



Toke Bek

Kvantering af nethindens blodgennemstrømning med Doppler OCT

Seneste udvikling af OCT teknologien

TOKE BEK
PROFESSOR, OVERLÆGE DR.MED. HD(O)
ØJENAFDELINGEN, AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL

OCT teknologien:

Optisk kohærens tomografi (OCT) scanning blev udviklet til rutinemæssig brug i oftalmologien i 1990'erne og betød et væsentligt gennembrud for diagnostikken af retinale sygdomme¹. Metoden har mange konceptuelle lighedspunkter med ultralyd, idet lydølger er erstattet med lysølger, som bærer af den diagnostiske information. En lysstråle sendes ind i et væv, hvor det reflekteres fra flader i forskellig dybde. Den forsinkelse, med hvilken det reflekterede lys kommer tilbage, vil være et udtryk for, hvor langt inde i vævet reflektionen er sket. Dette kan omsættes til information om den dybdemæssige lokalisation af nethindens forskellige lag, med en op-

løselighed, der er sammenlignelig med den, man kan opnå ved histologiske undersøgelser på udtaget væv. Metoden er non-invasiv, men kræver, at man måler på et væv, der kan transmittere lys. Dette gør øjets nethinde unikt som objekt for denne teknologi.

Tidsdomæne OCT:

OCT teknologien har, siden den blev introduceret, gennemgået en rivende udvikling. I første version af teknikken blev der anvendt monokromatisk lys, som blev delt af en beam splitter, hvor den ene del af lyset blev sendt ind i øjet til nethinden, mens den anden del af lyset blev sendt mod et referencespejl placeret i en veldefineret afstand fra

beamsplitteren. Det reflekterede lys fra den dybde i nethinden, der svarede til afstanden til spejlet, kunne herefter bestemmes ved at sammenligne de to reflekterede lys i et interferometer. Ved at gentage målingen efter en flytning af referencespejlet i en række små trin kunne der optegnes en profil over reflektionen fra nethindens enkelte lag, svarende til et A-scan. Ved at gentage denne scanning i en række punkter ved siden af hinanden langs en linie kunne man konstruere et B-scan, der fremstod som et slags optisk snit af nethinden. Da denne type scan blev konstrueret af en række målinger foretaget efter hinanden, blev metoden også benævnt tidsdomæne OCT. Behovet for fysisk

bevægelse af reference-spejlet gav imidlertid nogle begrænsninger for antallet af målinger, der kunne foretages inden for et givet tidsrum, og dermed for opløseligheden af scannet.

Spektral- eller Fourierdomæne OCT:

Det var derfor et væsentligt gennembrud, da teknologien blev videreudviklet, så lyskilden kom til at bestå af multispektralt lys. Lys med forskellig bølgelængde reflekteres forskelligt fra forskellige dybder af nethinden, og ved at udtrække bidraget fra forskellige bølgelængder i det reflekterede lys med Fourier analyse var det muligt at beskrive refleksionen fra nethindens forskellige lag ud fra en enkelt måling uden at skulle flytte komponenter i apparaturet fysisk². Dette princip var meget beregningskrævende og var afhængig af nutidens meget store computerkraft for at kunne realiseres. Til gengæld var det nu muligt at foretage målingerne så hurtigt, at der kunne udføres mange B-scans beliggende ved siden af hinanden. Derved kunne der foretages en 3-dimensionel kortlægning af nethindens enkelte lag, et såkaldt volumenscan.

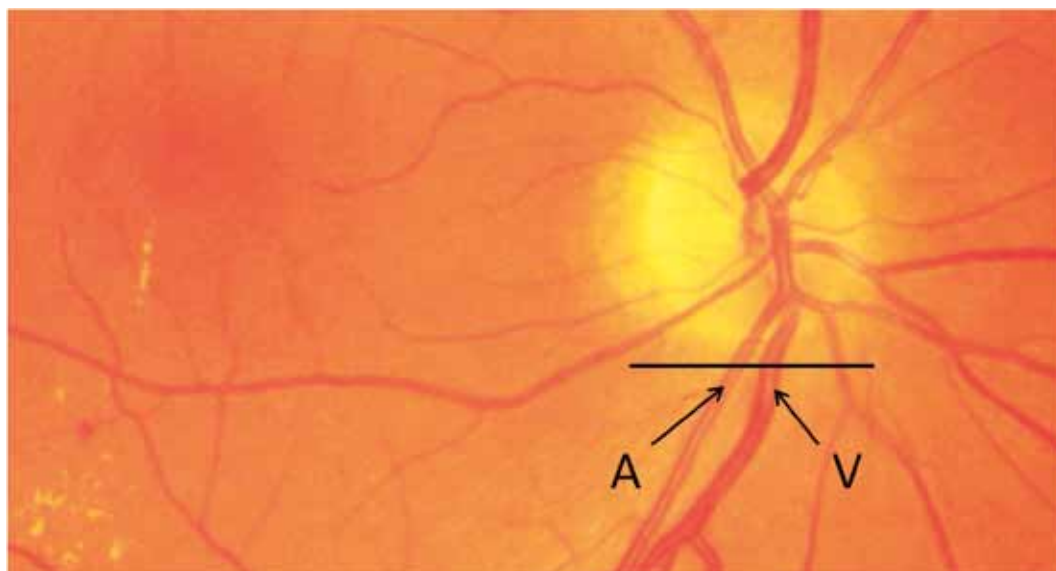
OCT angiografi:

De hidtidige teknikker var baseret på, at der i hvert punkt blev foretaget en enkelt måling af det reflekterede lys, og en ny udvikling blev at lade hvert A-scan bestå af en dobbeltmåling med meget kort tidsinterval. Derved kan man måle det frekvensskift, også kaldet Doppler skift, som sker, når lys rammer et objekt, f.eks. en blodcelle, der bevæger sig hen mod eller væk fra lyskilden. Ved at sammensætte informationer om tilstedeværelsen af bevægelige elementer i hvert punkt langs en stor mængde scans i nethinden, kan der etableres en 3-di-

mensionel fremstilling af områder med bevægelige elementer, og dermed af nethindens blodkar. Denne teknik kaldes OCT angiografi, og er først introduceret for nylig i den rutinemæssige klinik. Det kliniske potentiale for denne teknik er stort og vil f.eks. i mange tilfælde kunne diagnosticere patologiske blodkar uden indsprøjtning af fluorescein³. Det fulde potentiale af denne teknik er endnu ikke udforsket.

Doppler OCT:

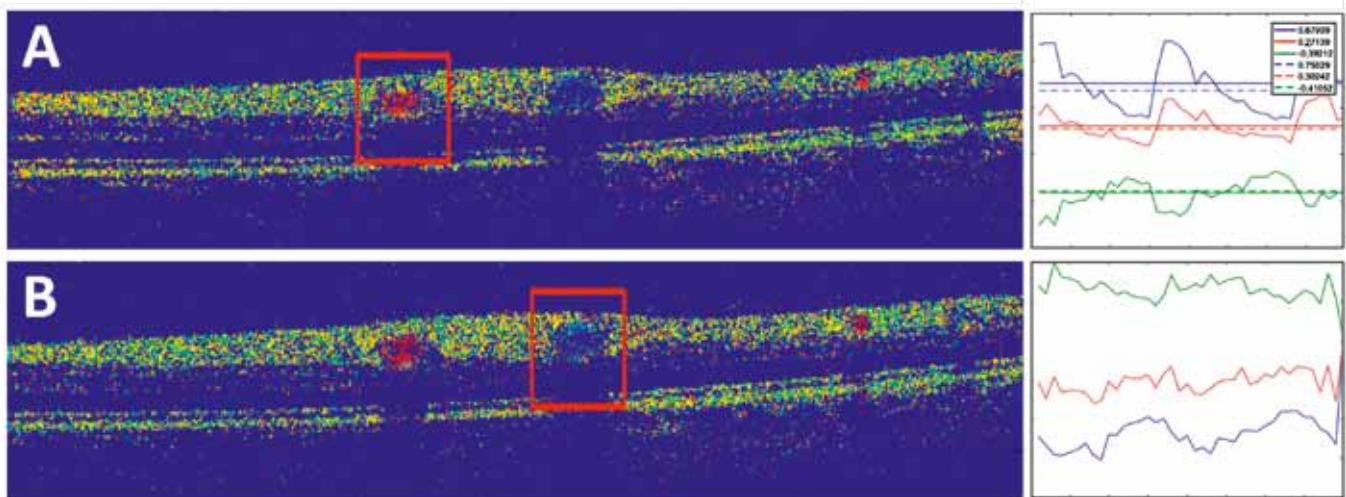
Mens OCT angiografi kan identificere lokaliseringen af blodkar på baggrund af bevægelsen af blodceller i karlumen, så kan denne teknik imidlertid ikke sætte et mål på, hvor hurtigt blodet løber. Det skyldes bl.a., at måling af bevægelse med Dopplerteknik kræver, at bevægelsen foregår lige hen mod eller væk fra måleapparatet, hvilket ikke er tilfældet i blodkar med forgreninger i alle mulige retninger. For at kunne omsætte Dopplersignalet til et præcist mål for blodstrømmens størrelse, kræves der en viden om blodstrømmens retning. Denne udfordring er blevet løst med en yderligere udvikling af teknikken, som kaldes dual-beam Doppler OCT. Denne teknik er endnu ikke kommercielt tilgængelig, men er udviklet som en prototype ved det medicinske universitet



Figur 1: Udsnit af fundus fotografi fra en patient med diabetisk retinopati. Den horisontale streg angiver placeringen af et Doppler OCT scan, som passerer gennem en større retinal arteriole (A) og venule (V).

i Wien⁴. Der er efterfølgende bygget et yderligere apparat, som er installeret på øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, hvor det indgår i afdelingens forskning i retinal vaskulær patofysiologi. Teknikken anvender samme princip, som anvendes ved OCT angiografi, men scanningen foretages af to ortogonale polariserede scannestråler, som sendes ind i øjet i en bestemt afstand fra hinanden og dermed rammer nethinden som to B-scans under en lidt forskellig vinkel. Med kendskab til øjets akselængde kan denne vinkel bestemmes, hvilket giver mulighed for at beregne flowretningen og dermed beregne Dopplerskiftet og heraf den lineære hastighed af de Dopplerskiftende formede elementer i blodkarret. Ved at sammenholde dette med karrets tværsnitsareal beregnet ud fra blodøjlets diameter kan blodgennemstrømningen i karret bestemmes. Teknikken giver mulighed for kvantitering af flowet i nethindens blodkar ned til en diameter på ca 60 μm (Figur 1). Selve undersøgelsen tager få sekunder, mens den efterfølgende dataanalyse er mere tidskrævende.

Den nuværende prototype kan ikke anvendes hos personer med små pupiller eller mediaopaciteter, og kræver tilstedeværelse af en tekniker til løbende at kalibrere lyskilden og



Figur 2:

A: Til venstre ses Doppler OCT scannet, med et orienteringsfelt over venstre arteriole i figur 1. Denne har en rød farvekodning, der indikerer at flowets retning er nedad. Til højre ses den pulsatile flowprofil over 2 sekunder. **B:** Samme scan, men orienteringsfeltet er nu placeret over venolen i figur 1. Denne har en blå farvekodning, der indikerer at flowets retning er opad. Til højre ses den venøse flowprofil over samme 2 sekunder. Flowet i arteriolen bestemtes til 14,9 $\mu\text{l}/\text{min}$ og i venolen til 18,8 $\mu\text{l}/\text{min}$. Disse to værdier er ikke nødvendigvis ens, da arteriolen ikke altid forsyner helt det samme område som venolen drænerer.

justere spejle under undersøgelsen. Vi venter os imidlertid meget af Doppler OCT metoden, der giver en række nye muligheder for studiet af nethindens vaskulære fysiologi og patofysiologi. Man har hidtil estimeret nethindens blodgennemstrømning indirekte ved at antage, at denne korrelerede til flowmodstanden udtrykt ved diameteren af en af de større arterioler. Dette bygger imidlertid på en antagelse om, at det arterielle fødestryk er konstant, og at der ikke sker ændringer i diameteren med indflydelse på karmodstanden i andre forgreningsniveauer af karsystemet. Disse begrænsninger er elimineret med Doppler OCT teknikken, som giver et absolut mål for blodgennemstrømningen i et givet blodkar. Yderligere kan man kombinere målinger af blodgennemstrømningen med målinger af ilt saturationen i retinale arterioler og venoler, og dermed beregne forbruget af ilt fra det retinale kredsløb⁵. Dette har betydning for forståelsen af retinale vaskulære sygdomme karakteriseret af iskæmi og hypoxi, men kan også bidrage til at kortlægge det choroidale kredsløbs bidrag til den retinale metabolisme. Endelig giver teknikken mulighed for at studere dynamiske ændringer i den retinale blodgennemstrømning, f.eks. under hjertecyklus (Figur 2).

Doppler OCT teknikken kompletterer således eksisterende metoder, så det nu er muligt at studere alle væsentlige hæmodynamiske parametre til forståelsen nethindens vaskulære fysiologi og patofysiologi *in vivo*. Apparaturet er primært tiltænkt at skulle indgå i den klinisk fysiologiske forskning, men sigtet er naturligvis derved at få indblik i para-

metre, der gør det muligt at forbedre diagnostik og behandling af retinale vaskulære sygdomme. Hvis dette lykkes, vil bestemmelse af nethindens blodgennemstrømning med anvendelse af Doppler OCT-teknik kunne udvikles til at indgå i en rutinemæssige non-invasiv øjenundersøgelse.

Referencer: www.ofthalmolog.com ■

Referencer:

- Huang D, Swanson EA, Lin CO, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254/5035:1178-81.
- Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques* 2005;39(6 Suppl): S6-13
- Fang PP, Harmening WM, Müller PL, Lindner M, Krohne TU, Holz FG. Technical principles of OCT angiography. *Ophthalmology* 2016;113/1:6-13
- Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Doppler optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:26-43
- Fondi K, Wozniak PA, Howorka K, Bata AM, Aschinger GC, Popa-Cherecheanu A, Witkowska KJ, Hommer A, Schmidl D, Werkmeister RM, Garhöfer G, Schmetterer L. Retinal oxygen extraction in individuals with type 1 diabetes with no or mild diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2017;60/8:1534-40