

# A retina szerkezet pathológiás változásainak vizsgálata optikai koherencia tomográfias képek szegmentálásával

Doktori értekezés

**Dr. Tátrai Erika**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Somfai Gábor Márk egyetemi tanársegéd, Ph.D.  
Korábbi témavezető: Dr. Salacz György egyetemi tanár, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Bencsik Krisztina egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Kóthy Péter egyetemi tanársegéd, Ph.D.

A szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter egyetemi tanár, az MTA doktora

A szigorlati bizottság tagjai: Dr. Arányi Zsuzsanna egyetemi adjunktus, Ph.D.  
Dr. Gombos Katalin osztályvezető főorvos, Ph.D.

Budapest  
2012

## TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1. BEVEZETÉS.....	6
1.1 A szem hátsó szegmentumának vizsgálata .....	6
1.2 Az optikai koherencia tomográfia .....	6
1.2.1 Time-domain OCT .....	7
1.2.2 Spectral-domain OCT.....	12
1.2.3 Az OCT képek feldolgozása képelemző szoftverekkel.....	17
1.3 A sclerosis multiplex .....	18
1.3.1 A sclerosis multiplex epidemiológiája és altípusai .....	18
1.3.2 Látóideg gyulladás sclerosis multiplexben .....	22
1.3.3 A retina morfológiai eltérései sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladásán átesett szemeiben .....	23
1.3.4 A sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladással nem érintett szemeiben észlelt morfológiai eltérések .....	24
2. CÉLKITŰZÉSEK .....	25
2.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata .....	25
2.2 Az OCTRIMA és az RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása.....	25
2.3 A macula szerkezet változásainak vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben 25	25
3. MÓDSZEREK .....	26
3.1 Eszközök .....	26
3.1.1 Optikai koherencia tomográfia .....	26
3.1.2 Az OCT képek feldolgozása képelemző szoftverekkel – OCTRIMA ....	29
3.2 Betegek és vizsgálati protokollok.....	31
3.2.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata .....	31
3.2.2 Az OCTRIMA és az RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása ....	34
3.2.3 A macula szerkezet változásának vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben.....	36
4. EREDMÉNYEK .....	39
4.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata .....	39
4.2 Az OCTRIMA és RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása.....	43
4.3 A macula szerkezetének változása sclerosis multiplexes betegekben.....	47

5. MEGBESZÉLÉS.....	53
5.1    Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata .....	53
5.2    Az OCTRIMA és RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása.....	55
5.3    A macula szerkezetének változása sclerosis multiplexes betegeknél.....	61
6. KÖVETKEZTETÉSEK - ÚJ EREDMÉNYEK.....	66
7. ÖSSZEFOGLALÁS .....	68
8. SUMMARY .....	69
9. IRODALOMJEGYZÉK .....	70
10. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	84
10.1    Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	84
10.2    Egyéb közlemények.....	85
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	87

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CFF	kritikus fúziós frekvencia (critical fusion frequency)
CI	konfidencia intervallum (confidence interval)
CPT	középponti vastagság (center point thickness)
CR	reprodukálhatósági együttható (coefficient of reproducibility)
FDA	Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyezési Hivatal (Food and Drug Administration)
GCC	ganglionsejt komplexum (ganglion cell complex)
GCL	ganglionsejt réteg (ganglion cell layer)
EDSS	Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (Expanded Disability Status Scale)
ICC	osztályon belüli korrelációs együttható (intraclass correlation coefficient)
ILM	belső határhártya (inner limiting membrane)
IPL	belső rostos réteg (inner plexiform layer)
IS/OS	fotoreceptor belső/külső szegmentum határa (inner segment/outer segment junction)
OCT	optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography), optikai koherencia tomográf (a rövidítés mindkettőre vonatkozik).
OCTRIMA	optical coherence tomography image analysis
ON	látóideg gyulladás (optic neuritis)
ONL	külső magvas réteg (outer nuclear layer)
OPL	külső rostos réteg (outer plexiform layer)
ppRNFL	peripapillaris retinális idegrost réteg (peripapillary retinal nerve fiber layer)
RNFL	retinális idegrost réteg (retinal nerve fiber layer)
RPE	retinalis pigmentepithelium
SD-OCT	spectral-domain OCT
SLD	szuperlumineszcens dióda
SLO	pásztázó lézer oftalmoszkópia (scanning laser ophthalmoscopy)
SM	sclerosis multiplex
TD-OCT	time-domain OCT

V	üvegtest (vitreous body)
VEP	látókérgi kiváltott válasz (visual evoked potential)
WMT	súlyozott átlagos vastagság (weighted mean thickness)

## **BEVEZETÉS**

### ***1.1 A szem hátsó szegmentumának vizsgálata***

Az első szemtüköröt Helmholtz 1851-ben fejlesztette ki, ezzel utat nyitva a szemfenéki betegségek vizsgálatára. Bár a vezető vaksági okot világszerte továbbra is a cataracta jelenti, a fejlett világban, így Magyarországon is a szemfenéki betegségek (koraszülöttek retinopathiája, időskori maculadegeneráció, diabeteses retinopathia), valamint a glaucoma jelentik a látás elvesztésének a leggyakoribb okát [1]. Mindezek az adatok rámutatnak a retina és a látóideg patológiás állapotainak a fontosságára és arra, hogy ezek korai kimutatása kiemelt fontosságú a betegségek okozta látásromlás megelőzésében. A direkt és indirekt oftalmoszkópia mellett az elmúlt évtizedekben a képalkotó eljárások közül a szemészeti ultrahang, majd az angiográfia után az optikai koherencia tomográfia (OCT) megjelenésével következett be jelentős előrelépés a diagnosztikában, ami közelebb vitt minket a betegségek különböző stádiumaiban kialakuló morfológiai elváltozások leírásához és a betegségek korai diagnózisához.

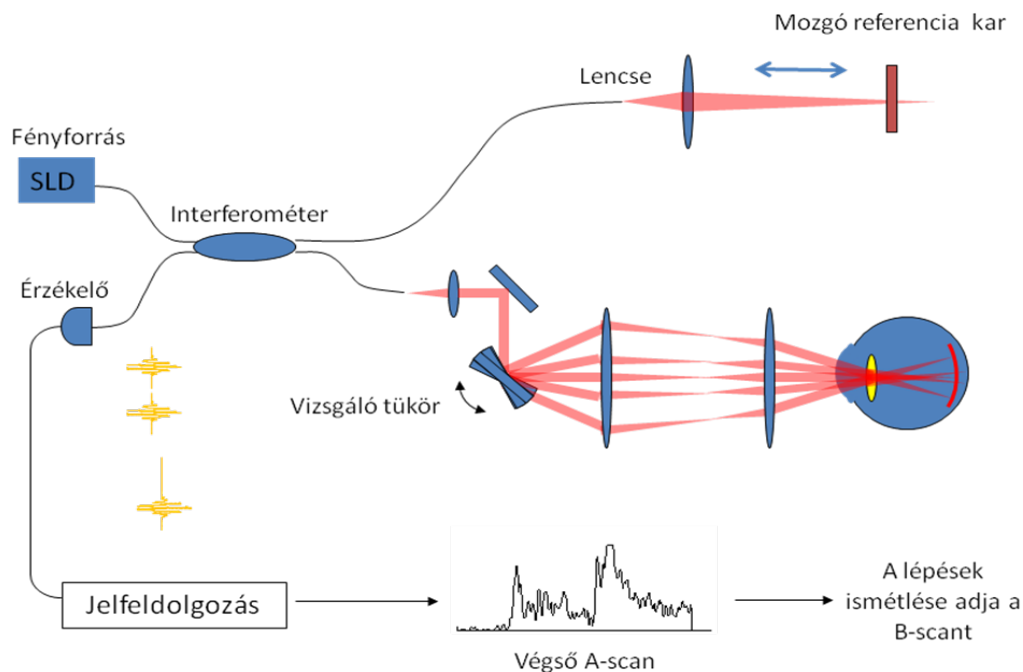
### ***1.2 Az optikai koherencia tomográfia***

A klinikai gyakorlatban elterjedt és minden orvosi szakterületen használt képalkotó eljárások alapja, hogy valamilyen fizikai sugárzást bocsátanak a vizsgált mintára, amelyben a sugárzás egy része elnyelődik, másik része visszaverődik. A visszaverődött sugárzás elemzéséből, vagyis a sugárnyaláb fizikai tulajdonságainak változásából következtetni lehet a vizsgálati anyag tulajdonságaira.

Az 1990-es évek elején Huang és munkatársai egy új vizsgálati módszerről számoltak be, az optikai koherencia tomográfiáról, amely egy fénynyalábot használ a vizsgálati minta leképezéséhez [2]. A módszer első sikeres alkalmazásáról a szemészetben 1995-ben számoltak be [3], azonban az elmúlt években egyre több szakterületen, például az angiológia, a gasztroenterológia, a bőrgyógyászat, de még a fogászat terén is folynak kutatások az OCT alkalmazásával kapcsolatban, amik ígéretes eredményekkel kecsegtetnek. A technikával szerzett első magyar szemészeti tapasztalatokat Békési és Győry foglalta össze 1998-ban és 2002-ben [4,5]. Azóta az OCT a retina betegségek terén kulcsfontosságú diagnosztikai eszközzé vált, lehetővé téve a biológiai struktúrák nagy felbontású leképezését [6].

### 1.2.1 Time-domain OCT

Az OCT berendezések első három generációja az ún. time-domain OCT (TD-OCT) technológián alapult, ami az alacsony koherenciájú interferometria elvének felhasználásával alakult ki [2]. A fényforrás egy szuperlumineszcens dióda lézert (SLD) használ, amely az infravörös tartományban eső hullámhosszú (810 nm), alacsony koherenciájú fénynyalábot bocsát ki (1. ábra). A kibocsátott fénynyaláb elsőként egy elosztón halad keresztül, amely kétfelé választja azt, az egyik nyaláb egyenesen a szembe, a másik nyaláb pedig a berendezés referencia karjába jut. A referencia karban egy referenciatükör van elhelyezve, amely 2 mm-es távolságban folyamatosan oszcillál. A szemgolyóba jutó fény a retina különböző rétegeiről optikai denzitásuk függvényében visszaverődik. Amikor a fényforrás és az adott réteg távolsága megegyezik a fényforrás és a referenciatükör közötti távolsággal, a két visszaverődő fénynyaláb között interferencia lép fel. A visszavert fénysugarak egy Michelson féle interferométerbe érkeznek be, amely képes az interferenciát feldolgozni és jellé alakítani. Ez alapján egy A-módú görbét (A-scant) hoz létre, amelynek x tengelyén a távolság, y tengelyén pedig az optikai denzitás szerepel. Ez az A-scan a retina egyetlen pontjáról hordoz információt.



**1. ábra.** A time-domain OCT működési elve (átdolgozva az alábbi forrás alapján: [http://www.coollab.net/fileadmin/coollab\\_upload/coollab/docs/huang\\_OCT\\_history\\_future.pdf](http://www.coollab.net/fileadmin/coollab_upload/coollab/docs/huang_OCT_history_future.pdf), utolsó hozzáférés: 2012. május 20.).

A macula harmadik generációs TD-OCT készülékekkel történő standard lassú leképezése során egy 6 mm hosszú vonal mentén 512 db A-scan sorozatát kapjuk meg, amelyekből egy B-módú kép áll össze. A berendezés 1 másodperc alatt kb. 400 db A-scant képes előállítani. A B-módú kép egy keresztmetszeti kép, amelynek x tengelyén a retina egymás melletti pontjai, y tengelyén pedig a mélységi információ szerepel. A képeken az optikai denzitást hamis színkódolással, vagy szürkeskála segítségével lehetséges feltüntetni, amely szerint a nagyobb optikai denzitáshoz intenzívebb szín tartozik. Ez a B-módú kép – közel 10  $\mu$ m-es axiális felbontásának köszönhetően – könnyen párhuzamba állítható a vizsgált terület szövettani struktúráival, ennek köszönhetően nevezik az OCT-t a non-invazív szöveti „biopszia” módszerének is. Huang és mtsai 1998-ban egy vizsgálatukban kimutatták, hogy a meghatározott OCT jelek párhuzamba állíthatók a szövettani felépítéssel és a patológiás eltérésekkel [7]. A tanulmány során egészséges és retina degenerációs csirkék szemét vizsgálták OCT-vel, és a retináról így készült keresztmetszeti felvételeket a szemekből készült szövettani metszetekkel hasonlították össze [7]. Mindezek ellenére a mai napig sok vita övezi bizonyos, az OCT leképezéseken látható struktúrák pontos szövettani megfeleltetését, részben emiatt is érdemes kiemelt óvatossággal kezelni bizonyos patológiás esetekben az OCT képeken látható eltéréseket, elkerülendő a lelet „túlértékelését”.

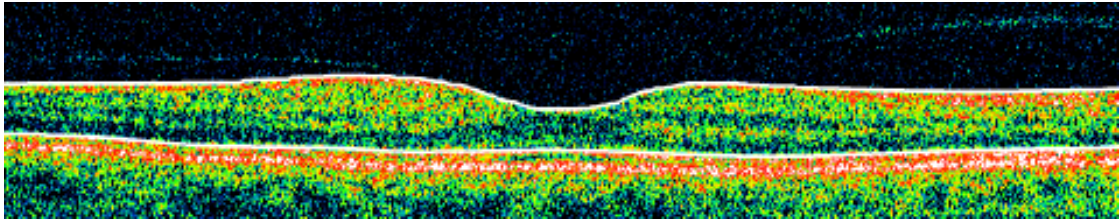
### ***A time-domain OCT-vel végezhető vastagsági mérések***

Az OCT előnye a szemészeti diagnosztikában az – azon túl, hogy a retina nagy felbontású non-invazív és non-kontakt leképezését lehetővé tette –, hogy mérhetővé vált általa a retina vastagsága, tehát nemcsak kvalitatív, hanem kvantitatív információt is nyerhetünk az ideghártyáról. A retina vastagságának mérése számos betegség diagnózisát megkönnyítette, és ami ennél is fontosabb, hogy az ideghártya állapotának pontosabb követését tette lehetővé. Ennek megfelelően a diabéteses retinopathia és az időskori maculadegeneráció területén végzett tanulmányokban a retina vastagságáról szerzett információ kiemelkedő jelentőséggel bír.

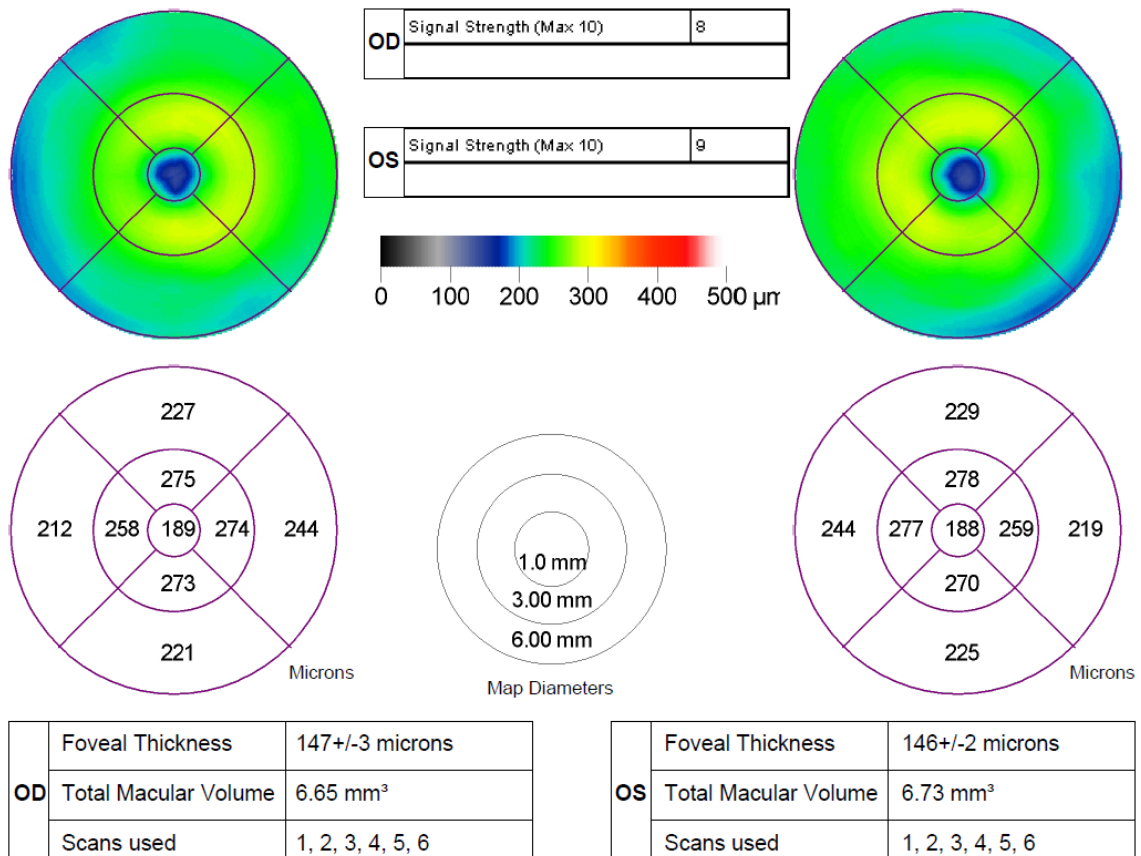
A kereskedelmi forgalomban egyedül elérhető harmadik generációs Stratus OCT berendezésbe (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) beépített szoftver a retina vastagságát a vitreoretinális határfelületen, valamint a fotoreceptorok belső és külső szegmentuma határának (IS/OS) megfelelő, ugyancsak magas reflektivitású réteg



közötti távolság mérésével határozza meg (lásd 2. ábra). A szoftver megadja a maculának az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ban használthoz hasonlóan kijelölt 9 régiójában a vastagsági értékeket [8], valamint a teljes maculára vonatkoztatott átlagos retina vastagsági értékből származtatott macula térfogati értéket (3. ábra).

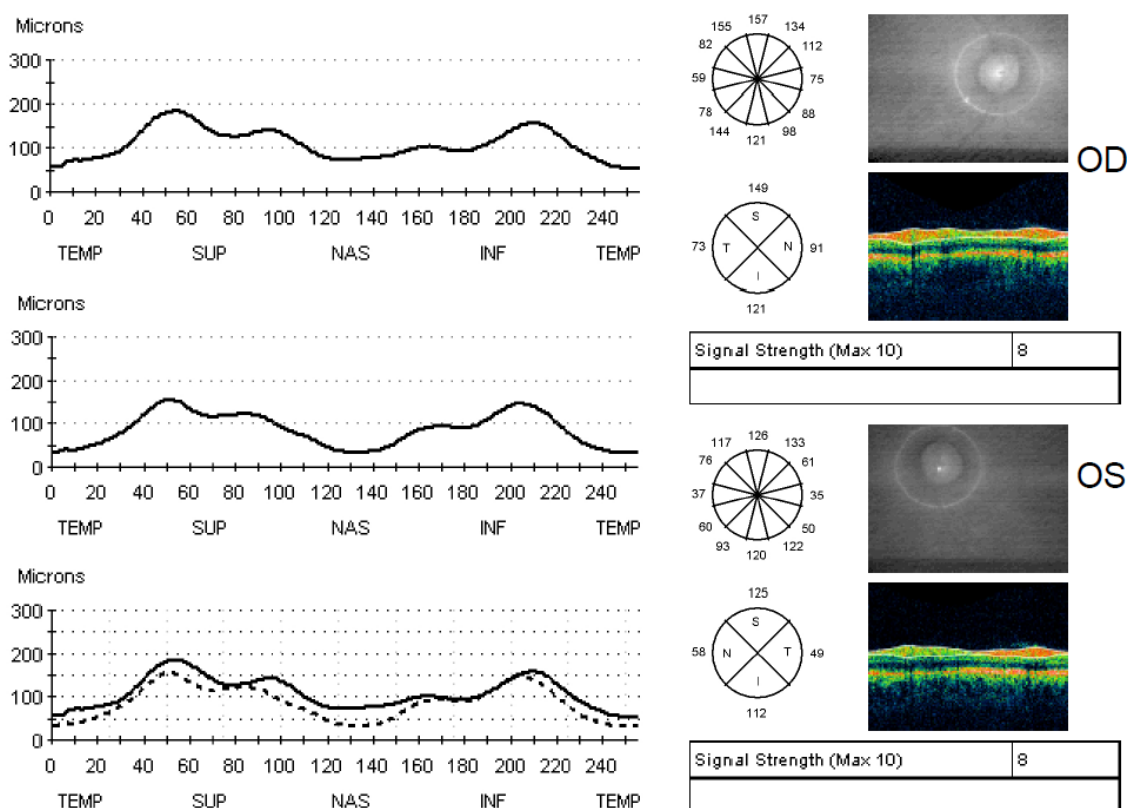


**2. ábra.** Egészséges macula OCT képe (Stratus OCT, 6 mm-es leképezési hossz), a vastag fehér vonalak a retinának a Stratus OCT szoftvere által kijelölt belső és külső határvonalát jelölik. (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)



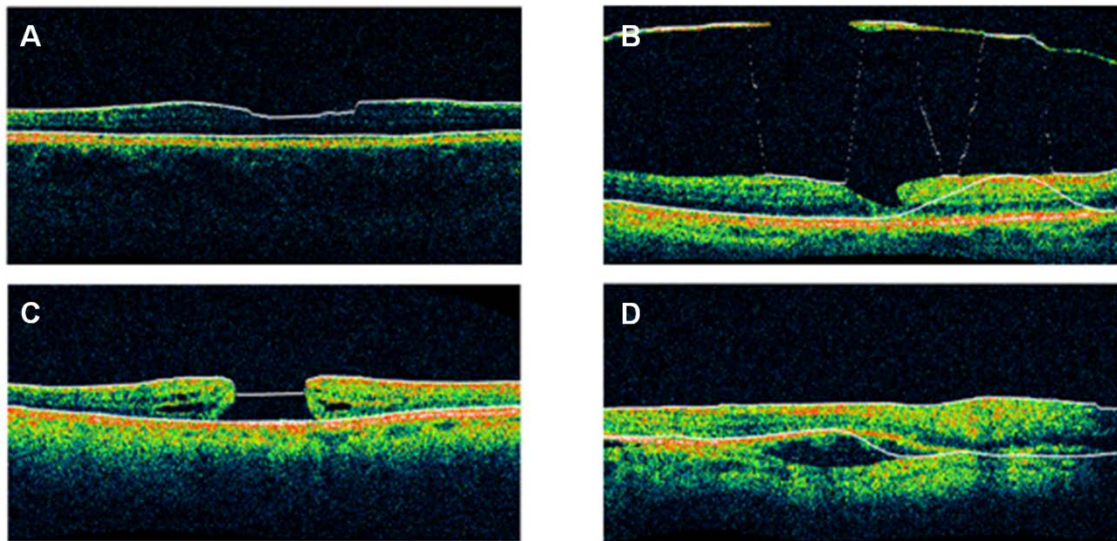
**3. ábra.** A Stratus OCT berendezésbe épített szoftver által készített elemzés, amelyen felül a hamis színekódolású macula vastagsági térképek láthatók, ezek alatt a számszerű vastagsági értékek az egyes ETDRS régiókban, majd legalul a középponti vastagság és átlagos macula térfogati értékek. (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)

A macula vizsgálatán túl a papilla morfológiai vizsgálata, valamint a papilla kimélyültségének (ún. cup to disc, C/D arány) és a papilla körül az idegrost réteg (RNFL) vastagságának objektív meghatározása is lehetséges OCT vizsgálat segítségével. A glaucoma követésében az OCT mára szinte alapvető morfológiai vizsgálattá vált, de a látóidegfő egyéb megbetegedéseiben, valamint neurológiai kórképek diagnózisában és követésében is egyre fontosabb szerepet tölt be a papilla OCT vizsgálata. A progresszió követésére és a változások kimutatására legalkalmasabb paraméter a papilla vizsgálatánál a peripapilláris idegrost réteg vastagsága (ppRNFL); mind a látóidegfő körül 360°-ban mért átlagos vastagsági értéket, mind a felső, nasalis, alsó és temporális kvadránsokban mért vastagsági értékeket megadja a Stratus OCT szoftvere (lásd 4. ábra).

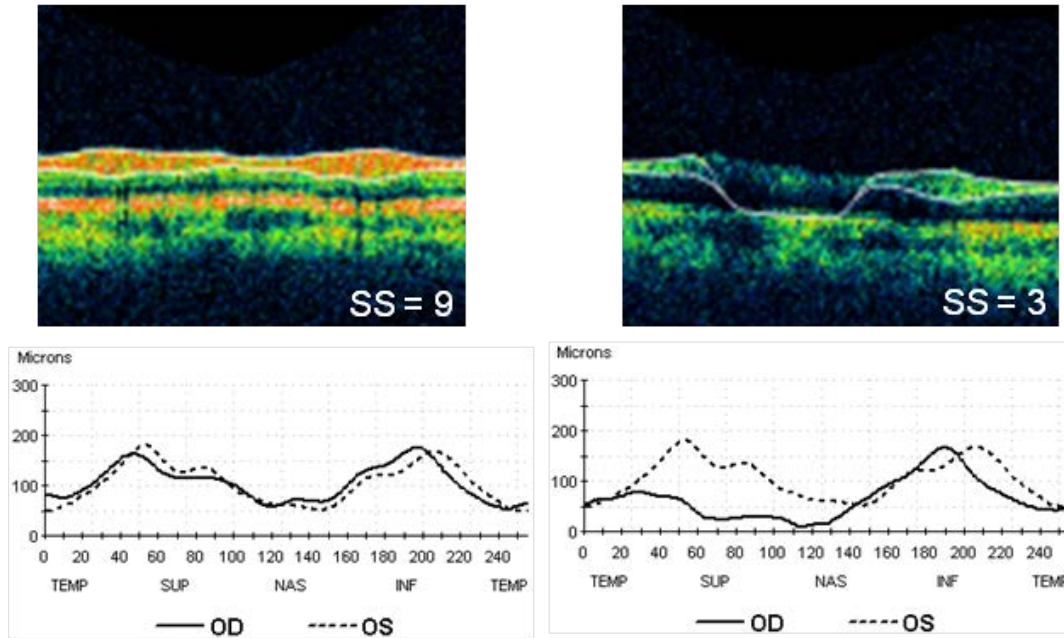


**4. ábra.** A Stratus OCT berendezésbe épített szoftver által készített elemzés, amelyen láthatók a jobb és bal szemén külön-külön, valamint egymással összevetve a peripapilláris idegrost réteg vastagságot jelző görbék, valamint a 4 kvadránsban mért vastagsági értékek. Az átlagos peripapilláris idegrost réteg vastagságot is mutató táblázatot az ábra nem tartalmazza. (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)

A Stratus OCT beépített szoftverének hátránya, hogy gyakran téved a retina belső és külső határának kijelölésében, így hamis vastagsági adatokat kaphatunk. Bár a Stratus OCT berendezéshez fejlesztett újabb szoftverekben (5.0, vagy ennél újabb verzió) már van lehetőség a manuális korrekcióra, a berendezések egy részében ez továbbra sem lehetséges. Az OCT képek gyenge jelerőssége mind a belső, mind a külső határ kijelölésében pontatlanságot okozhat [9]. A belső határ megállapítását nehezíthetik a vitreoretinális határ betegségei, pl. a maculalyuk, a cystoid macula oedema, a hátsó üvegtesti határhártya leválása, illetve megvastagodása (lásd 5. ábra). A külső réteg pontos kijelölése akadályozott lehet időskori macula degenerációban a retinalis pigmentepithelium (RPE) leválása vagy chorioideális érujdonképződés megjelenése miatt [10], valamint a neuroepitheliumot érintő elváltozásokban is, mint pl. macula oedema, vagy chorioretinopathia centralis serosa (5. ábra) [11-13]. Gyenge jelerősség nemcsak a macula, de a peripapilláris idegrost réteg vastagság elemzésekor is hamisan alacsony értéket eredményezhet az idegrost réteg határainak kijelölési hibái miatt (6. ábra) [14,15].



**5. ábra.** Hibalehetőségek a határrétegek kijelölésében: (A) A retina belső határának kijelölési hibája a kép gyenge jelerőssége miatt. (B) A belső és külső határ kijelölési hibája megvastagodott üvegtesti határhártya esetén, a szoftver a hyperreflektív membránt helyenként a retina belső határaként értékeli. (C) A belső határfelszín kijelölési hibája maculalyuk területében. (D) Az ideghártya külső határának téves kijelölése a pigmenthám leválás területében. (A kép a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának Mária utcai archívumából származik.)

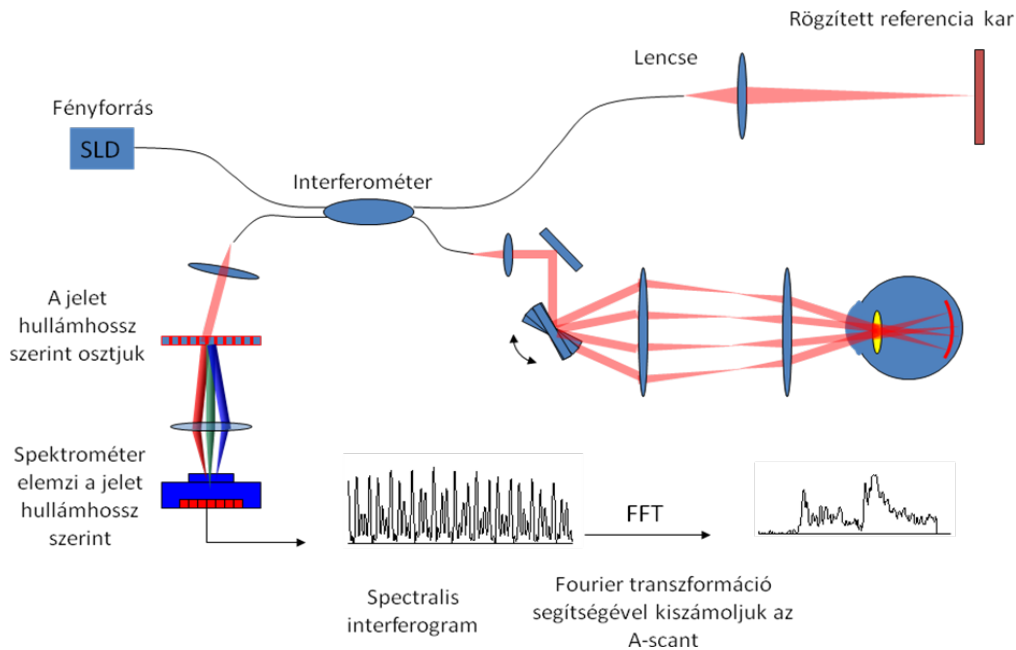


**6. ábra.** Az OCT kép gyenge jelerősségének megtévesztő hatása az idegrost réteg határának megítélésében. A képeken ugyanazon szem peripapilláris idegrost réteg kijelölése látható jó (bal oldal) és gyenge (jobb oldal) jelerősség mellett. A képek alatt látható görbékől jól kitűnik, hogy míg jó jelerősség mellett a jobb szem idegrost réteg vastagsági görbéje a bal szemével közel párhuzamos, addig gyenge jelerősség mellett a jobb szem görbéje jelentősen eltér a bal szem görbéjétől, ezáltal tévesen alacsony idegrost réteg vastagságot mérünk. (A kép a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának Mária utcai archívumából származik.)

### 1.2.2 Spectral-domain OCT

Az előzőekben ismertetett TD-OCT első változatát Huang és munkatársai az 1990-es évek elején mutatták be. A technika fejlődésével azonban megjelentek a Fourier elven működő spectral-domain OCT (SD-OCT) berendezések, amelyek a leképezési sebesség növelése és a jel/zaj arány csökkentése tekintetében óriási előrelépést jelentettek [16,17]. A leképezési sebesség növekedése a berendezés mozgó referencia karjának kiiktatása által valósult meg (7. ábra). A műszer a kibocsátott és ugyancsak két fénynyalábbá osztott nyaláb visszaverődött sugárzásának interferenciájából a visszaérkező fény hullámhossz-spektrumát elemzi Fourier analízissel, így számítva ki a retina egyes pontjainak reflektivitását.





**7. ábra.** A spectral-domain OCT működési elve (átdolgozva az alábbi forrás alapján: [http://www.coollab.net/fileadmin/coollab\\_upload/coollab/docs/huang\\_OCT\\_history\\_future.pdf](http://www.coollab.net/fileadmin/coollab_upload/coollab/docs/huang_OCT_history_future.pdf), legutolsó hozzáférés: 2012. május 20.).

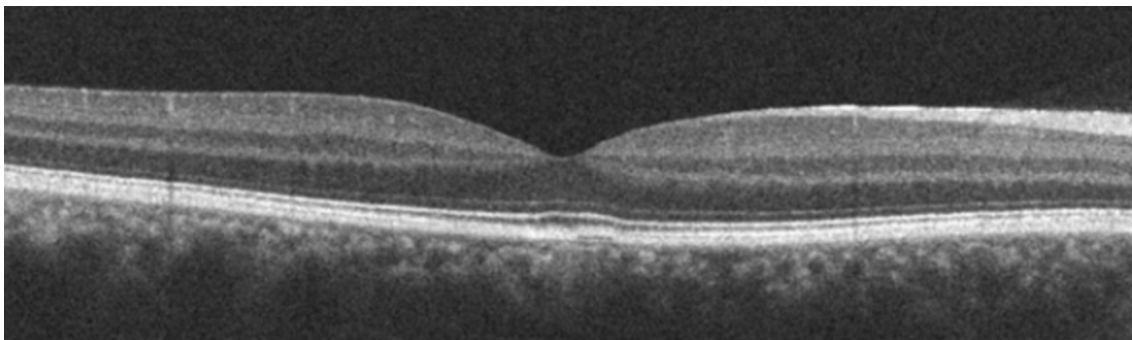
Ez a számítás jelentősen kevesebb időt vesz igénybe, mint a referenciatükör mozgatása, így az adatgyűjtési idő rendkívül nagymértékben lerövidül a TD-OCT készülékeknél tapasztalható képest. A legtöbb SD-OCT berendezés, szemben a TD-OCT 400 A-scan/mp leképezési sebességével, 1 másodperc alatt kb. 26.000-50.000 A-scan képes készíteni (lásd 1. táblázat), de jelenleg már 70-100.000 kHz frekvenciájú prototípusok is ismertek. A képek mélységbeli felbontása szintén jobb, mint TD-OCT berendezések esetén, átlagosan kb. 5  $\mu\text{m}$ , de vannak olyan berendezések, amelyek ennél jobb mélységbeli felbontást is elérhetnek (8. ábra). A képfelbontást tovább javítja, hogy a nagy adatgyűjtési sebesség miatt egy B-módú kép nem 512, hanem 1024 A-scanból áll, valamint hogy a leképezési idő rövidege miatt a rendszer szemmozgásokkal szembeni érzékenysége is csökken. A nagy adatgyűjtési sebességnek köszönhetően rövid idő alatt nagyszámú B-módú kép készíthető, amelynek eredményeképpen a leképezési pontok sűrűsége a vizsgált szemfenéki területen nő, ezáltal pontosabb képképzést és kisebb elváltozások megjelenítését is lehetővé teszi. Az egyazon retina területen elvégzett több leképezésből átlagolással jobb felbontású, részletdúsabb kép nyerhető, ami a retina szerkezetének finomabb megfigyelését is lehetővé teszi. A dolgozat születésekor a kereskedelmi forgalomban jelenleg elérhető, az FDA által

elfogadott SD-OCT készülékeket és legfontosabb tulajdonságaikat az 1. táblázat tartalmazza.

**1. táblázat.** A kereskedelmi forgalomban elérhető SD-OCT berendezések és technikai jellemzőik a gyártók hivatalos adatai alapján. (Forrás: a gyártó cégek honlapján 2012. május 20-án elérhető információk.)

Készülék	Gyártó	Felbontás	Leképezési sebesség
3D-OCT-2000	Topcon Medical Systems	MF: 5-6 $\mu\text{m}$ TF: 20 $\mu\text{m}$	27 000 A-scan/mp
Bioptigen SDOIS	Bioptigen	MF: 4,5 $\mu\text{m}$ TF: 10 $\mu\text{m}$	20 000 A-scan/mp
Cirrus HD-OCT	Carl Zeiss Meditec	MF: 5 $\mu\text{m}$ TF: 15 $\mu\text{m}$	27 000 A-scan/mp
Optos' OCT/SLO	Optos	MF: 5-6 $\mu\text{m}$ TF: 20 $\mu\text{m}$	27 000 A-scan/mp
RTVue OCT	Optovue	MF: 5 $\mu\text{m}$ TF: 15 $\mu\text{m}$	26 000 A-scan/mp
SOCT Copernicus HR	Optopol Technology	MF: 3 $\mu\text{m}$ TF: 12-18 $\mu\text{m}$	52 000 A-scan/mp
Spectralis OCT	Heidelberg Engineering	MF: 3,9 $\mu\text{m}$ TF: 14 $\mu\text{m}$	40 000 A-scan/mp

MF: mélységbeli felbontás, TF: transzverzális felbontás.



**8. ábra.** Egészséges macula szürkeárnyaltos OCT képe negyedik generációs SD-OCT-vel leképezve. (Az ábra a szerző saját anyagából származik.)

A nagyobb leképezési sebességen túl az SD-OCT készülékek még számos előnnyel rendelkeznek. Egyes berendezésekbe más eszközök is beépítésre kerülhetnek, úgymint pásztázó lézer oftalmoszkóp (SLO, amivel akár egyidejűleg angiográfiás felvételek is készíthetők), fundus kamera, vagy microperiméter. A legtöbb berendezés szoftverének fejlesztésekor törekedtek arra, hogy a különböző időpontokban történt leképezések egymással összehasonlíthatóak legyenek. Ez úgy érhető el, hogy a retina ereit az SLO képeken a szoftverek azonosítják, majd ennek alapján feleltetik meg egymásnak a vizsgált területeket, ami a vastagságbeli változások pontosabb követését teszi lehetővé.

Az egyes berendezések nemcsak a leképezési sebességben és felbontásban térnek el egymástól, de macula leképezési protokolljaik is nagyban különböznek mind a leképezett terület méretét és alakját, mind a leképezési síkok sűrűségét, eloszlását tekintve. Egyes macula programok a Stratus OCT leképezéséhez hasonló radiális irányú képeket készítenek, míg mások egymással párhuzamos vonalak mentén képezik le a retinát. Minden OCT berendezés alkalmas a retina vastagságának mérésére, azonban az általuk mért vastagsági értékek összehasonlítását nehezítheti a leképezett területek nagyságának különbsége, továbbá az, hogy a különböző berendezések beépített szoftverei máshol jelölik ki a retina külső határát. Az SD-OCT berendezések beépített szoftverei a retinális pigmentepithelium középső vagy külső részére, esetleg a Bruch membránnak megfelelő vonalra teszik a retina külső határát és e határvonal, valamint a vitreoretinális határfelszín között mérik a retina vastagságát. Ezáltal az egyes készülékek között a vastagságmérések nagy különbséget mutathatnak; az ezzel kapcsolatos, jelenleg elérhető irodalmi adatokat a 2. táblázatban összegeztük. Ennek eredményeként nehezítetté válhat az egyes tanulmányok által mért vastagsági értékek összehasonlítása, egy bizonyos berendezéssel végzett tanulmány eredményeire a más berendezést használó klinikusok csak korlátozott mértékben tudnak támaszkodni.

**2. táblázat.** Az SD-OCT berendezések és a 3. generációs TD-OCT retina vastagság mérései között mért különbségek [18].

SD-OCT készülék	Eltérés a TD-OCT-vel mért értéktől*	Vizsgált szem	Szerző
Spectralis	77 $\mu\text{m}\S$	20	Wolf-Schnurrbusch et al. [19]
Spectralis	69,3 $\pm$ 15,3 $\mu\text{m}\ddagger$	10	Han et al. [20]
Cirrus	65 $\mu\text{m}\S$	20	Wolf-Schnurrbusch et al. [19]
Cirrus	62,3 $\pm$ 7,3 $\mu\text{m}\ddagger$	13	Legarreta et al. [21]
Cirrus	60,4 $\mu\text{m}\ddagger$	50	Kakinoki et al. [22]
Cirrus	60,0 $\pm$ 9,0 $\mu\text{m}\ddagger$	11	Durbin et al. [23]
Cirrus	53,8 $\pm$ 16,9 $\mu\text{m}\ddagger$	12	Han et al. [20]
Cirrus	43 $\mu\text{m}\ddagger$	28	Menke et al. [24]
Cirrus	41,9 $\mu\text{m}\ddagger$	55	Kiernan et al. [25]
RTVue-100	42 $\pm$ 14 $\mu\text{m}\ddagger$	11	Tatrai et al. [18]
RTVue-100	35 $\mu\text{m}\S$	20	Wolf-Schnurrbusch et al. [19]
RTVue-100	14,89 $\pm$ 13,2 $\mu\text{m}\ddagger$	32	Huang et al. [26]
RTVue-100	8 $\mu\text{m}\ddagger$	28	Menke et al. [24]
SOCT Copernicus	37 $\mu\text{m}\S$	20	Wolf-Schnurrbusch et al. [19]
Spectral OCT/SLO	32 $\mu\text{m}\S$	20	Wolf-Schnurrbusch et al. [19]
Spectral OCT/SLO	30,9 $\mu\text{m}\ddagger$	52	Forte et al. [27]
3D-OCT-1000	3,2 $\mu\text{m}\ddagger$	35	Leung et al. [28]

\* Az adatokat átlag  $\pm$  szórás alakban adtuk meg

† átlagos retina vastagság

‡ a centrális régióban mért átlagos retina vastagság

§ középponti vastagság (CPT)

Léteznek olyan berendezések, amelyek már nemcsak a teljes retina vastagságának meghatározására alkalmasak. Mivel a belső magvas és belső rostos réteg közötti nagy reflektivitásbeli különbség elkülöníthetővé teszi a belső és külső retinát, ezek vastagsága egymástól függetlenül is mérhető. Ennek az elváltozások lokalizálásában lehet szerepe, továbbá segítheti a vastagságbeli változások pontosabb követését is.



### 1.2.3 Az OCT képek feldolgozása képelemző szoftverekkel

Az OCT technológia segítségével a retina nagy felbontású keresztmetszeti leképezése vált lehetővé. Mint azt a fentiekben említettük, a B-módú képek a retina szövettani képeivel összevethetőek, aminek az alapját az adja, hogy az egyes retinarétegek eltérő optikai denzitásuknak megfelelően különböző mértékben verik vissza a fényt, ezáltal különböző színben ábrázolódnak. Az OCT képen így egymástól jól láthatóan elkülönülő rétegek a retina sejtrétegeinek megfeleltethetők. Az első OCT berendezések megjelenését követően felmerült, hogy az OCT képek adataiból a kereskedelmi forgalomban elérhető készülékek által mérhető teljes retina vastagságon túl más hasznos információk is felhasználhatók lehetnek. Ennek érdekében olyan képfeldolgozó szoftvereket fejlesztettek ki, melyek az A-scanek nyers adatait elemezve képesek a reflektivitásbeli eltérések alapján a retina bizonyos rétegeit elkülöníteni, vagyis „szegmentálni”, ezáltal a retinában zajló vastagságbeli változásokat jobban lokalizálhatóvá és pontosabban követhetővé tenni [29,30]. 2005-ben Cabrera és munkatársai kifejlesztettek egy Matlab platformra írt képelemző szoftvert, mely a retina 6 rétegét képes egymástól elkülöníteni [31]. A szoftvernek az OCT Retinal Image Analysis, röviden OCTRIMA nevet adták. A szoftver működését bővebben a Módszerek részben tárgyaljuk. Az OCTRIMA szoftver előnye a legtöbb képfeldolgozó szoftverhez képest, hogy a vastagsági értékeken túl a rétegek egyéb fontos jellemzőit is mérhetővé teszi, úgymint a reflektivitást és az optikai denzitást, melyek változása funkcionális károsodásra utalhat [32]. A funkcionális károsodás a legtöbb betegségben megelőzi a morfológiai károsodást, így ezek a paraméterek a jövőben hasznos segítséget nyújthatnak az elváltozások korai felfedezésében.

A 4. generációs SD-OCT berendezések képein a nagyobb felbontásnak köszönhetően még könnyebbé vált az intraretinalis rétegek elkülönítése. Egyre több munkacsoport dolgozik azon, hogy manuális vagy félautomata módszerekkel az egyes rétegek vastagságát mérhetővé tegye SD-OCT képeken, az apró eltérések kimutatása érdekében. Maguk az SD-OCT berendezések gyártói is törekszenek arra, hogy a készülékek beépített szoftverei lehetővé tegyék a retina bizonyos fokú szegmentációját. Főként a ganglionsejt réteg és az idegrost réteg vastagságának mérése bizonyult hasznosnak a klinikum szempontjából, mivel az idegrostok pusztulása – például glaucomában – specifikusan ezeknek a rétegeknek az elvékonyodásával jár, míg a külső

retina rétegeket nem érinti [33,34]. Az RTVue OCT berendezés (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) volt az első, amelynek beépített szoftvere képes volt a maculáról készült B-módú képeken a belső retina, azaz a belső rostos réteg és belső magvas réteg határától az üvegtest felé eső rétegek, valamint a külső retina, vagyis az ettől a határtól a pigmenthám felé eső rétegek elkülönítésére, és e két rész vastagságának mérésére. Az ún. „belső retina”, amelyet az idegrost réteg, ganglionsejt réteg és a belső rostos réteg alkot, a ganglionsejteknek mind a sejttestét, mind a distalis és proximalis axonját tartalmazza, így a ganglionsejtek integritásáról ad információt, ezért ezt ganglionsejt komplexumnak (az angol megfelelő alapján rövidítve GCC) is nevezik. Azon túl, hogy a macula OCT képeken képes a szoftver a szegmentációra, egy külön protokollja is épül az RTVue OCT-nek a ganglionsejtek elkülönítésére, amelynek a során a berendezés a fovea körül méri a GCC vastagságát, majd a mért értékeket a beépített normatív adatbázisához viszonyítja. Ezt a protokollt a glaucomás betegek vizsgálatára és követésére fejlesztették ki, azonban természetesen más, a ganglionsejtek és az idegrostok pusztulásával járó kórkép diagnosztizálásában és követésében is hasznos segítséget nyújthat.

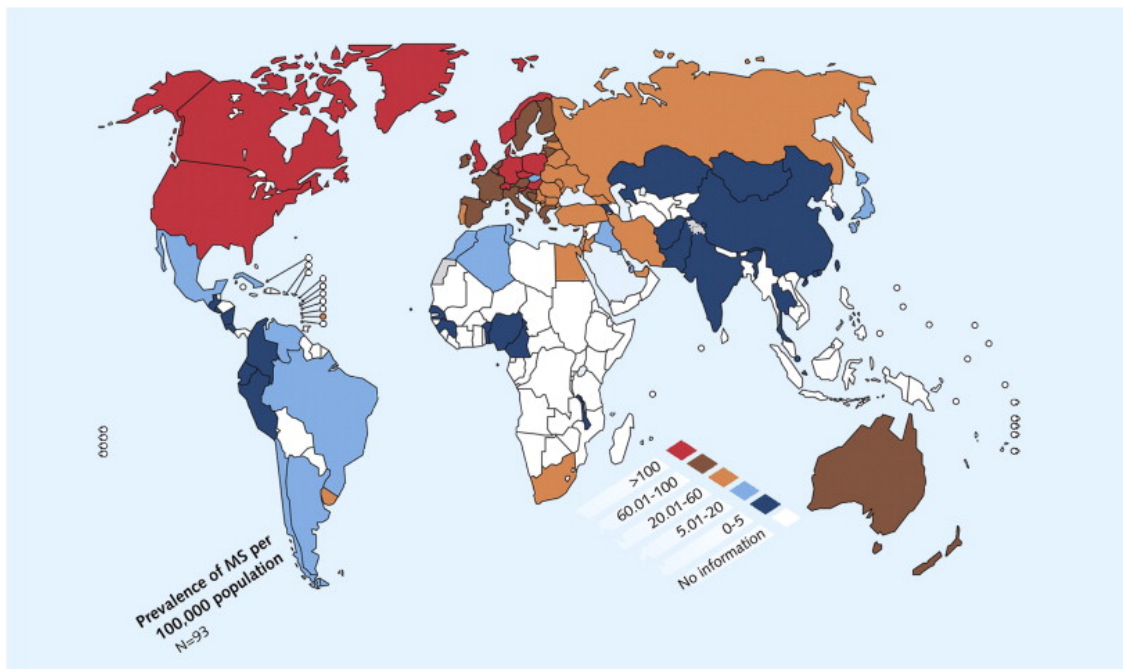
Az OCT képek szegmentálásának és az elváltozások lokalizálásának a fontosságát megerősíti, hogy nemcsak a kutatás terén nyit új lehetőségeket, hanem az eredmények a klinikai gyakorlatba is átvihetők. A fentiek alapján az OCT berendezések gyártói közül egyre többen építenek be a retina szegmentálására alkalmas algoritmusokat készülékeikbe.

## ***1.3 A sclerosis multiplex***

### **1.3.1 A sclerosis multiplex epidemiológiája és altípusai**

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus gyulladósos betegsége, melyben az immunrendszer az axonokat borító myelinhüvelyt támadja meg. A gyulladás a demyelinizáción túl az axonok pusztulásához is vezet, ami a maradványtünetekért, a rokkantságért felelős tényező [35]. A betegség etiológiája pontosan még nem tisztázott, általában 20 és 40 éves kor között kezdődik, nőkn

gyakrabban fordul elő. Azon túl, hogy fiatal korban kezdődik, és így több évtizeden keresztül tartó gondozást igényel, jelentőségét tovább növeli, hogy a kaukázusi rasszban, a mérsékelt égövön, fiatal felnőtt korban az idegrendszeret érintő baleseti sérülések és az epilepszia után ez a harmadik leggyakoribb központi idegrendszeri kórkép [36].



**9. ábra.** A sclerosis multiplex prevalenciája a világban 2008-ban [37].

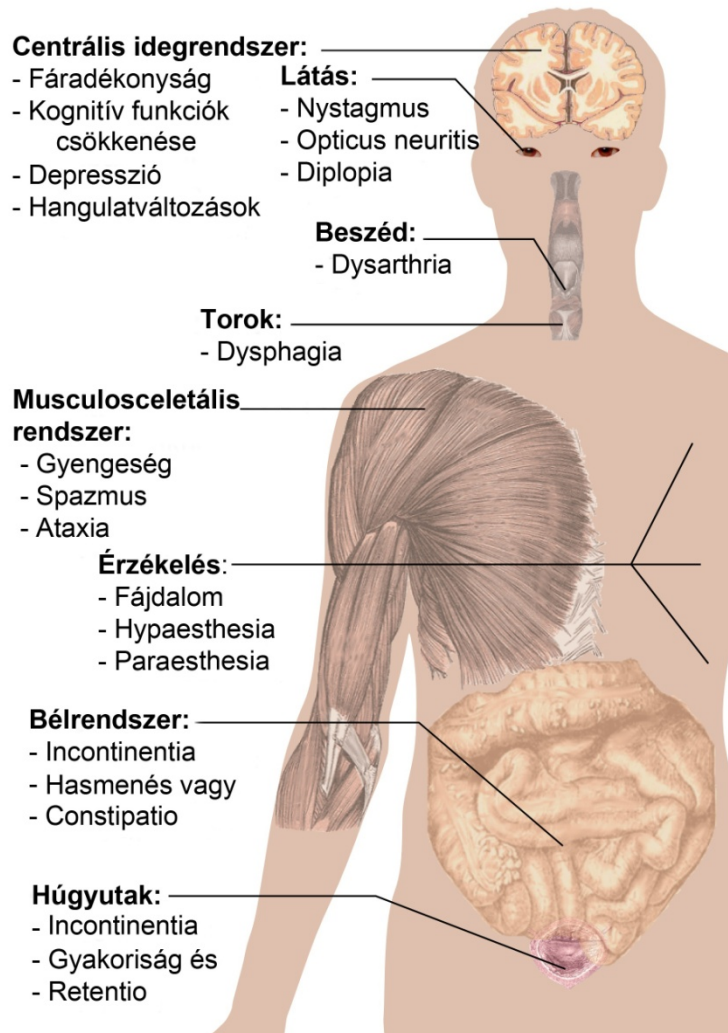
A SM prevalenciája földrajzi területenként változó, az Egyenlítő körüli országokban a legkisebb (1/100 000 alatt), majd a sarkok irányában növekszik, a skandináv országokban a legnagyobb (100-120/100 000) (9. ábra) [38]. Az a megfigyelés, hogy a betegség Észak-Skóciában kiemelkedően gyakran fordul elő (a prevalencia itt 270/100 000 lakos) [38], miközben egyes népcsoportokban, például a cigányokban alacsonyabb a prevalenciája [39], az etnikai faktorok és a betegségre való genetikai hajlam létezését támasztja alá [40]. A migrációs vizsgálatok eredményei azonban arra utalnak, hogy a környezeti hatások szerepe sem elhanyagolható a betegség kialakulásában [41,42]. Hazánkban a legfrissebb adatok egy Szegeden [43], illetve Csongrád megyében [44] végzett epidemiológiai felmérésből származnak, melyek

eredményei szerint az SM prevalenciája az említett régiókban 62-65/100 000 lakos, ennek alapján a betegek száma Magyarországon 6000-8000-re becsülhető. Évente országosan 300-500 új eset kerül diagnosztizálásra.

Az első gyulladás által okozott tünetek (látóideg gyulladás, zsibbadás, gyengeség, stb.; lásd 10. ábra) fellépésekor klinikailag izolált szindrómáról beszélünk. Ha az ekkor készült koponya MR vizsgálat nem mutat demyelinizációra jellemző léziókat, akkor kisebb a valószínűsége a klinikailag bizonyított SM kialakulásának, mint definitív agyi léziók jelenléte esetén [45]. Az agyi lézió nélküli betegeken alacsonyabb a klinikailag bizonyított SM kialakulásának veszélye abban az esetben, ha a beteg férfi, atípusos látóideg gyulladása zajlott le, valamint ha papillitise volt [45]. A klinikailag definitív SM diagnózisa a későbbiekben akkor mondható ki, ha a klinikum vagy az MR vizsgálat alapján bizonyítható a folyamat térbeli vagy időbeli terjedése [46]. A 2011-ben másodszor módosított McDonald kritériumok alapján a térbeli terjedés a legalább 3 hónappal később elvégzett MR vizsgálat alapján akkor mondható ki, ha a központi idegrendszer legalább két SM-re jellemző régiójában (periventricularis, juxtacorticalis, infratentorialis, vagy gerincvelő) legalább egy T2-hiperintenzív lézió látható. A klinikai lefolyás alapján pedig akkor, ha egy második, a központi idegrendszer egy más területét érintő gyulladásos góc okozta fellángolás jelentkezik [46]. Az időbeli terjedés jele lehet egy második relapszus fellépése, az agyi MR képen a tünetmentes gadolíniumot halmozó és nem halmozó léziók együttes jelenléte, vagy egy későbbi MR vizsgálat során egy új T2-hiperintenzív és/vagy gadolíniumot halmozó lézió megjelenése [46].

Kezdetben a betegek 60-85%-ára a hullámzó lefolyású relapszáló-remittáló forma jellemző, amelyben a beteg állapotában rosszabbodások (relapszusok) és javulások (remissziók) váltakoznak. A relapszus során a tünetek általában néhány nap alatt fejlődnek ki, míg a javulás heteket, hónapokat vehet igénybe. Ebben a kórformában a tünetek általában nyom nélkül elmúlnak, de a betegség előrehaladásával, a relapszusok számának növekedésével a maradványtünetek is megjelennek.

## A sclerosis multiplex tünetei



**10. ábra.** A sclerosis multiplex tünetei szervrendszerenként (átdolgozva az alábbi forrás alapján: [http://en.wikipedia.org/wiki/Sclerosis\\_multiplex](http://en.wikipedia.org/wiki/Sclerosis_multiplex), utolsó hozzáférés: 2012. május 20.).

A kezeletlen relapszáló-remittáló kórlefolyással jellemezhető betegek körülbelül 50%-ában a betegség 10 éven belül szekunder progresszív formává alakul át, amit a folyamatos állapotromlás, a tünetmentes időszakok hiánya jellemez. Huszonöt éves betegség tartam után már a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexes betegek 90%-ára jellemző ez a forma. Körülbelül 10-15%-ra tehető azoknak a betegeknek a száma, akiknek kezdettől fogva egyenletesen súlyosbodnak a tünetei, ezt primer progresszív formának nevezzük. Elkülöníthető még a progresszív relapszáló forma (kevesebb, mint a betegek 5%-a), amely szintén egyenletes rosszabbodással indul, de alkalmanként relapszusok is elkülöníthetők.

### 1.3.2 Látóideg gyulladás sclerosis multiplexben

A betegség leggyakoribb tünetei közé tartoznak a mozgáskoordinációs zavarok (egyensúlyvesztés, bizonytalan járás, szédülés, a végtagokkal végzett mozgások ügyetlensége, a lábak gyengesége), égő, bizsergő érzés, zsibbadás a végtagokban, lassú beszéd, nyelészavar, fáradtság, vizelettartási zavarok, impotencia, kettőslátás és látóideg gyulladás (10. ábra).

A látóideg gyulladás – opticus neuritis (ON) – a sclerosis multiplexben szenvedő betegek (SM-betegek) kb. 20%-ában első tünetként lép fel. A betegek kezdetben szemmozgással összefüggő fájdalomra panaszkodnak, melyet napok alatt kialakuló, egyoldali látásromlás követ, amelynek foka az enyhe látótér károsodástól a fényérzés elvesztéséig terjedhet. Szemészeti vizsgálat során a csökkent látóélességen kívül relatív afferens pupillaris defektust, látótér vizsgálattal centrális szín- és tárgyscotomát, a látókérgi kiváltott válasz (VEP) vizsgálata során megnyúlt latencia időt tapasztalhatunk, továbbá a kritikus fűziós frekvencia (CFF) csökkenése is jellemző. A szemfenéken általában nem látható eltérés (neuritis retrobulbaris), mindössze az esetek egyharmadában alakul ki a látóideg fő enyhe oedemája [47], ekkor papillitisről beszélünk. A látóélesség a gyulladást követő hónapokban spontán is javul. Az Optic Neuritis Treatment Trial eredményei alapján a 3 napon át tartó intravénás szteroid lökésterápia (ezt követően 11 napon át adott orális szteroiddal kiegészítve) hatására a javulás üteme gyorsabb, mint placebo alkalmazása esetén. A gyulladást követő 6. hónap végére azonban a nagy dózisú szteroiddal és placebóval kezelt betegek látóélességében szignifikáns különbség nem mutatható ki, csak a kontrasztérzékenység, színlátás és látótér vizsgálat eredménye kedvezőbb a szteroiddal kezelt csoportban [48]. A gyulladást követő első év végére azonban a placebóval kezelt csoport és a intravénás szteroiddal kezelt csoport már ezekben a paraméterekben sem mutatott különbséget [49]. Az intravénás szteroid kezelés előnye a tünetek visszafejlődésének gyorsításán túl az, hogy alkalmazásakor alacsonyabbnak bizonyult a gyulladást követő 2. év végéig a klinikailag definitív sclerosis multiplex kialakulásának esélye, mint placebo adása esetén [50]. A 15 éves követés eredménye sajnos azt mutatta, hogy hosszútávon ez a jótékony hatás nem érvényesül, ezen idő alatt ugyanolyan arányban alakult ki SM az intravénás szteroiddal kezelt csoportban, mint az orális szteroiddal vagy a placebóval

kezelt csoportokban [45]. A betegek szempontjából azonban ez a néhány tünetmentes év is óriási jelentőséggel bírhat.

### **1.3.3 A retina morfológiai eltérései sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladásán átesett szemeiben**

Korábban különböző morfológiai módszerek segítségével (SLO, OCT) sikerült kimutatni, hogy a látóideg gyulladás lezajlása után az idegrost réteg vastagsága a kezdeti, akut szakban észlelhető megvastagodásától függetlenül a következő hónapokban exponenciálisan csökken [51,52]. A csökkent ppRNFL vastagság a betegek kb. 10%-ában már 3 hónapon belül kimutatható, a betegek 85%-ában a 3. és 6. hónap között jelenik meg és csak ritkán alakul ki a 6. hónap után [53]. Ismert azonban, hogy a látóideg gyulladás nemcsak az idegrostok pusztulásához vezet, hanem az ideghártya ganglionsejt rétegének elvékonyodásához is; Garas és mtsai RTVue SD-OCT-vel végzett vizsgálatukban kimutatták, hogy az akut opticus neuritist követő hónapokban a GCC vastagsága a maculában csökken [51]. Mivel az akut szakban a peripapilláris idegrost rétegtől eltérően itt nem tapasztaltak vastagság növekedést, a gyulladást követő elvékonyodás követésére ez a paraméter alkalmasabb lehet. Hasonló vizsgálatot végeztek Syc és mtsai Cirrus SD-OCT berendezés képeinek szegmentálásával; eredményeik a ganglionsejt réteg és belső rostos réteg által alkotott komplexum (GCL+IPL) elvékonyodását mutatták az akut ON-t követő 6 hónapban, kezdeti oedema nélkül [54]. A látóideg gyulladást követő hónapokban az idegrostok pusztulása ellenére a nagy kontrasztú jelekkel vizsgált látóélesség a gyulladás előtti szintre javul, a látás egyéb összetevői azonban, úgymint a színlátás vagy kontrasztérzékenység, károsodottak maradnak [55,56]; ezen maradandó tünetek háttérében nagy valószínűség szerint az idegrostok pusztulása állhat [35].

Az előbbi feltételezést alátámasztja, hogy számos vizsgálat alapján az idegrost réteg OCT-vel mért vastagsága és a látóélesség, a kontrasztérzékenység, színlátás valamint a látótér károsodás mértéke egymással összefüggést mutat [57-60], de a legújabb vizsgálatok eredményei szerint még ennél is erősebb korreláció áll fenn a maculában mért GCL+IPL vastagság és az Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálával (Expanded Disability Status Scale, EDSS) mért fizikai korlátozottság mértéke, valamint

a kontrasztérzékenység között [61,62]. A morfológiai és a funkcionális károsodások további összefüggésére utal, hogy ON-en átesett szemekben az idegrost réteg vastagsága korrelál a multifokális látókérgi kiváltott válasz amplitúdójával [63,64].

#### **1.3.4 A sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladással nem érintett szemeiben észlelt morfológiai eltérések**

Érdekes felismerés, hogy az axonok fent leírt károsodása nem csupán a korábban opticus neuritisszel érintett szemén lép fel, ugyanis SM-betegek látóideg gyulladáson át nem esett szemén is csökkent átlagos peripapilláris idegrost réteg vastagságot valamint macula térfogatot írtak le, melynek mértéke azonban nem éri el az ON-szel érintett szemeken tapasztalt elvékonyodását [58,60,65-68]. A társszemeken tapasztalt idegrost réteg vastagság csökkenés pontos mechanizmusa még nem ismert, okának a szubklinikus gyulladásokat, illetve a folyamatos, lassú axonpusztulást tételezik fel [53,69]. Logikusan felvetődik, hogy az idegrost réteg folyamatos vékonyodása esetén a peripapilláris RNFL vastagság és a betegség időtartama között lineáris negatív összefüggésnek kellene lennie, azonban ez nem egyértelmű; egyes tanulmányok a feltételezést megerősítették [58,68,70], míg mások cáfolták [59].

Felmerül, hogy amennyiben a betegek látóideg gyulladással nem érintett szemein az idegrostok pusztulását valóban csak a betegséggel járó axonkárosodás okozza, úgy ennek mértékéből az agy egész területén létrejövő axonpusztulásra is következtethetünk. Az előbbi feltételezést alátámasztja, hogy az idegrost réteg társszemeken mért vastagsága a betegség súlyosságát jellemző EDSS pontszámmal korrelál [58,70,71]. Az axonpusztulás mértékének követésére alkalmas másik objektív módszer az agyi térfogat csökkenésének MRI vizsgálattal történő mérése, amelynek eredményei az OCT-vel mért idegrost réteg vastagság mérésével szintén szoros összefüggést mutatnak [70,72,73]. Tekintettel arra, hogy az OCT vizsgálat nem invazív, sokkal gyorsabb, hozzáférhetőbb, egyszerűbb és olcsóbb az MRI vizsgálatnál, ezért az axonkárosodás követésére is alkalmasabbnak tűnik. Természetesen az OCT nem helyettesíti az MRI vizsgálatot, amely elengedhetetlen a betegség diagnózisának felállításához, de az axonális károsodás fokának megítélésében és annak követésében hasznos eszköz lehet a szemész és a neurológus kezében.



## **CÉLKITŰZÉSEK**

### ***2.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata***

A vizsgálat célja az OCTRIMA szoftver által mért vastagsági értékek reprodukálhatóságának meghatározása volt az egyes intraretinális rétegek valamint a teljes retina vastagságának tekintetében, úgy egy adott OCT leképezés különböző OCTRIMA kezelők általi szegmentálására, mint a különböző időpontokban és különböző képalkotók által készített OCT leképezések szegmentálására nézve.

### ***2.2 Az OCTRIMA és az RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása***

Ismert, hogy az SD-OCT berendezések a retina vastagságát a time-domain Stratus OCT készüléktől eltérő módon mérik, de az egyes SD-OCT berendezések is nagy különbséget mutatnak egymáshoz képest e tekintetben. Az OCTRIMA szoftver az RTVue SD-OCT-hez hasonlóan a vitreoretinális határfelszín és a pigmentepithelium belső határa között méri a retina vastagságát. A teljes retina vastagságának mérésén túl az RTVue szoftvere képes a belső retina, azaz a GCC vastagságának mérésére is, amelyet a Stratus OCT képek elemzésével az OCTRIMA szoftver is meghatároz. Vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk, hogy az OCTRIMA szoftver és az RTVue OCT saját beépített szoftverének teljes retina és GCC vastagságmérései megfeleltethetők-e egymásnak.

### ***2.3 A macula szerkezet változásainak vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben***

Célkitűzésünk a macula rétegek vastagságbeli változásának vizsgálata volt SM-betegek látóideg gyulladásán átesett és azzal nem érintett szemein, valamint annak meghatározása, hogy mely paraméter a legalkalmasabb a látóideg gyulladással nem érintett és az egészséges szemek elkülönítésére, vagyis a betegséggel járó axonpusztulás kimutatására.

## MÓDSZEREK

### 3.1 *Eszközök*

#### 3.1.1 **Optikai koherencia tomográfia**

Az OCT vizsgálatok Stratus OCT, valamint RTVue OCT berendezésekkel történtek. Mindegyik mérést ugyanaz a vizsgáló végezte (kivéve a reprodukálhatósági vizsgálatok interobserver összehasonlításait), ugyanazokkal a berendezésekkel. A készülékek vizsgálati paramétereit (fókusz, polarizáció, távolság) mindkét berendezés esetén minden vizsgálat elején a vizsgált szemre optimalizáltuk.

A Stratus OCT vizsgálatok esetén a macula leképezését a „Macular Thickness Map” elnevezésű macula protokollal végeztük. Ennek során 6 db, egyenként 6 mm hosszúságú B-módú kép készül a maculáról, melyek síkja egymástól 30°-ban tér el és a képek metszéspontja a fovea centralisban van (11.A ábra). Egy B-módú kép 512 A-scanból áll, az adatgyűjtéshez 1,28 másodpercre van szükség. A Stratus OCT beépített szoftvere által kiszámításra kerül a leképezett 6 mm átmérőjű területen a retina átlagos vastagsága, térfogata, valamint ugyanezen értékek minden ETDRS régióknak megfelelően is (3. ábra). Az ETDRS régiók pontos eloszlása a jobb és bal szemem az 11.B ábrán látható. Fontos megjegyezni, hogy a Stratus OCT beépített szoftvere a retina vastagságát a vitreoretinális határfelület, valamint a fotoreceptorok belső és külső szegmentumának határa között méri, így a teljes retina vastagsági érték nem tartalmazza a pigmenthám vastagságát. A szoftver meghatározza továbbá a 6 B-módú leképezés metszéspontjában a retina átlagos vastagságát (középponti vastagság, CPT) és annak szórását, amelyből a leképezés centráltságára lehet következtetni. Értelemeszerűen minél kisebb a szórás, annál pontosabban centrált a leképezés. Vizsgálataink során csak azokat a leképezéseket elemeztük, ahol a középponti vastagság szórása a mért vastagsági érték 10%-ánál alacsonyabb volt. A rosszul centrált leképezéseket megismételtük, ha a beteg rossz fixációs képessége miatt nem volt lehetséges jól centrált leképezést végezni, a szemet kizártuk a vizsgálatból. A leképezés minőségét a centráltságon túl a jelerősség jellemzi, amit a berendezés szoftvere 0 és 10 között értékel. Ismert, hogy a 6-os, vagy annál jobb jelerősségű leképezések esetén megbízhatóbb a retina határainak kijelölése

[9], így vizsgálatunk során csak a legalább 6-os jelerősségű B-módú képeket fogadtuk el, az ennél rosszabb minőségű leképezéseket megismételtük. Ha a töröközegek borúsága miatt nem lehetett legalább 6-os jelerősségű leképezést végezni, az érintett szemet a vizsgálatból kizártuk.

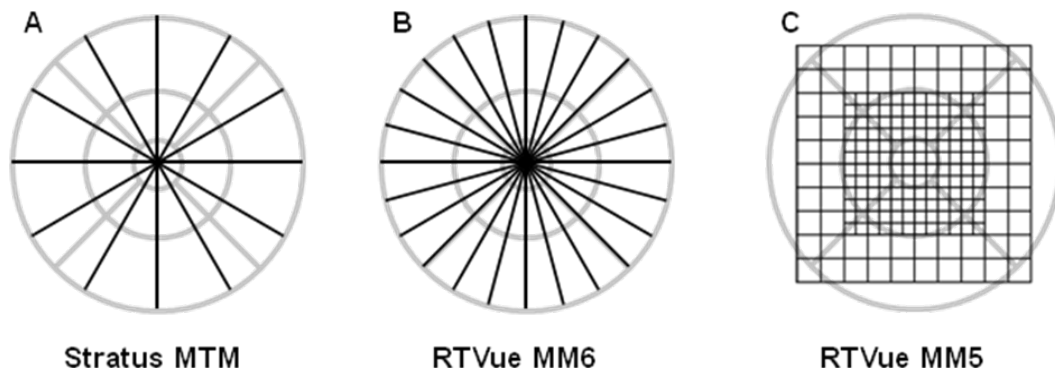


**11. ábra.** (A) A Stratus OCT „Macular Thickness Map” (sárga nyilak), valamint „Fast RNFL Thickness” (fehér nyíl) protokolljainak leképezési síkjai. (B) Az ETDRS régiók megjelenítése a jobb és bal szemben (saját szerkesztésű ábra).

A peripapilláris idegrost réteg vastagság meghatározásához a vizsgálatok során a Stratus OCT „Fast RNFL Thickness” protokollját használtuk. Ez a program 1,92 mp alatt 3 db B-módú leképezést végez a papilla körüli 3,4 mm átmérőjű kör mentén (11.A ábra). Egy vizsgálati kör 256 A-scanból áll. A berendezés beépített szoftvere mindhárom leképezésen meghatározza az idegrost réteg vastagságát, majd ezek átlagolásával adja meg a vastagsági értékeket. A teljes leképezési körre vonatkoztatott átlagos peripapilláris idegrost réteg vastagságon túl a szoftver kiszámítja a papilla felső, nasalis, alsó és temporalis kvadránsában mért idegrost réteg vastagságot (4. ábra).

Az RTVue OCT-vel végzett vizsgálatok során a berendezés macula vizsgálati protokolljai közül az MM5 és MM6 programokat használtuk. Az MM5 protokoll segítségével a macula területében egy 5x5 mm nagyságú területet vizsgálhatunk, ezen belül összesen 34 db, kétféle hosszúságú függőleges és vízszintes irányú leképezés készül 0,78 másodperc alatt. A macula centrális 3x3 mm nagyságú területén a

leképezések közötti távolság 0,25 mm, míg az ezen kívül eső területeken 0,5 mm (12. ábra). A 3 mm hosszú leképezések 400 A-scanból állnak, míg az 5 mm hosszú leképezések 668 A-scanból. Az RTVue MM6 protokollja a Stratus OCT macula programjához hasonlóan 6 mm hosszú, radier irányú leképezésekből áll, azonban ebben az esetben a leképezési sűrűség nagyobb, ugyanis 6 helyett 12 db B-módú kép készül, mindössze 0,27 másodperc alatt. Az MM6 protokoll leképezései 1024 A-scanból állnak.

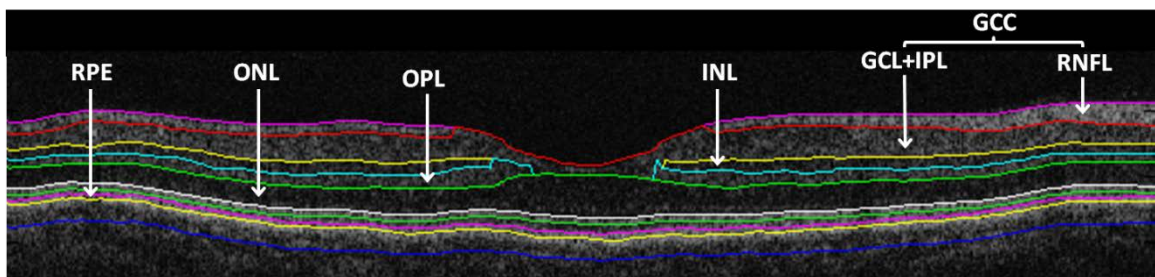


**12. ábra.** A Stratus OCT „Macular Thickness Map” protokolljának (A), valamint az RTVue OCT MM6 (B) és MM5 (C) protokolljának leképezési síkjai az ETDRS régiókra vetítve (a háttérben szürke színnel) (saját szerkesztésű ábra).

Az RTVue beépített szoftvere a retina vastagságát a vitreoretinális határfelszín és a retinális pigmentepitheliumnak megfelelő hyperreflektív réteg közepe között méri mind az MM5 mind az MM6 protokoll esetén [szóbeli tájékoztatás, Charles Guo, Optovue, 2009.]. A szoftver képes a teljes retina vastagságán túl a belső és külső retina vastagságát is megadni ugyanezekben a leképezéseken. A belső retina, vagyis GCC vastagsága a vitreoretinális határfelszín és a belső rostos réteg külső határa között, míg a külső retina vastagsága a belső rostos réteg külső határa és a retinális pigmentepitheliumnak megfelelő hyperreflektív réteg közepe között kerül kiszámításra. A leképezések jelerősségét a szoftver 0 és 100 között osztályozza. A vizsgálatok során csak a 45 feletti jelerősségű leképezéseket fogadtuk el, az ennél gyengébb minőségű leképezéseket megismételtük [74]. Ha az érintett szemről nem lehetett legalább 45-ös jelerősségű leképezést végezni, a szemet az elemzésből kizártuk.

### 3.1.2 Az OCT képek feldolgozása képelemző szoftverekkel – OCTRIMA

A vizsgálatok során a Stratus OCT macula programjával készített B-módú képeket a Miami Egyetem Bascom Palmer Eye Institute munkatársai által kifejlesztett OCTRIMA szoftver segítségével elemeztük [31]. Az algoritmus az A-scanek adatait dolgozza fel. Az A-scan első 50 vonala elméletileg csak zajt tartalmaz (ez a terület az üvegtestnek felel meg, ahonnan a fény még nem verődik vissza), ezek értékének átlagából és szórásából számolja ki a rendszer a háttérzajt [31]. Következő lépésként egy nem lineáris komplex diffúziós szűrőt használ, amely a megmaradt zajt szűri ki, az így előkészített képen kezdődik a rétegek határainak megkeresése. Az első kijelölt réteg a belső határhártya (ILM), amelynek helyzetét egy automatikus csúcskereső eljárás határozza meg úgy, hogy a zajtalanított A-scanen megkeresi az első visszaverődési csúcst a retinális szerkezet belső határa felől. A következő csúcs ez alatt található és az RNFL külső határának felel meg. Ezután az RPE külső határát keresi meg a program a maximális intenzitásszint detektálásával, majd ettől „fölfelé”, azaz az üvegtest felé keresi a következő csúcst, amely a külső magvas réteg (ONL) külső határával azonos. Végül az ONL feletti további rétegek kijelölése történik: a GCL+IPL komplexumé, a belső magvas rétege (INL) és a külső rostos rétege (OPL) (lásd 13. ábra) [31].

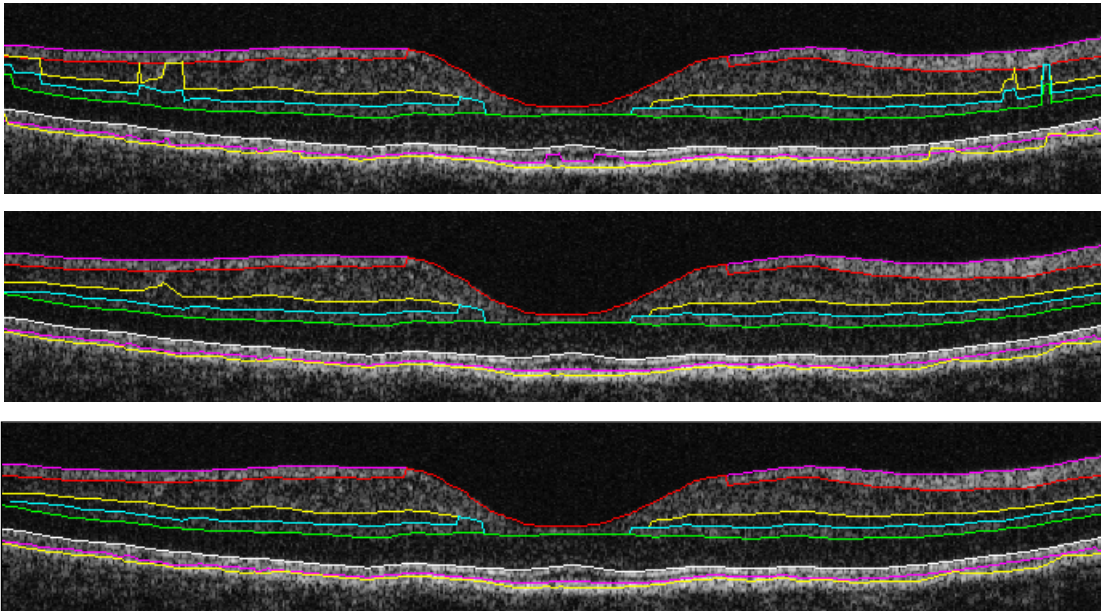


**13. ábra.** Egészséges szem OCT képe a rétegek OCTRIMA programmal történő kijelölését követően (saját szerkesztésű ábra).

Az ábrán használt rövidítések: GCC: ganglionsejt komplexum, GCL+IPL: ganglionsejt réteg és belső rostos réteg komplexum, INL: belső magvas réteg, ONL: külső magvas réteg, OPL: külső rostos réteg, RNFL: retinális idegrost réteg, RPE: retinális pigmentepithelium.

Az OCTRIMA algoritmus a Matlab platformra íródott, ennek 7.2-es változatát használtuk az elemzések során (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). A módszer félig automatikus, ami azt jelenti, hogy a rétegek kijelölése automatikusan történik,

azonban lehetőség van utólag manuális javításokra. A program az A-scanek adatait feldolgozza, majd a különböző rétegek határait színes vonalakkal kijelöli. Gyengébb jelerősségű képek esetén, vagy olyan helyeken, ahol kisebb a rétegek között a denzitásbeli különbség, az algoritmus hibát ejtethet. Ez elhárítható a küszöbérték („threshold”) állításával, minden hibásan kijelölt rétegnél megkeressük a legideálisabb beállítást. Ha még ezek után is egyértelműen hibásnak ítéljük meg a korrekciót, lehetőség van manuális korrekcióra is (14. ábra).



**14. ábra.** A legfelső képen egy macula OCT scan OCTRIMA szoftver által végzett eredeti szegmentációja látható, a középső ábrán ugyanez a küszöbértékek változtatása után, majd a legalsón a rétegek határainak végleges helyzete a manuális korrekciót követően (saját szerkesztésű ábra).

Az algoritmus egészséges szemek és a retina kisebb elváltozásai esetén pontosan jelöli ki a réteghatárokat, azonban cystoid macula oedema, vagy egyéb nagyfokú kóros eltérés esetén nem képes a rétegek határainak felismerésére az ugyanazon A-scanen belüli túl sok denzitás-változás miatt [31].

A szoftver a mért vastagsági értékeket a 9, ETDRS szerint meghatározott régióban adja meg, valamint egy átlagos értéket kapunk a teljes maculára vonatkoztatva. Az 1-es ETDRS régióban (R1) a neuroszenzoros retina rétegei közül lényegében csak a fotoreceptorok rétege van jelen, ezért a többi réteg vastagságát ezen a területen nem vizsgáljuk. Mivel a centrális (R1), pericentrális (R2-R5) és perifériás (R6-R9) régiókban

a Stratus OCT macula leképezésének sugárirányú módja miatt a mintavételi pontok száma különbözik, az átlagos rétegvastagsági értékeket a szoftver nem a 9 régió vastagsági értékeinek egyszerű átlagolásával, hanem a Massin és munkatársai által kidolgozott módon [75], súlyozott átlag számolásával határozza meg. A súlyozott átlagos vastagsági értékek (az angol „weighted mean thickness” kifejezés alapján: WMT) kiszámítása az alábbi képlettel történik:

$$WMT = \frac{R1}{36} + \frac{R2 + R3 + R4 + R5}{18} + \frac{(R6 + R7 + R8 + R9) \times 3}{16}$$

## ***3.2 Betegek és vizsgálati protokollok***

### **3.2.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata**

#### ***3.2.1.1 Vizsgált személyek***

Vizsgálatunkba 5 egészséges személy (átlag életkor 29 év [25-34 év]) 10 szemét vontuk be. Kizárási kritérium volt (1) bármilyen szemészeti vagy általános betegség, (2) 1,0 alatti legjobb korrigált látóélesség, (3)  $\pm 3,0$  D-nál nagyobb sphaericus vagy cylindricus korrekció igénye, (4) a kórtörténetben szereplő szemműtét, (5) szemet ért sérülés és (6) a családban előforduló öröklődő szembetegség. A vizsgált személyeket részletes tájékoztatást és tájékozott beleegyezést követően vontuk be vizsgálatainkba.

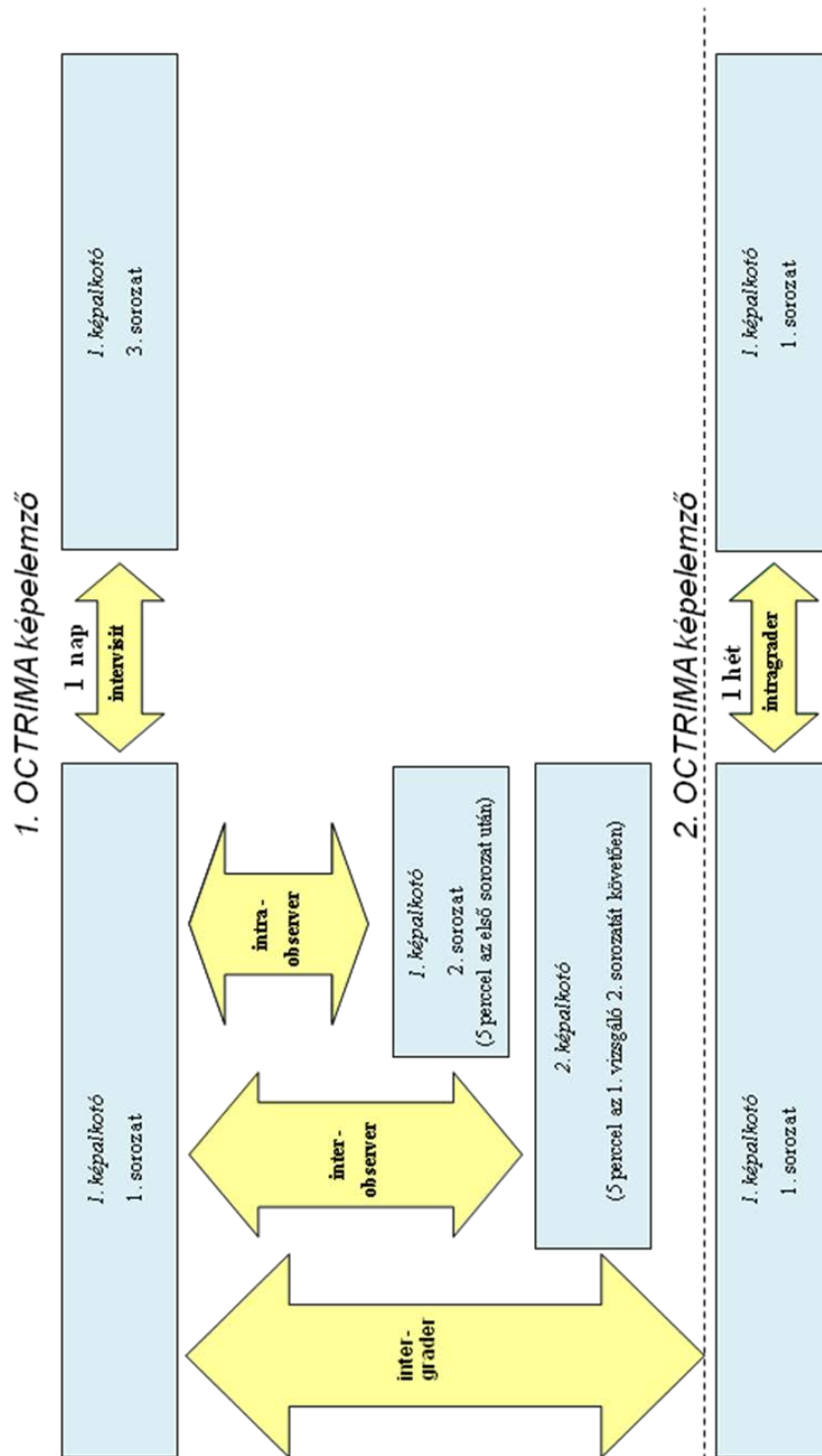
#### ***3.2.1.2 Vizsgálati módszerek***

A reprodukálhatóság és ismételhetőség definíciói a British Standards Institution és az International Standards Organization meghatározásain alapulnak [76,77]. Az ismételhetőség definíciója az alábbi: „azonos mintán ugyanazt a vizsgálati módszert ugyanazon körülmények között rövid időn belül alkalmazó ugyanazon vizsgáló mekkora eséllyel kapja ugyanazt az eredményt”. A reprodukálhatóság definíciója: „azonos mintán ugyanazt a vizsgálati módszert ugyanazon körülmények között rövid időn belül alkalmazó különböző vizsgálók által kapott eredmények mennyire felelnek

meg egymásnak”. Az alábbiakban az angol szakkifejezések magyar megfelelőit az eredeti angol szakkifejezésekkel együttesen használjuk.

Esetünkben az algoritmus ismételhetőségének vizsgálata a feldolgozás és a mintavétel ismételhetőségét is magában foglalta. Az OCT vizsgálatokat a Stratus OCT berendezés „Macular thickness map” protokolljával végeztük. A vizsgálat 1. napján az első képalkotó („observer”) a szemekről 2 felvételsorozatot készített, amelyek közt 5 perc telt el (intraobserver ismételhetőség vizsgálata), majd újabb 5 perccel később a második képalkotó végezte el mind a 10 szemén az OCT vizsgálatot (interobserver reprodukálhatóság vizsgálata) (15. ábra). A 2. vizsgálati napon minden személy átesett egy 4. vizsgálaton is, amit szintén az első képalkotó végzett el (intervisit reprodukálhatóság vizsgálata). Az így készült OCT képeket a berendezésből való exportálást követően ugyanaz a képelemző („grader”) dolgozta fel az OCTRIMA szoftver segítségével. A szoftver képelemzők közötti, azaz intergrader reprodukálhatóságának vizsgálata céljából egy második képelemző is feldolgozta az 1. sorozat leképezéseit (15. ábra). Ugyanezen képek feldolgozását a 2. képelemző 1 hét elteltével megismételte a képelemző saját magával való összehasonlítása, vagyis az intragrader ismételhetőség vizsgálatához.





**15. ábra.** Az OCTRIMA szoftver ismételhetőségének és reprodukálhatóságának vizsgálata: A vizsgálatba bevont személyekről készült leképezések a vizsgálat első és második napján, valamint az ezek feldolgozásával kapott adatok összehasonlítása. Az ábrán a szaggatott vonal felett látható valamennyi sorozatot (macula leképezést) ugyanazon képelemző („grader”) szegmentálta. Az első nap első sorozatát egy második képelemző is feldolgozta az intergrader reprodukálhatóság vizsgálatához, valamint egy hét elteltével ugyanezen scanek feldolgozását megismételte az intragrader ismételhetőség meghatározása céljából (saját szerkesztésű ábra).

### **3.2.1.3 Statisztikai számítások**

A mérések pontosságának ellenőrzésére minden esetben kiszámoltuk az ismételhetőségi és reprodukálhatósági együtthatót (az angol rövidítés, „coefficient of repeatability” és „coefficient of reproducibility” után egyszerűsítve: CR), majd az egyes rétegek jobb összehasonlíthatóságának érdekében értékét a vizsgált réteg átlagos vastagságához viszonyítva, annak százalékos értékében is megadtuk (CR%).

$$CR=1,96 \times \text{Szórás}(\text{Átlag1}-\text{Átlag2})$$

A fenti képletben Átlag1 az adott réteg első mérésorozat során kapott átlagos vastagságát, Átlag2 ugyanazon réteg második mérésorozat során kapott átlagos vastagságát jelöli. Ennek megfelelően a CR azt mutatja meg, hogy az adott rétegre vonatkozóan a szoftver mérési pontossága milyen határon belül mozog. A CR értékét természetesen  $\mu\text{m}$ -ben kapjuk meg, az előzőekből következik, hogy minél kisebb ez az érték, annál pontosabb a mérés.

A retina vastagságának ismételt méréseit összehasonlítottuk az ún. osztályon belüli korrelációs együttható (ICC - intraclass correlation coefficient) kiszámításával is, ami az összehasonlítandó mérési eredmények varianciaanalízisén alapuló módszer.

A vizsgálat során meghatároztuk a retina 6 rétegének (RNFL, GCL+IPL, INL, OPL, ONL és RPE) és a teljes retinának az átlagos vastagságát, valamint minden összehasonlításra nézve az ismételhetőségi vagy reprodukálhatósági együtthatót (CR) és az ICC-t. Az egyes összehasonlítások során a megfelelő értékeket Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzésekhez az SPSS 16.0 szoftvert (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) használtuk. A szignifikancia határának a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

## **3.2.2 Az OCTRIMA és az RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása**

### **3.2.2.1 Vizsgált személyek**

Vizsgálatunkba 11 idős ember 11 szemét vontuk be (6 jobb és 5 bal szem, 9 nő és 2 férfi). A betegek életkora 65 és 88 év között volt, átlagosan  $73 \pm 7$  év (medián 71 év). Figyelembe véve azt, hogy a töröközegek borúsága ronthatja az OCT képek jelerősségét [78,79], a vizsgálatba csak olyan szemeket válogattunk be, melyeken a

vizsgálatot legalább 6 hónappal megelőzően eseménytelen szürkehályog műtét történt. Beválasztási kritérium volt ezen felül az 1,0-es legjobb korrigált látóélesség. A vizsgálatba nem válogattunk be olyan szemeket, melyek a szürkehályog műtét előtt  $\pm 3,0$  D-nál nagyobb sphaericus vagy cylindricus korrekciót igényeltek, valamint amelyekben bármilyen szembetegség jelen volt. A jól beállított magasvérnyomás betegségen kívül minden egyéb általános betegség kizáró tényezőként szerepelt. A vizsgált személyeket részletes tájékoztatást és tájékozott beleegyezést követően vontuk be vizsgálatainkba.

### **3.2.2.2 Vizsgálati módszerek**

A vizsgálati napon minden szemről OCT vizsgálatokat végeztünk Stratus OCT és RTVue OCT berendezésekkel. A Stratus OCT „Macular thickness map” protokollja által készített B-módú képek nyers adatait az OCTRIMA szoftverrel a fentiekben ismertetett módon feldolgoztuk. Az RTVue OCT berendezés leképezési protokolljai közül az MM5 és MM6 protokollokat használtuk. Minden szemről feljegyeztük az átlagos, valamint az egyes ETDRS által meghatározott régiókban mért teljes retina és GCC vastagsági értéket.

### **3.2.2.3 Statisztikai számítások**

A Stratus OCT, valamint az RTVue MM5 és MM6 protokoll és az OCTRIMA szoftver által mért vastagsági értékek összehasonlítására ANOVA-t, majd Dunnet post-hoc tesztet alkalmaztunk, melynek során a mért értékeket az OCTRIMA által mért értékekhez viszonyítottuk. Mivel az MM5 protokoll leképezési területe a többi macula programétól eltér, az általa mért vastagsági értékek közül csak a centrális és pericentrális régiók (R1-R5) adatait használtuk az elemzésekben. Az RTVue MM6 protokollja és az OCTRIMA szoftver által mért GCC vastagsági értékeket párosított t-teszttel hasonlítottuk össze. A centrális régióban (R1) nem végeztünk összehasonlítást, mivel a foveális behúzotttság területében ganglionsejtek nincsenek jelen. A módszerek közötti összefüggést a Pearson féle korrelációs együttható meghatározásával vizsgáltuk.

Bland-Altman analízissel vizsgáltuk, hogy a különböző szoftverek által mért súlyozott átlagos vastagsági értékek megfeleltethetők-e egymásnak. Annak megállapítására, hogy az RTVue és az OCTRIMA szoftver számításai között vannak-e módszeres hibák, lineáris regressziós egyenest illesztettünk a két szoftver által mért vastagsági értékek különbségére és átlagára. A szoftverek közötti statisztikailag

szignifikáns különbség vizsgálatához kiszámítottuk az említett regressziós egyenes meredekségét és annak konfidencia intervallumát (CI), valamint a mérések közötti átlagos különbség 95%-os konfidencia intervallumát. A két mérés közötti módszeres hiba valószínűsége abban az esetben nagy, ha a regressziós egyenes meredekségének 95%-os konfidencia intervalluma a nulla értéket nem tartalmazza. A statisztikai elemzéseket a Statistica 8.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) szoftverrel végeztük. A szignifikancia határának a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

### **3.2.3 A macula szerkezet változásának vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben**

#### **3.2.3.1 Vizsgált személyek**

Keresztmetszeti eset-kontroll vizsgálatunkba 2008 októbere és 2011 júniusa között 39 relapszáló-remittáló altípusba tartozó SM-beteget vontunk be, akik a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika SM ambulanciáján gondozás alatt állnak. A betegek életkora  $34 \pm 8$  év (átlag  $\pm$  SD) volt, köztük a nők aránya 69,2%. Az SM megállapítása és a vizsgálat között eltelt idő átlagosan  $6,5 \pm 3,9$  év volt. A sclerosis multiplex diagnózisa minden esetben a módosított McDonald kritériumokon alapult [80]. A vizsgálatból kizártuk azokat a szemeket, amelyeken: 1) a sphaericus vagy cylindrikus korrekció igénye magasabb volt  $\pm 3,0$  D-nál, 2) előfordult valamilyen retina betegség vagy opticus neuropathia (beleértve a glaucomát is), kivéve a látóideg gyulladást, 3) 20 Hgmm-nél magasabb szemnyomás szerepelt az anamnézisben, 4) korábban szemmegnyitó műtétet végeztek, 5) amblyopiát állapítottak meg, vagy 6) a vizsgálat előtt kevesebb mint 6 hónappal zajlott látóideg gyulladás. A vizsgálatból 5 szemet zártunk ki, a retina betegsége (1 szem), akut opticus neuritis (1 szem), a törőközegek borúsága miatti alacsony OCT jelerősség (1 szem) és amblyopia (2 szem) miatt. A kontroll csoportba 33 egészséges, kor és nem szerint illesztett személy 33 szemét válogattuk be, a beválasztási kritérium az 1,0 legjobb korrigált látóélesség, a  $\pm 3,0$  D-nál alacsonyabb sphaericus vagy cylindrikus korrekció igénye, valamint az anamnézisben bármilyen általános és szembetegség hiánya volt. A kontroll csoportban az átlag életkor a betegcsoporthoz hasonlóan  $34 \pm 8$  év volt, a nők a kontroll csoport

69,7%-át tették ki. A vizsgált személyeket részletes tájékoztatást és tájékozott beleegyezést követően vontuk be vizsgálatainkba.

### **3.2.3.2 Vizsgálati módszerek**

A vizsgálatba bevont személyeken rutin szemészeti vizsgálatot végeztünk, ami a legjobb korrigált látóélesség vizsgálatából, szemnyomás mérésből, az elülső szegmentum réslámpás vizsgálatából és pupillatágítás után végzett szemfenék tükrözésből állt. Minden szemről OCT vizsgálatokat végeztünk Stratus OCT berendezéssel. A peripapilláris RNFL vastagság méréséhez a „Fast RNFL Thickness” protokollt alkalmaztuk, majd feljegyeztük a Stratus OCT beépített szoftvere által mért átlagos, valamint a felső, nasalis, alsó és temporális kvadránsokban meghatározott ppRNFL vastagságot. A macula leképezésére a „Macular Thickness Map” vizsgálati protokollt használtuk, majd a nyers OCT képeket az OCTRIMA szoftverrel dolgoztuk fel a fentiekben már ismertetett módon. Minden szemre vonatkozóan rögzítettük az RNFL, a GCL+IPL, a GCC, az INL, az OPL, az ONL, az RPE és a teljes retina súlyozott átlagos vastagságát.

### **3.2.3.3 Statisztikai számítások**

A statisztikai elemzésekhez a betegek szemeit 2 csoportra osztottuk aszerint, hogy korábban zajlott-e rajtuk látóideg gyulladás. A sclerosis multiplexes betegek vizsgálatba bevont szemei közül 39 szemben legalább 6 hónappal a beválogatást megelőzően látóideg gyulladás zajlott, ez a 39 szem az ON+ csoportot alkotta. A második, ON- csoportba azt a 34 szemet soroltuk, amelyek anamnézisében nem szerepelt látóideg gyulladás. A látóideg gyulladás korábbi fennállását a beteg anamnézisében szereplő klinikai diagnózis alapján állapítottuk meg, melynek kritériumai a következők voltak: napok alatt kialakuló látásromlás, szemmozgásra jelentkező fájdalom, prechiasmális károsodásra utaló abnormális VEP paraméterek, valamint a CFF csökkenése. A kontroll csoportot 33 egészséges szem alkotta.

A peripapillárisan és a maculában mért vastagsági értékek, valamint az életkor, betegség időtartam és a betegség súlyosságát jelző EDSS pontszám közötti összefüggést lineáris korrelációval vizsgáltuk.

A vastagsági értékeket a csoportok között „mixed model ANOVA” módszerrel hasonlítottuk össze, ezzel kompenzálva azokat az esetleges számítási hibákat, amelyeket

az SM-betegek mindkét szemének bevonása okozhatott. ROC analízist végeztünk annak megállapítására, hogy melyik mért paraméter alapján lehet a legbiztosabban elkülöníteni az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szeméit az egészséges szemektől.

A statisztikai számításokat az SPSS 17.0 és a Statistica 8.0 szoftverekkel végeztük. A szignifikancia határának a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

## EREDMÉNYEK

### 4.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata

Az ismételhetőségi együtttható minden összehasonlításban 5,3  $\mu\text{m}$  alatt maradt az intraretinális rétegek, valamint 12,8  $\mu\text{m}$  alatt maradt a teljes retina vastagságának vizsgálatakor (lásd 3. táblázat).

A rétegek vastagságához viszonyított ismételhetőségi együtttható (CR%) minden összehasonlításban 6,2% alatt volt a rétegek esetében, kivéve a retinális pigmentepitheliumot, ahol 6,7% és 30,7% között mozgott (3. táblázat és 16. ábra). A teljes retina vastagság vizsgálatakor kapott CR% értékek egy esetben sem haladták meg a 4,6%-os értéket.

Az ICC értékek 0,25 és 1,00 között mozogtak az egyes összehasonlításokban. A legmagasabb értékeket az intragrader (0,81-1,00) és az intergrader (0,67-1,00) reprodukálhatóság vizsgálata esetén figyeltük meg (3. táblázat és 16. ábra). A legalacsonyabb ICC érték a legtöbb réteg és a teljes retina esetén az interobserver reprodukálhatóság vizsgálatakor adódtak. Az RNFL, GCL+IPL, ONL és a teljes retina vonatkozásában egy adat kivételével 0,78 feletti ICC értékeket kaptunk. Az INL és az OPL rétegekre számított ICC értékek nagyobb szórást mutattak, 0,37 és 0,98 között voltak (3. táblázat és 16. ábra). A legalacsonyabb ICC értékeket az RPE adta, azok 0,25 és 0,90 között voltak.

**3. táblázat.** Az egyes vizsgálatok során mért átlagos rétegvastagsági értékek, a reprodukálhatóságot jellemző paraméterek, valamint a mérések Wilcoxon teszttel történt összehasonlításai során kapott *p* értékek.

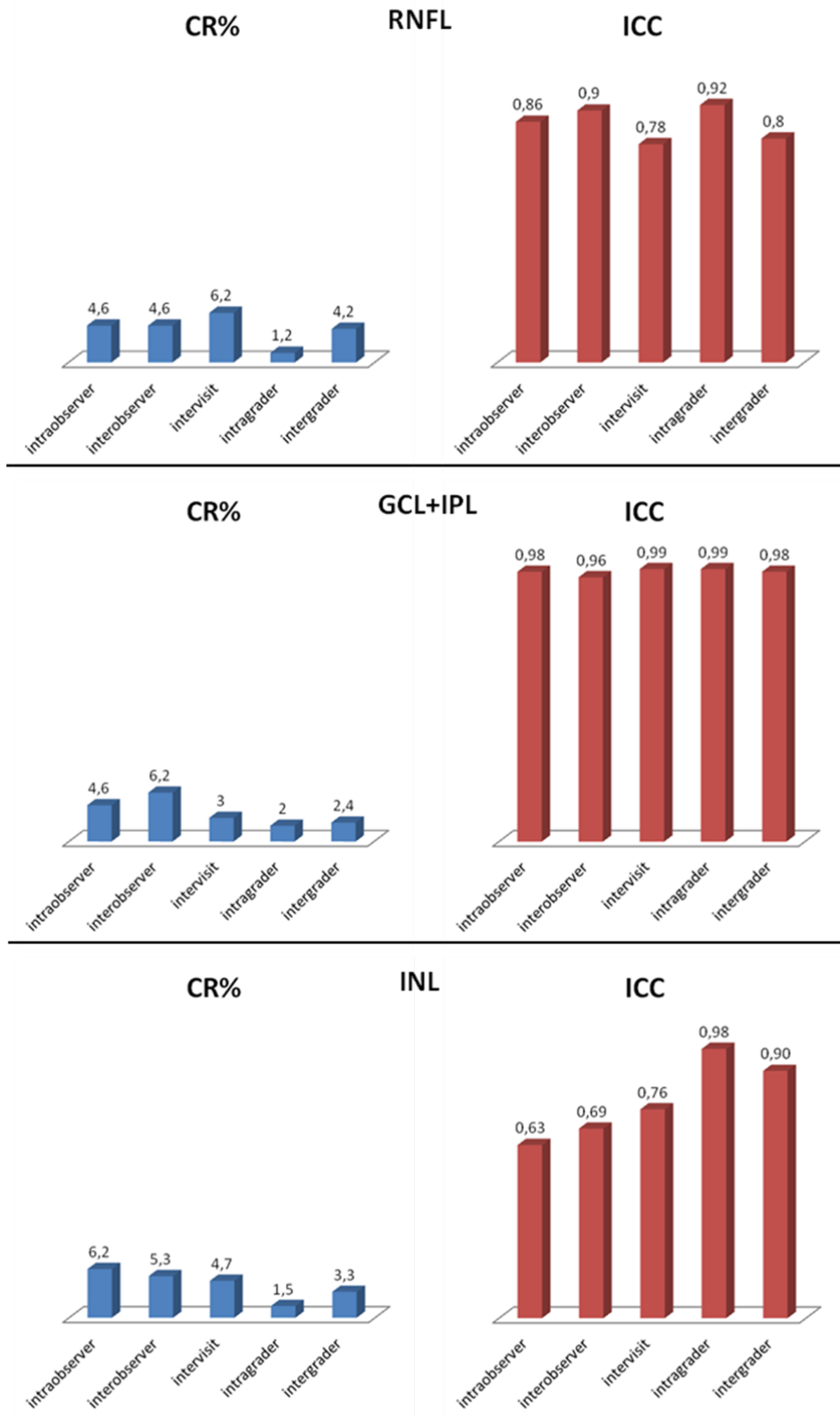
	Átlag $\pm$ SD	CR ( $\mu\text{m}$ )	CR (%)	ICC	<i>p</i> érték
Intraobserver ismételhetőség vizsgálata					
RNFL	40,7 $\pm$ 1,7	1,9	4,6	0,86	0,65
GCL+IPL	73,5 $\pm$ 7,7	3,4	4,6	0,98	0,39
INL	34,1 $\pm$ 1,1	2,1	6,2	0,63	0,17
OPL	32,5 $\pm$ 0,6	1,7	5,1	0,37	0,07
ONL	88,3 $\pm$ 4,9	2,9	3,3	0,96	0,24
RPE	12,7 $\pm$ 1,4	1,3	9,8	0,90	0,39
Teljes retina	282,2 $\pm$ 13,4	8,6	3,1	0,94	0,24

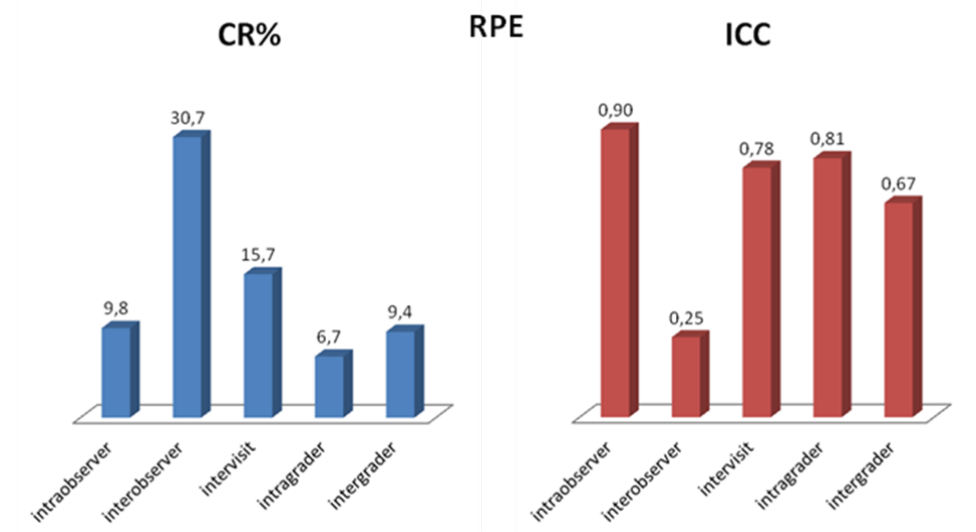
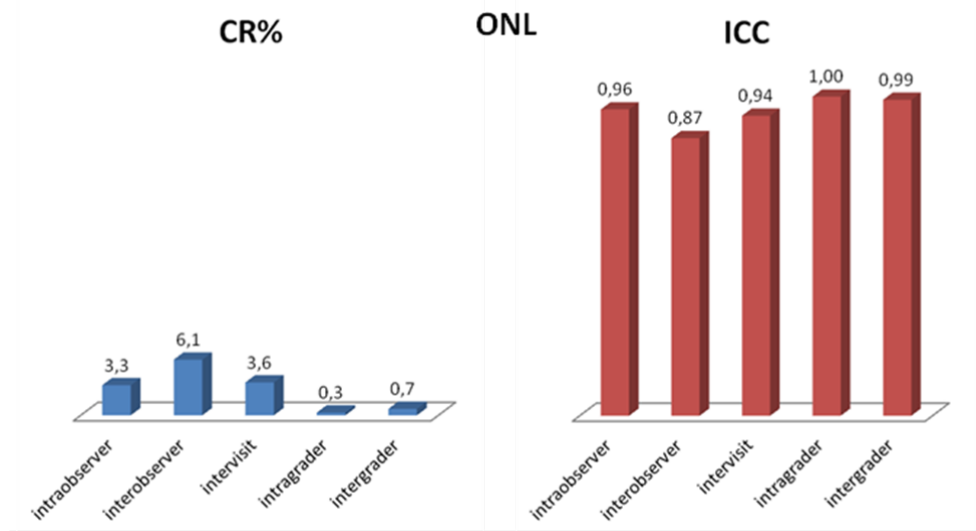
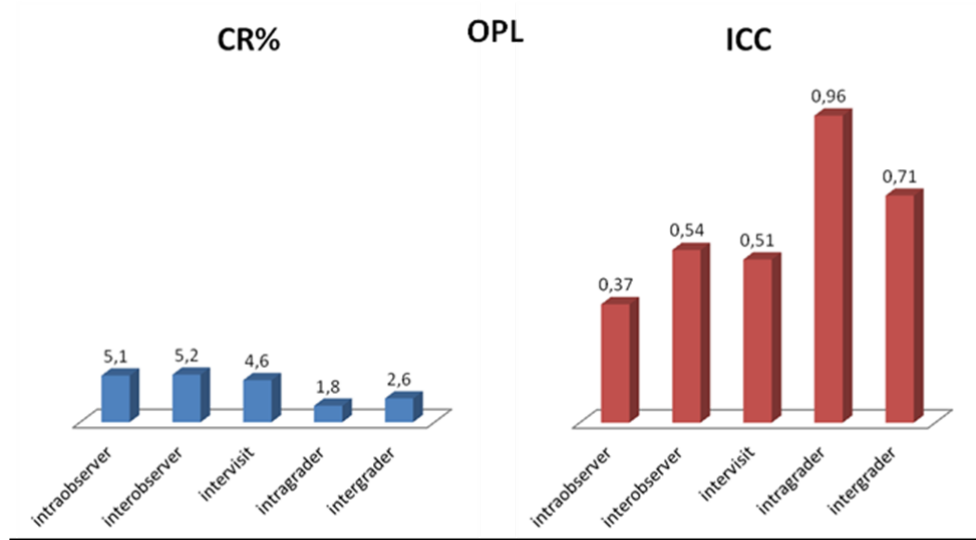
	Átlag $\pm$ SD	CR ( $\mu\text{m}$ )	CR (%)	ICC	<i>p</i> érték
Interobserver reprodukálhatóság vizsgálata					
RNFL	40,9 $\pm$ 2,1	1,9	4,6	0,90	0,33
GCL+IPL	72,9 $\pm$ 8,3	4,5	6,2	0,96	0,09
INL	34,3 $\pm$ 1,1	1,8	5,3	0,69	0,05
OPL	32,4 $\pm$ 0,8	1,7	5,2	0,54	0,17
ONL	88,1 $\pm$ 5,2	5,3	6,1	0,87	0,45
RPE	12,9 $\pm$ 1,3	3,9	30,7	0,25	0,96
Teljes retina	281,3 $\pm$ 15,7	12,8	4,6	0,63	0,72
Intervisit reprodukálhatóság vizsgálata					
RNFL	40,9 $\pm$ 1,8	2,5	6,2	0,78	0,45
GCL+IPL	73,7 $\pm$ 7,7	2,2	3,0	0,99	0,96
INL	34,0 $\pm$ 1,1	1,6	4,7	0,76	0,39
OPL	32,5 $\pm$ 0,7	1,5	4,6	0,51	0,09
ONL	88,4 $\pm$ 4,8	3,2	3,6	0,94	0,58
RPE	12,8 $\pm$ 1,5	2,0	15,7	0,78	0,58
Teljes retina	281,9 $\pm$ 13,6	6,7	2,4	0,97	0,29
Intragrader ismételtetés vizsgálata					
RNFL	40,8 $\pm$ 1,4	0,5	1,2	0,92	0,43
GCL+IPL	72,7 $\pm$ 7,1	1,5	2,0	0,99	0,67
INL	34,4 $\pm$ 1,3	0,5	1,5	0,98	0,58
OPL	32,6 $\pm$ 0,6	0,6	1,8	0,96	0,53
ONL	88,4 $\pm$ 5,0	0,3	0,3	1,00	0,88
RPE	12,7 $\pm$ 1,1	0,9	6,7	0,81	0,32
Teljes retina	280,6 $\pm$ 12,4	0,5	0,2	1,00	0,78
Intergrader reprodukálhatóság vizsgálata					
RNFL	40,7 $\pm$ 1,6	1,7	4,2	0,80	0,65
GCL+IPL	73,1 $\pm$ 7,3	1,8	2,4	0,98	0,82
INL	34,1 $\pm$ 1,1	1,1	3,3	0,90	0,53
OPL	32,4 $\pm$ 0,7	0,8	2,6	0,71	0,42
ONL	88,5 $\pm$ 4,9	0,6	0,7	0,99	0,89
RPE	12,8 $\pm$ 1,6	1,2	9,4	0,67	0,23
Teljes retina	280,5 $\pm$ 12,3	1,2	0,4	1,00	0,92

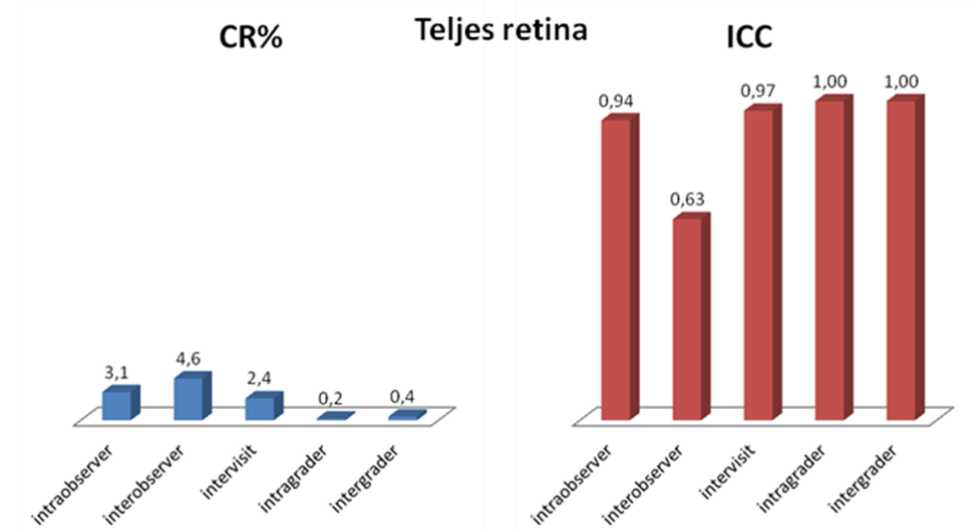
SD: standard deviáció, CR: reprodukálhatósági együttható, ICC: osztályon belüli korrelációs együttható.

A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a táblázat legfontosabb adatait a 16. ábrán oszlopdiagramok formájában is megjelenítettük.









**16. ábra.** Az intraretinális rétegekre vonatkozó CR% (a reprodukálhatósági együttható a réteg vastagságának százalékos arányaként kifejezve) és ICC (osztályon belüli korrelációs együttható) értékek az egyes összehasonlításokban.

#### **4.2 Az OCTRIMA és RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása**

Szoros összefüggést figyeltünk meg a regionális teljes retina vastagsági értékek között mind az OCTRIMA és az RTVue MM5 protokoll, mint az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokoll által mért vastagsági értékek összehasonlítása esetén (a Pearson féle korrelációs együtthatók rendre 0,93 és 0,97, valamint 0,82 és 0,94 között voltak, az adatokat részleteiben nem mutatjuk). Kissé gyengébb összefüggés volt kimutatható a regionális GCC vastagsági mérések esetén az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokoll által mért értékek összehasonlításakor (a Pearson féle korrelációs együtthatók 0,73 és 0,88 között voltak, az adatokat részleteiben nem mutatjuk).

Az egy-szempon-tú ANOVA és Dunnett post-hoc teszt az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokoll által mért regionális vastagsági értékek között csak a 6-os és 7-es ETDRS régiókban mutatott szignifikáns különbséget; míg az OCTRIMA és az MM5 protokoll által az R1-R5 régiókban mért vastagsági értékek között nem volt szignifikáns különbség (lásd 4. táblázat). A teljes retina vastagsági értékek átlagos különbsége az OCTRIMA és az MM6, valamint MM5 protokollok között  $7 \mu\text{m}$ -nél kisebb volt minden ETDRS régióban, kivéve az 1-es, 6-os és 7-es régiókat. Az 1-es régióban az RTVue MM6 és MM5 protokollja rendre 12 és  $14 \mu\text{m}$ -rel mérte vastagabbnak a retinát, mint az OCTRIMA szoftver, azonban a különbség egyik esetben sem volt szignifikáns (lásd 4.

táblázat). A 6-os és 7-es régiókban az OCTRIMA szoftver az MM6 protokoll méréseihez képest rendre 25 és 18  $\mu\text{m}$ -rel nagyobb vastagsági értéket adott.

**4. táblázat.** Az egyes szoftverek által mért átlagos retina vastagsági értékek ETDRS régióként, valamint a mérések közötti különbségek.

	Átlagos regionális vastagság						A regionális vastagság átlagos különbsége					
	OCTRIMA	RTVue MM6	RTVue MM5	Stratus	OCTRIM A múnusz Stratus	OCTRIMA múnusz RTVue MM6	OCTRIMA múnusz RTVue MM5†	RTVue MM6 múnusz Stratus				
R1	245 ± 19	257 ± 20	259 ± 19	206 ± 21	39 ± 4†	-12 ± 8	-14 ± 7	51 ± 9†				
R2	314 ± 16	312 ± 18	318 ± 14	269 ± 17	45 ± 2†	2 ± 10	-4 ± 11	44 ± 10†				
R3	316 ± 16	312 ± 17	321 ± 17	274 ± 17	42 ± 5†	4 ± 6	-5 ± 5	38 ± 10†				
R4	310 ± 20	314 ± 12	312 ± 20	269 ± 24	42 ± 5†	-4 ± 10	-2 ± 4	46 ± 14†				
R5	302 ± 16	309 ± 15	304 ± 18	257 ± 17	45 ± 4†	-7 ± 7	-2 ± 6	52 ± 7†				
R6	282 ± 18	257 ± 18	—	228 ± 21	54 ± 8†	25 ± 9†	—	29 ± 11†				
R7	286 ± 14	268 ± 14	—	243 ± 16	42 ± 6†	18 ± 7*	—	25 ± 11†				
R8	260 ± 16	265 ± 11	—	223 ± 16	36 ± 8†	-5 ± 8	—	42 ± 12†				
R9	258 ± 17	265 ± 14	—	213 ± 17	45 ± 4†	-7 ± 6	—	52 ± 6†				
Átlagos vastagság	286 ± 15	284 ± 13	303 ± 15	242 ± 15	43 ± 8†	2 ± 13	48 ± 9	42 ± 14†				
WMT	279 ± 15	274 ± 13	—	235 ± 16	44 ± 3†	5 ± 4	—	39 ± 6†				

Az adatokat átlag ± SD ( $\mu\text{m}$ ) formátumban adtuk meg.

\*  $p < 0,05$ , †  $p < 0,01$  Dunnett post-hoc teszttel vizsgálva. ‡ Az OCTRIMA és RTVue MM5 által mért átlagos retina vastagsági értékeket nem hasonlítottuk össze, mert a leképezési terület átmérője miatt különböző számú régiót elemeztünk.

A GCC vastagság meghatározása esetén a mérések átlagos különbsége az OCTRIMA szoftver és az MM6 protokoll között 6 és 12  $\mu\text{m}$  között volt az egyes régiókban (5. táblázat). A legtöbb régióban az MM6 protokoll adott szignifikánsan magasabb GCC vastagsági értéket, kivéve a 6-os és 7-es régiókat, ahol az OCTRIMA által mért GCC vastagság volt szignifikánsan magasabb.

**5. táblázat.** Az OCTRIMA és RTVue MM6 protokoll által mért átlagos GCC vastagsági értékek ETDRS régióként, valamint a mérések közötti különbségek.

	OCTRIMA	RTVue MM6	OCTRIMA mínusz RTVue MM6
R2	114 $\pm$ 13	126 $\pm$ 12	-12 $\pm$ 8 <sup>†</sup>
R3	114 $\pm$ 12	122 $\pm$ 12	-8 $\pm$ 7 <sup>†</sup>
R4	114 $\pm$ 16	125 $\pm$ 11	-11 $\pm$ 9 <sup>†</sup>
R5	105 $\pm$ 13	119 $\pm$ 11	-14 $\pm$ 9 <sup>†</sup>
R6	106 $\pm$ 14	93 $\pm$ 10	13 $\pm$ 8 <sup>†</sup>
R7	112 $\pm$ 13	99 $\pm$ 8	13 $\pm$ 9 <sup>†</sup>
R8	90 $\pm$ 12	96 $\pm$ 7	-6 $\pm$ 8*
R9	87 $\pm$ 10	95 $\pm$ 7	-8 $\pm$ 7 <sup>†</sup>
WMT	99 $\pm$ 13	99 $\pm$ 10	0 $\pm$ 5

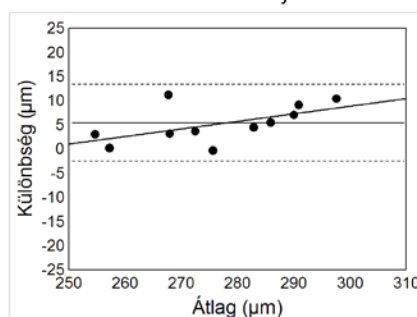
Az adatokat átlag  $\pm$  SD ( $\mu\text{m}$ ) formátumban adtuk meg.

\*  $p < 0,05$ , <sup>†</sup>  $p < 0,01$  párosított t-tesztel vizsgálva.

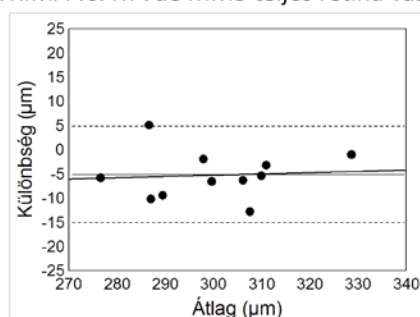
Az OCTRIMA és az RTVue MM6, valamint az OCTRIMA és az RTVue MM5 protokollok által mért vastagságok különbségei és átlagai alapján szerkesztett Bland-Altman felhők a 17. ábrán láthatók. Az OCTRIMA szoftverrel és az RTVue MM6 protokolljával mért átlagos GCC vastagsági értékek különbségeit és átlagait szintén a 17. ábra mutatja. A Bland-Altman regressziós egyenes metszéspontja (az x-tengelyen) a két módszer közötti, zéró vastagságnál mérhető különbségnek felel meg. Miután ez a mérés nem kivitelezhető, így a metszéspontok helyett a 6. táblázat a mért átlagok közötti különbséggel statisztikailag azonos különbségeket mutatja. Amint az a 6. táblázat adataiból látható és a 17. ábráról leolvasható, az MM6 protokoll alacsonyabb súlyozott átlagos vastagsági értékeket ad, mint az OCTRIMA szoftver, míg az MM5

protokoll magasabb átlagos vastagsági értékeket mér. A mérések közötti különbség mindkét esetben az SD-OCT axiális felbontóképessége szintjén maradt és hozzávetőlegesen az átlagos retina vastagság 2%-ának felelt meg, amely különbségnek klinikai jelentősége nincs. Az OCTRIMA és az RTVue MM6 által mért súlyozott átlagos GCC vastagsági érték nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget. Ki kell azonban emelni, hogy a GCC vastagsági méréseknél a Bland-Altman felhőre illesztett regressziós egyenes meredeksége szerint a mérések között a réteg vastagságától függő szignifikáns különbség van, vagyis az RTVue algoritmus felülbecsüli az alacsony vastagsági értékeket és alulbecsüli a magas GCC vastagsági értékeket az OCTRIMA szoftver által mért értékekhez képest. A módszerek között az átlagos GCC vastagságbeli különbség 100  $\mu\text{m}$  alatti vastagságok esetén 3,74  $\mu\text{m}$  (95% CI -1,98; +9,48), 100  $\mu\text{m}$  feletti vastagságok esetén pedig -2,66  $\mu\text{m}$  (95% CI -6,47; +1,12) volt, ami jóval az OCT berendezés mérési pontossága alatt marad.

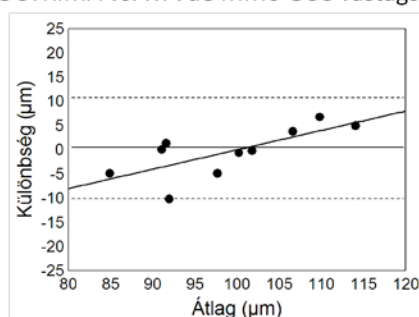
OCTRIMA vs. RTVue MM6 teljes retina vastagság



OCTRIMA vs. RTVue MM5 teljes retina vastagság



OCTRIMA vs. RTVue MM6 GCC vastagság



**17. ábra.** Az OCTRIMA és RTVue vastagság méréseinek összehasonlítását szemléltető Bland-Altman felhők. A vízszintes tengelyen a mért értékek átlaga, a függőleges tengelyen azok különbsége van feltüntetve  $\mu\text{m}$ -ben. A vékony folytonos vonal a mérések közötti átlagos különbséget, a szaggatott vonalak ennek kétszeres szórását (SD) jelölik. A pontokra illesztett regressziós egyenes vastag folytonos vonalként látható az ábrán, meredeksége a 6. táblázatban van feltüntetve.

**6. táblázat.** Az OCTRIMA és RTVue által mért vastagsági értékek Bland-Altman féle összehasonlító elemzése. A meredekség a Bland-Altman féle adatokra illesztett lineáris regressziós egyenes meredekségét jelenti (lásd 17. ábra). Az átlagos különbséget az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokolljának összehasonlítása esetén a súlyozott vastagsági értékekre, míg az OCTRIMA és az RTVue MM5 protokolljának összehasonlítása esetén az egyszerű átlagos vastagsági értékekre adtuk meg, mivel az eltérő leképezési területek miatt az RTVue MM5 protokoll esetén a külső macula régiókat (R6-9) nem vontuk be az elemzésbe.

	Átlagos különbség ( $\mu\text{m}$ )	Standard deviáció ( $\mu\text{m}$ )	95%-os konfidencia intervallum ( $\mu\text{m}$ )		Mere- dekség	95%-os konfidencia intervallum	
			Alsó	Felső		Alsó	Felső
WMT (MM6 vs. OCTRIMA)	5,18	3,88	2,58	7,79	0,16	-0,01	0,32
Átlagos retina vastagság (MM5 vs. OCTRIMA)	-5,25	4,96	-8,54	-1,96	0,03	-0,22	0,27
GCC WMT (MM6 vs. OCTRIMA)	-0,42	5,58	-4,1	3,25	0,40	0,09	0,71

### **4.3 A macula szerkezetének változása sclerosis multiplexes betegekben**

A legjobb korrigált Snellen-táblán mért látóélesség minden beválogatott szem esetén 1,0 volt. A legerősebb összefüggés az EDSS pontszám, valamint a GCL+IPL és a GCC maculában mért vastagsága és az átlagos ppRNFL vastagság között volt megfigyelhető ( $p=0,007$ ,  $p=0,007$  és  $p=0,008$  rendre;  $r=-0,43$  minden változóra). Az alsó és felső kvadránsban mért ppRNFL vastagsággal, valamint a maculában mért átlagos RNFL vastagsággal az EDSS pontszám gyengébb korrelációt mutatott ( $p=0,02$ ,  $p=0,05$  és  $p=0,05$  rendre;  $r=-0,38$ ,  $r=-0,33$  és  $r=-0,32$  rendre). A további intraretinális rétegek és ppRNFL paraméterek és az EDSS pontszám között nem volt korreláció. A betegség időtartammal és az életkorról egyik mért vastagsági érték sem mutatott összefüggést.

Az átlagos ppRNFL vastagság, valamint a felső, nasalis, alsó és temporalis kvadránsban mért ppRNFL vastagság szignifikánsan alacsonyabb volt az SM-betegek látóideg gyulladásán átesett (ON+) szemein a látóideg gyulladással nem érintett

szemeikhez képest (lásd 7. táblázat). Minden ppRNFL vastagsági paraméter szignifikánsan alacsonyabb volt a látóideg gyulladással érintett (ON+) szemekben a kontrollokhoz képest, kivéve a nasalis kvadránsban mért ppRNFL vastagságot. A látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekben azonban a ppRNFL vastagság csak a temporális kvadránsban volt szignifikánsan alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest. A látóideg gyulladáson átesett (ON+) szemekben a ppRNFL vastagság a felső, nasalis, alsó és temporális kvadránsokban rendre 16%-kal, 11%-kal, 16%-kal és 27%-kal, míg a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekben rendre 6%-kal, 4%-kal, 4%-kal és 17%-kal volt alacsonyabb a kontroll csoportban mért értékekhez képest.

A teljes retina, valamint az RNFL, GCL+IPL és GCC rétegek átlagos vastagsága szignifikánsan alacsonyabb volt az SM-betegek látóideg gyulladáson átesett (ON+) és azzal nem érintett (ON-) szemeiben is a kontroll csoporthoz viszonyítva (7. táblázat). Továbbá, a látóideg gyulladáson átesett (ON+) szemek szignifikánsan alacsonyabb vastagsági értékeket mutattak ezekben a rétegekben, mint a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemek (7. táblázat). A retina külső rétegei nem mutattak szignifikáns különbséget a csoportok között.

**7. táblázat.** A maculában mért rétegvastagsági értékek, valamint a peripapilláris idegrost réteg vastagsági paraméterei a betegcsoportokban, valamint a csoportok összehasonlításakor kapott *p* értékek.

Intraretinális réteg	Vastagság, $\mu\text{m}$ , átlag $\pm$ SD			<i>p</i> értékek		
	Kontroll (33szem)	ON- (34 szem)	ON+ (39 szem)	ON- vs. Kontroll	ON+ vs. Kontroll	ON- vs. ON+
RNFL	38 $\pm$ 3	34 $\pm$ 3	31 $\pm$ 5	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
GCL+IPL	72 $\pm$ 4	63 $\pm$ 6	54 $\pm$ 7	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
GCC	109 $\pm$ 6	98 $\pm$ 8	85 $\pm$ 12	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
INL	33 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	33 $\pm$ 2	0,541	0,740	0,622
OPL	32 $\pm$ 2	32 $\pm$ 2	32 $\pm$ 2	0,612	0,721	0,210
ONL	79 $\pm$ 5	81 $\pm$ 7	81 $\pm$ 6	0,196	0,087	0,396
RPE	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	0,950	0,589	0,390
Teljes retina	290 $\pm$ 8	283 $\pm$ 11	268 $\pm$ 14	<b>0,013</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>



ppRNFL régió	Vastagság, $\mu\text{m}$ , átlag $\pm$ SD			<i>p</i> értékek		
	Kontroll (33szem)	ON- (34 szem)	ON+ (39 szem)	ON- vs. Kontroll	ON+ vs. Kontroll	ON- vs. ON+
Átlagos	103 $\pm$ 7	94 $\pm$ 19	85 $\pm$ 14	0,101	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,037</b>
Felső	131 $\pm$ 10	122 $\pm$ 21	110 $\pm$ 19	0,051	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Nasalis	77 $\pm$ 13	81 $\pm$ 21	69 $\pm$ 17	0,328	0,066	<b>0,002</b>
Alsó	130 $\pm$ 16	124 $\pm$ 18	109 $\pm$ 21	0,141	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Temporalis	73 $\pm$ 13	61 $\pm$ 12	53 $\pm$ 13	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>

ON-: látóideg gyulladással nem érintett szemek, ON+: látóideg gyulladáson átesett szemek.

Az átlagos ppRNFL vastagság a maculában mért vastagsági értékek közül a GCL+IPL és a GCC vastagságával mutatta a legszorosabb összefüggést ( $r=0,76$  és  $r=0,75$  rendre), míg a teljes retina vastagságával gyengébben korrelált ( $r=0,68$ ). Az átlagos ppRNFL vastagság 10  $\mu\text{m}$ -es csökkenése a teljes retina vastagság és a GCC vastagság 7,5  $\mu\text{m}$ -es csökkenésével járt együtt, az utóbbi a GCL+IPL 5,3  $\mu\text{m}$ -es és az RNFL 2,2  $\mu\text{m}$ -es vastagság csökkenéséből adódott össze.

Az idegrost réteg maculában mért vastagsága szignifikánsan alacsonyabb volt az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemében a kontroll szemekhez képest a belső alsó (R4), a belső temporalis (R5), a külső felső (R6) és a külső nasalis (R7) régiókban (lásd 8. táblázat és 18. ábra). A látóideg gyulladáson átesett (ON+) szemekben a maculában mért RNFL vastagság minden régióban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges szemekben, valamint mint a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekben a külső temporalis régió (R9) kivételével (lásd 8. táblázat és 18. ábra). A GCL+IPL elvékonyodása minden ETDRS régióban megfigyelhető volt az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemében a kontroll csoporthoz képest, valamint a látóideg gyulladáson átesett (ON+) szemekben az egészséges és a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekhez képest is. A GCC vastagságát szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk minden régióban a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekben a kontroll csoporthoz képest és a látóideg gyulladáson átesett (ON+) szemekben az egészséges, valamint a látóideg gyulladással

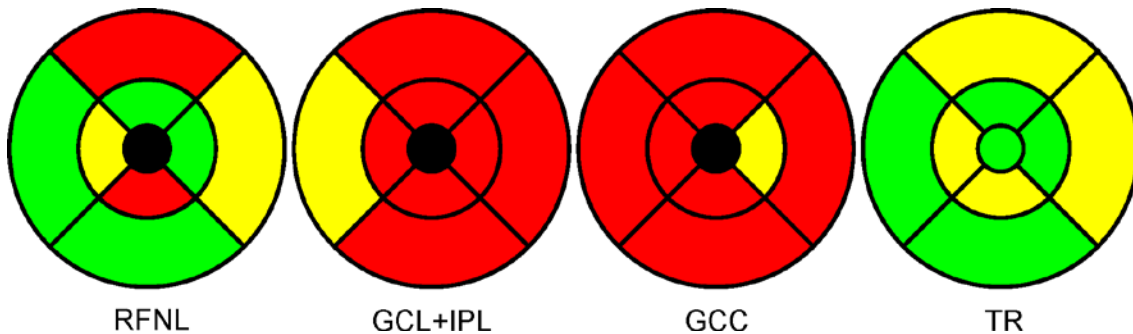
nem érintett (ON-) szemekhez képest is (8. táblázat és 18. ábra). Az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemeit a kontroll csoporthoz viszonyítva, a teljes retina vastagság csökkenése csak a belső alsó (R4), belső temporális (R5), külső felső (R6) és külső nasalis (R7) régiókban volt tapasztalható (8. táblázat és 18. ábra). Az SM-betegek látóideg gyulladással érintett (ON+) szemeiben a teljes retina szignifikánsan vékonyabbnak mutatkozott a centrális régiót (R1) kivéve minden régióban az egészséges szemekhez viszonyítva, valamint minden régióban a látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemekhez viszonyítva.

**8. táblázat.** Azon intraretinális rétegek regionális vastagsági értékei, amelyek átlagos vastagsága szignifikáns különbséget mutatott a csoportok között (a többi réteget nem tüntettük fel). A táblázat jobb oldala a regionális vastagsági értékek összehasonlításai során kapott *p* értékeket tartalmazza.

	Vastagság, $\mu\text{m}$ , átlag $\pm$ SD			ON- vs. Kontroll	<i>p</i> értékek ON+ vs. Kontroll	ON- vs. ON+
	Kontroll (33 szem)	ON- (34 szem)	ON+ (39 szem)			
<b>RNFL</b>						
R1	NR	NR	NR	NA	NA	NA
R2	27 $\pm$ 4	26 $\pm$ 4	23 $\pm$ 5	0,172	<0,001	0,002
R3	24 $\pm$ 4	23 $\pm$ 4	19 $\pm$ 6	0,291	<0,001	<0,001
R4	30 $\pm$ 4	25 $\pm$ 4	21 $\pm$ 6	<0,001	<0,001	0,001
R5	19 $\pm$ 5	15 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5	0,001	<0,001	0,027
R6	51 $\pm$ 5	46 $\pm$ 4	41 $\pm$ 5	<0,001	<0,001	<0,001
R7	53 $\pm$ 6	47 $\pm$ 4	42 $\pm$ 7	0,001	<0,001	<0,001
R8	40 $\pm$ 3	38 $\pm$ 2	35 $\pm$ 7	0,107	<0,001	<0,001
R9	28 $\pm$ 4	25 $\pm$ 4	23 $\pm$ 6	0,051	<0,001	0,091
<b>GCL+IPL</b>						
R1	NR	NR	NR			
R2	96 $\pm$ 6	87 $\pm$ 9	72 $\pm$ 11	<0,001	<0,001	<0,001
R3	95 $\pm$ 6	87 $\pm$ 11	71 $\pm$ 10	<0,001	<0,001	<0,001
R4	94 $\pm$ 5	84 $\pm$ 8	72 $\pm$ 9	<0,001	<0,001	<0,001
R5	95 $\pm$ 5	85 $\pm$ 8	73 $\pm$ 10	<0,001	<0,001	<0,001
R6	67 $\pm$ 5	57 $\pm$ 8	49 $\pm$ 9	<0,001	<0,001	<0,001
R7	72 $\pm$ 6	61 $\pm$ 9	52 $\pm$ 10	<0,001	<0,001	<0,001
R8	61 $\pm$ 5	54 $\pm$ 5	47 $\pm$ 7	<0,001	<0,001	<0,001
R9	69 $\pm$ 6	63 $\pm$ 6	54 $\pm$ 7	0,001	<0,001	<0,001
<b>GCC</b>						
R1	NR	NR	NR			
R2	124 $\pm$ 8	112 $\pm$ 11	95 $\pm$ 14	<0,001	<0,001	<0,001
R3	120 $\pm$ 8	109 $\pm$ 12	90 $\pm$ 15	0,001	<0,001	<0,001
R4	124 $\pm$ 6	109 $\pm$ 11	93 $\pm$ 14	<0,001	<0,001	<0,001
R5	113 $\pm$ 6	100 $\pm$ 11	86 $\pm$ 13	<0,001	<0,001	<0,001
R6	117 $\pm$ 8	103 $\pm$ 9	91 $\pm$ 13	<0,001	<0,001	<0,001
R7	125 $\pm$ 8	109 $\pm$ 10	93 $\pm$ 15	<0,001	<0,001	<0,001
R8	101 $\pm$ 6	92 $\pm$ 7	82 $\pm$ 11	<0,001	<0,001	<0,001
R9	97 $\pm$ 7	89 $\pm$ 7	78 $\pm$ 10	<0,001	<0,001	<0,001

	Vastagság, $\mu\text{m}$ , átlag $\pm$ SD			ON- vs. Kontroll	<i>p</i> értékek ON+ vs. Kontroll	ON- vs. ON+
	Kontroll (33 szem)	ON- (34 szem)	ON+ (39 szem)			
<b>Teljes retina</b>						
R1	234 $\pm$ 17	237 $\pm$ 20	226 $\pm$ 14	0,773	0,171	<0,001
R2	324 $\pm$ 13	319 $\pm$ 12	299 $\pm$ 16	0,115	<0,001	<0,001
R3	322 $\pm$ 13	318 $\pm$ 14	298 $\pm$ 17	0,231	<0,001	<0,001
R4	322 $\pm$ 11	312 $\pm$ 10	295 $\pm$ 15	<b>0,001</b>	<0,001	<0,001
R5	312 $\pm$ 12	302 $\pm$ 11	288 $\pm$ 14	<b>0,002</b>	<0,001	<0,001
R6	293 $\pm$ 8	283 $\pm$ 13	268 $\pm$ 16	<b>0,006</b>	<0,001	<0,001
R7	301 $\pm$ 10	290 $\pm$ 14	272 $\pm$ 18	<b>0,006</b>	<0,001	<0,001
R8	271 $\pm$ 7	267 $\pm$ 12	254 $\pm$ 14	0,103	<0,001	<0,001
R9	271 $\pm$ 10	265 $\pm$ 13	253 $\pm$ 12	0,080	<0,001	<0,001

ON-: látóideg gyulladással nem érintett szemek, ON+: látóideg gyulladáson átesett szemek.



**18. ábra.** A regionális vastagsági értékek összehasonlítása az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett szemei és a kontroll szemek között a 8. táblázat *p* értékei alapján. Színkódok: fekete: nincs réteg; zöld:  $p > 0,05$ , sárga:  $0,001 < p < 0,05$ , piros:  $p < 0,001$ .

Az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett (ON-) szemeinek és a kontroll csoport szemeinek vizsgálatokor a legnagyobb görbe alatti terület (AUC) 0,892 volt, amit a GCC maculában mért vastagságára nézve kaptunk (lásd 9. táblázat). A görbe alatti területek értékei azokra a paraméterekre nézve, amelyeket a Stratus OCT beépített szoftvere képes megadni – azaz a ppRNFL vastagság a temporális kvadránsban és a teljes retina vastagság – a GCC vastagság esetén megfigyelt AUC értéknél alacsonyabbak voltak, rendre 0,745 és 0,709. A GCC vastagságon belül a legnagyobb görbe alatti terület a belső temporális és a külső nasalis régiók (R5 és R7) esetén volt megfigyelhető (rendre 0,867 és 0,851) (lásd 9. táblázat).

**9. táblázat.** Az intraretinális rétegek és a GCC regionális vastagságának ROC analízissel nyert értékei.

Változó	AUC	Aszimptotikus 95%-os CI		Vágópont ( $\mu\text{m}$ )	Szenzitivitás	Specifitás
		Alsó korlát	Felső korlát			
Az intraretinális rétegek átlagos vastagságára nézve						
GCC	0,892	0,818	0,966	104	76%	74%
GCL+IPL	0,869	0,785	0,952	68	79%	77%
RNFL	0,809	0,707	0,911	35	82%	56%
Temporalis ppRNFL	0,745	0,628	0,861	67	73%	68%
Teljes retina	0,709	0,585	0,834	288	73%	62%
A regionális GCC vastagsági értékekre nézve						
R2	0,792	0,683	0,902	91	85%	62%
R3	0,740	0,616	0,863	91	76%	65%
R4	0,845	0,751	0,938	91	79%	77%
R5	0,867	0,778	0,957	90	82%	74%
R6	0,839	0,747	0,931	63	76%	74%
R7	0,851	0,764	0,939	65	88%	65%
R8	0,820	0,720	0,920	57	79%	62%
R9	0,731	0,612	0,850	65	64%	59%

AUC: a ROC görbe alatti terület, CI: konfidencia intervallum.

## MEGBESZÉLÉS

### ***5.1 Az OCTRIMA szoftver reprodukálhatósági vizsgálata***

Az OCT berendezések beépített szoftverei lehetővé teszik a teljes retina vastagságának mérését, azonban ha a rétegek vastagságát önmagában mérjük meg, akkor a retina egyes rétegeiben végbemenő változások pontosabban követhetők. Vizsgálatunkban a TD-OCT képeket feldolgozó OCTRIMA elnevezésű képelemző szoftver vastagság méréseinek reprodukálhatóságát és ismételhetőségét határoztuk meg.

A reprodukálhatósági együttható értékei minden összehasonlításban a Stratus OCT 10 µm-es felbontása alatt maradtak, azonban általában ennél sokkal alacsonyabb értéket adtak, ami az OCTRIMA szoftverrel végzett vastagság mérések klinikai értelemben vett jó reprodukálhatóságára utal minden réteg esetében. Ezt alátámasztja, hogy a reprodukálhatósági együttható értéke egyik összehasonlítást tekintve sem haladta meg a teljes retina és az intraretinális rétegek vastagságának 6,2%-át, kivéve a retinális pigmentepitheliumot, ahol ennél magasabb volt, egy esetben a 30,7%-ot is elérte. Az RPE vizsgálatokor kapott magas CR% értékek oka azonban véleményünk szerint nem a mérések közötti nagy eltérésekre vezethető vissza, hanem arra, hogy ez a réteg a legvékonyabb (kb. 12 µm), ezért itt a kis eltérések is arányaiban nagy mérési különbségekhez vezetnek.

Az osztályon belüli korrelációs együttható értékek azt mutatták, hogy a módszer ismételhetősége az intragrader, vagyis a képelemző saját magával való összehasonlítása esetén a legjobb. A reprodukálhatóságot akkor találtuk a legjobbnak, amikor a két képelemző által mért vastagsági értékeket hasonlítottuk össze (intergrader reprodukálhatóság). A legalacsonyabb – de rossznak így sem nevezhető – ICC értékeket a legtöbb réteg esetében az interobserver reprodukálhatóság vizsgálatokor (azaz amikor a 2 képalkotó által készített OCT vizsgálatokat hasonlítottuk össze) kaptuk. Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy különböző képalkotó személyek kissé eltérő vizsgálati beállításokkal dolgoznak, azonban az is felmerült, hogy miután a vizsgálatok ugyanazon a napon néhány perces különbségekkel történtek, a vizsgálatok ismétlése során a vizsgált személy kifáradása, valamint a szemfelszín bevonó könnyfilm stabilitásának

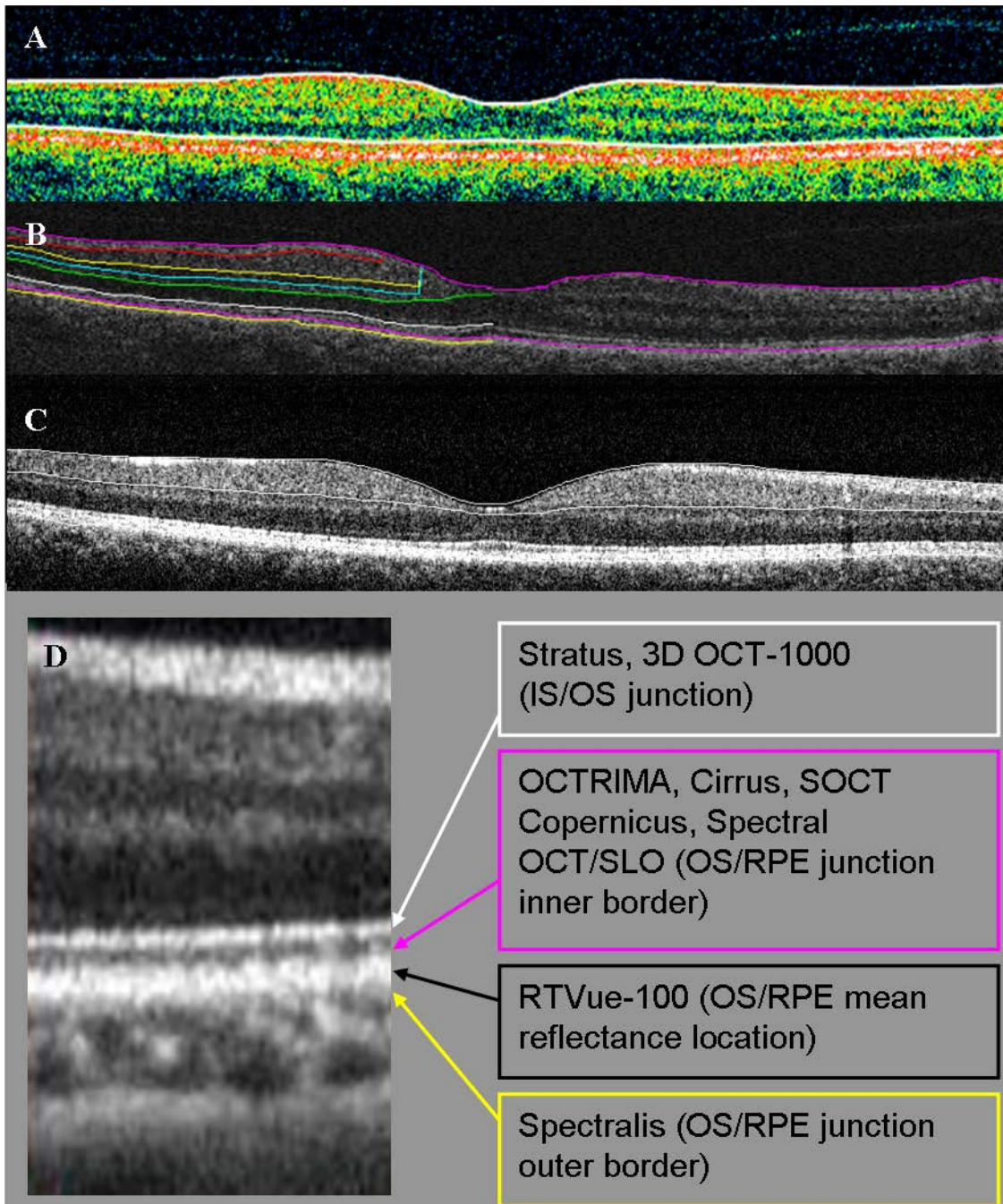
csökkenése rosszabb minőségű, zajosabb mérésekhez vezethetett. A fentiek figyelembe vételével tehát vizsgálatainkban nem kapunk szignifikánsan különböző vastagsági értékeket, ha nem ugyanaz a személy végzi az OCT vizsgálatot a vizsgált szemeken, valamint ha nem ugyanaz a személy végzi az OCT képek elemzését az OCTRIMA szoftverrel. Vizsgálataink kivitelezésénél a gyakorlatban az OCT vizsgálatokat mindig ugyanaz a személy végzi, azonban a képelemzés időigényes volta miatt előfordul, hogy ugyanazon vizsgálaton belül több képelemző is dolgozik.

A legmagasabb osztályon belüli korrelációs együttható mind az öt összehasonlításban a teljes macula vastagság, valamint a GCL+IPL és ONL rétegek vastagság mérései esetén tapasztaltuk, melynek oka nagy valószínűség szerint az, hogy e rétegek és a velük határos rétegek között a legnagyobb a reflektivitásbeli különbség. Az RNFL vastagságának vizsgálata esetén számított ICC értékek kevéssel elmaradtak a fenti rétegeknél mért értékektől, de jobbnak bizonyultak, mint az INL és OPL rétegek esetén. Ennek oka, hogy az RNFL határa az üvegtest felé éles, pontosan kijelölhető, míg a GCL+IPL réteg felé eső határa kevésbé kontrasztos, ami befolyásolhatja a mért vastagságot. Az INL és OPL rétegek vonatkozásában az ICC értékek között sok volt a közepesen jó érték és kevés a magas érték, ezt magyarázhatja a két réteg közötti gyenge reflektivitásbeli különbség, amely miatt a köztük lévő határ kijelölése sok esetben nem megbízható. Az RPE esetén szintén közepesen jó ICC értékeket kaptunk, az interobserver összehasonlításban azonban az ICC érték igen alacsony volt. Az RPE vastagság mérésében tapasztalt nagyfokú variabilitás oka az lehet, hogy a Stratus OCT viszonylag gyengébb felbontása miatt az RPE külső határa nem minden képen azonosítható könnyen az RPE és a chorioidea közti alacsony reflektivitás különbség miatt.

## **5.2 Az OCTRIMA és RTVue vastagság méréseinek összehasonlítása**

Vizsgálatunkban az OCTRIMA és az RTVue OCT szoftverének teljes retina és GCC vastagság méréseit hasonlítottuk össze. Eredményeink azt mutatták, hogy a két szoftver által mért vastagsági értékek jól megfeleltethetők egymásnak mind a teljes retina, mind a GCC vastagság vonatkozásában.

Másrészről, a teljes retina vastagsági értékek mind az RTVue MM6 protokollja, mind az OCTRIMA szoftver által mérve szignifikánsan magasabbak voltak, mint a Stratus OCT által mért értékek. Az RTVue MM6 protokollja a retinát átlagosan  $42\pm 14$   $\mu\text{m}$ -rel mérte vastagabbnak, mint a Stratus OCT beépített szoftvere, míg az OCTRIMA és a Stratus OCT retina vastagság mérései között  $43\pm 8$   $\mu\text{m}$  különbséget találtunk. Annak magyarázata, hogy a mérések közötti különbségek ilyen hasonlóak voltak, a szoftverek retina határkijelölési módjának hasonlóságában keresendő. Az RTVue beépített szoftvere a teljes retina vastagságát az ILM és az RPE-nek megfelelő hyperreflektív réteg közepe között méri (19. ábra), míg az OCTRIMA az ILM és az OS/RPE kapcsolódási vonal belső határa között határozza meg azt. Ezzel szemben a Stratus OCT beépített szoftvere a retina külső határának a külső hyperreflektív köteg belső határát, vagyis a fotoreceptorok külső és belső szegmentumának határát tekinti.



**19. ábra.** A belső és külső retinahatár kijelölése a Stratus OCT (A), az OCTRIMA (B) és az RTVue OCT (C) szoftverével. (D) Egy SD-OCT-vel készített kép kinagyított részlete, amely a különböző OCT készülékek és az OCTRIMA szoftver külső retina határ kijelölésének helyét ábrázolja a retinális pigmentepithelium szintjében [18].

A Bland-Altman felhők elemzése alapján megállapítható, hogy az OCTRIMA szoftver által az RTVue OCT berendezés szoftveréhez hasonló módszerrel, a pigmenthám belső határáig mért teljes retina vastagság átlagosan 5  $\mu\text{m}$ -rel nagyobb, mint az RTVue MM6 protokollja által mért vastagság, és átlagosan 5  $\mu\text{m}$ -rel

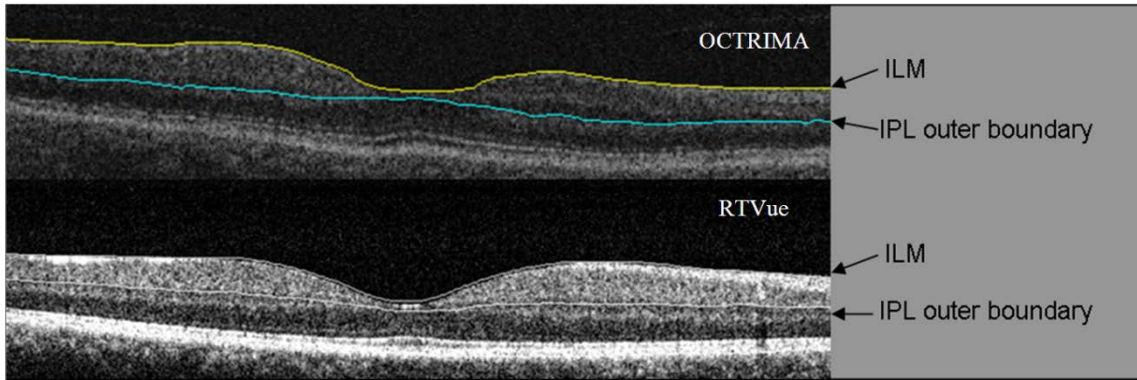


alacsonyabb, mint az RTVue MM5 protokollja által mért vastagság, amely különbségek az OCT készülékek mélységbeli felbontásának mértékét nem haladják meg (17. ábra). A mérések jó összehasonlíthatóságát magyarázhatja, hogy az RPE középső része, ahol az RTVue OCT a retina külső határát kijelöli, közel helyezkedik el az OS/RPE kapcsolódási vonal belső határához. Mivel a pontfelhők meredekségi számításai nem mutattak szignifikáns eltérést a nullától, az RTVue és OCTRIMA szoftverek által számított vastagsági értékek között jelenlévő kis különbségek alig észrevehetőek és a mérés módszere nem befolyásolta azokat. Ennek megfelelően erős korrelációt figyeltünk meg az OCTRIMA és az RTVue MM5 és MM6 protokolljainak regionális teljes retina vastagság mérései között. Meg kell említenünk, hogy a centrális régióban mért teljes retina vastagságot az MM5 és MM6 protokollal történt leképezések esetén 12-14  $\mu\text{m}$ -rel magasabbnak mértük, mint az OCTRIMA szoftverrel, habár ez a különbség nem mutatkozott szignifikánsnak. A különbség okára nem derült fény, mind a Stratus OCT-vel, mind az RTVue OCT-vel készített leképezések jól centráltak voltak, így kicsi a valószínűsége annak, hogy a decentráció okozta műtermék lenne. Ismert, hogy az RTVue leképezési protokolljainak adatgyűjtési sűrűsége főként a centrális régióban nagyobb, mint az Stratus OCT készülék macula protokolljáé, ami szintén hozzájárulhatott a tapasztalt vastagság mérésbeli különbséghez.

Annak ellenére, hogy a mért teljes retina vastagsági értékek között szoros összefüggést találtunk, az R6 és R7 régióban az RTVue MM6 protokolljával mért vastagsági értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az OCTRIMA által mért értékek, hozzávetőlegesen 18-25  $\mu\text{m}$ -rel. Az Optovue mérnökével történt személyes elemzések során felmerült, hogy a hiba származhatott volna az RTVue-vel történt leképezések helytelenül beállított vizsgálati távolságaiból (a szem és a készülék optikája közötti távolság) és a beeső vizsgáló nyalábok következményes eltéréseiből. Ezt kizárandó, egy másik, a terjedelme miatt itt nem ismertetett vizsgálat során megvizsgáltuk a leképezési távolság hatását az RTVue leképezések perifériás részén elhelyezkedő határkijelölési hibákra [81]. Tíz egészséges s 10 szemérről készítettünk leképezéseket RTVue OCT MM5 protokolljával jó, majd szándékosan elrontott beállításokkal, ezt követően a képeken egy pontrendszer alapján számszerűsítettük a retina határ kijelölési hibáit. Eredményeink azt mutatták, hogy bár a leképezések jelerőssége szignifikánsan magasabb volt jó beállítások esetén, a mért regionális teljes

retina vastagsági értékek nem különböztek szignifikánsan a kétféle beállítás között. Ennek megfelelően úgy gondoljuk, hogy az R6 és R7 régiókban tapasztalt vastagságmérési különbségek oka nem a leképezések alacsony jelerőssége és a széli területeken jelenlévő határkijelölési hibák voltak. A különbségek összefüggésben lehetnek az adatgyűjtés, valamint a fénynyaláb irányításának különbségeivel, vagyis azzal, hogy ugyanazon szemben a macula felső és nasalis területén a különböző típusú berendezésekkel történő leképezéskor eltér a pásztázó nyaláb beesési szöge. Huang és mtsai a Stratus OCT és RTVue OCT vastagság méréseinek összehasonlításakor a miénkhöz hasonló eredményre jutott. Vizsgálatuk során azt tapasztalták, hogy az RTVue minden ETDRS régióban szignifikánsan vastagabbnak méri a retinát, mint a Stratus OCT, kivéve az R8 régiót, ahol a mért értékek közötti különbség nem volt szignifikáns és az R7 régiót, ahol a Stratus OCT által mért vastagság bizonyult szignifikánsan magasabbnak [26]. Munkájukban ezekre a különbségekre nem találtak magyarázatot [26]. Különös, hogy a Huang és mtsai által végzett vizsgálatban az R7 régióban a Stratus OCT által mért retina vastagságnak alacsonyabbnak kellene lennie, mint az RTVue által mért vastagságnak, mert a Stratus OCT beépített szoftvere a retina külső határát az üvegtesthez közelebb eső területen jelöli ki, mint az RTVue OCT beépített szoftvere. A fentiek alapján ellentmondó eredmények állnak rendelkezésre ezekre a régiókra vonatkozóan Huang és mtsai és saját vizsgálatunk eredményei szerint is. Figyelembe véve a macula területének azt a tulajdonságát, hogy mind a belső, mind a külső macularis gyűrűben a temporalis részen a retina vastagsága alacsonyabb, mint a nasalis részen, amit korábbi leírások [23,28,82,83], valamint a saját Stratus OCT-vel szerzett tapasztalataink is alátámasztanak, azt valószínűsítjük, hogy az RTVue OCT beépített szoftvere által mért vastagsági értékeknek az R6 és R7 régiókban magasabbnak kellett volna lennie.

Újabban nagy érdeklődés övezi a macula területében a GCC rétegkomplexum kijelölését és vastagsági mérését, ami például a glaucoma okozta eltérések pontosabb követését teszi lehetővé. A GCC vastagságát természetesen az OCTRIMA is képes megadni, így a két algoritmus e képességét is összehasonlítottuk (20. ábra).



**20. ábra.** A GCC belső és külső határának kijelölése az OCTRIMA (felső kép) és az RTVue OCT (alsó kép) által, egészséges szemben [18].

Eredményeink azt mutatták, hogy az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokolljának GCC vastagság mérései jól megfeleltethetők egymásnak, azonban az RTVue készülék beépített szoftvere által mért vastagsági értékek 6-10  $\mu\text{m}$ -rel magasabbnak bizonyultak minden régióban, az R6 és R7 régiókat kivéve. Érdekes módon a GCC vastagságát az R6 és R7 régiókban az RTVue szoftvere hozzávetőlegesen 12  $\mu\text{m}$ -rel vékonyabbnak mérte, mint az OCTRIMA szoftver, hasonlóan a teljes retina vastagság mérésénél megfigyelt különbségekhez. A GCC vastagságmérések összehasonlításakor kisebb különbséget kaptunk, mint a teljes retina vastagságmérések összehasonlításakor, ezek alapján azt gondoljuk, nem egyszerűen arról van szó, hogy rosszul jelöli ki a szoftver a GCC vagy a retina külső határát. A GCC vastagságmérésekben tapasztalt különbségeket körültekintően kell kezelni a glaucomában vagy más, az idegrostok pusztulásával járó betegségekben. Félrevezető lehet, hogy az átlagos vastagsági értékek esetén a Bland-Altman felhő a mérések között alacsony, 1  $\mu\text{m}$ -es különbséget mutatott, mivel az R6 és R7 régiókban mért eltérő vastagságok befolyásolhatták az átlagos vastagsági méréseket is. Kiszámítottuk a felhő pontjaira illesztett egyenes meredekségét is, melynek 95%-os konfidencia intervalluma a nulla értéket nem tartalmazta, ami arra utal, hogy a szoftverek által mért vastagsági értéket a mért vastagság habár csak kis mértékben, de szignifikánsan befolyásolja. A fentiek alapján a különböző szoftverek által mért GCC vastagsági értékeket csak nagy körültekintéssel szabad összehasonlítani.

Vizsgálatunk lehetséges gyengesége, hogy a beválogatott szemek között nem szerepelt olyan, amelyben a maculatáján kóros eltérés lett volna, ahol az SD-OCT

nagyobb leképezési sűrűsége miatt a pontosabb méréseknek nagyobb szerepe lett volna. Ennek ellenére úgy gondoljuk, hogy eredményeink hasznosak lehetnek abban az esetben is, ha a maculában csak enyhe eltérés van jelen, ahogy az például megfigyelhető glaucomában, idegrost károsodással járó betegségekben vagy öröklődő macula betegségekben, ahol a betegség korai fázisában a macula szerkezete látszólag még épnek tűnhet.

Összefoglalva tehát azt találtuk, hogy a teljes retina vastagságának mérésekor a Stratus OCT szoftvere által mért értékek alacsonyabbak voltak, mint az RTVue OCT szoftvere és az OCTRIMA szoftver által mért vastagsági értékek. Ezek a különbségek a retina határok kijelölésének, az adatgyűjtésnek, valamint a műszerek működésének eltéréseiből adódtak. Az SD-OCT és a Stratus OCT képek feldolgozásán alapuló OCTRIMA szoftver teljes retina vastagság méréseit egymásnak jól megfeleltethetőnek találtuk. A TD-OCT készülékek gyengébb felbontóképessége ellenére hasonlóan jó eredménnyel tudtuk a retina rétegeit megkülönböztetni, mint az SD-OCT szoftvere, ráadásul idős személyekben, akiknek közismerten rosszabb a fixációs képességük az OCT vizsgálat során. A teljes retina vastagsági értékek erős korrelációt mutattak az RTVue OCT és az OCTRIMA szoftver mérései között, azonban a regionális vastagsági értékek között találtuk különbségeket. A GCC vastagsági értékek összehasonlításával óvatosan kell bánnunk, mivel jelentős regionális különbségeket tapasztaltunk az OCTRIMA és az RTVue MM6 protokoll által mért értékek között, amit a GCC réteg vastagsága enyhén befolyásolhat.

Mindezek figyelembevételével a jövőben hasznos lenne egy meghatározott szabvány kidolgozása, amely alapján a szoftverek egységesen mérnék a teljes retina vastagságát, ami a szemorvos társadalom és a szoftverek fejlesztőinek együttműködésén keresztül valósulhatna meg. Ennek megvalósítására mindkét oldal részéről folyamatos próbálkozások vannak. A különböző OCT készülékek által nyert adatok összehasonlítását elősegíthetné továbbá nyílt forráskódú képfeldolgozó szoftverek használata is. Az SD-OCT készülékek magas ára és a TD-OCT készülékek világszerte elterjedt volta miatt azt gondoljuk, hogy az OCTRIMA szoftver hasznos lehet a macula kórélettanának jövőbeni tanulmányozásában, valamint az SD-OCT képek feldolgozásában egyaránt.

### **5.3 A macula szerkezetének változása sclerosis multiplexes betegekben**

Tanulmányunkban a retina szerkezetének változásait vizsgáltuk a macula OCT képek szegmentálásával sclerosis multiplexes betegek szemeiben, valamint meghatároztuk, hogy mely mért paraméter a legalkalmasabb az SM-betegek szemeinek az egészséges szemektől való elkülönítésére.

A sclerosis multiplexben kialakuló neuronális károsodás kimutatása, valamint progressziójának követése olyan objektív és jól reprodukálható markereket igényel, amelyek a jövőben a lehetséges terápiás beavatkozások hatását is képesek meghatározni. Eredményeink azt mutatták, hogy a maculában mért ganglionsejt komplexum vastagság mutatta ki legérzékenyebben és legspecifikusabban a látóideg gyulladástól független axonvesztéséget, felülmúlva ebben a Stratus OCT beépített szoftvere által meghatározott peripapilláris RNFL, valamint macula térfogati értékeket is. Erős korrelációt figyeltünk meg a GCC vastagság és a betegség súlyossága között, amit az EDSS pontszám alapján határoztunk meg, ami arra utal, hogy ez a paraméter mintegy szurrogát markerként hasznos lehet a betegség progressziójának megítélésében is. Syc és mtsai tanulmányukban a szoftverünkhöz hasonló szegmentációs algoritmus segítségével a retina négy réteget különítették el (miután az INL és OPL rétegeket egy réteggé összevonták) és azt találták, hogy a GCL+IPL komplexum vastagságának mérése hasznos lehet a látóideg gyulladást követő neuron vesztés időbeli követésében [54]. Saját vizsgálatunk eredményei szintén azt mutatták, hogy a látóideg gyulladást követően a maculában célzottan a ganglionsejtek pusztulása figyelhető meg, ami a macula OCT képek kvantitatív elemzésével objektíven meghatározható.

Ismert, hogy SM-betegek látóideg gyulladáson átesett és azzal nem érintett szemeiben is megfigyelhető a peripapilláris RNFL vastagság csökkenése [65,66,68,84,85]. Eredményeink megerősítették, hogy az átlagos, valamint mind a 4 kvadránsban mért ppRNFL vastagság szignifikánsan alacsonyabb az SM-betegek látóideg gyulladáson átesett szemeiben a látóideg gyulladással nem érintett szemekhez képest, valamint egészséges szemekhez képest is a nasalis kvadráns kivételével. Az SM-betegek látóideg gyulladással nem érintett szemeit egészséges szemekhez viszonyítva azonban a peripapilláris RNFL vastagságot csak a temporalis kvadránsban találtuk

alacsonyabbnak. Az arányaiban legkifejezettebb ppRNFL vastagság csökkenést (27% és 17% rendre a látóideg gyulladásán átesett és azzal nem érintett szemekben) szintén a temporális kvadránsban figyeltük meg. Ez a megfigyelés összhangban van a korábban OCT-vel végzett vizsgálatok eredményeivel és megerősíti, hogy a papillomacularis köteg rostjai a legérzékenyebbek a károsodásra látóideg gyulladás esetén, illetve az SM-ben a demyelinizációtól függetlenül kialakuló axonvesztésre [63,66]. A fentiek megfontolásával a ppRNFL vastagság csökkenésének kvadránsenként történő elemzése lehetőséget teremthet a neurodegeneratív betegségek által okozott RNFL atrophia és a glaucoma elkülönítésére [84], ennek igazolása azonban további vizsgálatokat igényel.

A neuronok pusztulásának következtében nemcsak a peripapilláris idegrost réteg vastagság csökken, de korábbi vizsgálatokban a macula területében a teljes retinát is vékonyabbnak találták SM-betegek szemeiben [62,84-87]. Szövettani vizsgálatok kvalitatív módon már évekkel ezelőtt kimutatták a belső retina atrófiáját SM-betegek szemeiben, míg a külső retina rétegek atrófiája nem volt megfigyelhető [88,89]. Kvantitatív méréseket azonban a szövettani mintákon technikai akadályok (pl. a retina részleges post-mortem leválása) miatt nem tudtak végezni. Munkánk eredményeinek megjelenésével egy időben néhány alacsony betegszámú, OCT-vel végzett tanulmány kimutatta, hogy a belső retina rétegek vastagsága csökkent SM-betegek szemeiben [54,61,62]. A vizsgálatok során használt módszereknek a megbízhatósága azonban nem ismert. Burkholder és mtsai egy nagy, 530 relapszáló-remittáló altípusba tartozó SM-betegből álló vizsgálati csoportban elemezték a teljes retina térfogatát a belső és külső ETDRS gyűrűkben (amire más szerzők velünk együtt pericentrális és perifériás maculáris gyűrűként is hivatkoznak). Eredményeik SM-betegek szemeiben a belső és külső ETDRS gyűrű elvékonyodását mutatták, azonban ez alapján a szerkezetben létrejövő változások lokalizációja nem volt lehetséges. Az általunk a tanulmányban használt OCT képelemző módszer segítségével in vivo tudtuk kvantifikálni a retina szerkezeti változásait SM-betegekben. Eredményeink megerősítették, hogy az RNFL, a GCL+IPL komplexum és következményesen a GCC atrófiája alakul ki SM-betegek maculájában, attól függetlenül, hogy szerepelt-e látóideg gyulladás az anamnézisben. Kimutattuk továbbá, hogy a retina külső rétegei nem érintettek a folyamatban. Bár ez nem szerepelt a beválogatási kritériumok között, minden betegen egy szemem csak egy alkalommal zajlott látóideg gyulladás, ezért a megfigyelt változásokat nem befolyásolja

a látóideg gyulladáshoz vezető epizódok száma. A retina elvékonyodását a belső alsó, belső temporalis, külső felső és külső nasalis régiókban találtuk a legkifejezettebbnek.

Vizsgálatunkban az átlagos peripapilláris RNFL vastagság a legszorosabb összefüggést a GCL+IPL és a GCC rétegek maculában mért vastagságával mutatta, míg a teljes retina vastagságával gyengébb korrelációt figyeltünk meg. Más vizsgálatok is leírták, hogy a maculában mért teljes retina vastagság, valamint az átlagos peripapilláris RNFL vastagság korrelál egymással, Fjeldstad és mtsai vizsgálatukban a saját vizsgálatunkban számítottal megegyező korrelációs együtthatót kaptak ( $r=0,68$ ) [85]. A peripapilláris idegrost réteg vastagság és a retina rétegek maculában mért vastagsága közötti összefüggést tudomásunk szerint eddig még egy tanulmány sem vizsgálta. Burkholder és mtsai vizsgálatában a peripapilláris RNFL vastagság  $10\ \mu\text{m}$ -es csökkenése a teljes macula térfogat  $0,2\ \text{mm}^3$ -es csökkenésével párosult [87]. Mivel a macula területe – a Stratus OCT által leképezett macula terület – hozzávetőlegesen  $28,26\ \text{mm}^2$ , a fenti  $0,2\ \text{mm}^3$ -es érték vastagságra átszámítva hozzávetőlegesen  $7,1\ \mu\text{m}$ -nek felel meg. Eredményeink a teljes retina vastagság hasonló mértékű csökkenését ( $7,5\ \mu\text{m}$ ) mutatták, mely teljes mértékben a GCC vastagság csökkenésének volt a következménye.

Az átlagos ppRNFL vastagság és a funkcionális paraméterek, úgymint az EDSS pontszám vagy a kontrasztérzékenység között több korábbi tanulmány is szignifikáns összefüggést talált [58,59,71]. A Saidha és mtsai által nemrégiben közölt, az OCT képek feldolgozásán alapuló tanulmány szerint azonban a GCL+IPL komplexum maculában mért vastagsága a funkcionális paraméterekkel még erősebben korrelál, ennek következtében alkalmasabb jelzője lehet az axonális károsodásnak [62]. Eredményeink szintén erős korrelációt mutattak az EDSS pontszám és az átlagos peripapilláris RNFL vastagság, valamint a GCL+IPL komplexum és a GCC maculában mért vastagsága között. A ROC analízis eredménye alapján azonban a neuronális károsodás jelenlétének kimutatására a GCC maculában mért vastagsága bizonyult a legalkalmasabbnak. A ROC görbe alatti terület a GCC vastagság esetén  $0,892$  volt, a legnagyobb szenzitivitást és specificitást a  $104\ \mu\text{m}$ -es vágópontnál tapasztaltuk. Az RNFL és a GCL+IPL vastagsága esetén külön-külön alacsonyabb AUC értékeket kaptunk a GCC vastagságához képest, amit a GCC vastagság mérésének jobb reprodukálhatósága magyarázhat az IPL és INL rétegek közötti nagy reflektivitásbeli

különbség miatt. A hagyományos OCT szoftverekkel mérhető paraméterek (úgy mint a temporalis kvadránsban mért peripapilláris RNFL vastagság és a macula térfogatból számolható átlagos retina vastagság) vizsgálata során jelzetten alacsonyabb görbe alatti területet kaptunk, mint a GCC vastagság esetén. Ennek ellenére azt gondoljuk, hogy ezek a paraméterek a klinikai gyakorlatban a progresszió követésében hasznos segítséget nyújthatnak, mivel minden OCT készülék képes a mérésekre, így széles körben hozzáférhetőek a klinikusok számára. A regionális vastagsági értékek közül a belső temporalis régióban mért GCC vastagság vizsgálatok figyeltünk meg a legnagyobb görbe alatti területet, ami 0,867 volt (9. táblázat).

Eredményeink alapján tehát a GCC vastagságának mérése az axonális degeneráció vizsgálatának hasznos eszköze lehet, azonban a vastagsági értékek elemzésénél az egyes betegek esetén mindig körültekintően kell eljárunk, mivel ismert, hogy számos, a neuronok pusztulásával járó betegség, úgy mint a glaucoma [90-94], az Alzheimer kór [95,96] vagy a Parkinson kór [97-99] is a ganglionsejtek pusztulásához vezethet.

Vizsgálatunk lehetséges gyengesége a kis esetszám, bár a hasonló tanulmányok többsége szintén a miénkkel összevethető esetszámokkal dolgozik, de feltételezhetően egy nagyobb betegcsoport vizsgálatával készült tanulmánnyal megbízhatóbb eredményekhez jutnánk. További gyengeség lehet, hogy a vizsgálatokhoz time-domain OCT technológiát használtunk, ami korlátozhatja a mérések pontosságát az SD-OCT készülékekhez képest gyengébb felbontóképessége, valamint a macula területében lévő kevesebb mérési pont, azaz a kevésbé részletes leképezés miatt. A fentiekben azonban megmutattuk, hogy az OCTRIMA vastagságmérései egészséges szemekben jól reprodukálhatóak és ismételhetőek [100,101], valamint azt is, hogy mérési eredményeink a nagyobb felbontóképességű SD-OCT készülék méréseivel jól összehasonlíthatóak [18].

Vizsgálatunkban az OCT képek szegmentációjával in vivo kimutattuk, hogy sclerosis multiplexes betegek retinájában főként a ganglionsejtek érintettek, és a változások már a látóideg gyulladással nem érintett szemekben is jelen vannak, feltehetően a betegséggel járó axonpusztulás, vagy enyhe, fájdalommal vagy egyéb tünettel nem járó látóideg gyulladások következményeként. Eredményeink azt mutatták, hogy csak a belső retina rétegek érintettek a folyamatban, míg a külső retina rétegek



vastagsága a betegekben nem mutat változást, valamint a látóideg gyulladással járó epizódok a ganglionsejtek és axonjaik további, kifejezett pusztulását eredményezik. Az OCTRIMA szoftverrel mért paramétereink érzékenyebbné mutatkoztak a neuronvesztés kimutatására a kereskedelmi forgalomban elérhető time-domain OCT készülékekkel mért paramétereiknél (úgy mint pl. peripapilláris RNFL, teljes macula térfogat), valamint az EDSS pontszámmal jellemzett fizikai korlátozottsággal is erős korrelációt mutattak. A fentiek arra utalnak, hogy a GCC vastagság mérésének a klinikai gyakorlatban is nagy hasznát vehetjük a jövőben, lehetővé téve az SM-hez kötődő neuronkárosodás költségkímélő követését.

A macula OCT képek feldolgozásával lehetővé válik a retina szerkezeti változásainak in vivo vizsgálata, és betekintést kaphatunk a macula patológiájába. A módszer ezáltal fontos szerepet játszhat a jövőben a betegek világszerte folyamatosan növekvő számát érintő, a látóideg károsodásával járó neurológiai betegségek, így például a sclerosis multiplex diagnózisában és követésében.

## KÖVETKEZTETÉSEK - ÚJ EREDMÉNYEK

1. Az OCTRIMA szoftver vastagság méréseinek nagyfokú ismételhetőségét és reprodukálhatóságát találtuk egészséges szemekben attól függetlenül, hogy ugyanaz a személy végezte-e az OCT vizsgálatokat, ugyanazon a napon történtek-e az OCT vizsgálatok és ugyanaz a személy elemezte-e az OCT képeket.
2. A Stratus OCT képeket az OCTRIMA szoftverrel feldolgozva a 4. generációs SD-OCT készülékek méréseivel összevethető átlagos teljes retina és GCC vastagságot kaptunk. Kimutattuk, hogy a teljes retina vastagságát mind az RTVue MM6 protokollja, mind az OCTRIMA szoftver szignifikánsan nagyobbak méri, mint a Stratus OCT beépített szoftvere; a mérések közötti különbség az RTVue és az OCTRIMA határkijelölésének hasonlósága miatt hozzávetőlegesen egyforma. Az RTVue OCT és az OCTRIMA szoftver által mért regionális GCC vastagsági értékek között különbség adódott, ezért a regionális vastagsági értékeket csak nagy körültekintéssel szabad összehasonlítani.
3. A korábbi vizsgálatok eredményeihez hasonló fokú korrelációt találtunk az átlagos peripapilláris RNFL vastagság és a teljes retina maculában mért vastagsága között. Elsőként írtuk le, hogy az átlagos peripapilláris RNFL vastagság és a GCL+IPL, valamint a GCC réteggkomplexumok maculában mért vastagsága közötti összefüggés ennél is erősebb.
4. Sclerosis multiplexes betegek szemeiben a korábbi vizsgálatok eredményeihez hasonlóan az arányaiban legkifejezettebb elvékonyodást a temporalis régióban mért peripapilláris RNFL vastagságban figyeltük meg, ami megerősíti, hogy a papillomacularis köteg rostjai a legsérülékenyebbek ebben a kórképben.
5. Az OCT képek szegmentálásával az elsők között tudtuk kimutatni, hogy a látóideg gyulladáson átesett, valamint azzal nem érintett szemekben a maculában az RNFL, a

GCL+IPL és következményesen a GCC vastagsága csökkent, ami a látóideg gyulladással nem érintett szemekben is összefüggést mutat a betegek fizikai korlátozottságával és a gyulladáson át nem esett szemekben feltehetően a betegséggel járó, demyelinizációtól független axonpusztulás következménye.

6. Elsőként mutattuk ki, hogy a sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladással nem érintett szemeinek az egészséges szemektől való elkülönítésére a legalkalmasabb OCT-vel mérhető paraméter a GCC maculában mért vastagsága.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az optikai koherencia tomográfia megjelenésével lehetővé vált az ideghártya nagy felbontású leképezése, valamint a teljes retina vastagságának mérése. Néhány évvel később kifejlesztésre kerültek olyan képelemző szoftverek, amelyek a retina egyes rétegeinek vastagságát is meg tudják mérni, ezáltal lokalizálhatóvá váltak a retinában létrejövő változások. Munkánk során a Miami Egyetem Bascom Palmer Eye Institute munkatársai által kifejlesztett OCTRIMA elnevezésű képelemző szoftvert használtuk.

Első lépésként meghatároztuk az OCTRIMA szoftver vastagságméréseinek reprodukálhatóságát egészséges szemekben. Eredményeink azt mutatták, hogy a vastagságmérések minden réteg esetén jól ismételhetőek és reprodukálhatóak, a legmegbízhatóbb méréseket a ganglionsejt és belső rostos réteg által alkotott komplexum mutatta. A mérések közötti átlagos különbség minden összehasonlításban 5,3  $\mu\text{m}$  alatt volt a retina egyes rétegeinek vizsgálata, és 12,8  $\mu\text{m}$  alatt volt a teljes retina vizsgálata során, ami jó eredményként értékelhető az alkalmazott OCT készülék 10  $\mu\text{m}$ -es felbontását alapul véve.

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy az OCTRIMA szoftver által mért teljes retina és ganglionsejt komplexum (GCC) vastagság különbözik-e a 4. generációs RTVue OCT által mért megfelelő értékektől. Az átlagos teljes retina és GCC vastagság tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az OCTRIMA szoftver és a 4. generációs OCT berendezés beépített szoftverének mérései között, azonban regionális különbségek adódtak a szoftverek között, főként a GCC vastagsági értékekben.

Sclerosis multiplexes betegek szemeit vizsgálva megfigyeltük, hogy mind a látóideg gyulladásán átesett, mind az azzal nem érintett szemekben alacsonyabb az idegrostokat és ganglionsejteket tartalmazó belső retina rétegek vastagsága, mint egészséges szemekben. Erős pozitív korrelációt mutattunk ki a betegek fizikai korlátozottságát jellemző EDSS pontszám, valamint a belső retina rétegek vastagsága között, ami alátámasztja, hogy a belső retina rétegek vastagságának mérése az axondegeneráció markeréül szolgálhat. Eredményeink alapján a sclerosis multiplexes betegek látóideg gyulladással nem érintett szemeinek és az egészséges szemek elkülönítésére, vagyis az axondegeneráció kimutatására a GCC maculában mért vastagsága a legalkalmasabb OCT paraméter.

## SUMMARY

The introduction of optical coherence tomography enabled the high resolution imaging of the retina and also the measurement of the thickness of the total retina. Some years later, image processing softwares have been developed which can measure the thickness of the various layers of the retina. The OCTRIMA image processing software was used in our studies which was developed by the co-workers of Bascom Palmer Eye Institute at the University of Miami.

First, the reproducibility of the thickness measurements of OCTRIMA software was determined in healthy eyes. Our results have shown that the thickness measurements are highly repeatable and reproducible for each layer. The most reliable measurements were obtained for the thickness of the GCL+IPL. The mean difference between the measurements was less than 5.3  $\mu\text{m}$  for each comparison and for each layer and less than 12.8  $\mu\text{m}$  for the total retina. These results are very good compared to the 10  $\mu\text{m}$  resolution of the OCT device used in the study.

The difference between the thickness measurement of the total retina and ganglion cell complex (GCC) of OCTRIMA and the 4<sup>th</sup> generation RTVue OCT device was also studied. No significant difference was obtained between our custom-built software and the built-in software of the 4<sup>th</sup> generation OCT in case of the mean thickness of the total retina and GCC; however, care should be taken when comparing regional thickness values measured by the softwares.

Using OCTRIMA in the eyes of patients with multiple sclerosis (MS), a decreased thickness of the inner retinal layers – containing the retinal nerve fiber and ganglion cells – was obtained both in the eyes affected and not affected with optic neuritis, compared to healthy eyes. A strong positive correlation was found between the EDSS score (characterizing the physical disability of the patients) and the thickness of the inner retinal layers of the macula. This finding confirms that measuring the thickness of the inner retinal layers can be the marker of axonal degeneration in patients with MS. Our results imply that the OCT-based value most capable of differentiating between the non affected eyes of the MS patients and healthy eyes, i.e. of determining the presence of axonal loss appears to be the thickness of the ganglion cell complex in the macula.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Németh J, Frigyk A, Vastag O, Göcze P, Pető T, Elek I. (2005) Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet*, 142: 126-132.
2. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. (1991) Optical coherence tomography. *Science*, 254: 1178-1181.
3. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. (1995) Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 102: 217-229.
4. Békési L, Bíró A, Berta A. Az Optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásáról. In: Marek P (szerk.), Új képalkotó diagnosztikai eljárások a szemfenéki kórképek vizsgálatában. Tudomány Kiadó, Budapest, 1998.
5. Gyóry J, Pados K, Salacz G. (2002) Optikai koherencia tomográffal szerzett gyakorlati tapasztalataink a retina vizsgálatában. *Szemészet*, 139: 251-256.
6. Puliafito CA. (2010) Optical coherence tomography: 20 years after. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 41 Suppl: S5.
7. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, Banin E, Semple-Rowland SL, Milam AH, Jacobson SG. (1998) Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39: 2405-2416.
8. ETDRS Study Group. (1991) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*, 98: 741-756.

9. Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA, Fernandez DC. (2007) Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt*, 12: 041209.
10. Patel PJ, Chen FK, da Cruz L, Tufail A. (2009) Segmentation error in Stratus optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 399-404.
11. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. (2005) Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol*, 139: 18-29.
12. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, LaBree LD. (2006) Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 113: 285-293.
13. Schneider M, Seres A, Borgulya G, Nemeth J. (2010) Boundary detection errors on optical coherence tomography images in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 41: 54-59.
14. Cheung CY, Leung CK, Lin D, Pang CP, Lam DS. (2008) Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 115: 1347-1351, 1351 e1341-1342.
15. Wu Z, Huang J, Dustin L, Sadda SR. (2009) Signal strength is an important determinant of accuracy of nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography. *J Glaucoma*, 18: 213-216.
16. Drexler W, Fujimoto JG. (2008) State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*, 27: 45-88.
17. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. (2007) Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res*, 26: 57-77.

18. Tatrai E, Ranganathan S, Ferencz M, Debuc DC, Somfai GM. (2011) Comparison of retinal thickness by Fourier-domain optical coherence tomography and OCT retinal image analysis software segmentation analysis derived from Stratus optical coherence tomography images. *J Biomed Opt*, 16: 056004.
19. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev M, Frey M, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Wolf S. (2009) Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Six Different Optical Coherence Tomography Instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 3432-3437.
20. Han IC, Jaffe GJ. (2009) Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol*, 147: 847-858, 858 e841.
21. Legarreta JE, Gregori G, Punjabi OS, Knighton RW, Lalwani GA, Puliafito CA. (2008) Macular thickness measurements in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 39: S43-49.
22. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. (2009) Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 40: 135-140.
23. Durbin M, Abunto T, Chang M, Lujan B. (2007) Retinal measurements: Comparison between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. Cirrus HDOCT product insert. Carl Zeiss Meditec; Dublin, CA.
24. Menke MN, Dabov S, Sturm V. (2009) Comparison of Three Different Optical Coherence Tomography Models for Total Macular Thickness Measurements in Healthy Controls. *Ophthalmologica*, 223: 352-356.



25. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. (2009) Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol*, 147: 267-275 e262.
26. Huang J, Liu X, Wu Z, Xiao H, Dustin L, Sadda S. (2009) Macular thickness measurements in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. *Retina*, 29: 980-987.
27. Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. (2009) Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye (Lond)*, 23: 2071-2078.
28. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, Lam DS. (2008) Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 4893-4897.
29. Bagci AM, Shahidi M, Ansari R, Blair M, Blair NP, Zelkha R. (2008) Thickness profiles of retinal layers by optical coherence tomography image segmentation. *Am J Ophthalmol*, 146: 679-687.
30. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. (2005) Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 2012-2017.
31. Cabrera Fernandez D, Salinas HM, Puliafito CA. (2005) Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Opt Express*, 13: 10200-10216.
32. Bizheva K, Pflug R, Hermann B, Povazay B, Sattmann H, Qiu P, Anger E, Reitsamer H, Popov S, Taylor JR, Unterhuber A, Ahnelt P, Drexler W. (2006) Optophysiology: depth-resolved probing of retinal physiology with functional

- ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 5066-5071.
33. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D. (2008) Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*, 115: 949-956.
  34. Vajaranant TS, Anderson RJ, Zelkha R, Zhang C, Wilensky JT, Edward DP, Shahidi M. (2011) The relationship between macular cell layer thickness and visual function in different stages of glaucoma. *Eye (Lond)*, 25: 612-618.
  35. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. (1998) Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 338: 278-285.
  36. Palkovits M, Komoly S. Sclerosis Multiplex (SM) és neuromyelitis optica (Devic-betegség). In: Komoly S (szerk.), *Gyakorlati neurológia és neuroanatómia*. Medicina, Budapest, 2010: 153-158.
  37. World Health Organization MSIF. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization, Geneva, 2008.
  38. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. (2002) The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 104: 182-191.
  39. Milanov I, Topalov N, Kmetski T. (1999) Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology*, 18: 218-222.
  40. Kalman B, Takacs K, Gyodi E, Kramer J, Fust G, Tauszik T, Guseo A, Kuntar L, Komoly S, Nagy C, Pálffy, G, Petrányi, GGy. (1991) Sclerosis multiplex in gypsies. *Acta Neurol Scand*, 84: 181-185.

41. Dean G, Elian M. (1997) Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63: 565-568.
42. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. (2011) Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol*, 258: 1140-1149.
43. Bencsik K, Rajda C, Klivenyi P, Jardanhazy T, Vecsei L. (1998) The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurol Scand*, 97: 315-319.
44. Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J, Klivenyi P, Jardanhazy T, Torok M, Vecsei L. (2001) The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary. *Eur Neurol*, 46: 206-209.
45. Optic Neuritis Study Group. (2008) Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*, 65: 727-732.
46. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69: 292-302.
47. Optic Neuritis Study Group. (1991) The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 109: 1673-1678.
48. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, Savino PJ, Guy JR, Trobe JD, McCarty JA, Smith CH, Chrousos GA, Stanley Thompson H, Katz BJ, Brodsky MC, Goodwin JA, Atwell CW, Optic Neuritis Study Group. (1992) A randomized,

- controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 326: 581-588.
49. Beck RW, Cleary PA. (1993) Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol*, 111: 773-775.
50. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. (1993) The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*, 329: 1764-1769.
51. Garas A, Simo M, Hollo G. (2010) Nerve fiber layer and macular thinning measured with different imaging methods during the course of acute optic neuritis. *Eur J Ophthalmol*, 21: 473-483.
52. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS, Kallis C, Jones SJ, Schlottmann PG, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. (2010) A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain*, 133: 2592-2602.
53. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. (2006) Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*, 59: 963-969.
54. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, Crainiceanu CM, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman EM, Calabresi PA. (2011) Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*, 135(Pt 2): 521-533.
55. Fleishman JA, Beck RW, Linares OA, Klein JW. (1987) Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology*, 94: 1029-1035.

56. Sanders EA, Volkers AC, van der Poel JC, van Lith GH. (1986) Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol*, 70: 918-924.
57. Balcer LJ, Frohman EM. (2010) Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology*, 74 Suppl 3: S16-23.
58. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. (2006) Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, 113: 324-332.
59. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. (2008) An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*, 131: 277-287.
60. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*, 58: 383-391.
61. Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ, Talman LS, Frohman EM, Calabresi PA, Galetta SL, Balcer LJ. (2011) Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol*, 31: 260-264.
62. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, Conger A, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Frohman EM, Calabresi PA. (2011) Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*, 17: 1449-1463.

63. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, O'Day J, Yiannikas C. (2009) Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol*, 118: 129-137.
64. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. (2006) Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage*, 31: 286-293.
65. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40: 2520-2527.
66. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, Pablo L, Honrubia F. (2008) Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14: 609-614.
67. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. (2007) Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology*, 69: 2085-2092.
68. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. (2007) Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*, 68: 1488-1494.
69. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA, Jr., Galetta KM, Ratchford JN, Lile DJ, Farrell SK, Loguidice MJ, Remington G, Conger A, Frohman TC, Jacobs DA, Markowitz CE, Cutter GR, Ying GS, Dai Y, Maguire MG, Galetta SL, Frohman EM, Calabresi PA, Balcer LJ. (2010) Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 67: 749-760.

70. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. (2008) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*, 255: 1555-1560.
71. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Freedman MS. (2010) Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Can J Ophthalmol*, 45: 520-526.
72. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. (2007) Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 69: 1603-1609.
73. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M. (2008) Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 268: 12-17.
74. Advanced Imaging for Glaucoma Study. Manual of procedures 5.0 [http://www.aigstudy.net/fileadmin/aigs\\_upload/docs/AIGS\\_MOP\\_8.1.pdf](http://www.aigstudy.net/fileadmin/aigs_upload/docs/AIGS_MOP_8.1.pdf) (utolsó hozzáférés: 2012.07.08.)
75. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. (2001) Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 119: 1135-1142.
76. Institution BS. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results: General Principles and Definitions. 1994; HMO London. BS ISO 5725 part 1.

77. Institution BS Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results: Basic Methods for the Determination of Repeatability and Reproducibility of a Standard Measurement Method. 1994; HMO London. BS ISO 5725 part 2.
78. Tappeiner C, Barthelmes D, Abegg MH, Wolf S, Fleischhauer JC. (2008) Impact of Optic Media Opacities and Image Compression on Quantitative Analysis of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 1609-1614.
79. van Velthoven MEJ, van der Linden MH, de Smet MD, Faber DJ, Verbraak FD. (2006) Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. *Br J Ophthalmol*, 90: 1259-1262.
80. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58: 840-846.
81. Somfai GM, Tatrai E, Varga B, Cabrera DeBuc D. (2010) The Effect of Scanning Pitfalls on Boundary Detection Errors and Macular Thickness Measurements of the RTVue MM5 Protocol. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 4399.
82. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. (2006) Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 124: 193-198.
83. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. (2002) Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol*, 12: 102-108.
84. Bock M, Brandt AU, Dorr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. (2010) Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients



with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 112: 647-652.

85. Fjeldstad C, Bembem M, Pardo G. (2011) Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J Clin Neurosci*, 18: 1469-1472.
86. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, Ara JR, Honrubia F. (2010) Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin*, 40: 129-135.
87. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, Ratchford JN, Warner C, Markowitz CE, Jacobs DA, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG, Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM. (2009) Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66: 1366-1372.
88. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. (2010) Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*, 133: 1591-1601.
89. Kerrison JB, Flynn T, Green WR. (1994) Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina*, 14: 445-451.
90. Garas A, Vargha P, Hollo G. (2011) Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye (Lond)*, 25: 57-65.
91. Kim NR, Hong S, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. (2011) Comparison of Macular Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT in Normal

Tension Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. *J Glaucoma*, [Epub ahead of print]

92. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. (2010) Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 4646-4651.
93. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtmann I, Hoffmann EM. (2011) Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249: 1039-1045.
94. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D. (2009) Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 116: 2305-2314 e2301-2302.
95. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. (2007) Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 420: 97-99.
96. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. (2001) Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*, 112: 1860-1867.
97. Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. (2008) Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*, 116: 137-146.
98. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, Bodis-Wollner IG. (2009) Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*, 127: 737-741.

99. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. (2004) Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*, 44: 2793-2797.
100. Debuc DC, Salinas HM, Ranganathan S, Tatrai E, Gao W, Shen M, Wang J, Somfai GM, Puliafito CA. (2010) Improving image segmentation performance and quantitative analysis via a computer-aided grading methodology for optical coherence tomography retinal image analysis. *J Biomed Opt*, 15: 046015.
101. DeBuc DC, Somfai GM, Ranganathan S, Tatrai E, Ferencz M, Puliafito CA. (2009) Reliability and reproducibility of macular segmentation using a custom-built optical coherence tomography retinal image analysis software. *J Biomed Opt*, 14: 064023.

## PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### *Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények*

1. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Ranganathan S, **Tátrai E**, Ferencz M, Puliafito CA. (2009) Reliability and reproducibility of macular segmentation using a custom-built OCT retinal image analysis software. J Biomed Opt, 14: 064023.

**IF: 2.501**

2. Cabrera Debuc D, Salinas HM, Ranganathan S, **Tátrai E**, Gao W, Shen M, Wang J, Somfai GM, Puliafito CA. (2010) Improving image segmentation performance and quantitative analysis via a computer-aided grading methodology for OCT retinal image analysis. J Biomed Opt, 15: 046015.

**IF: 3.188**

3. Somfai GM, **Tátrai E**, Ferencz M, DeBuc DC, Ranganathan S, Németh J. (2011) A maculaszerkezet in vivo kvantitatív vizsgálata az OCT-képek szegmentálásával: a reprodukálhatóság, illetve a retinarétegek korral mutatott változásainak elemzése. Szemészet, 148:11-16.

4. **Tátrai E**, Ranganathan S, Ferencz M, DeBuc DC, Somfai GM. (2011) Comparison of retinal thickness by Fourier-domain optical coherence tomography and OCT retinal image analysis software segmentation analysis derived from Stratus optical coherence tomography images. J Biomed Opt, 16: 056004.

**IF: 3.188**

5. **Tátrai E**, Simó M, Iljicsov A, Németh J, Debuc DC, Somfai GM. (2012) In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. PLoS One, 7: e30922.

**IF: 4.411**

6. **Tátrai E**, Simó M, Iljicsov A, Németh J, DeBuc DC, Somfai GM. (2011) A macula szerkezetének változása sclerosis multiplexes betegekben. Szemészet, 148: 134-139.

### ***Egyéb közlemények***

1. Somfai GM, **Tátrai E**, Ferencz M, Puliafito CA, Cabrera DeBuc D. (2010) Retinal layer thickness changes in eyes with preserved visual acuity and diffuse diabetic macular edema on optical coherence tomography. Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging, 41: 593-597.

**IF: 0.715**

2. Iljicsov A, Barsi P, Várallyay Gy, **Tátrai E**, Somfai GM, Bereczki D, Rudas G, Simó M. (2010) Devic-szindróma - esetismertetés, valamint a diagnosztika és a kezelés aktuális elvei. Ideggyogy Sz, 63: 320–326.

**IF: 0.236**

3. Somfai GM, **Tátrai E**, Simó M. A macula és a papilla optikai koherencia tomográfias vizsgálatainak szerepe a szemészeti neurodegeneratív betegségek diagnosztikájában. In: Somlai J, Kovács T (szerk.), Neuroophthalmologia. ISBN: 978-963-08-1357-0 Magánkiadás, Budapest, 2011: 93-99.

4. Vámos R\*, **Tátrai E\***, Németh J, Holder GE, DeBuc DC, Somfai GM. (2011) The structure and function of the macula in patients with advanced retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci, 52: 8425-8432.

**IF: 3.466**

5. Gao W, **Tátrai E**, Ölvedy V, Varga B, Laurik L, Somogyi A, Somfai GM, DeBuc DC. (2011) Investigation of changes in thickness and reflectivity from layered retinal structures of healthy and diabetic eyes with optical coherence tomography. J Biomed Sci Eng, 4: 657-665.

6. Nagy ZZ, Ecsedy M, Kovács I, Takács Á, **Tátrai E**, Somfai GM, DeBuc DC. (2012) Macular morphology assessed by OCT image segmentation after femtosecond laser assisted and standard cataract surgery. J Cataract Refract Surg, 38: 941-946.

**IF: 2.942**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szüleimnek szeretném megköszönni, hogy lehetővé tették számomra azt, hogy eljuthassak idáig, biztosították a háttérrel munkámhoz és mindvégig támogattak, mellettem álltak.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Somfai Gábor Márknak, hogy ismeretlenül is bizalmat szavazott nekem orvostanhallgatóként, bevont vizsgálataiba és a kezdetektől fogva igyekezett minél több tudást átadni nekem, hogy a saját lábamra állhassak. Mind tudományos, mind klinikai, mind emberi téren rengeteget tanultam tőle az elmúlt 6 év során, amiért nem lehetek elég hálás. A tudományos vizsgálatok és a dolgozat elkészítése során folyamatosan rendelkezésre állt, munkám során folyamatosan inspirált, lelkesedéséből mindig táplálkozhattam.

Köszönettel tartozom Németh János professzor úrnak, intézetvezetőnknek, valamint Nagy Zoltán Zsolt professzor úrnak, részlegvezetőnknek, akik tudományos munkára ösztönöztek, munkámat támogatták, és annak feltételeit a Szemészeti Klinikán biztosították. Köszönöm Süveges Ildikó professzor asszonynak, a szemészet program vezetőjének, hogy lehetővé tette a Doktori Iskola szemészet programjában való részvételemet.

Köszönöm Dr. Salacz György professzor úrnak, hogy tudományos munkám kezdetén segített annak beindításában.

Hálás vagyok mindenkinek, aki támogatott az elmúlt években és külön is szeretnék köszönetet mondani az alábbi személyeknek:

- Delia Cabrera DeBuc-nak, aki szinte egy távoli társ témavezetőként támogatott, segített a kezdetektől fogva, rendelkezésünkre bocsátotta saját fejlesztésű szoftverét munkánkhoz, valamint hasznos megjegyzéseivel és kritikáival működött közre a publikációk írásában.
- Wei Gao-nak és Sudarshan Ranganathan-nak, társszerzőimnek, az adatok elemzésében nyújtott segítségükért.
- Dr. Simó Magdolnának és dr. Iljicsov Annának, társszerzőimnek, a SE Neurológiai Klinika munkatársainak, a dolgozat és a publikációk neurológiai vonatkozású részeinek szerkesztésében nyújtott elengedhetetlen segítségükért.

- Tóthfalusi Lászlónak és Vargha Péternek az eredmények statisztikai értékelésében nyújtott segítségükért.
- Dr. Laurik Lenkének, dr. Ölvedy Veronikának és dr. Varga Boglárkának, amiért tudományos diákköri hallgatóként munkámat segítették.
- Kovács Erikának és Bende Andreának, a retina ambulancia asszisztenseinek, a vizsgálatok kapcsán nyújtott segítségükért.
- A Klinika minden dolgozójának támogatásukért és esetenként önkéntes részvételükért vizsgálatainkban.
- A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája minden munkatársának segítőkészségükért.