

SD-OCT 自动化分割算法分析黄斑区神经节细胞复合体的可重复性研究

杨 圣, 陈长征, 刘璟恒

作者单位: (430000) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科
作者简介: 杨圣, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼科影像。
通讯作者: 陈长征, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 眼机
能科主任, 研究方向: 眼底疾病、葡萄膜炎、早产儿视网膜病变、
视网膜母细胞瘤等。whuchenchazh@163.com
收稿日期: 2017-02-04 修回日期: 2017-07-10

Repeatability of macular thickness profiles of intra-retinal layers determined by an automated algorithm with Cirrus HD-OCT

Sheng Yang, Chang-Zheng Chen, Jing-Heng Liu

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang - Zheng Chen. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China. whuchenchazh@163.com
Received: 2017-02-04 Accepted: 2017-07-10

Abstract

• **AIM:** To evaluate the repeatability and reproducibility of thickness profile measurement of intra-retinal layers determined by an automated algorithm applied to OCT images from Cirrus optical coherence tomography (OCT) instrument.

• **METHODS:** In this prospective cross-sectional study, retinal thickness images at 6mm×6mm around fovea were obtained from 86 eyes of 43 normal subjects with Cirrus HD-OCT instrument. The retinal images from patients were analysis by Cirrus automated algorithm GCA software, including ganglion cell layer and inner plexiform layer (GCIPL). During this study, operator A would make 2 times measurements to all patients, after that operator B would make another 2 times measurements by Repeat scan model. All the data, including GCL average thickness, min thickness, 12 clock average thickness, 2 clock average thickness, 4 clock average thickness, 6 clock average thickness, 8 clock average thickness and 10 clock average thickness were measured by SPSS 15.0 software. Standard deviation (SD), coefficient of variation (CV) and interclass correlation coefficient (ICC) were calculated from the results of three-times tests by different examiner to evaluate the repeatability and from the results of two different examiners to assess the reproducibility. Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical procedure.

• **RESULTS:** The average GCIPL thickness of OD was $85.12 \pm 3.95 \mu\text{m}$; the minimum average GCIPL thickness was $83.21 \pm 4.41 \mu\text{m}$; the standard deviation of OD in clock map was from $3.79 \mu\text{m}$ to $4.84 \mu\text{m}$; CV (95% CI) was between 0.26 and 0.93; ICC was from 0.939 to 0.989. The average GCL+IPL thickness of OS was $84.65 \pm 8.73 \mu\text{m}$; the minimum average GCPL thickness was $81 \pm 13.08 \mu\text{m}$; the standard deviation of OS in clock map was from $8.24 \mu\text{m}$ to $10.56 \mu\text{m}$; CV (95% CI) was between 0.92 and 4.94; ICC was from 0.264 to 0.968.

• **CONCLUSION:** Cirrus HD-OCT GCA software with automated algorithm can offer accurate and repeatable thickness profile of OCT retinal image. GCA is a useful and reliable approach to the measurement of intra-retinal layer thickness, which may improve the diagnosis and monitoring of retinal diseases.

• **KEYWORDS:** spectral-domain optical coherence tomography; normal; macula; ganglion cell complex; repetitive study

Citation: Yang S, Chen CZ, Liu JH. Repeatability of macular thickness profiles of intra-retinal layers determined by an automated algorithm with Cirrus HD-OCT. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1558-1561

摘要

目的:应用频域光相干断层扫描仪(SD-OCT)对正常受试者黄斑区神经节细胞复合体进行测量,评估其可重复性。

方法:采用横断面研究设计,纳入正常受试者43例86眼,用Cirrus HD-OCT扫描受试者双眼以黄斑中心凹为中心6mm×6mm扫描区的视网膜各层厚度图像,采用神经节细胞复合体自动分割算法(ganglion cell analysis,GCA)分析软件对黄斑区神经节细胞内丛状层(GCIPL)进行分析。测量指标GCA算法GCIPL厚度识别范围是GCL的最内层到IPL的最外层。测量指标包括:平均厚度、最小厚度、椭圆分区2:00、4:00、6:00、8:00、10:00和12:00区域。每个受检眼先由A操作者连续拍摄2次,然后由B操作者拍摄2次,后两次扫描均采用随访模式,计算出受试者内部标准差(SD)、变异系数(CV)和同类相关系数(ICC)以评价该仪器测量的可重复性。

结果:右眼黄斑区GCIPL平均厚度为 $85.12 \pm 3.95 \mu\text{m}$,最小平均厚度为 $83.21 \pm 4.41 \mu\text{m}$,SD范围 $3.79 \sim 4.84 \mu\text{m}$,CV:95%CI 0.26~0.93,ICC为0.939~0.989。左眼黄斑区GCIPL平均厚度为 $84.65 \pm 8.73 \mu\text{m}$,最小平均厚度为 $81 \pm 13.08 \mu\text{m}$,SD范围 $8.24 \sim 10.56 \mu\text{m}$,CV:95%CI 0.92~4.94,ICC为0.264~0.968。

结论: Cirrus HD-OCT GCA 是一种非常可靠的工具,可提供重复性的 GCIPL 厚度计算,在视网膜疾病的监测和随访上有很大的临床应用潜力。

关键词: 频域光学相干断层扫描;正常人;黄斑;神经节细胞复合体;重复性研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.41

引用: 杨圣,陈长征,刘璟恒. SD-OCT 自动化分割算法分析黄斑区神经节细胞复合体的可重复性研究. 国际眼科杂志 2017;17(8):1558-1561

0 引言

光相干断层扫描术(optical coherence tomography, OCT)是一种利用光相干原理设计的高分辨率的透射组织成像方法,具有非接触式、非侵入性、高分辨率以及快速等特点,OCT 能实时显示视网膜的横断面图像,对结构参数以及变化进行定量分析^[1-4],是目前眼科研究的常用测量工具。青光眼损害的特征是视网膜神经节细胞(retina ganglion cells, RGC)及其轴突丢失,继而导致视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)变薄、视盘凹陷。当出现青光眼特征性视野改变时,已有 20%~40% 的 RGC 丢失^[5]。由于视网膜 50% 的 RGC 都分布在黄斑区,因此用 OCT 扫描黄斑区有可能成为 RGC 评估的重要位点。受限于 OCT 的分辨率和软件分层分析的可靠性较低,之前对于青光眼黄斑区的研究,多评估黄斑区全层视网膜厚度^[6-8]。因为外层视网膜结构并不参与青光眼病理过程,测量黄斑区全层厚度,势必会降低诊断的敏感性和特异性。

最近, Cirrus HD-OCT 应用节细胞分析(ganglion cell analysis, GCA)算法,可以精确测量黄斑区神经节细胞内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL)的厚度。因 RNFL 在正常群体黄斑区的分布变异较大,而 GCIPL 在黄斑区的分布更稳定,变异较小, GCA 算法可能成为辅助诊断青光眼的重要方法^[9]。本研究采用横断面研究设计,纳入正常受试者 43 例 86 眼,希望通过测算受试者内部标准差(SW)、变异系数(CV)和同类相关系数(ICC),评估 Cirrus HD-OCT 的 GCA 算法测量黄斑区功能的重复性,为后续临床科研使用提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2014-03/08 于武汉大学人民医院体检中心眼科检查者,纳入标准:最佳矫正视力 ≥ 1.0 ;屈光不正等效球镜屈光度 $-5.00 \sim +5.00D$;计算机自动眼压计检查眼压值 $\leq 20mmHg$;电脑自动视野检查正常;眼前节及眼底检查正常, C/D < 0.5 , 双眼 C/D 差值 ≤ 0.2 ;无青光眼等眼病及家族史、无糖尿病、高血压等全身疾病及家族史;无眼科手术史;OCT 扫描信号强度 ≥ 6 。纳入共计 43 例 86 眼,其中男 25 例,女 18 例,平均年龄 22.57 ± 6.27 岁。

1.2 方法 OCT 检查:采用 Cirrus HD-OCT (software Version 6.5)进行检查。受检者瞳孔处于生理状态。受试者坐于 OCT 前,嘱受检者将下颌放在颌托,额头贴紧颌托,调节颌托使 OCT 内置摄像头与受检者角膜面垂直,且位于受检者瞳孔中心,嘱受检者固视 OCT 内绿色固视光标,调整屈光度到受检者眼底图像清晰且 OCT 图像在扫描框中央。采用黄斑扫描程序 512×128 容积扫描,在标准眼轴长度下,该扫描模式将获取黄斑区 $6mm \times 6mm$ 范围

的数据,其中水平方向 512 个扫描点,垂直方向 128 个扫描点,见图 1。检查者 1 将对患者进行 2 次扫描,取 1 次图像清晰、信号强度(0~10) ≥ 6 的图像存储于计算机内备用。检查者 2 采用随访扫描模式将对患者进行 2 次扫描,储存 2 次图像清晰、信号强度 ≥ 6 的图像,检查者 1 和检查者 2 的检查时间间隔 2h。测量指标 GCA 算法 GCIPL 厚度识别范围是 GCL 的最内层到 IPL 的最外层。测量指标包括:平均厚度、最小厚度、椭圆分区 2:00、4:00、6:00、8:00、10:00 和 12:00 区域。

统计学分析:采用 SPSS15.0 统计学软件进行统计分析。应用 SPSS 软件中可靠性分析的单因素随机设计方法计算 ICC 值。计算三次检查数据的 SD、CV 和 ICC,以评估设备的重复性,其中, ICC 为可重复性分析指标。 $ICC = \sigma_b^2 / (\sigma_b^2 + \sigma_e^2)$, 式中 σ_b^2 代表个体间测量值方差, σ_e^2 代表每一个体内重复测量值的方差;同时行测量者之间方差分析,表示操作者间的可重复性,若 $ICC > 0.75$, 则提示重复性良好。

2 结果

右眼黄斑区 GCIPL 平均厚度为 $85.12 \pm 3.95 \mu m$, 最小平均厚度为 $83.21 \pm 4.41 \mu m$, SD 为 $3.79 \sim 4.84 \mu m$, CV: 95% CI 为 0.26~0.93, ICC 为 0.939~0.989。三次检查的差异性检测差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。左眼黄斑区 GCIPL 平均厚度为 $84.65 \pm 8.73 \mu m$, 最小平均厚度为 $81 \pm 13.08 \mu m$, SD 为 $8.24 \sim 10.56 \mu m$, CV: 95% CI 为 0.92~4.94, ICC 为 0.264~0.968;三次检查的差异性检测差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1~3。

3 讨论

OCT 具有非接触式、非侵入性、高分辨率以及快速等特点,可以对结构参数以及变化进行定量分析,已经成为青光眼研究的常用工具。神经节细胞的凋亡是青光眼典型的早期改变^[10-11],黄斑区是 RGC 集中的区域,不仅 RGC 呈多层排列,而且其胞体直径约为其轴突的 10~20 倍,变异程度也小于周边视网膜^[12]。因此,应用 OCT 测量黄斑区 RGC 的厚度成为青光眼疾病诊断的热点^[13-15]。随着高分辨率 OCT 设备的出现,尤其是视网膜层间算法的应用,使得内层视网膜测量成为可能。多项研究发现,黄斑区神经节细胞复合体(主要包含 RNFL、RGC 层和 IPL)厚度参数具有视盘旁 RNFL 类似的诊断能力^[13-14]。

可重复性研究是临床技术应用的第一步,因为检查设备测量的重复性直接影响其诊断的准确性和监测疾病进展的能力^[3]。此前有关黄斑区 RGC 的分析方法是 RTVue100 OCT 的 mGCC 分析方法,该测量方法将测量黄斑区神经节细胞复合体厚度(包含 RNFL、RGC 层和 IPL),但其临床重复性研究差异较大,有研究表明 RTVue100 OCT 的自动分割算法测量 mGCC 的表现不佳, $ICC < 0.60$ ^[13],也有研究报道 mGCC 的可重复性良好, $ICC > 0.75$ ^[14]。

Cirrus HD-OCT 的 GCA 算法是一种新的分析方法,和 mGCC 不同, GCA 分析仅测量 GCIPL 的厚度。RNFL 在正常群体黄斑区的分布变异较大,而 GCIPL 在黄斑区的分布更稳定,变异较小,排除 RNFL 可能会提高诊断的敏感性,同时该方法也被国外研究证明具有良好的可重复性^[13],而国内报道较少。

本研究使用的 Cirrus HD-OCT 4000 型,拥有双激光管,可同时采集眼底图像和视网膜横断面影像。OCT 光源

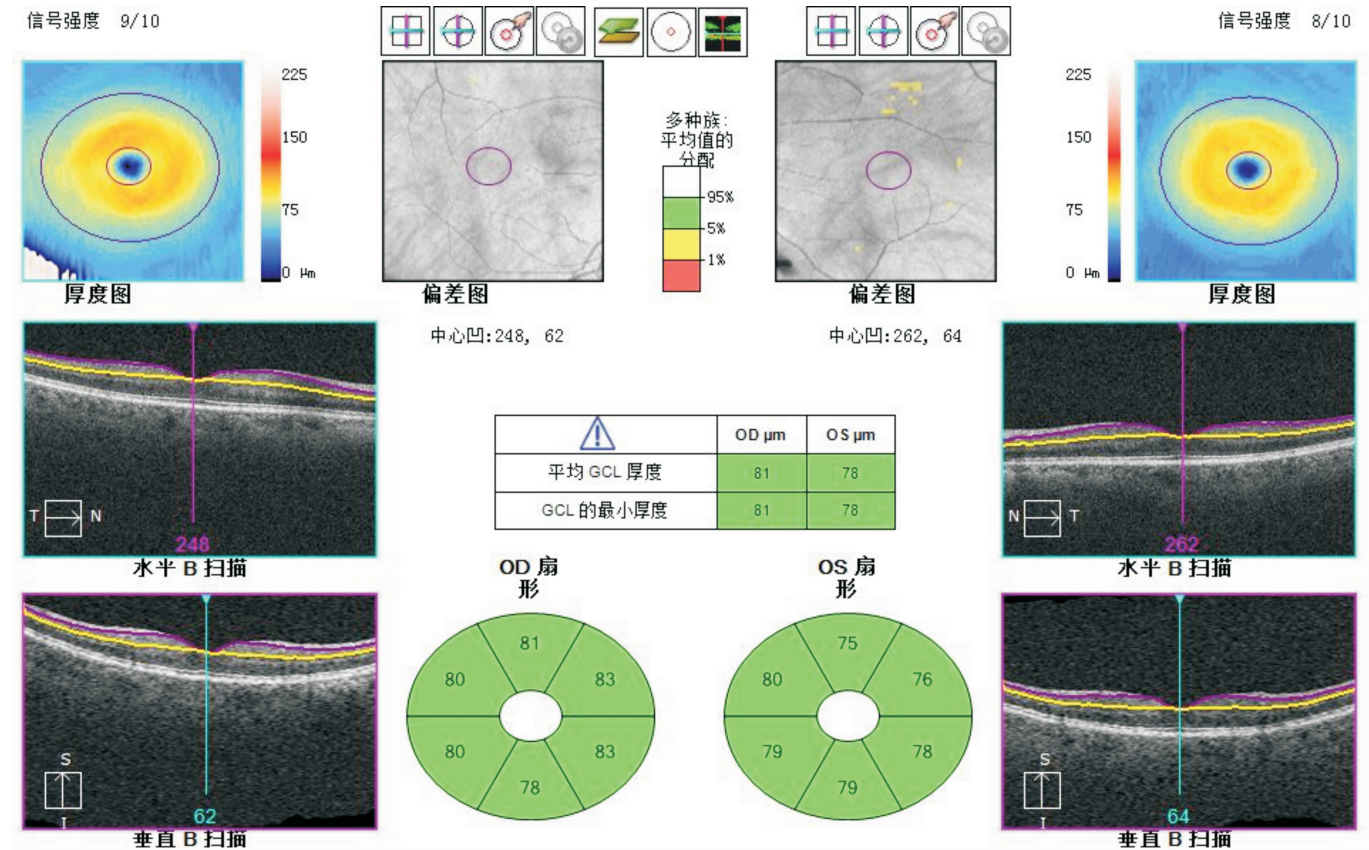


图1 应用 Cirrus HD-OCT GCA 分析界面 该患者是为体检中的健康患者, GCA 分析识别范围是 GCL(紫色线条表示节细胞内边界)和 IPL(黄色线条表示内丛状层外边界),并不包含 RNFL。

表1 Cirrus HD-OCT 测量结果

眼别	眼数	平均厚度	最小厚度	12:00 区域	10:00 区域	8:00 区域	6:00 区域	4:00 区域	2:00 区域
右眼	43	85.12±3.95	83.21±4.41	85.14±3.84	84.65±3.79	85.91±4.84	82.65±5.29	85.12±4.13	87.26±4.82
左眼	43	84.65±8.73	81±13.08	85.42±8.24	87.86±9.08	85.37±8.61	81.33±9.27	83.6±10.56	84.12±8.98

表2 右眼一致性检查结果

指标	差异性检测		ICC	CV(95% CI)
	F	P		
平均厚度	2.148	0.130	0.989	0.0530 ~ 0.4698
最小厚度	0.675	0.505	0.969	0.4659 ~ 1.2954
12:00 区域	0.014	0.985	0.961	0.4657 ~ 1.1477
10:00 区域	2.107	0.129	0.936	0.5626 ~ 1.2998
08:00 区域	1.860	0.163	0.977	0.6067 ~ 1.0979
06:00 区域	1.328	0.271	0.982	0.4814 ~ 0.9806
04:00 区域	0.022	0.946	0.939	0.1555 ~ 0.9338
02:00 区域	0.460	0.620	0.979	0.1762 ~ 0.8580

表3 左眼一致性检查结果

指标	差异性检测		ICC	CV(95% CI)
	F	P		
平均厚度	0.010	0.967	0.953	0.1669 ~ 1.7593
最小厚度	0.992	0.327	0.264	-4.3587 ~ 14.2575
12:00 区域	0.896	0.391	0.941	0.6043 ~ 1.2393
10:00 区域	1.470	0.238	0.899	0.4237 ~ 1.7885
08:00 区域	0.075	0.879	0.968	0.4079 ~ 1.4250
06:00 区域	0.627	0.451	0.826	-0.7567 ~ 4.9522
04:00 区域	0.660	0.429	0.761	-1.2212 ~ 5.4643
02:00 区域	0.214	0.780	0.924	0.7551 ~ 1.4748

波长 $840 \pm 10 \text{nm}$, 扫描速度 27000A/s , 横向分辨率 $15 \mu\text{m}$, 纵向分辨率 $5 \mu\text{m}$; 其随访扫描模式“重复扫描模式”具备记忆功能, 在这种模式下, 设备将自动调整下颌托和额托, 补偿屈光度以保证扫描区域和上一次检查结果完全一致, 进而提高检查的重复性。

本研究通过分析不同检查人员对正常人群的多次扫描结果, 评估该检查的重复性, 研究结果表明, GCA 分析方法具有非常好的可重复性, 平均厚度、12:00、10:00、8:00、6:00、4:00、2:00 区域的 GCA 分析的 ICC 均 > 0.75 , 其中平均厚度的 ICC > 0.95 , 而右眼 ICC 值在

0.939 ~ 0.989 之间。

另外值得注意的是, 本次研究左右眼的重复性区别较大, 左眼的重复性明显差于右眼, 右眼 SD 为 $3.79 \sim 4.84 \mu\text{m}$, CV: 95% CI 0.26 ~ 0.93, ICC 为 0.939 ~ 0.989; 左眼 SD 为 $8.24 \sim 10.56 \mu\text{m}$, CV: 95% CI 0.92 ~ 4.94, ICC 为 0.264 ~ 0.968。这可能与 Cirrus OCT 采用双下颌托的设计有关。

OCT 扫描数据受多种因素的影响, 已有研究报道, OCT 扫描光在瞳孔的入射位置及其与视网膜形成的角度, 会对黄斑厚度测量值的结果有显著影响^[16]。本研究

右眼检查时,均为检查医生辅助患者头位,而左眼检查时,均为患者自己摆放头位,可能导致入射光角度偏差较大,进而使得结果偏差较大。提示临床使用时应注意患者检查位置的重要性。另外,本研究基于正常人员的研究尚具有一定局限性,如果能纳入一部分眼病患者,特别是与节细胞相关疾病的患者,比如青光眼患者或视网膜色素变性患者,将更有意义。

综上所述,GCA分析具有良好的可重复性,可能成为青光眼疾病诊断的新手段和方法。

参考文献

- 1 黎晓新,陈玮志. 光相干断层扫描检查图像采集及解读分析. 中华眼底病杂志 2012;28(1):84-88
- 2 Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Comparison of ultrahigh and standard resolution optical coherence tomography for pathology. *Ophthalmology* 2005;112(11):1-15
- 3 Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009; 116 (7): 1257-1263
- 4 Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1057-1063
- 5 Kerrigan - Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eye compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-748
- 6 Loduca AL, Zhang C, Zelkha R, et al. Thickness mapping of retina layers by spectral - domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010;150:849-855

- 7 Tan O, Li G, Lu AT, et al. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115(6):949-956
- 8 曲申,徐蔚,孙小婷,等. Cirrus HD-OCT 测量黄斑区视网膜厚度的可重复性研究. 眼科新进展 2012;32(12):1151-1153
- 9 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell - inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012;119(6):1151-1158
- 10 Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al. Primary open - angle glaucoma. *Lancet* 2004;363(9422):1711
- 11 Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell - inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):7872-7879
- 12 Glovinsky Y, Quigley H, Pease ME. Foveal ganglion cell loss in size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(2):395-400
- 13 Shen M, Liu X, Leng L, et al. Repeatability and reproducibility of macular thickness profiles of intra - retinal layers determined by an automated algorithm with RTVue100 OCT. *Chin J Exp Ophthalmol* 2014; 32(1):51-55
- 14 蔡正元,樊莹,孙晓东,等. 傅立叶光学相干断层扫描测量黄斑区节细胞复合体和视网膜神经纤维层的可重复性研究. 上海交通大学学报(医学版) 2012;32(2):207-210
- 15 Hwang YH, Jeong YC, Kim HK, et al. Macular ganglion cell analysis for early detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121 (8): 1508-1515
- 16 Hariri A, Lee SY, Ruiz-Garcia H, et al. Effect of Angle of Incidence on Macular Thickness and Volume Measurements Obtained by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9):5287-5291