

Andreja Rekič<sup>1</sup>

## Analiza topografije papile vidnega živca pri zdravih osebah s Heidelbergovim tomografom mrežnice in z analizatorjem debeline mrežnice<sup>2</sup>

*Optic Nerve Head Topography Analysis in Healthy Adults Using Heidelberg Retina Tomograph and Retinal Thickness Analyzer*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** retina – anatomija in histologija, tomografija, papila vidnega živca

Analiza topografije papile vidnega živca s Heidelbergovim tomografom mrežnice I (HRT) in z analizatorjem debeline mrežnice (RTA) je pomembna za zgodnje odkrivanje in spremljanje glaukoma. Namen raziskave je bil pridobiti lastne normativne podatke za topografske parametre papile pri zdravih očeh s HRT in RTA ter preveriti ponovljivost in ujemanje med meritvami s HRT in RTA. 50 zdravih prostovoljcev je opravilo preiskavi obeh oči s HRT in RTA. Za določitev ponovljivosti meritev smo pri 10 preiskovancih obe preiskavi po enem tednu ponovili na levem očesu. Preverili smo statistično značilnost razlik med meritvami s HRT in RTA. Ujemanje med aparatoma smo ocenili z določljivo mej ujemanja. Ponovljivost meritev smo ocenili s koeficientom ponovljivosti in koeficientom korelacije znotraj razreda (ICC). Statistično značilne razlike ( $p < 0,05$ ) med meritvami s HRT in RTA smo ugotovili za vse parametre, razen za površino nevroretinskega obroča (NRO) ( $p = 0,051$ ) in razlike v začrtani meji papile ( $p = 0,054$ ). Meje ujemanja so bile preširoke in zato klinično pomembne. Koeficient ponovljivosti meritev HRT je bil dober ( $< 0,10$ ) za vse parametre, razen za površino prečnega prereza plasti retinalnih živčnih vlaken (PRŽV) (0,28). Koeficient ponovljivosti meritev z RTA je bil  $> 0,10$  za površino ekskavacije (0,15), površino NRO (0,15), največjo globino ekskavacije (0,13), razlike v višini začrtane meje papile (0,11) in površino prečnega prereza PRŽV (0,14). ICC je bil visok ( $> 90\%$ ) za vse parametre, razen za meritve povprečne debeline PRŽV (89%) s HRT in razlik v začrtani meji papile (84%) z RTA. HRT in RTA nista zamenljiva pri kliničnem delu. Trenutno je HRT bolj uporabna in zanesljiva preiskovalna metoda kot RTA.

397

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** retina – anatomy and histology, tomography, optic disc

Optic nerve head topography analysis using the Heidelberg retina tomograph I (HRT) and the Retinal thickness analyzer (RTA) is important in the early diagnosis and follow up of glaucoma. The aims of our research were to obtain our own database for optic disc topography parameters in normal eyes using HRT and RTA, and assess reproducibility of measurements and clinical agreement between both devices. 50 healthy volunteers underwent HRT and RTA examinations of both eyes. To determine reproducibility of measurements 10 volunteers repea-

---

<sup>1</sup> Andreja Rekič, dr. med.

<sup>2</sup> Raziskovalno delo je potekalo na Očesni kliniki, Klinični center, Zaloška 29a, 1525 Ljubljana, pod mentorstvom doc. dr. Barbare Cvenkel in bilo nagrajeno s Prešernovim priznanjem za študente v letu 2004.

ted the examinations of left eyes after a week. Differences between measurements by HRT and RTA were tested for statistical significance. Clinical agreement was assessed with limits of agreement and reproducibility with repeatability coefficient and intraclass correlation coefficient (ICC). Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between measurements by HRT and RTA were observed for all parameters, except for rim area ( $p = 0.051$ ) and height variation contour ( $p = 0.054$ ). Limits of agreement were wide and clinically important. Repeatability coefficient was good ( $< 0.10$ ) for all parameters measured by HRT, except for retinal nerve fibre layer (RNFL) cross-sectional area (0.28). Repeatability coefficient was  $> 0.10$  for cup area (0.15), rim area (0.19), maximum cup depth (0.13), height variation contour (0.11), and RNFL cross-sectional area (0.14) measured by RTA. ICC was good ( $> 90\%$ ) for most parameters, except for mean RNFL thickness (89%) measured by HRT and height variation contour (84%) measured by RTA. The two devices cannot be used interchangeably in clinical practice. At present, clinical usefulness of HRT is superior to RTA.

## UVOD

Papila vidnega živca ali slepa pega je izstopišče vidnega živca iz očesa. Leži v sredini mrežnice nazalno od rumene pege (makule). V papili se združi približno 1,2 milijona aferentnih nemieliniziranih živčnih vlaken, ki izvirajo iz ganglijskih celic v mrežnici in tvorijo plast retinalnih živčnih vlaken (PRŽV) v zunanjem delu mrežnice, ki meji na steklovinu (1).

Pri zdravih osebah so velike razlike v velikosti papile. Površina normalne papile je med 0,8 in 6,0 mm<sup>2</sup> (2). Od velikosti papile sta premosorazmerno odvisni velikost ekskavacije in nevrotretinskega obroča (NRO) papile. Ekskavacija papile je bleda poglobitev približno v sredini papile, kjer ne potekajo retinalna živčna vlakna. Velike papile imajo veliko ekskavacijo, majhne papile pa so pogosto brez ekskavacije. NRO je del papile, ki sega od roba ekskavacije do roba papile. Tvorijo ga retinalna živčna vlakna. Večja je papila, večji je NRO (3).

## Objektivne preiskave papile vidnega živca

Pri pregledu očesnega ozadja z oftalmoskopom ali s pomočjo kontaktnih leč pri pregledu s špransko svetilko je ocena izgleda papile subjektivna, kvalitativna in v veliki meri odvisna od izkušenosti preiskovalca. Zato so med različnimi preiskovalci, pa tudi med pregledi papile enega samega preiskovalca, precejšna razhajanja (4). To je pripeljalo do razvoja neinvazivnih, objektivnih preiskovalnih metod, ki omogočajo kvantitativno analizo tridimenzionalne topografije papile vidnega živca (5).

Za objektivno preiskavo papile se pri kliničnem delu najpogosteje uporablja Heidelbergov tomograf mrežnice (HRT), ki je konfokalni skenirajoči laserski oftalmoskop (6). Izvor svetlobe pri HRT je diodni laser z valovno dolžino 670 nm, ki skenira papilo v frontalni ravnini. Posnetek papile je sestavljen iz 32 zaporednih dvodimenzionalnih optičnih prerezov v 32 fokalnih ravninah. Intenziteto od vsakega optičnega prereza odbite svetlobe izmeri detektor in informacije posreduje računalniku, ki naredi topografijo papile (7). Po računalniški analizi topografije dobimo numerične podatke za velikost papile, velikost in globino ekskavacije, velikost NRO in debelino PRŽV. Te vrednosti računalnik s statistično analizo primerja z normativno podatkovno bazo in določi, ali papila leži znotraj oziroma zunaj normalnih mej, določenih na podlagi teh normativov. Obenem določi tudi predel papile, ki odstopa od normale (8).

Analizator debeline mrežnice (RTA) je digitalna laserska špranska svetilka, ki se je doslej uporabljala za merjenje sprememb debeline mrežnice na zadnjem polu pri nekaterih bolezenskih procesih na mrežnici (9). Nedavno so RTA dodali računalniški program za analizo topografije papile vidnega živca (10). Izvor svetlobe pri RTA je zelen helij-neonski laser z valovno dolžino 540 nm, ki skenira papilo v sagitalni ravnini in naredi posnetke v superiornem, spodnjem nazalnem, spodnjem temporalnem in temporalnem delu papile (9). Vsak posnetek pokriva površino papile 3 × 3 mm in je sestavljen iz 16 optičnih prerezov. Optični prerezi predstavljajo odboje laserskih žarkov, ki jih računalnik analizira,

da sestavi topografijo papile vidnega živca ter poda numerične podatke za iste parametre kot pri HRT. Rezultate analize papile računalnik primerja z vrednostmi normativne podatkovne baze ter določi parameter in predel papile, ki odstopa od normale (11).

## Glavkom

Glavkom je opredeljen kot napredujoča, nepovratna okvara vidnega živca s strukturnimi spremembami na papili vidnega živca in z izpadi v vidnem polju. Najpogostejša oblika glavkoma je glavkom odprtega zakotja s prevalenco 2,5% pri prebivalcih Evrope, starejših od 40 let (12). Pogosto je povezan z visokim očesnim tlakom. Za glavkom odprtega zakotja so značilni izpadi v perifernem delu vidnega polja in povečana ter poglobljena ekskavacija papile zaradi napredujočega ožanja NRO. Bolniki so dolgo brez težav. Prve spremembe v vidu opazijo, ko bolezen že močno napreduje (13).

Glavkom je drugi najpogostejši vzrok nepovratne slepote v razvitih državah, zato je zgodnje odkrivanje in spremljanje napredovanja glavkoma pomembno (14). Strukturne spremembe na papili vidnega živca se pri glavkomski nevropatiji pogosto pojavijo pred izpadi v vidnem polju, zato so zanesljiv parameter za odkrivanje začetne glavkomske okvare (15). In prav preiskavi s HRT in z RTA omogočata objektivno in kvantitativno oceno zgodnjih strukturnih sprememb na papili, še preden so te vidne z oftalmoskopskim pregledom (5).

Nova funkcija RTA za analizo topografije papile vidnega živca še ni bila temeljito preučevana. Preden se nova preiskovalna metoda uporabi pri kliničnem delu, je potrebno oceniti njeno zanesljivost oziroma natančnost pri ponovnem pregledu ter primerljivost z že uveljavljenimi preiskovalnimi metodami. Pri oceni preiskovalnih metod moramo upoštevati tudi njihovo občutljivost in specifičnost, ki je pri metodah za analizo papile odvisna od populacije in stopnje okvare vidnega živca pri glavkomu. Največjo specifičnost in občutljivost metod dobimo, če imamo stroga merila za patološko spremembo papile ter lastno normativno podatkovno bazo.

## Namen dela

Prvi cilj raziskave je bil pridobiti normativne vrednosti za topografske parametre papile s HRT in z RTA za zdrave oči pri slovenski populaciji, starejši od 40 let, ko je incidenca glavkoma visoka, ter jih primerjati z obstoječimi normativi za HRT in RTA. Drugi cilj je bil ugotoviti zamenljivost HRT in RTA pri kliničnem delu s primerjavo med meritvami parametrov papile z obema metodama. Tretji cilj raziskave je bil preveriti zanesljivost HRT in RTA za časovno spremljanje strukturnih sprememb papile z določitvijo ponovljivosti meritev. Na koncu smo želeli opredeliti prednosti in pomanjkljivosti posamezne metode ter oceniti njuno uporabnost pri kliničnem delu.

## METODE

### Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 50 naključno izbranih zdravih prostovoljcev, ki so prišli na pregled v splošno očesno ambulanto zaradi predpisa očal. Vključitvena merila so bila: starost  $\geq 40$  let, normalen očesni tlak ( $\leq 21$  mm Hg) brez zdravil za njegovo zniževanje, dioptrija  $< \pm 6$  dioptrij (D), prozorni optični mediji, očesno ozadje brez bolezenskih sprememb in normalno vidno polje.

Pregledali smo obe očesi 32 žensk in 18 moških, starih od 40 do 75 let (povprečna starost  $55,5 \pm 9,5$  let). Vsem preiskovancem smo z midriatikom (1% tropikamid) razširili zenici. Po merjenju ukrivljenosti roženice (keratometrija) smo jim fotografirali očesno ozadje z nemidriatično fundus kamero. Sledila je preiskava papile vidnega živca s HRT in nato še z RTA. Za določitev ponovljivosti meritev smo pri 10 naključno izbranih preiskovancih obe preiskavi po enem tednu ponovili na levem očesu.

Vsakega posameznika smo seznanili z namenom in potekom preiskav ter z morebitnimi stranskimi učinki. Vsi so zavestno in svobodno privolili v sodelovanje pri raziskavi. Soglasje za izvedbo raziskave je izdala Republiška komisija za medicinsko – etična vprašanja. Med našim delom smo spoštovali načela Helsinško – Tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev Slovenije.

Tabela 1. Topografski parametri papile vidnega živca ter njihov opis. Prirejeno po (10). \* Izračunani glede na standardno referenčno ravnino.

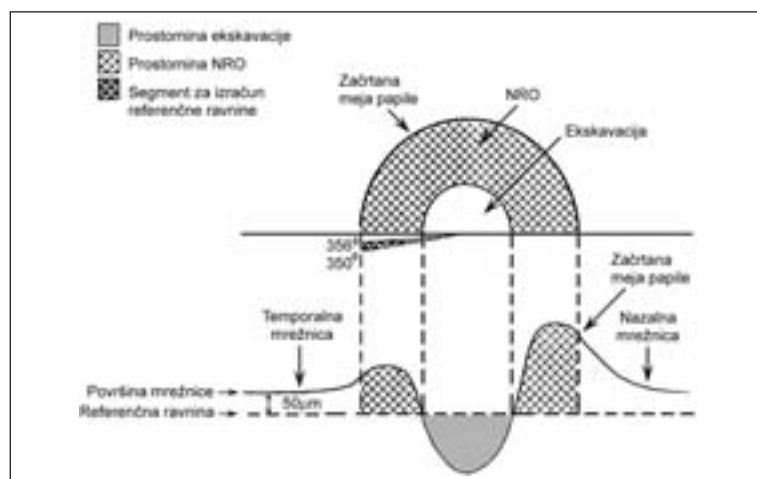
Topografski parametri papile	Enota	Opis
Površina papile	mm <sup>2</sup>	Površina znotraj začrtane meje papile.
Površina ekskavacije*	mm <sup>2</sup>	Površina pod referenčno ravnino znotraj začrtane meje papile.
Razmerje C/D*		Razmerje med površino ekskavacije in površino papile.
Površina NRO*	mm <sup>2</sup>	Razlika med površino papile in površino ekskavacije nad referenčno ravnino znotraj začrtane meje papile.
Prostornina ekskavacije*	mm <sup>3</sup>	Prostornina pod referenčno ravnino znotraj začrtane meje papile (slika 4.1).
Prostornina NRO *	mm <sup>3</sup>	Prostornina nad referenčno ravnino znotraj začrtane meje papile (slika 4.1).
Povprečna globina ekskavacije	mm	Izračunana iz devetih sosednjih točk ob najgloblji točki ekskavacije.
Največja globina ekskavacije	mm	Največja globina ekskavacije.
Razlike v višini začrtane meje papile	mm	Razlika v višini med najvišjo in najnižjo točko začrtane meje papile. Opisuje spremembe v višini peripapilne mrežnice zaradi sprememb debeline PRŽV ob začrtani meji papile.
Povprečna debelina PRŽV*	mm	Povprečna višina PRŽV vzdolž začrtane meje papile nad referenčno ravnino.
Površina prečnega prereza PRŽV*	mm <sup>2</sup>	Povprečna debelina PRŽV pomnožena z obsegom začrtane meje papile.

## Preiskava s HRT

Preiskavo smo opravili s Heidelbergovim tomografom mrežnice I (HRT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). Analizo topografije papile vidnega živca je opravil računalniški program HRT različice 3.0.

Z vnosom vrednosti za ukrivljenost roženice in dioptrije obeh oči preiskovanca v računalnik smo popravili povečevalno napako aparata in očesa, da bi dobili dejansko sliko papile ter prave vrednosti topografskih parametrov papile (16). Glede na priporočila proizvajalca smo nastavili intenziteto laserja

na najvišjo, občutljivost detektorja na polovico, velikost polja, ki smo ga skenirali, na 10 × 10 in globino skeniranja na 2,5 mm. Za nastavitev fokalne ravnine smo vnesli dioptrijo očesa, ki smo ga preiskovali (17). Med preiskavo je preiskovanec fiksiral pogled na lučko ob strani aparata. S tem se je zmanjšala možnost očesnih gibov in mežikanja med preiskavo. S premikanjem aparata ter s spreminjanjem fokalne ravnine in občutljivosti detektorja smo dobili ostro sliko papile in jo posneli. Kakovost 32 optičnih prerezov skozi papilo je samodejno ocenil računalniški program. Postopek smo ponavljali, dokler



Slika 1. Shematski prikaz določitve standardne referenčne ravnine. Referenčna ravnina je določena 50 µm pod površino peripapilne mrežnice v spodnjem temporalnem segmentu začrtane meje papile med 350° in 356°. Prirejeno po (18).

računalniški program ni potrdil dobre kakovosti slike, iz katere je določil topografijo papile. Glede na priporočila smo pri vsakem preiskovancu naredili tri zaporedne posnetke papile. Računalnik je iz vseh treh topografij določil povprečno topografijo papile, na kateri smo s pomočjo fotografije očesnega ozadja občrtali rob papile in s tem določili območje za računalniško analizo. Računalnik je izpisal vrednosti 11 topografskih parametrov papile (tabela 1). Parametre, označene z zvezdico v tabeli 1, je računalnik izračunal glede na standardno referenčno ravnino, ki jo je določil pri vsakem preiskovancu (slika 1).

### Preiskava z RTA

Preiskavo smo opravili z analizatorjem debeline mrežnice (RTA; Talia Technology Ltd., Neve - Ilan, Israel). Analizo topografije papile vidnega živca je opravil računalniški program RTA različice 1.11.

V računalnik smo najprej vnesli vrednosti za ukrivljenost roženice in dioptrijo obeh oči preiskovanca. Med preiskavo je preiskovanec fiksiral pogled na točko v notranjosti aparata. S premikanjem fiksacijske točke smo naredili posnetke v superiornem, spodnjem temporalnem, spodnjem nazalnem in temporalnem delu papile. Za vsak posnetek smo z oceno ostrine 16 optičnih prerezov določili kakovost posnetka. Če so bili optični prerezi neostri, smo naredili še en posnetek. Iz vseh štirih posnetkov je računalnik sestavil topografijo papile, na kateri smo s pomočjo fotografije očesnega ozadja začrtali meje papile. Računalnik je izpisal vrednosti istih 11 topografskih parametrov papile kot pri HRT.

### Statistična obdelava podatkov

V statistično obdelavo smo zajeli 100 oči z dioptrijo od  $-4,50$  do  $+3,00$  D (povprečna dioptrija  $+0,44 \pm 1,36$  D) in z ukrivljenostjo roženice od  $7,30$  do  $8,35$  mm (povprečna ukrivljenost roženice  $7,75 \pm 0,23$  mm).

Deskriptivna statistika. Za vse topografske parametre papile smo izračunali srednjo vrednost (SV), standardni odklon (SD), mediano, 5. in 95. percentil ter koeficient variacije meritev. S testom Shapiro-Wilk smo ugotavljali porazdelitev meritev za posamezne parametre papile. S SV in SD smo prikazali

razpršenost meritev, ki niso značilno odstopale od normalne porazdelitve ( $p > 0,10$ ). Razpršenost meritev, ki so značilno odstopale od normalne porazdelitve ( $p < 0,10$ ), smo prikazali z mediano. Ker so meritve večine parametrov značilno odstopale od normalne porazdelitve, smo za prikaz razpona normalnih vrednosti parametrov papile določili 5. in 95. percentil.

Primerjava oči. Razlike med meritvami parametrov papile na levem in desnem očesu smo ugotavljali z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov.

Ujemanje med HRT in RTA smo ugotavljali z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov in z določitvijo meje ujemanja (angl. limits of agreement) po Bland in Altmanu (19).

Z Wilcoxonovim testom smo določili statistično značilnost razlik med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA.

Za vsak parameter papile smo izračunali meje ujemanja med HRT in RTA, da bi ugotovili, koliko se metodi med seboj razlikujeta oziroma ali sta zamenljivi pri kliničnem delu. Spodnjo in zgornjo mejo ujemanja smo izračunali kot  $SV \pm 2 \cdot SD$  razlik med meritvami s HRT in z RTA pri posameznem preiskovancu na istem očesu (19). Pričakovali smo, da se bo med zgornjo in spodnjo mejo ujemanja nahajalo 95 % razlik med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA. Če so razlike znotraj meje ujemanja klinično pomembne, aparata nista zamenljiva pri kliničnem delu.

Ponovljivost meritev. V statistično obdelavo smo vključili 10 preiskovancev, pri katerih smo preiskavo s HRT in z RTA ponovili na levem očesu. Ponovljivost meritev (angl. *repeatability, reproducibility*) smo prikazali s koeficientom ponovljivosti (angl. *repeatability coefficient*) po Bland in Altmanu (19) ter s koeficientom korelacije znotraj razreda (ICC, angl. *intraclass correlation coefficient*) po Blackmanu (20) in Colenu (21).

Koeficient ponovljivosti je enak  $2 \cdot SD$  razlik med prvo in drugo meritvijo pri posameznem preiskovancu na istem očesu, pri čemer pričakujemo, da je 95 % razlik manjših od  $2 \cdot SD$ . Ponovljivost je dobra, če je koeficient ponovljivosti  $< 0,10$  (19).

ICC temelji na primerjavi variabilnosti med preiskovanci in variabilnosti znotraj

Tabela 2. Normativne vrednosti topografskih parametrov papile za HRT (NRO – nevretinski obroč, PRŽV – plast retinalnih živčnih vlaken, SV – srednja vrednost, SD – standardni odklon, P – percentil, Min – najmanjša meritev, Max – največja meritev, KV – koeficient variacije). †-topografski parametri papile vidnega živca z značilnim odstopanjem meritev od normalne porazdelitve.

Topografski parametri papile vidnega živca	SV	SD	Mediana	5. P	95. P	Min	Max	KV (%)
Površina papile (mm <sup>2</sup> ) †	1,97	0,38	1,93	1,45	2,64	1,19	3,32	19,06
Površina ekskavacije (mm <sup>2</sup> ) †	0,38	0,25	0,39	0,01	0,83	0,00	0,99	66,10
Razmerje površina ekskavacije/površina papile †	0,19	0,11	0,21	0,00	0,37	0,00	0,39	59,80
Površina NRO (mm <sup>2</sup> ) †	1,59	0,32	1,55	1,16	2,35	1,08	2,50	20,04
Prostornina ekskavacije (mm <sup>3</sup> ) †	0,07	0,07	0,06	0,00	0,21	0,00	0,26	94,88
Prostornina NRO (mm <sup>3</sup> ) †	0,45	0,16	0,43	0,27	0,73	0,15	1,10	34,86
Povprečna globina ekskavacije (mm)	0,19	0,08	0,19	0,07	0,33	0,02	0,37	42,73
Največja globina ekskavacije (mm)	0,49	0,19	0,48	0,19	0,77	0,10	1,01	39,18
Razlike v višini začrtane meje papile (mm)	0,40	0,09	0,40	0,25	0,56	0,15	0,60	22,50
Povprečna debelina PRŽV (mm)	0,26	0,06	0,26	0,16	0,38	0,12	0,39	22,75
Površina prečnega prereza PRŽV (mm <sup>2</sup> ) †	1,28	0,33	1,22	0,76	1,88	0,55	2,30	25,96

njih. ICC dobimo tako, da variabilnost med preiskovanci izrazimo kot odstotek celotne (znotraj preiskovanja + med preiskovanci) variabilnosti. Omenjeni variabilnosti smo ocenili z enosmerno analizo variance. Ponovljivost je dobra, če je ICC > 90% (20, 21).

Podatke smo statistično obdelali s programom SAS (SAS® System for Windows Release 8.2., SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## REZULTATI

Normative za HRT (tabela 2) in za RTA (tabela 3) smo izdelali na podlagi rezultatov analize topografije papile vidnega živca pri 50 levih in 50 desnih zdravih očeh. Z Wilco-

xonovim testom predznačenih rangov nismo ugotovili statistično značilnih razlik med meritvami topografskih parametrov papile na desnih in levih očeh niti pri HRT niti pri RTA preiskavi ( $p > 0,05$ ), zato smo za potrebe nadaljne statistične obdelave meritve desnih in levih oči združili.

Meje ujemanja med HRT in RTA so široke za vse parametre papile (tabela 4). To pomeni, da bi lahko na primer s HRT izmerili za 0,36 mm<sup>2</sup> manjšo ali za 0,18 mm<sup>2</sup> večjo površino ekskavacije kot z RTA. Meje ujemanja so širše za parametre z višjim koeficientom ponovljivosti oz. s slabšo ponovljivostjo meritev (npr. površina NRO od -0,39 mm<sup>2</sup> do 0,46 mm<sup>2</sup>). V tabeli 4 je prikazana tudi stati-

Tabela 3. Normativne vrednosti topografskih parametrov papile za RTA (NRO – nevretinski obroč, PRŽV – plast retinalnih živčnih vlaken, SV – srednja vrednost, SD – standardni odklon, P – percentil, Min – najmanjša meritev, Max – največja meritev, KV – koeficient variacije). †-topografski parametri papile vidnega živca z značilnim odstopanjem meritev od normalne porazdelitve.

Topografski parametri papile vidnega živca	SV	SD	Mediana	5. P	95. P	Min	Max	KV (%)
Površina papile (mm <sup>2</sup> )	1,94	0,38	1,90	1,45	2,62	1,14	3,04	19,53
Površina ekskavacije (mm <sup>2</sup> ) †	0,25	0,24	0,15	0,00	0,77	0,00	0,93	95,59
Razmerje površina ekskavacije/površina papile †	0,12	0,10	0,09	0,00	0,35	0,00	0,39	86,71
Površina NRO (mm <sup>2</sup> ) †	1,68	0,34	1,64	1,21	2,30	1,28	2,47	20,05
Prostornina ekskavacije (mm <sup>3</sup> ) †	0,03	0,04	0,01	0,00	0,12	0,00	0,17	140,98
Prostornina NRO (mm <sup>3</sup> ) †	0,40	0,15	0,39	0,18	0,64	0,12	0,83	36,32
Povprečna globina ekskavacije (mm) †	0,07	0,06	0,07	0,00	0,17	0,00	0,24	77,83
Največja globina ekskavacije (mm)	0,43	0,20	0,44	0,09	0,78	0,02	0,83	46,38
Razlike v višini začrtane meje papile (mm)	0,45	0,13	0,43	0,25	0,70	0,18	0,80	29,41
Povprečna debelina PRŽV (mm)	0,23	0,06	0,23	0,13	0,34	0,11	0,38	26,58
Površina prečnega prereza PRŽV (mm <sup>2</sup> )	1,11	0,26	1,13	0,66	1,52	0,49	1,67	23,52

Tabela 4. Meje ujemanja med HRT in RTA ter prikaz statistične značilnosti razlik med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA (p vrednost) (NRO – nevreteninski obroč, PRŽV – plast retinalnih živčnih vlaken). \* statistično značilne razlike.

Topografski parametri papile vidnega živca	Spodnja meja ujemanja	Zgornja meja ujemanja	p vrednost
Površina papile (mm <sup>2</sup> )	-0,2012	0,1260	<0,0001*
Površina ekskavacije (mm <sup>2</sup> )	-0,3634	0,1794	<0,0001*
Razmerje površina ekskavacije/površina papile	-0,1954	0,0990	<0,0001*
Površina NRO (mm <sup>2</sup> )	-0,3904	0,4600	0,0510
Prostornina ekskavacije (mm <sup>3</sup> )	-0,1216	0,0520	<0,0001*
Prostornina NRO (mm <sup>3</sup> )	-0,3940	0,2516	0,0021*
Povprečna globina ekskavacije (mm)	-0,2134	-0,0062	<0,0001*
Največja globina ekskavacije (mm)	-0,2870	0,1946	0,0108*
Razlike v višini začrtane meje papile (mm)	-0,2092	0,2876	0,0537
Povprečna debelina PRŽV (mm)	-0,2256	0,1616	0,0156*
Površina prečnega prereza PRŽV (mm <sup>2</sup> )	-1,0960	0,7236	0,0062*

stična značilnost razlik med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA (Wilcoxonov test predznačenih rangov, statistično značilne razlike pri  $p < 0,05$ ).

Za določitev ponovljivosti meritev smo pri 10 preiskovancih preiskavo s HRT in z RTA ponovili na levem očesu. Za večino topografskih parametrov smo ugotovili dobro ponovljivost med prvo in ponovno meritvijo s HRT (koeficient ponovljivosti  $< 0,10$ ). Pri preiskavi z RTA je bil koeficient ponovljivosti slab ( $> 0,10$ ) za površino ekskavacije, površino NRO, največjo globino ekskavacije, razlike v višini začrtane meje papile in površino prečnega prereza PRŽV. ICC je bil dober ( $> 90\%$ ) za večino parametrov izmerjenih s HRT in z RTA (tabela 5).

## RAZPRAVLJANJE

### Primerjava normativnih vrednosti papile za HRT in RTA

Z našo raziskavo pridobljene normativne vrednosti topografskih parametrov papile za zdrave oči za HRT in RTA smo primerjali z obstoječimi normativi za oba aparata (slika 2).

Obstoječi normativi za HRT so normativne vrednosti topografskih parametrov papile pridobljene z raziskavo Wollsteina in sodelavcev (29), v katero je bilo vključenih 80 belcev (80 normalnih oči) s povprečno starostjo 57 let. Pri preiskavi s HRT temelji razločevanje med zdravimi in glavkomi papilami na parametrih površina papile in površina

Tabela 5. Ponovljivost meritev topografskih parametrov papile za HRT in RTA izražena s koeficientom ponovljivosti in z ICC (ICC – koeficient korelacije znotraj razreda, NRO – nevreteninski obroč, PRŽV – plast retinalnih živčnih vlaken).

Topografski parametri papile vidnega živca	HRT		RTA	
	Koeficient ponovljivosti	ICC (%)	Koeficient ponovljivosti	ICC (%)
Površina papile (mm <sup>2</sup> )	0,0148	100,0	0,0626	99,8
Površina ekskavacije (mm <sup>2</sup> )	0,0220	99,9	0,1558	96,9
Razmerje površina ekskavacije/površina papile	0,0158	99,8	0,0696	96,9
Površina NRO (mm <sup>2</sup> )	0,0268	100,0	0,1876	96,8
Prostornina ekskavacije (mm <sup>3</sup> )	0,0198	99,4	0,0362	95,9
Prostornina NRO (mm <sup>3</sup> )	0,0850	96,1	0,0990	95,1
Povprečna globina ekskavacije (mm)	0,0184	99,6	0,0302	98,3
Največja globina ekskavacije (mm)	0,0330	99,7	0,1300	96,4
Razlike v višini začrtane meje papile (mm)	0,0952	90,0	0,1128	84,0
Povprečna debelina PRŽV (mm)	0,0570	89,0	0,0214	98,3
Površina prečnega prereza PRŽV (mm <sup>2</sup> )	0,2766	92,2	0,1370	96,4

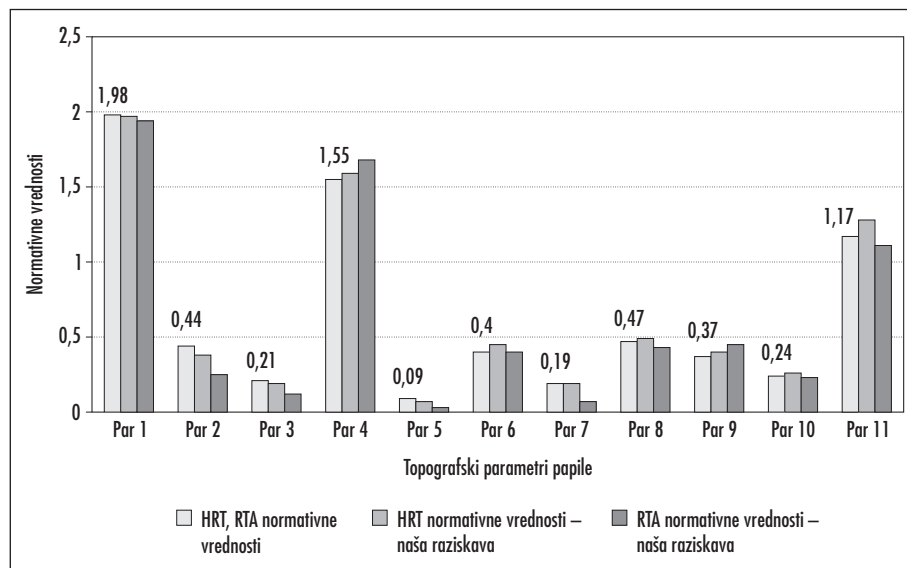
NRO (29). Naše normativne vrednosti za HRT so primerljive z obstoječimi normativi, še zlasti za parametra površina papile in površina NRO. Prav za ta dva parametra smo ugotovili najmanjši koeficient variacije, kar pomeni, da parametra najmanj nihata med populacijo in sta zato primerna za razločevanje med zdravimi in glavkomi papilami. Zaradi dobre primerljivosti naših normativov z obstoječimi normativi lahko pri pregledu naše populacije s HRT pričakujemo visoko specifičnost (96%) in občutljivost (84%) za ločevanje med zdravimi osebami in tistimi z začetno obliko glavkoma, kot so jo opisali Wollstein in sodelavci (29).

Med našimi normativnimi vrednostmi topografskih parametrov papile za RTA in obstoječimi normativi smo ugotovili slabšo primerljivost. Razlog je dejstvo, da je proizvajalec RTA v računalnik vključil normativno podatkovno bazo za HRT. Ker smo z raziskavo dokazali statistično pomembne razlike med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA, je naša nova normativna podatkovna baza za RTA osnova za razločevanje papile vidnega

živca pri zdravih očeh in očeh z glavkomom. V prihodnosti je potrebna nadaljna ocena specifičnosti in občutljivosti preiskave z RTA.

### Zamenljivost HRT in RTA pri kliničnem delu

Z raziskavo smo dokazali statistično pomembne razlike med meritvami s HRT in z RTA za vse topografske parametre papile, razen za površino NRO in razlike v začrtani meji papile. Z RTA smo izmerili manjše vrednosti za površino in prostornino ekskavacije, prostornino NRO, povprečno in maksimalno globino ekskavacije, povprečno debelino PRŽV ter površino prečnega prereza PRŽV kot s HRT. Poševna projekcija laserskega žarka na mrežnico in manjša prodornost laserskega žarka krajše valovne dolžine (540 nm) v tkivo sta lahko vzrok, da posnetek z RTA predstavlja bolj povrhnje plasti tkiva kot posnetek s HRT, ki projicira laserski žarek večje prodornosti (670 nm) skoraj pravokotno na mrežnico. Razlike med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA so lahko tudi posledica dej-



Slika 2. Primerjava normativnih vrednosti topografskih parametrov papile za HRT in RTA z normativnimi vrednostmi za HRT in RTA pridobljenimi z našo raziskavo. Normativne vrednosti za HRT in RTA so prikazane na sliki. Normativne vrednosti naše raziskave za HRT in RTA so srednje vrednosti meritev parametrov papile, ki so prikazane v tabeli 2 za HRT in v tabeli 3 za RTA (Par 1 – površina papile, par 2 – površina ekskavacije, par 3 – razmerje površina ekskavacije/površina papile, par 4 – površina nevoretinskega obroča (NRO), par 5 – prostornina ekskavacije, par 6 – prostornina NRO, par 7 – povprečna globina ekskavacije, par 8 – največja globina ekskavacije, par 9 – razlike v višini začrtane meje papile, par 10 – povprečna debelina plasti retinalnih živčnih vlaken (PRŽV), par 11 – površina prečnega prereza PRŽV).



tva, da je bilo pri nekaterih preiskovancih težko ali nemogoče narediti dober posnetek papile z RTA, kljub širokim zenicam in prozornim optičnim medijem pri preiskovancih. Pri preiskavi z RTA je kakovost posnetka papile odvisna od ostrine optičnih prerezov vseh štirih delnih posnetkov papile. Kadar optični prerezi niso bili dovolj ostri pri vseh štirih delnih posnetkih papile, so bili robovi papile na posnetkih manj značilni. To je najverjetneje vplivalo na različno začrtanje roba iste papile pri preiskavi s HRT in z RTA, kljub uporabi fotografije očesnega ozadja. Referenčna ravnina, katere položaj je odvisen od začrtanega roba papile, je bila zato pri RTA preiskavi postavljena drugače kot pri preiskavi s HRT, kar je vplivalo na vrednosti parametrov papile, določenih glede na referenčno ravnino. Tako je bila na primer z začrtanjem manjše papile pri preiskavi z RTA referenčna ravnina postavljena nižje kot pri preiskavi iste papile s HRT, zato je bil z RTA izmerjen večji NRO in manjša ekskavacija kot s HRT.

Klinično ujemanje med HRT in RTA, ki smo ga ocenili z določitvijo mej ujemanja, je bilo še posebej slabo za parametre papile s slabšo ponovljivostjo (površina ekskavacije, površina NRO, največja globina ekskavacije, razlike v višini začrtane meje papile in površina prečnega prereza PRŽV). Meje ujemanja so bile preširoke in zato klinično pomembne tudi za ostale parametre papile.

V literaturi smo zasledili le dve študiji, v katerih so primerjali analizo topografije papile vidnega živca s HRT in z RTA. Na majhni skupini desetih preiskovancev (10 oči) Itai in sodelavci (10) niso ugotovili statistično pomembnih razlik med meritvami parametrov papile s HRT in z RTA, razen za povprečno globino ekskavacije, povprečno debelino PRŽV in površino prečnega prereza PRŽV. Vendar pa so tudi statistično nepomembne razlike med meritvami lahko klinično pomembne. Zato so meje ujemanja, ki smo jih določili v naši raziskavi, boljše statistična metoda za primerjavo dveh aparatov, ki merita iste parametre. Meje ujemanja namreč opredelijo, kakšna je verjetnost, da se metodi med seboj razlikujeta. V drugi objavljeni študiji so Martínez de la Casa in sodelavci (26) na dvajsetih očeh izmerili topografijo papile s HRT in z RTA ter določili korelacijo med meritvami

parametrov papile s Pearsonovim korelacijskim koeficientom. Med aparatoma so ugotovili statistično značilno korelacijo za največjo globino, povprečno globino in prostornino ekskavacije. Pri statistični obdelavi podatkov so uporabili korelacijski koeficient, ki meri moč povezave med dvema spremenljivkama in ne njenega ujemanja (19). Zato visok koeficient korelacije ne pomeni, da se aparata oziroma meritve topografskih parametrov papile med seboj ujemajo. Pomanjkljivost obeh raziskav je tudi majhen vzorec preiskovancev.

Z našo raziskavo smo dokazali, da se meritve s HRT in z RTA ne ujemajo, zato aparata nista zamenljiva pri kliničnem delu.

### **Zanesljivost HRT in RTA pri kliničnem delu**

Z določitvijo ponovljivosti meritev smo preverili zanesljivost oziroma natančnost preiskave s HRT in z RTA za spremljanje časovnih sprememb papile vidnega živca pri kliničnem delu.

Ponovljivost meritev topografskih parametrov papile, ki smo jo ocenili s koeficientom ponovljivosti, je dobra za HRT in primerljiva z ostalimi avtorji (22–25). Koeficient ponovljivosti za parametre papile pri preiskavi z RTA pa je slabši kot pri preiskavi s HRT. Ponovljivost meritev z RTA pri naši raziskavi je primerljiva s študijo, ki so jo opravili Itai in sodelavci (10), ki so pri 10 preiskovancih (10 oči) s koeficientom variacije določili ponovljivost treh meritev z RTA. Ponovljivost je bila boljše kot v naši raziskavi za štiri parametre (površino ekskavacije, površino NRO, največjo globino ekskavacije, površino prečnega prereza PRŽV). Vzrok za boljše ponovljivost v študiji, ki so jo opravili Itai in sodelavci, (10) so lahko tri ponovitve meritev z RTA namesto dveh, ki smo jih za določitev ponovljivosti naredili pri naši raziskavi.

Ponovljivost meritev smo opredelili tudi s koeficientom korelacije znotraj razreda (ICC). ICC ne upošteva le razlike med prvo in drugo meritvijo kot koeficient ponovljivosti, ampak upošteva še variabilnost med preiskovanci in znotraj njih. ICC zato predstavlja parameter, ki loči preiskovance med seboj na temelju meritve. Visoke vrednosti ICC pomenijo, da je aparat občutljiv za razlike med posamezniki znotraj skupine ali populacije ter da odseva tudi značilnosti populacije in ne

samo aparata. Vrednosti ICC so bile visoke za vse topografske parametre papile izmerjene s HRT in z RTA, razen za povprečno debelino PRŽV pri HRT in za razlike v začrtani meji papile pri RTA. Slaba ponovljivost teh dveh parametrov je lahko posledica slabe standardizacije procesa, napake preiskovalca, slabosti aparatov ali naključne napake. Čeprav je ICC pokazal dobro ponovljivost meritev za oba aparata, so bile vrednosti ICC za večino parametrov izmerjenih z RTA nižje v primerjavi s HRT.

Boljša ponovljivost meritev s HRT je lahko posledica analize povprečne topografije treh zaporednih posnetkov papile, računalniška ocena kakovosti posnetkov in zavrnitev posnetkov z nesprejemljivo standardno deviacijo (>30 mikronov) ter boljše sodelovanje preiskovanca med preiskavo.

### **Primerjava HRT in RTA**

Preiskava z RTA je zamudna in zato napor na za preiskovance, ki so se med preiskavo in po njej solzili in navajali barvne kroge pred očmi. Nekateri preiskovanci so težko našli in fiksirali tarče v aparatu, kljub dobremu vidu. Vse to je vplivalo na slabše sodelovanje preiskovancev med preiskavo in več ponavljaj preiskave zaradi slabih posnetkov. Za oster posnetek celotne papile, vključno z robovi, so pri preiskavi z RTA potrebne široke zenice (>6 mm). Za delo z RTA je potrebno daljše uvajanje. Kvaliteta preiskave pa je odvisna od izkušenosti preiskovalca, da naredi ostre optične prereze pri vseh štirih delnih posnetkih papile in oceni kakovost posnetkov.

V primerjavi s preiskavo RTA je preiskava s HRT kratka in prijetejša za preiskovanca (manj intenzivna svetloba med preiskavo, lažja fiksacija tarče). Preiskava se lahko naredi pri ozkih zenicah in tudi pri očeh z začetnimi skalitvami v optičnih medijih (27, 28). Za izvajanje preiskave ni potrebna velika izkušnost preiskovalca, saj ga vodi računalniški program, ki hkrati tudi oceni kakovost posnetkov papile.

Pomanjkljivost obeh preiskav je vpliv začrtanja meje papile na rezultat analize topografije

papile, ki je subjektivno in odvisno od izkušnosti preiskovalca. Začrtanje meje papile je lažje pri preiskavi s HRT in zanesljivejše pri obeh preiskavah, če imamo hkrati na voljo fotografijo očesnega ozadja.

### **ZAKLJUČKI**

Dokazali smo statistično značilne razlike med meritvami topografskih parametrov papile s HRT in z RTA ter široke meje ujemanja med aparatoma, zato HRT in RTA nista zamenljiva pri kliničnem delu. Trenutno je HRT klinično bolj uporabna preiskovalna metoda za analizo topografije papile vidnega živca pri odkrivanju in spremljanju glavkoma, zaradi dobre primerljivosti naše normativne podatkovne baze z obstoječimi normativi za HRT, dobre ponovljivosti meritev in s tem zanesljivosti preiskave, bolj izpopolnjene programske opreme, krajšega trajanja preiskave in možnosti izvajanja preiskave pri ozkih zenicah in očeh z začetnimi skalitvami optičnih medijev. Z izboljšavami RTA se bo povečala tudi njena uporabnost pri kliničnem delu, saj bo potem prednost preiskave z RTA možnost pregleda posteriornega pola in papile vidnega živca pri očesnih boleznih z enim samim aparatom.

### **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svoji mentorici doc. dr. Barbari Cvenkel za številne strokovne nasvete, uvajanje v samostojno raziskovalno in praktično delo v oftalmologiji in vsestransko pomoč pri ustvarjanju strokovnih prispevkov.

Mag. Slavici Farac, dr. med., Alenki Šinkovec, dr. med. in Ivani Gardašević, dr. med. se zahvaljujem za pomoč pri izbiri sodelujočih v raziskavi, njihovo prijaznost ter prizadevnost.

M. Sc. Marjanci Breznik, mag. farm. sem izredno hvaležna za razlago statističnih metod in potrpežljivo obdelavo številnih podatkov.

Zahvala velja tudi celotnemu osebju Oddelka za glavkom, Oddelka za funkcionalno diagnostiko in Poliklinike na Očesniki kliniki za pomoč pri praktičnem delu in za moje dobro počutje med raziskovanjem.

## LITERATURA

1. Varma R, Minckler SD. Anatomy and Pathophysiology of the Retina and Optic Nerve. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. 2nd ed. Vol 1. St. Louis: Mosby, 1996. p. 139-75.
2. Budde WM, Velten I, Jonas JB. Optic disk size and iris color. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 545-63.
3. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disk, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1151-8.
4. Tielsch J, Katz J, Quigley H. Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. *Ophthalmology* 1988; 95: 350-6.
5. Stein DM, Wollstein G, Schuman JS. Imaging in glaucoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2004; 17: 33-52.
6. Greenfield DS. Optic nerve and retinal nerve fiber layer analyzers in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 68-76.
7. Schuman JS, Kim J. Glaucoma diagnosis and management. Imaging of the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2000; 13: 383-406.
8. Mikelberg FS. Ophthalmic imaging and diagnostics. Scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc in glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmol Clin N Am* 1998; 11: 435-44.
9. Cvenkel B, Globočnik - Petrovič M. Uporaba analizatorja debeline mrežnice pri boleznih mrežnice in glavkomu. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 379-85.
10. Itai N, Tanito M, Chihara E. Comparison of optic disc topography measured by retinal thickness analyzer with measurement by Heidelberg retina tomograph II. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 214-20.
11. Zeimer R. Ophthalmic imaging and diagnostics. Application of the retinal thickness analyzer to the diagnosis and management of ocular diseases. *Ophthalmol Clin N Am* 1998; 11: 359-79.
12. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 238-42.
13. Hernandez MR, Pena JD. The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 389-95.
14. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-93.
15. Jonas JB, Gründler AE. Correlation between mean visual field loss and morphometric optic disk variables in the open-angle glaucomas. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 488-97.
16. Heath - Garway DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 643-9.
17. Anon. Heidelberg Retina Tomograf. Operation Manual. Germany, 2004: 13-21.
18. Zangwill LM, Van Horn S, de Souza Lima M, Sample PA, Weinreb RN. Optic nerve head topography in ocular hypertensive eyes using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 520-25.
19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 307-10.
20. Blackman NJM. Reproducibility of clinical data I: continuous outcomes. *Pharmaceut Statist* 2004; 3: 99-108.
21. Colen TP, Tjon-Fo-Sang MJH, Mulder PGH, Lemij HG. Reproducibility of measurement with the Nerve Fiber Analyzer (NFA/GDx). *J Glaucoma* 2000; 9: 363-70.
22. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994; 101: 1044-9.
23. Janknecht P, Funk J. Optic nerve head analyser and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 760-8.
24. Azuara-Blanco A, Harris A, Cantor LB. Reproducibility of optic disk topographic measurements with the Topcon ImageNet and the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmologica* 1998; 212: 95-8.
25. Akar Y, Orhan M, Irkek M. Reproducibility of the measurements of the optic nerve head topographic variables with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 173-7.
26. Martinez de la Casa JM, Garcia Feijoo J, Castillo Gomez A, Garcia Sanchez J. Correlations between retinal thickness analyzer (RTA) and confocal scanning laser tomography (HRT) in optic disc analysis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 21-5.
27. Zangwill L, Irak I, Berry CC, Garden V, de Souza Lima M, Weinreb RN. Effect of cataract and pupil size on image quality with confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 983-90.
28. Stein DM, Wollstein G, Schuman JS. Imaging in glaucoma. *Ophthalmol Clin N Am* 2004; 17: 33-52.
29. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998; 105: 1557-63.