

# OCT 在多发硬化症视网膜神经纤维层的应用现状及研究进展

张霁雯, 陈雪艺

作者单位: (830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 张霁雯, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体、眼底疾病。

通讯作者: 陈雪艺, 女, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体、眼底疾病。jerrerry@yahoo.cn

收稿日期: 2009-12-17 修回日期: 2010-02-05

## Current applications and research progression of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis using optical coherence tomography

Ji-Wen Zhang, Xue-Yi Chen

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Xue-Yi Chen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. jerrerry@yahoo.cn

Received: 2009-12-17 Accepted: 2010-02-05

### Abstract

• Axonal and neuronal degeneration seem to be concomitant features of multiple sclerosis (MS) and are probably the pathological processes responsible for permanent disability in this disease. The retina is unique within the central nervous system (CNS) in that it contains axons and glia but no myelin, and it is, therefore, an ideal structure within which to visualize the processes of neurodegeneration, neuroprotection, and potentially even neurorestoration. In particular, the retina enables us to investigate a specific compartment of the CNS which is targeted by the disease process. Optical coherence tomography (OCT) as a kind of optical diagnosis technique has been used for clinical ophthalmology since the middle of 1990s. OCT can provide high-resolution reconstructions of retinal anatomy in a rapid and reproducible fashion and, we believe, is ideal for precisely modeling the disease process in MS. In this review, we presents the current applications and research progression of the retinal nerve fibre layer in MS using OCT.

• **KEYWORDS:** optical coherence tomography; multiple sclerosis; retinal nerve fiber layer; macular volume

Zhang JW, Chen XY. Current applications and research progression of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis using optical coherence tomography *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10(3):513-516

### 摘要

轴突和神经退行性变被认为是多发硬化症 (multiple sclerosis, MS) 的伴随特点而且与该病造成终身残疾的病理过程相关。视网膜是缺乏髓鞘但包含神经节细胞及其相关的神经轴突的独一无二的中枢神经系统。因此, 它是一个神经退行性变、视神经保护, 甚至是潜在的视神经再生的理想可视化的结构。特别是应用于疾病进程进行视网膜具体性的中枢神经系统研究。光学相干断层成像技术 (optical coherence tomography, OCT) 作为一种光学诊断技术从 20 世纪 90 年代中期开始用于眼科临床, 它可以以快速、重现的方式对视网膜解剖结构提供高分辨率的重建, 那么 OCT 就可以在多发硬化症的病程中建立一种理想的、精确的模型。我们就 OCT 在 MS 患者视网膜神经纤维层的应用现状及研究进展予以综述。

**关键词:** 光学相干断层扫描; 多发硬化症; 视网膜神经纤维层; 黄斑体积

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.03.036

张霁雯, 陈雪艺. OCT 在多发硬化症视网膜神经纤维层的应用现状及研究进展. 国际眼科杂志 2010; 10(3):513-516

### 0 引言

光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是一项全新的能从组织结构上识别视网膜的技术, 其特点是操作简单, 可重复性, 并且是一项无创性的定量分析成像技术, 其敏感性允许直接显像视网膜, 并且用微米的分辨率来衡量视网膜神经纤维 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度和黄斑体积<sup>[1]</sup>。该技术起初发展是为了发现视网膜水肿、衡量视网膜神经节细胞缺失以及与之相关的轴索变化, 对视网膜疾病及青光眼进行诊断。青光眼患者的 RNFL 比起正常人的 RNFL 在 OCT 上明显变薄是已经得到证实<sup>[2]</sup>。同样地, OCT 也可用于神经系统疾病, 特别是对多发硬化症 (MS) 所导致视神经损伤的 RNFL 厚度改变进行评价。MS 是中枢神经系统 (CNS) 白质和灰质通路轴突和神经元的慢性炎症及退行性疾病。其临床表现多样化, 包括视力, 运动神经, 感觉器官, 认知力和情感

方面的改变。MS 很长时间以来被认为是原发性脱髓鞘疾病,但病理改变与患者最终的残疾相关使得轴突缺失成为争议的重点<sup>[3]</sup>。虽然能在疾病的早期病程中就能预计轴突的缺失将逐渐增多,但神经科学检测及治疗方法的不足却造成患者永久的残疾。目前核磁共振成像(MRI)技术是首要的检测 MS 轴索缺失的方法,但这种技术在视神经脱髓鞘疾病的诊断及病程监测上有一定的限制。而在 MS 中,对 RNFL 变化的观察是一个很重要的部分,因为在伴发视神经炎的 MS 患者中,视神经纤维也同样可发生脱髓鞘改变,故 RNFL 变化常常是确立 MS 的诊断中是一个关键点。

### 1 OCT 与其它眼科检查在 MS 患者中的对比研究

初步研究发现 MS 视神经炎患者 RNFL 厚度减少,大概是由于视神经中轴索被破坏造成的<sup>[4,5]</sup>。大约有 20% 的 MS 患者初始都患有视神经炎,另外有 40% 的 MS 患者会在该病的病程中的某一节点发生视神经炎<sup>[6,7]</sup>。这种轴索减少如果达到一定程度,就与其它眼科检查中发现的异常改变成正相关,如:低对比度视力和对比敏感度的改变<sup>[8]</sup>,视觉电生理的改变<sup>[9]</sup>等。

**1.1 MS 患者 OCT 与视功能的对比研究** Fisher 等<sup>[8]</sup>对 MS 患者采用 RNFL 厚度与视功能关系横断面的研究,把受试者共分成三组:一组 MS 患者曾有视神经炎病史,一组 MS 患者但没有视神经炎的病史,一组为对照组。研究结果显示,在低对比度视力表和对比敏感度测试评分中,每行视力的丧失与平均  $4\mu\text{m}$  的 RNFL 变薄相关连。RNFL 有一个大约  $75\mu\text{m}$  损伤阈值,如果轴突缺失达到一定程度(RNFL 厚度损伤  $>75\mu\text{m}$ ),视功能才会降低<sup>[10]</sup>。有视神经炎病史的 MS 患者在 RNFL 厚度上有明显的变薄,而无视神经炎病史的 MS 的患者同样也有 RNFL 厚度异常的减少,并与对照组相比在视力评价上也明显下降<sup>[8]</sup>,这说明轴索缺失可发生在缺乏临床症状的时期,很有可能是 MS 的早期表现。

**1.2 MS 患者 OCT 与视觉电生理的对比研究** 在 2007 年 Gundogan 等<sup>[9]</sup>的研究中发现,MS 患者 RNFL 厚度仅在颞侧是明显减少的( $P=0.011$ )。PVEP 中,P100 潜伏期同时在  $60'$  ( $P<0.01$ ) 及  $15'$  ( $P<0.001$ ) 是明显延迟的。然而,P100 振幅仅在  $60'$  是明显减少的( $P=0.026$ )。但 TRIP 等研究者发现,OCT 比起视觉诱发电位的 P100 潜伏期(通常反映了髓鞘的完整性)与 P100 振幅有更好的相关性(一定程度的轴索完整或功能完整)<sup>[4]</sup>。

**1.3 MS 患者 OCT 与视网膜电图的关系** MS 患者 b 波回声和 a-b 波的回声是明显延迟的。在 P100 潜伏期(21/39, 53.8%)有延迟的 MS 患者在 b 波的回声振幅也有明显的延迟,同时在视网膜电图的 a-b 波回声也明显的延迟。但多焦视网膜电图结果显示在 MS 患者与对照组以及 P100 潜伏期有延迟的患者中没有差异<sup>[9]</sup>。通过上述对低对比度视力和对比度敏感性丧失,视觉诱发电位(VEPs)潜伏期的延迟,视网膜电图的改变对视神经的功能障碍进行评价发现,RNFL 的变化也可发生在其它许多患者的亚临床阶段<sup>[11]</sup>。现在人们普遍接受髓鞘破坏与轴索的功能、保存有直接的关系<sup>[4]</sup>。病理过程中这两个结构要素可以成为暂时的解耦合。在炎症和髓鞘破坏很短的期间内轴突

柱尽管是脆弱的,但可能是完整的。一个脱髓鞘病变但完整的轴突可以经历不同的过程。如果附近有存活的成熟少突胶质细胞便可以提供新的薄层同心的节间轴突并可以使髓鞘再生,或者也可以通过少突胶质细胞祖细胞末期分化成髓鞘从而促进细胞恢复,甚至部分髓鞘再生可以被保护,从而有助于防御轴索变性。有效的修复机制将会最终导致更多的 RNFL 厚度的保留,并在 OCT 上反映出来。

### 2 MS 是否伴有视神经炎及与对照组 OCT 中神经纤维厚度研究

最早的应用 OCT 技术研究 MS 是由 Parisi 等<sup>[12]</sup>在 1999 年提出的。在其研究中,对至少有 1a 以上视神经炎病史的 14 例 MS 的患者与 14 名相同年龄匹配对照组使用 OCT 进行 RNFL 厚度测量发现,与对照组相比 MS 伴有视神经炎患者中有 46% 的患者 RNFL 厚度是减少的( $P<0.01$ )。有 28% 的 MS 患者视神经炎影响眼比起对侧眼 RNFL 厚度也是减少的( $P<0.01$ )。甚至是在无视神经炎眼的 MS 患者中也有 26% 的患者平均 RNFL 厚度比起对照组是减少的( $P<0.01$ )。2003 年 Balcer 等<sup>[13]</sup>研究了 90 例 180 眼 MS 患者和 36 例 72 眼正常对照者的 OCT,前者的平均 RNFL 厚度明显减少(包括视神经炎患者和那些没有急性视神经炎病史的患者)。有一次或一次以上的急性视神经炎发作的 MS 患者(平均  $85 \pm 17\mu\text{m}$ ,  $P<0.01$ )比从没有急性视神经炎发作的 MS 患者(平均  $96 \pm 14\mu\text{m}$ ,  $P<0.01$ )RNFL 厚度明显降低。同时也发现了从没有急性视神经炎发作的 MS 患者与对照组相比 RNFL 厚度也是减少的(平均  $105\mu\text{m}$ ,  $P=0.03$ )。Balcer 等<sup>[13]</sup>研究结果也表明,“非视神经炎影响”的眼中曾有急性视神经炎病史的 MS 患者与一般的 MS 患者在轴索缺失方面具有相似的危险性;RNFL 厚度的异常意味着 MS 患者有较高患视神经炎的可能性。2005 年, Trip 等<sup>[4]</sup>应用 OCT 技术观察了在 11 例 MS 患者和 14 例只有临床症状的患者,其都有一个单眼的视神经炎病史。随访时间为视神经炎发作后的 1~9a,证实了 Pairs 等以前的研究结果。33% 的 MS 伴有视神经炎患者 RNFL 与对照组相比是减少的( $P<0.01$ )。27% 的视神经炎影响眼比起对侧眼 RNFL 厚度也是减少的( $P<0.01$ )。并且通过 MRI 观察到视神经横断层纤维减少,发现这些患者 RNFL 的变薄与视神经的萎缩相关<sup>[4]</sup>。2006 年, Costello 等<sup>[10]</sup>收集到了 38 例临床上只发生视神经炎患者或只经历了一次视神经炎发作的 MS 患者完整的数据。这些患者 1a 内的每 3mo 用 Stratus OCT™ (OCT-3) 分析 1 次。27 例患者出现了 RNFL 变薄的现象。上述研究发现,MS 患者视神经炎眼比起对照组眼实际上是显著异常的,但比起有急性视神经炎病史的 MS 患者异常要少些。这表明 MS 患者在发生急性视神经炎时视网膜组织病理的改变表现为加速和造成更严重的损伤。

### 3 MS 是否伴有视神经炎及与对照组 OCT 中黄斑体积研究

在 Trip 的研究黄斑体积(反映了视网膜神经节细胞神经完整性)的调查中发现,11% 的 MS 伴有视神经炎患者的 RNFL 与对照组相比黄斑体积是减少的( $P<0.01$ ),同一患者中,9% 视神经炎影响眼与对侧眼相比黄斑体积

也是减少的( $P < 0.01$ )<sup>[4]</sup>。

#### 4 OCT 在 MS 病程监测中的应用

2006 年, Costello 等<sup>[10]</sup>发现 38 例患者(临床上只发生视神经炎患者或只经历了 1 次视神经炎发作的 MS 患者)中 11% 急性视神经炎患者 RNFL 变薄发生在前 3mo 内, 85% 的患者是在 3~6mo 中显示出 RNFL 的变薄, 并有 10~40 $\mu\text{m}$  的视网膜神经纤维损失, 4% 的患者是在 6mo 后发生 RNFL 变薄。这一调查结果表明视神经炎影响眼尽管视功能在逐渐恢复但仍会发生 RNFL 的变薄。Costello 等<sup>[10]</sup>还证实了临床上确诊为 MS 患者的非视神经炎眼在接下来 1a 的随访中有 4% 的患者证实有无症状的 RNFL 的变薄。其暗示着尽管缺乏临床症状, 但亚临床的患者 RNFL 的损害在非视神经炎影响眼中仍在进行着。这就说明了 OCT 在监测 MS 患者 RNFL 厚度改变的过程中起着积极的作用。2006 年 Pro 等研究了 8 例急性视神经炎的 MS 患者及其发生视神经炎 1~3mo OCT 在不同象限的表现。他们发现了一个非统计学的显著趋势; 尽管在缺乏临床证据发现视盘水肿的情况下, 患者上部及鼻侧象限仍有 RNFL 变薄。随之 OCTS 证实在颞侧象限也有变薄, 8 例研究对象中的 7 个都有此现象( $P = 0.02$ )<sup>[14]</sup>, 这些与上述 Costello 等的研究结果一致。

#### 5 OCT 在 MS 治疗上的应用

Sergott 等<sup>[15]</sup>的研究发现, 复发型 MS (RRMS) 在被第一次临床诊断为单眼视神经炎后用大剂量的 beta-1 $\alpha$  干扰素 (IFN) 皮下注射。患者用 IFN beta-1 $\alpha$  皮下注射后用甲基氢化泼尼松静脉注射 (每个视神经炎治疗试验剂量 [ONTT]), 滴度为 44 $\mu\text{g}$  2wk。结果显示, OCT 上 RNFL 厚度测量数据都有很好的恢复。

#### 6 OCT 在分离 MS 亚型中的应用

在患有急性视神经炎病史的患者中很容易发现轴突和神经退行性变。Balcer 用 OCT 对不同种类 MS 的 RNFL 厚度进行了检查<sup>[16]</sup>, 在比较 MS 的各种亚型中, 复发型 MS 患者 RNFL 厚度  $94.4 \pm 14.6\mu\text{m}$  比对照组  $102.7 \pm 11.5\mu\text{m}$  低 ( $P < 0.01$ )。原发性 MS 及继发性 MS 比起对照组 RNFL 有明显的减少, 厚度值为  $88.9 \pm 13.3\mu\text{m}$  和  $81.8 \pm 15.6\mu\text{m}$  (原发性 MS,  $P < 0.01$ ; 继发性 MS,  $P < 0.01$ )。上述结果表明, RNFL 厚度在原发性、继发性 MS 中比起复发型 MS 有明显变薄的趋势。但是在小的亚群中却没有显著的不同 (复发型 MS vs 原发性 MS,  $P = 0.08$ ; 复发型 MS vs 继发性 MS,  $P = 0.11$ )<sup>[16]</sup>。用 OCT 衡量 RNFL 变薄的严重程度已经被证明是可以分离的 MS 各种亚型<sup>[16,17]</sup>。特别是在发现患者更进一步病程变化, 更多实质性的视网膜病理改变中起着积极的作用, 并作为 RNFL 轴索损失的衡量标准。随着脑萎缩逐渐加重 (如脑实质), 有相应 RNFL 厚度的减少<sup>[18,19]</sup>。因此, 眼睛是能够准确地模拟神经退行性变的机制, 甚至可以用来监测 MS 中的神经元保护。具体而言, 通过 OCT 我们可以衡量神经元的完整性和视网膜轴索的投射; 视网膜损伤的严重程度与临床视觉功能障碍的相关性, 以及与 MS 相关的大脑病理改变 (例如: 脑萎缩) 严重程度与 MS 临床亚型名称的关系。

#### 7 视网膜成像技术在 MS 运用的前景

通过我们定量分析 GDx-虚拟通道连接, 证实并巩固

了亥伯假说关于衡量 RNFL 与视力的因果关系<sup>[20]</sup>。GDx-虚拟通道连接是基于偏振光投射到一个组织 (如视网膜), 当光线通过双折射传播媒介扩散时 (如 RNFL) 测量极化阻滞。GDx-虚拟通道连接可以用于 RNFL 厚度的测量, 这与 OCT 测量装置类似并与之相关。RNFL 主要的结构-轴索微管, 其可延缓光线; GDx 的优势之一就是无论水肿造成的 RNFL 增厚有多严重, 它都可以定量分析神经纤维<sup>[21]</sup>。光谱领域的工具提高了 OCT 图像采集速度, 使得产生了新一代高清晰度的 OCT 图像并以越来越多的横向像素来提高视网膜覆盖面, 以及三维 OCT 数据集的采集 (3D-OCT)。三维 OCT 投影图像的数据可以提供一虚拟的眼底图像, 这使其更精确, 且可以重复定位患者的 OCT 眼底特征图像<sup>[22,23]</sup>。这些功能可以改善 RNFL 厚度测量的重复性和形态测定的标准。此外, 三维 OCT 的数据可产生虚拟视乳头周围的扫描, 在后期处理中可共同定位视网膜特征。三维 OCT 的体积数据还可提供全面的视盘信息。RNFL 厚度图像 (类似于 GDx 的延迟性图像), 或分区绘图 (类似于视网膜体层摄影), 可以产生更广的视网膜深度 (三维) 分析<sup>[23]</sup>。

新的 OCT 成像设备具备了自动视盘中心聚焦, 纵向联合定位的能力来尽量减少扫描的差异性和校正眼运动。这些优势比起早期需要人工方法扫描调准 OCT 的技术来说, 精度方面获得了很大的改善。改进的显像技术和新的 OCT 成像技术性能的显示表明这一技术在评估轴突改变和一般的神经元退行性变的神经疾病中, 特别是 MS 的病程中将扮演越来越重要的角色。归根结底, 视网膜成像技术, 如 OCT, 3D-OCT 等可以用来迅速评价 RNFL 完整性和黄斑体积, 目的是监测 MS 病情发展, 并还有潜力可以被用来显像神经元保护。研究表明, 变薄的 RNFL (通过平均 RNFL 厚度, 象限, 和钟面扇区分析) 和黄斑体积的减少与视觉功能下降相关联, 在低对比度视力及视野分析中体现的尤为明显<sup>[4,8,10,12,16,18]</sup>。利用眼睛作为大脑的模型将推进研究进展, 我们可以通过纵向变化与临床症状推进有效成本策略, 从而精炼 MS 病程的特征性描述, 同时发展监测治疗效果的能力, 以改变疾病进展, 并最终使我们更接近更直接了解中枢神经系统组织, 理解组织损伤的机制及进一步预防及治疗。

#### 参考文献

- 1 Sergott RC. Optical coherence tomography; measuring *in vivo* axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(6):346-350
- 2 Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):41-46
- 3 De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, et al. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38(6):901-909
- 4 Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58(3):383-391
- 5 Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage* 2006;30(2):498-505
- 6 Sorensen TL, Frederiksen JL, Bronnum-Hansen H, et al. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis; a nationwide, long-term

- survey. *Neurology* 1999;53(3):473-478
- 7 Cantore WA. Optic neuritis. *Pa Med* 1996;99[ suppl ]:96-98
- 8 Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al . Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113(2):324-332
- 9 Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5773-5781
- 10 Costello F, Coupland S, Hodge W, et al . Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59(6):963-969
- 11 Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109(12):1673-1678
- 12 Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al . Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2520-2527
- 13 Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, et al . Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology* 2003;61(10):1367-1373
- 14 Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, et al . Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *J Neurol Sci* 2006;250(1-2):114-119
- 15 Sergott RC, Piette S, Elter J, et al . In vivo neuroprotection with high-dose, high-frequency interferon therapy: a serial optical coherence tomography study in multiple sclerosis and optic neuritis. *Multiple Sclerosis* 2005;11(Suppl 1):S63
- 16 Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al . Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(22):2085-2092
- 17 Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, et al . An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131(Pt1):277-287
- 18 Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al . Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69(16):1603-1609
- 19 Grazioli E. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;268(1):12-17
- 20 Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, et al . Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008;4(12):664-675
- 21 Banks MC. Scanning laser polarimetry of edematous and atrophic optic nerve heads. *Arch Ophthalmol* 2003;121(4):484-490
- 22 Jiao S. Simultaneous acquisition of sectional and fundus ophthalmic images with spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2005;13:444-452
- 23 Wojtkowski M. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112(10):1734-1746