

图像分析技术与青光眼的诊断与随访

潘英姿 方圆

【摘要】青光眼若能早期诊断、早期干预,其预后及患者的生活质量将得到明显改善。HRT、OCT 等图像分析技术的迅速发展,使青光眼视神经损害的早期、定量检测成为可能。初步的临床诊断试验表明这些设备测得的结构指标能较好地地区分青光眼和正常人,对于定量检测视神经损害进展也有一定的参考价值,但临床医生在充分了解这些测量技术优越性的同时,应清楚认识其局限性,以便使这些新技术能更好地应用于青光眼的早期诊断与随访。(眼科,2011,20:13-16)

【关键词】图像分析技术;青光眼/诊断

Imaging technologies in glaucomatous diagnosis and follow-up PAN Ying-zi, FANG Yuan. Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: PAN Ying-zi, Email: panyingzi99@yahoo.com.cn

【Abstract】 Early diagnosis and intervention of glaucoma can significantly decelerate the progression of glaucomatous damage and improve patients' life quality. The rapid development of imaging technology such as HRT, OCT has made the early detection and quantitative assessment of optic nerve structure change possible. Prior clinical diagnostic studies have indicated that these devices can well differentiate glaucoma patients from normals. It might also be able to detect the damage progression of the optic nerve quantitatively. However, clinicians should be aware of both the advantage and limitation of these techniques to facilitate the early detection and monitoring of glaucomatous optic nerve damage. (*Ophthalmol CHN*, 2011, 20: 13-16)

【Key words】 imaging technology; glaucoma/diagnosis

青光眼是全球首位不可逆性致盲性眼病,青光眼性视神经病变是造成青光眼盲的根本原因。对青光眼早期诊断、早期干预并进行适当的病情监测,可改善青光眼的预后,从而保持或提高患者的生活质量。随着对正常眼压性青光眼(NTG)和高眼压症的认识,眼压显然已不能作为青光眼的可靠诊断指标,而只能作为一种重要的危险因素或治疗中的参考指标之一。长期以来,视野检查作为一种较为特异的青光眼视神经损害的功能性损害检测方法被广泛应用于临床青光眼的诊断、病情评估和随访,总体来说,合格的视野检查在青光眼诊断中特异性较好,目前仍为青光眼诊断和随访的重要手段。但视野检查是一种心理物理学检查,检查的准确性和参考价值在很大程度上依赖受试者的合作,不仅有一定的学习曲线,还受年龄、视力、屈光状态、文化程度等诸多因素的影响。临床医师不仅需要掌握针对视野结果的分析技能,还需要根据多次重复的视野检查结果进行综合判断,才能最大限度地排除上

述影响因素对诊断的干扰。彩色眼底立体照相(包括数码照相)则是一种简单、经济的结构性损害定性检查手段,可提供视盘的三维彩色图像,目前,眼底立体照相联合有经验的专家判断已被公认有助于在视野缺损前发现早期青光眼(即视野前青光眼)的视盘损害和视网膜神经纤维层缺损(RNFLD),甚至被认为是青光眼视神经损害最可靠的早期诊断手段。近年来随着对青光眼视神经损害视盘诊断标准及影像随诊监测技术的深入研究,眼底照相技术被认为对检测早中期青光眼损害、青光眼筛查及监测其进展具有较好的应用前景^[1-2]。但彩色眼底照相在临床诊断中的敏感性和特异性过分依赖专家经验,根据眼底照相所作的判断即使在青光眼专业医师之间也存在较明显的差异^[3],这对于基层眼科医师或非青光眼专业医师的应用存在一定的困难,因此加强对眼科医师识别青光眼视神经损害眼底像的培训与普及是眼科界面临的重要任务。近年来北京市眼科研究所开发的眼底数码照相图像配准闪烁显示是监测早、中期青光眼性视神经损害进展的较好方法,此外此种图像可进行网络传输、远程会诊,同时可检测多种眼病,成本较低。

作者单位:100034 北京大学第一医院眼科

通信作者:潘英姿,Email:panyingzi99@yahoo.com.cn

但眼底照相的局限性是难以实现定量评估,对于诊断的标准化和定量监测疾病进展存在瓶颈效应。近年来,图像分析技术发展迅速,使视神经损害的定量检测成为可能,如海德堡视网膜断层扫描(Heidelberg retinal tomography, HRT)、相干光断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和共焦扫描激光偏振测定(confocal scanning laser polarimetry, CSLP)就是目前国内外应用较广泛的三种计算机图像分析技术。

一、图像分析技术的测量原理

(一)眼底图像配准

眼底图像配准是近年来出现的定性监测青光眼性视神经损害的可行方法。图像配准即将不同时间获取的两幅或多幅眼底数码图像进行匹配、叠加,配准后的图像以 GIF 格式文件保存,且在保存图像上显示图像顺序标识、图像摄取时间和患者姓名。图像配准时先通过设置图像上的关键点,根据眼底图像特征(如血管走行特征),开发针对眼底图像特征的提取算法,并对特征点中一些冗余信息加以滤除,因为不同时间的眼底像在亮度、摄像位置和角度等条件有所变化。

(二)HRT

HRT 以波长约 670nm 的二极管激光作为光源,对视盘及周围视网膜表面进行连续多层扫描并将所获得的二维图像经计算机重建为三维图像。HRT 通过设定参考平面来定义大部分参数,用视网膜表面的“相对高度”来代表视网膜神经纤维层(RNFL)厚度。HRT 主要对视盘及其周围网膜表面形态结构进行定量分析,得到一系列反映视盘结构及视网膜表面相对高度的参数,经与机器内固化的正常数据库比较后给出参考诊断信息。HRT 还具备随访比较软件,理论上可追踪比较同一患者被检测参数随时间的变化^[4-6]。

(三)OCT

OCT 采用波长为 820nm 的近红外光,发出的低相干光经干涉仪后分成参照光束和扫描光束,扫描光束经视网膜不同结构反射后产生轴向深度各异的光束,这些反射光与经参考镜延迟后的参照光束被干涉仪重新合并,产生的干涉信号经处理后用不同的伪彩色对不同反射强度进行标记和处理,形成活体组织横断面图像,再通过计算机系统的进一步识别处理,得到多个视盘及 RNFL 结构参数^[7],可对视网膜各层起到类似活体组织病理检查和定量测

量效果。在此基础上,最新的频域 OCT(SD-OCT)又取消了干涉镜的纵向移动,一次取样便可迅速得到整条视网膜扫描的光谱干涉结果,最后通过傅立叶转换,在同一时间里就得到了全部的 A 扫描结果,每秒钟可进行 26000 次 A 扫描,比 Stratus OCT 快 65 倍,轴向分辨率达到 5 μ m。某些频域 OCT 还增加了黄斑区视网膜神经节细胞复合体厚度扫描模式“MM7 scan”,能够测量并计算神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC,即黄斑区视网膜神经纤维层、神经节细胞层和内丛状层三层的总和)的厚度^[8-11]。

(四)CSLP

CSLP 基本原理是偏振光通过双折射介质时产生可测量的与介质厚度相称的偏振延迟,最为常用的 GDxVCC 采用近红外二极管偏振光作光源,波长 780nm,采用相互垂直的两束偏振激光扫描具有双折射性的 RNFL,通过敏感的探测器可准确记录平行和垂直于 RNFL 微管排列的两束反射光的时间差(偏振延迟值),用光线的偏振延迟值来反映 RNFL 的厚度。为了减少角膜、晶状体以及黄斑部的 Henle 纤维等双折射性组织对 RNFL 厚度检测的影响,GDxVCC 具有对眼前节的双折射性进行可变的角膜补偿功能,以消除上述组织的双折射性对 RNFL 测量值的干扰。

二、定量图像分析技术用于青光眼的早期诊断

迄今为止,从初步的诊断试验研究结果来看图像分析技术测得的结构指标在一定程度上能较好地区分正常人与早期视野损害的青光眼患者。但根据研究人群的不同,其诊断的敏感性和特异性约 80%^[12-15],HRT、OCT、CSLP 三种设备间的一致性仅 25%~40%。临床应用经验也表明,这些技术在部分患者确实能够在视野检查出现改变之前发现 RNFL 的缺损,但尚缺乏大样本和长期临床研究结果的证实。因此,现阶段直接利用上述设备中测得的某一项或几项视神经结构定量指标来实现对青光眼的早期诊断,其敏感性和特异性尚不能满足临床需要,其原因较多。譬如视盘和 RNFL 参数在生理性大视杯者、视野前青光眼患者和青光眼患者间有较大重叠,一些青光眼早期诊断中至关重要的结构指标在正常人群中也存在着较大的个体差异^[16-17];结构指标的影响因素较多;缺乏完善的正常人数据库等等。即使是最新一代的 SD-OCT 所提供的视盘和 RNFL 参数若作为早期原发性开角型青光眼

(POAG)的单一诊断指标,其敏感性和特异性仍不能很好地满足临床需要^[14]。已有研究表明这些新设备在青光眼早期诊断方面较老一代的图像分析设备并无明显优势,而要想证实这些设备确实比传统的诊断手段如眼底照相和视野能更早地发现青光眼性视神经损害,也还需要对视野前青光眼患者的长时间随访观察研究。因此,建议临床医生在青光眼的早期诊断中,仍应重视传统的检查手段,如眼底照相视盘及 RNFL 形态学观察、前房角和视野检查等,在充分了解上述定量图像分析技术的原理、各个参数的意义以及影响因素的基础上,在眼部条件合适(如屈光间质清晰且不伴有严重屈光不正及眼底其他病变)的可疑青光眼患者,特别是视野可疑异常的视盘大凹陷者、不能很好配合视野检查的可疑青光眼患者等,恰当结合这些设备所得到的定量参数,可在一定程度上有助于青光眼的早期诊断或排除,更好地发挥这些设备在青光眼早期诊断中的辅助作用。

关于图像分析设备的正常数据库:新一代的图像分析设备大多配备了较新的正常数据库,其数据库的正常人容量较旧版的大大增加,但如上所述由于视盘和视网膜结构受视盘大小、人种、屈光、年龄等多种因素影响存在较大变异,而目前尚无一种正常数据库能够较好地考虑并校正所有的影响因素,也未能就不同因素建立完善的分类数据库,因此,在运用这些固化在设备内部的正常数据库进行青光眼早期诊断时,临床医师应清楚了解患者的个体差异及各种检查设备数据库的局限性,最好能通过长期观察了解其偏差规律,以避免因数据库的不完善造成误诊或漏诊。

三、图像分析技术用于青光眼的随访

眼底数码照相图像配准闪烁显示,可在视杯进行性扩大,盘沿进行性缩窄, RNFLD 进行性增宽,视盘线状出血变化带来的 RNFLD 变化,视盘及视网膜血管的位置、管径、颜色变化,盘周萎缩弧的范围、宽度、颜色变化等方式上对青光眼视神经损害进展进行定性评估与监测。

上述 HRT 等设备则对于定量监测青光眼视神经损害进展有一定价值。多数研究结果表明, HRT 等设备测得的一些视神经结构指标不仅与视野检测结果有着良好的一致性,而且重复性较好^[18];新一代的 SD-OCT 具有较好的发现局限性 RNFLD 的能力,且与眼底立体像有较好的检测一致性^[19]。从

理论上看在青光眼患者的随访中应能成为监测视神经损害的检测手段,但由于这些图像分析设备应用于临床的时间较短,而且硬件和软件更新较快,客观上限制了长期临床随访研究的开展,因此,目前这些图像分析技术普遍缺乏长期临床研究的评价结果。

现阶段,建议临床医生在青光眼的治疗随访中,以眼底照相形态学检查为基础,注意观察眼压及视野改变,同时将图像分析技术定量指标的长期变化作为补充和参考指标,这样将有助于更好地判定患者的病情进展情况。同时强调,现阶段尚不能完全依赖这些定量指标来诊断青光眼,更不能完全依赖这些设备的某项指标的变化来判断病情的进展^[20]。

综上所述,由于各种原因,图像分析设备在全球范围内被越来越广泛地应用于临床和临床科研,但广大临床医生对这些技术在青光眼诊断中的作用仍存在较大的困惑,试图将这些新技术用于 POAG 的早期诊断时则遇到了一些问题,究其原因,除上述设备和诊断指标自身存在的局限性外,部分原因是一些使用者对这些设备的原理、适用人群、局限性和测量误差等知之较少,或者未能充分结合其他检查手段进行综合分析,盲目地相信仪器的检测结果,过分依赖单一检查或单一指标的结果,从而导致漏诊和误诊。

现阶段,在包括视野、眼底照相及各种图像分析设备在内的所有青光眼诊断和随访的检查手段中,任何单一诊断方法或单个指标的诊断敏感性和特异性均不能完全满足临床需要,青光眼的早期诊断常常需要根据多种检查结果综合判断,既需要定性分析也需要定量监测,更需要结合患者的临床病史并排除其他全身特别是颅内情况才能更及时更可靠地发现青光眼的视神经损害和进展,以便更好地实施早期干预。

参 考 文 献

- [1] 徐亮. 识别早期青光眼视神经损害的新概念. 眼科, 2003, 12: 324-326.
- [2] 李建军, 徐亮, 王爽, 等. 北京市社区青光眼筛查模式初步研究. 眼科, 2009, 18: 24-28.
- [3] Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. Trans Am Ophthalmol Soc, 2001, 99: 177-184.

- [4] Greenfield DS. Optic nerve and retinal nerve fiber layer analyzers in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2002, 13:68-76.
- [5] Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, et al. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41: 775-782.
- [6] Miglior S, Guareschi M, Albe' E, et al. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136: 26-33.
- [7] Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113: 325-332.
- [8] Han IC, Jaffe GJ. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009, 147:847-858.
- [9] Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2009, 116:2305-2314.
- [10] Garas A, Vargha P, Holló G. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomograph. *Ophthalmology*, 2010, 117: 738-746.
- [11] Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by fourier-domain optical coherence tomography: a comparison between Cirrus-HD OCT and RTVue in healthy eyes. *J Glaucoma*, 2010, 19: 369-372.
- [12] Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*, 2005, 112: 3-9.
- [13] Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138: 218-225.
- [14] Ford BA, Artes PH, McCormick TA, et al. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*, 2003, 110: 1145-1150.
- [15] Hong S, Ahn H, Joo S, et al. Early glaucoma detection using the Humphrey Matrix Perimeter, GDx VCC, Stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography. *Ophthalmology*, 2007, 114: 210-215.
- [16] 刘杏, 梁远波, 凌运兰, 等. 正常人视乳头地形图及其相关因素分析. *中华眼科杂志*, 2004, 40: 683-688.
- [17] Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, et al. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol*, 2009, 148: 597-605.
- [18] Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46: 2440-2443.
- [19] 吴西施, 徐亮, 张莉, 等. 用频域 OCT 检测青光眼局限性视神经纤维层缺损. *眼科*, 2010, 19: 14-18.

(收稿日期:2010-12-16)

·经验介绍·

Ahmed 青光眼阀植入术后早期低眼压的预防

高例

近三年来对既往小梁切除术失败青光眼患者 31 例(原发性开角型青光眼 14 例;原发性闭角型青光眼 9 例;先天性白内障术后继发性青光眼 3 例;外伤性青光眼 2 例;异色性虹膜睫状体炎继发性青光眼 1 例;新生血管性青光眼 2 例)行 Ahmed 青光眼阀(依据成人或儿童选择 AGV-S2 或 AGV-S3 型)植入术。手术方法:球周麻醉,于颞上象限做以穹窿为基底的结膜瓣,上、外直肌缝线牵引,向后分离直到赤道部。在赤道部巩膜表面筋膜组织下放置 0.4 mg/ml 丝裂霉素 C 棉片 4 分钟后,用 200ml 平衡盐液冲洗。将 Ahmed 青光眼阀引流管冲洗通畅后,将其置于两条直肌之间,盘前端距角膜缘 10 mm,用 6-0 不吸收缝线固定在巩膜壁上,做角膜缘为基底 1/2 厚度巩膜瓣,将引流管修剪合适长度,于巩膜瓣下角膜缘处用 7 号注射针做前房穿刺口,把引流管插入前房 2~3mm,引流管前端与虹膜平行,水密缝合巩膜瓣及结膜瓣。

结果:前 11 例术后早期 5 例(45%)低眼压(6 mm Hg 以下),其中 3 例出现 II、III 级浅前房,从角膜做一侧切口,注入适量的玻璃酸钠加深前房深度,同时引流管用 8-0 可吸收线扎 2~3 道结,扎的力度以术中前房不再变浅消失为度。术后前房恢复正常。此后的 20 例在术中均行引流管 8-0 可吸收线扎 2~3 道结,术后 3 例(15%)出现低眼压、浅前房。低眼压浅前房是 Ahmed 青光眼阀植入术最常发生的早期并发症,主要原因是早期引流过畅,或前房插入入口处引流管周围渗漏。术中前房变浅者可在引流管植入前房前,从角膜穿刺口注入适量黏弹剂加深前房,减缓房水引流。另外做巩膜隧道式穿刺进入前房;结膜严密缝合。引流管用 8-0 可吸收线扎 2~3 道结,减少房水流出,可有效预防由于早期引流过畅造成的低眼压浅前房,随着术后 7~8 天引流盘周围开始形成纤维化,房水外流减少,前房开始加深,眼压渐渐回升。可吸收线抗张强度维持时间 5~7 天,在体内 15 天后开始吸收,引流管完全开放,不影响 Ahmed 青光眼阀植入术的降压疗效。

(收稿日期:2010-10-25)