Advancing OCT Angiography. *Ophthalmol.* 2016.;(12):1–4.
14. Ehlers JP. Intraoperative optical coherence tomography: Past, present, and future. *Eye.* 2016.;30(2):193–201.
15. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-kloizman T, Lin CP, i ostali. Optical Tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995.;113:586–96.
16. Bennett JM, McAllister DT, Cabe GM. Albert A Michelson, Dean of American Optics—Life, Contributions to Science, and Influence on Modern-Day Physics. *Appl Opt.* 1973.;12(10):2253–79.
17. Fercher AF. Optische Kohärenz-Tomographie - Entwicklung, Grundlagen,

- Anwendungen. *Z Med Phys.* 2010.;20(4):251–76.
18. Kowalevicz A, Ko T, Hartl I, Fujimoto J, Pollnau M, Ultrahigh resolution optical coherence tomography using a superluminescent light source. *Opt Express.* 2002.;10(7):349–53.
  19. Jenkins FA, White HE. *Fundamentals of optics.* fourth edi. Grall S, urednik. McGraw-Hill Primis Custom Publishing; 1957. 1–766 str.
  20. Swanson EA, Izatt JA, Lin CP, Fujimoto JG, Schuman JS, Hee MR, i ostali. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1993.;18(21):1864–6.
  21. Izatt JA, Hee MR, Huang D, Fujimoto JG, Swanson EA, Lin CP, i ostali. Ophthalmic diagnosis using optical coherence tomography. *Ophthalmic Technol III.* 1993.;1877:136–44.
  22. Youngquist RC, Carr S, Davies DEN. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett.* 1987.;12(3):158.
  23. Lee JG, Rosen RB. Newest Applications of Enhanced-Depth Imaging and Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retin Physician.* 2017.;14(March 2017):41–3.
  24. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc.* 2012.;247(3):209–19.
  25. Beaurepaire E, Boccara AC, Lebec M, Blanchot L, Saint-Jalmes H. Full-field optical coherence microscopy. *Opt Lett.* 1998.;23(February 15):244–6.
  26. Dubois A, Boccara C. L ' OCT plein champ. *Med Sci.* 2006.;22:859–64.
  27. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitreol.* 2015.;1(5):1–15.
  28. Bojikian KD, Chen PP, Wen JC. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019.;30(2):110–6.
  29. Van Melkebeke L, Barbosa-breda J, Huygens M, Stalmans I. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma : A Review. *Karger.* 2018.;1–13.
  30. Cozzi M, Invernizzi A, Bianchi CD. Optical Coherence Tomography in Retinal Diseases. 2005. 1–90 str.
  31. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2003.;135(2):169–77.
  32. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2000.;127(6):688–93.
  33. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important Causes of Visual Impairment in the World Today. October. 2003.;290(15):2057–60.
  34. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010.;376(9735):124–36.
  35. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015.;372(13):1193–203.
  36. Tang FY, Ng DS, Lam A, Luk F, Wong R, Chan C, i ostali. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci Rep.* 2017.;7(1):1–10.
  37. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, i ostali. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015.;35(11):2364–70.
  38. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017.;58(1):190–6.
  39. Tanner V, Chauhan DS, Jackson TL, Williamson TH. Optical coherence tomography of the vitreoretinal interface in macular hole formation. *Br J Ophthalmol.*

- 2001.;85(9):1092–7.
40. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004.;138(5):732–9.
  41. Sulkes D, Ip M, Baurnal CR, Wu HK, Puliafito CA. Spontaneous resolution of vitreomacular traction documented by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2000.;118(2):286–7.
  42. Iida T, Hagimura N, Sato T, Kishi S. Evaluation of central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2000.;129(1):16–20.
  43. Ip M, Garza-Karren C, Duker JS, Reichel E, Swartz JC, Amirikia A, i ostali. Differentiation of degenerative retinoschisis from retinal detachment using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1999.;106(3):600–5.
  44. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-Domain Cirrus High-Definition Optical Coherence Tomography Is Better than Time-Domain Stratus Optical Coherence Tomography for Evaluation of Macular Pathologic Features in Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008.;145(6).
  45. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness. *J Am Med Assoc.* 2004.;291(15):1900–1.
  46. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, Fiore T, Singh SR, Cardillo Piccolino F, i ostali. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *Eur J Ophthalmol.* 2018.;28(4):349–57.
  47. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol.* 2012.;57(5):389–414.
  48. Jong EK De, Geerlings MJ, Hollander AI Den. Age-related macular degeneration. *U: Genetics and Genomics of Eye Disease.* 2020. str. 155–80.
  49. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008.;27(1):45–88.
  50. Choi W, Moulton EM, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, i ostali. Ultrahigh-speed, swept-source optical coherence tomography angiography in nonexudative age-related macular degeneration with geographic atrophy. *Ophthalmology.* 2015.;122(12):2532–44.
  51. Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Effect of Improper Scan Alignment on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Stratus Optical Coherence Tomograph. *J Glaucoma.* 2008.;17(5):341–9.
  52. Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and Specificity of Time-Domain versus Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Diagnosing Early to Moderate Glaucoma. *Ophthalmology.* 2009.;116(12):2294–9.
  53. Gunvant P, Zheng Y, Essock EA, Parikh RS, Prabakaran S, Babu JG, i ostali. Application of shape-based analysis methods to OCT retinal nerve fiber layer data in glaucoma. *J Glaucoma.* 2007.;16(6):543–8.
  54. Mantravadi A V., Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2015.;42(3):437–49.
  55. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014.;311(18):1901–11.
  56. Shin JW, Lee J, Kwon J, Choi J, Kook MS. Regional vascular density-visual field sensitivity relationship in glaucoma according to disease severity. *Br J Ophthalmol.* 2017.;101(12):1666–72.
  57. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, i ostali. Vessel Density and Structural Measurements of Optical Coherence Tomography in

- Primary Angle Closure and Primary Angle Closure Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2017.;177:106–15.
58. Kanamori A, Nakamura M, Tomioka M, Kawaka Y, Yamada Y, Negi A. Structure-function relationship among three types of spectral-domain optical coherent tomography instruments in measuring parapapillary retinal nerve fibre layer thickness. *Acta Ophthalmol.* 2013.;91(3):196–202.
  59. Renard JP, Fénolland JR, Giraud JM. Glaucoma progression analysis by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *J Fr Ophtalmol.* 2019.;42(5):499–516.
  60. Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. Sv. 13, *PLoS ONE.* 2018. 1–36 str.
  61. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, Kim TW. Oct angiography of the peripapillary retina in primary open-angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016.;57(14):6265–70.
  62. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, i ostali. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012.;3(12):183–9.
  63. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, i ostali. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014.;121(7):1–11.
  64. Doğan Ü, Ulaş F, Türkoğlu ŞA, Ögün MN, Ağca S. Eyes are mirror of the brain: comparison of multiple sclerosis patients and healthy controls using OCT. *Int J Neurosci.* 2019.;129(9):848–55.
  65. Chisari CG, Toro MD, Cimino V, Rejdak R, Luca M, Rapisarda L, i ostali. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Higher Relapse Frequency May Predict Poor Recovery after Optic Neuritis in MS Patients. *J Clin Med.* 2019.;8(11):2022.
  66. Costello F, Burton JM. Retinal imaging with optical coherence tomography: A biomarker in multiple sclerosis? *Eye Brain.* 2018.;10:47–63.
  67. Savini G, Zanini M, Barboni P. Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by stratus OCT. *J Glaucoma.* 2006.;15(4):336–40.
  68. Kim NR, Lee H, Lee ES, Kim JH, Hong S, Seong GJ, i ostali. Influence of cataract on time domain and spectral domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer measurements. *J Glaucoma.* 2012.;21(2):116–22.
  69. Mwanza JC, Bhorade AM, Sekhon N, McSoley JJ, Yoo SH, Feuer WJ, i ostali. Effect of cataract and its removal on signal strength and peripapillary retinal nerve fiber layer optical coherence tomography measurements. *J Glaucoma.* 2011.;20(1):37–43.
  70. Stein DM, Wollstein G, Ishikawa H, Hertzmark E, Noecker RJ, Schuman JS. Effect of Corneal Drying on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2006.;113(6):985–91.
  71. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore M a, Ian L. The Lens Opacities Classification System III. *Test.* 2009.;6–11.
  72. Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DRP, Campbell RJ. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. *Can J Ophthalmol.* 2009.;44(5):562–6.
  73. Wu H, De Boer JF, Chen TC. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma.* 2011.;20(8):470–6.
  74. Kim JS, Ishikawa H, Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, i ostali. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Investig Ophthalmol*

- Vis Sci. 2010.;51(2):896–902.
75. Ho J, Castro DPE, Castro LC, Chen Y, Liu J, Mattox C, i ostali. Clinical assessment of mirror artifacts in spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010.;51(7):3714–20.
  76. Mohammad Salih PAK. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in myopic eyes by spectral-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2012.;21(1):41–4.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 1995. i član sam osmeročlane obitelji. Od 2001. do 2006. živjela sam u Beču gdje sam i završila prva tri razreda osnovne škole. U Zagrebu sam pohađala osnovnu školu Izidor Kršnjavi te nakon toga Sedmu gimnaziju. Uz pohađanje Medicinskog fakulteta u zagrebu bavila sam se natjecateljskim skijanjem te sam postala kasnije instruktora skijanja. Također se bavim kitesurfingom te i u tome sportu radim kao instruktora. Uz fakultet sam sudjelovala i pomagala ocu na raznim projektima u njegovoj farmaceutskoj tvrtci te za njega vodila edukacije preko edukacijske platforme. Tečno pričam njemački, engleski i francuski jezik. U procesu sam učenja talijanskog jezika.