

# ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В.П. Еричев, Л.А. Панюшкина, А.В. Фомин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН», Москва

## Резюме

**Цель:** изучить с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 структурные изменения в сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с болезнью Альцгеймера (стадия мягкой деменции).

**Материал и методы:** обследованы 16 пациентов (32 глаза) с болезнью Альцгеймера (1-я группа) и 19 человек (38 глаз) контрольной группы без неврологической и офтальмологической патологии (2-я группа). Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue-100 (Optovue, США). Проводили оценку толщины сетчатки в центральной области по зональному стандарту ETDRS (фовеа, пара- и перифовеа), оценку слоя перипапиллярных нервных волокон и параметров средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), включая показатели фокальных и глобальных потерь (FLV и GLV соответственно).

**Результаты:** усредненная толщина макулы в центральной фовеолярной области  $\varnothing 1$  мм пациентов 1-й группы была достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы (236 и 257 мкм соответственно). В пределах парафовеолярной зоны от 1 до 3 мм от фовеолы толщина сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера также была меньше, однако отличие было менее выраженным. В пределах перифовеолярной области средние значения толщины сетчатки в двух группах практически не отличались. Толщина слоя перипапиллярных нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера, напротив, оказалась больше, чем у пациентов контрольной группы. Различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Анализ уровня глобальных потерь комплекса ГКС (GLV) определил существенные различия: у пациентов с болезнью Альцгеймера этот показатель практически в 2 раза превысил его значения в группе контроля (медианы значений: 6,2 и 3,89 соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Выводы:** исследование характеристик комплекса ГКС позволяет выявлять наиболее ранние признаки повреждения сетчатки и может применяться как метод объективной диагностики нейродегенеративного процесса у пациентов с болезнью Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, оптическая когерентная томография, нейродегенерация.

## Abstract

V.P. Erichev, L.A. Panushkina, A.V. Fomin

### OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE RETINA AND THE OPTIC NERVE IN THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

**Purpose:** to evaluate structural changes in the retina and optic disc in patients with Alzheimer's disease (stage of mild dementia) on optical coherence tomography RTVue 100.

**Material and methods:** 16 patients (32 eyes) with Alzheimer's disease (the first group) and 19 (38 eyes) in the control group without neurologic and ophthalmologic disorders (2nd group). All patients underwent standard eye examination, optical coherence tomography (OCT) of the retina and the optic nerve on the unit RTVue-100 (Optovue, USA). We assessed retinal thickness in the central area via ETDRS standard (fovea, para- and perifovea), peripapillary nerve fiber layer (RNFL) and parameters of the average thickness of the complex retinal ganglion cells (GCC) including the focal and global loss volume (FLV and GLV, respectively).

**Results:** the average thickness in the central macular area (fovea  $\varnothing 1$  mm) in patients of the 1st group was significantly lower than in the control group (236 mm and 257 mm, respectively). Within parafoveal zone (1 to 3 mm from the foveola) retinal thickness in patients with Alzheimer's disease was also lower but the difference was less pronounced. Within perifoveal zone there are no significant difference of average retinal thickness in the two groups. RNFL thickness in patients with Alzheimer's disease, however, was greater than in the control group. These differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). The analysis of the GLV identified significant differences: in patients with Alzheimer's disease this parameter was higher than in the control group (median: 6.2 and 3.89, respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** evaluation of the GCC allows to identify earliest signs of damage of the retina and can be used as a method for the objective diagnosis of neurodegenerative process in patients with Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, optical coherence tomography, neurodegeneration.

## Для корреспонденции:

**Еричев Валерий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе НИИ ГБ РАМН. E-mail: postmaster@glaucomajournal.ru

**Панюшкина Людмила Александровна** – аспирант НИИ ГБ РАМН. E-mail: panjushkina\_ljudmila@rambler.ru

**Фомин Алексей Валентинович** – эксперт по офтальмологическому оборудованию ЗАО «Трейдомед Инвест». E-mail: fomin@tradomed-invest.ru

Зрительные нарушения нередко бывают одним из наиболее ранних симптомов болезни Альцгеймера. В литературе встречаются сведения о нарушениях цветового зрения, контрастной чувствительности [9, 17], дефектах в полях зрения [33] и изменениях показателей электрофизиологических исследований [18, 32]. До сих пор остается неясной причина этих изменений. Одни авторы считают, что зрительные нарушения при болезни Альцгеймера возникают в результате поражения коркового отдела зрительного анализатора [15, 23]. G.L. Trick в своей работе показал, что в подавляющем большинстве случаев дефекты в полях зрения у пациентов с болезнью Альцгеймера локализируются в нижненосовом квадранте [33]. В подтверждение этому факту R.A. Armstrong доказал преимущественное расположение сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, маркеров нейродегенерации, в специфических областях зрительной коры у пациентов с болезнью Альцгеймера, а именно в клиновидной и язычковой извилинах [1].

В то же время вопрос о вовлечении сетчатки и зрительного нерва в патологический нейродегенеративный процесс у таких больных остается открытым. В ряде работ показаны изменения паттерн электроретинограмм у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, характерные для дисфункции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [3, 18, 20, 27, 32]. Впервые гистопатологическое подтверждение потери ГКС и дегенерации зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружил D.R. Hinton в 1986 г. [14]. Подобные результаты были получены и в последующих исследованиях [4, 5, 28]. Однако ряд работ опровергал эти выводы [10, 11].

In vivo определить толщину сетчатки и слоя перипапиллярных нервных волокон позволяют ряд методик: конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия (HRT), сканирующая лазерная поляриметрия слоя нервных волокон и оптическая когерентная томография (ОКТ). В литературе нам встретилось всего одно исследование, в котором по данным сканирующей лазерной поляриметрии не было обнаружено достоверных различий в параметрах толщины перипапиллярных нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера и группы контроля [19]. Однако подавляющее большинство клинических исследований обнаруживают истончение сетчатки [8, 16] и слоя нервных волокон [2, 3, 12, 24, 27] у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой контроля. Интересно, что похожие результаты получаются даже у пациентов с доклинической стадией болезни (стадия умеренных когнитивных нарушений) [21, 26]. Таким образом, параметры толщины сетчатки и слоя перипапиллярных нервных волокон, возможно, являются наиболее ранними маркерами нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера.

Цель исследования – изучение с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 структурных изменений в сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с болезнью Альцгеймера (стадия мягкой деменции).

## Материал и методы

Были обследованы 16 пациентов (32 глаза) с болезнью Альцгеймера (1-я группа) и 19 человек (38 глаз) контрольной группы без неврологической и офтальмологической патологии (2-я группа). В 1-ю группу вошли пациенты в возрасте от 59 до 82 лет (средний возраст 71), во 2-ю группу – в возрасте от 60 до 80 лет (средний возраст 66). Критерии исключения: острота зрения меньше 0,4, тяжелая офтальмологическая патология (зрелая катаракта, глаукома, возрастная макулярная дегенерация и др.). Помимо стандартного офтальмологического обследования (визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) всем пациентам была выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue-100 (Optovue, США). Оптический когерентный томограф RTVue-100 обладает высокой скоростью сканирования (26000 А-сканов в секунду) и высокой разрешающей способностью (5 микрон), а также специальным программным обеспечением для автоматической обработки получаемых сканов и карт.

Каждому пациенту проводили сканирование в режиме линейных сканов (cross line), определяли карты толщины сетчатки в режиме MM5 и параметры ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc), а также проводили оценку карты толщины комплекса ГКС (протокол GCC – Ganglion Cell Complex). Картирование в режиме MM5 позволяет проводить оценку толщины сетчатки в центральной области по зональному стандарту ETDRS (фовеа, пара- и перифовеа) с индикацией как средних (по зонам и секторам) значений толщины сетчатки, так и степени отклонения от возрастной нормы в каждой точке (рис. 1).

Преимуществом данного томографа является наличие уникального протокола анализа комплекса ГКС, который успешно используется в ранней диагностике таких заболеваний, как глаукомная оптическая нейропатия [13, 22, 25, 29, 31], рассеянный склероз [6, 7, 30] и многие другие. В этом протоколе для центральных зон сетчатки за 0,58 с производится особый набор оптических сканов (15 параллельных вертикальных и 1 горизонтальный, в сумме 14994 измерения) в зоне размером 7×7 мм, центрированной на расстоянии 1 мм темпорально от фовеолы (т.е. в области максимальной концентрации ганглиозных клеток). Эти сканы автоматически обрабатываются для получения карты толщины комплекса ГКС. Карта отображает состояние комплекса ГКС в зоне диаметром 6 мм, что соответствует

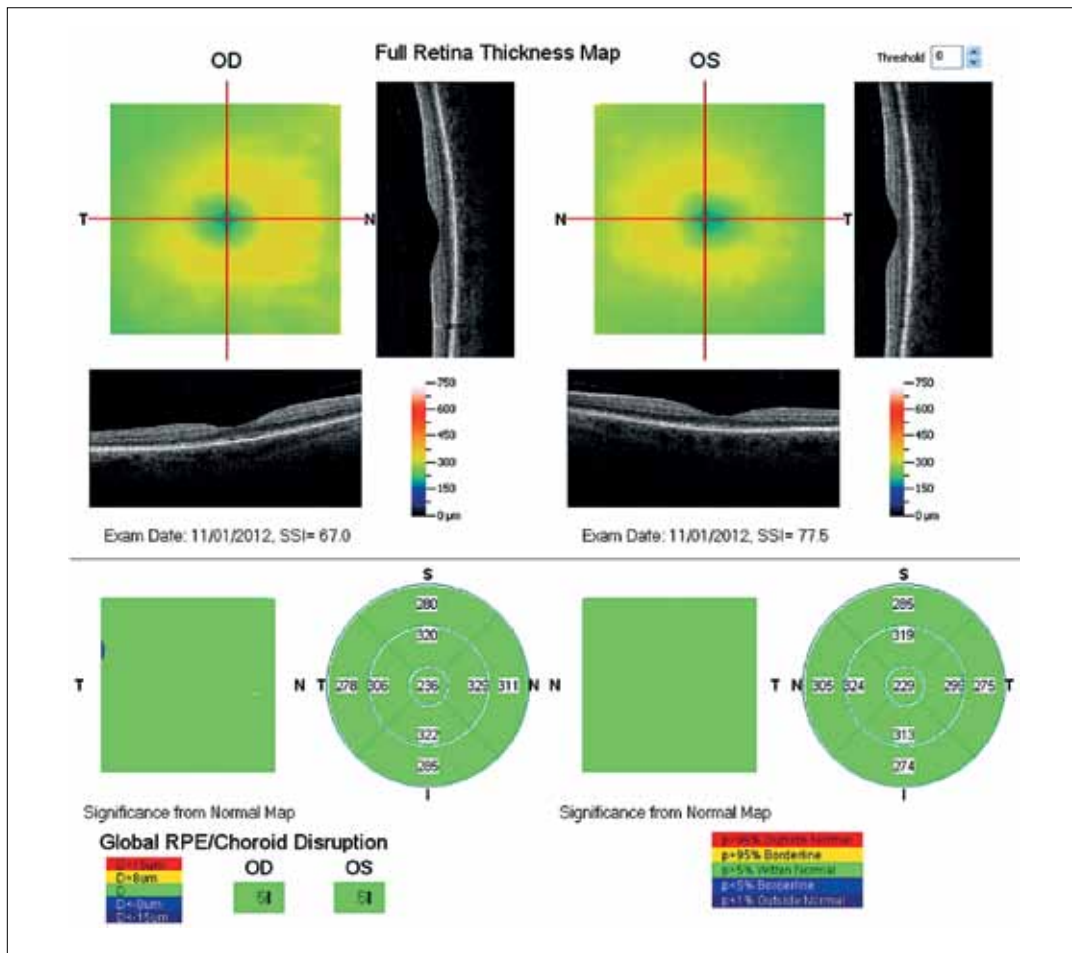


Рис. 1. Пациент А., 71 год, болезнь Альцгеймера. Протокол сканирования MM5 оптического когерентного томографа RTVue-100

порядка  $20^\circ$  поля зрения. Толщина комплекса ГКС, т.е. расстояние между внутренней пограничной мембраной и наружной границей внутреннего плексиформного слоя, и ее усредненное значение (GCC Average), а также значение для верхнего и нижнего сегмента рассчитываются автоматически.

Также определяли показатели уровня фокальных и глобальных потерь ГКС (FLV и GLV соответственно).

Параметр FLV (уровень фокальных потерь) определяется как интегральное (среднее) значение отклонения от нормативных значений для областей с существенными значениями потерь ГКС. Под существенными потерями подразумеваются потери, превышающие на 65% величину стандартного отклонения (стандартное отклонение – 5% от нормативного значения для данной точки). Уровень фокальных потерь измеряется в процентах и отражает амплитуду (глубину) потерь ГКС – определенная аналогия с параметром PSD при периметрии. Параметр FLV применим для детектирования фокальных потерь комплекса ГКС. В литературе отмечается высокая значимость FLV в диагностике

ранних, в том числе препериметрических [13, 31], стадий глаукомы, а также в диагностике рассеянного склероза [6, 7, 30].

Параметр GLV (уровень глобальных потерь) определяется как сумма всех относительных дефектов, нормализованная к общей площади карты измерений, – т.е. усредненный по площади процент потерь комплекса ГКС (аналогия с MD при периметрии), и применим в диагностике диффузных потерь комплекса ГКС.

Для статистической обработки данных применяли программу «Statistica 7». Для сравнения двух независимых выборок использовали коэффициент Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждения

Анализ полученных данных показал, что у пациентов 1-й группы все измеренные на ОКТ параметры (толщина сетчатки в фовеа, пара- и перифовеа, толщина комплекса ГКС, значения уровня фокальных потерь, толщина слоя перипапиллярных нервных волокон) находились в пределах возрастной

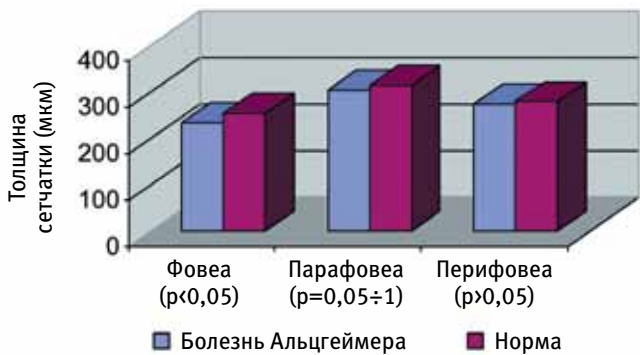


Рис. 2. Медианы значений толщины сетчатки в фовеа, пара- и перифовеа у пациентов с болезнью Альцгеймера и в группе контроля

нормы, согласно нормативной базе томографа. В то же время наблюдалось достоверное отличие данных пациентов 1-й группы от пациентов контрольной группы по значению параметра толщины макулы в центральной фовеолярной области  $\varnothing 1$  мм (236 и 256 мкм соответственно;  $p < 0,05$ ). В пределах парафовеолярной зоны от 1 до 3 мм от фовеолы толщина

сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера также была меньше, однако отличие было менее выраженным ( $p = 0,05 \div 1$ , сохранялась тенденция статистической значимости). В перифовеолярной области (от 3 до 5 мм) достоверного отличия по этому параметру выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Медианы значений толщины сетчатки в фовеа, пара- и перифовеа представлены на рис. 2.

Толщина слоя перипапиллярных нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера, напротив, оказалась больше, чем у пациентов контрольной группы (106,7 и 100,5 мкм соответственно) (рис. 4А). Различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ), но, как уже было упомянуто, данные находились в пределах нормы в соответствии с нормативной базой прибора.

Протокол анализа толщины комплекса ГКС (GCC Average), имеющийся в программном обеспечении RTVue 100, также не определил существенного отклонения от нормы у пациентов с болезнью Альцгеймера (рис. 4Б). Показатель уровня фокальных потерь (FLV) практически не отличался в двух группах (рис. 4В).

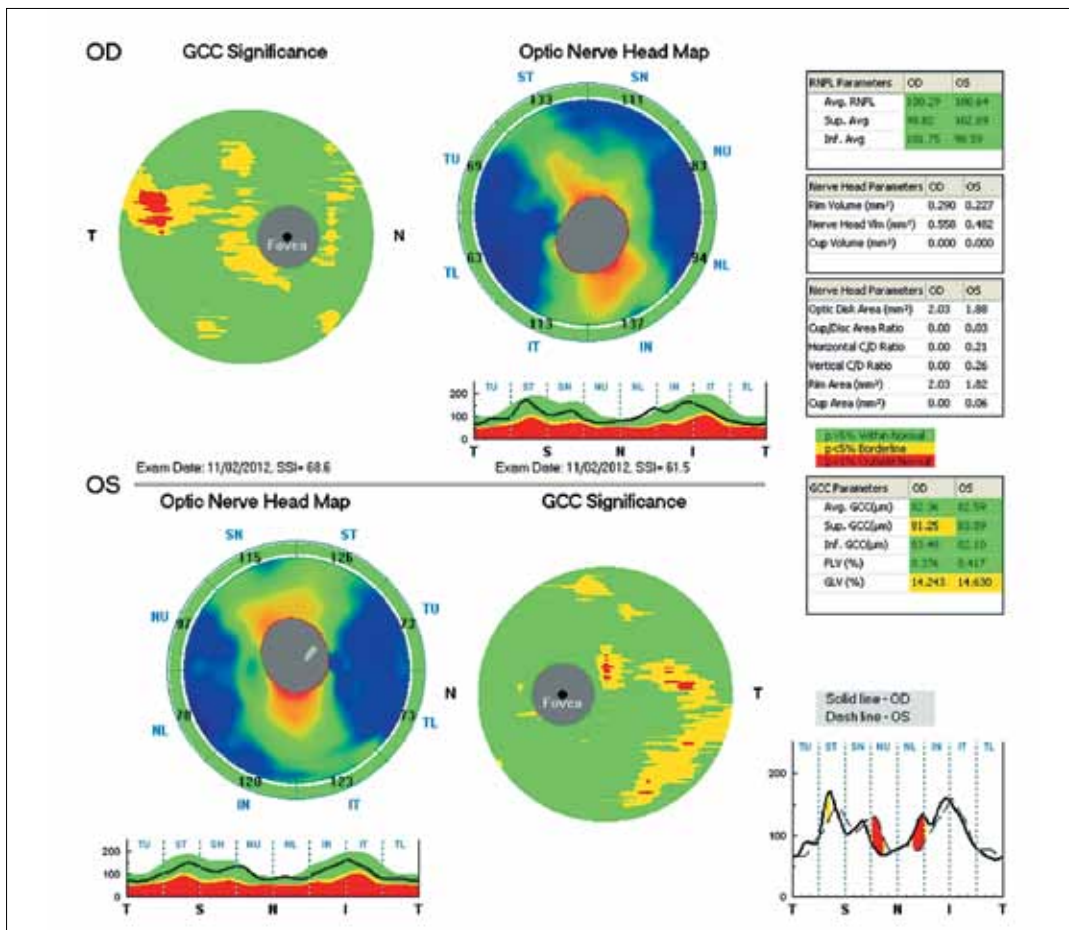
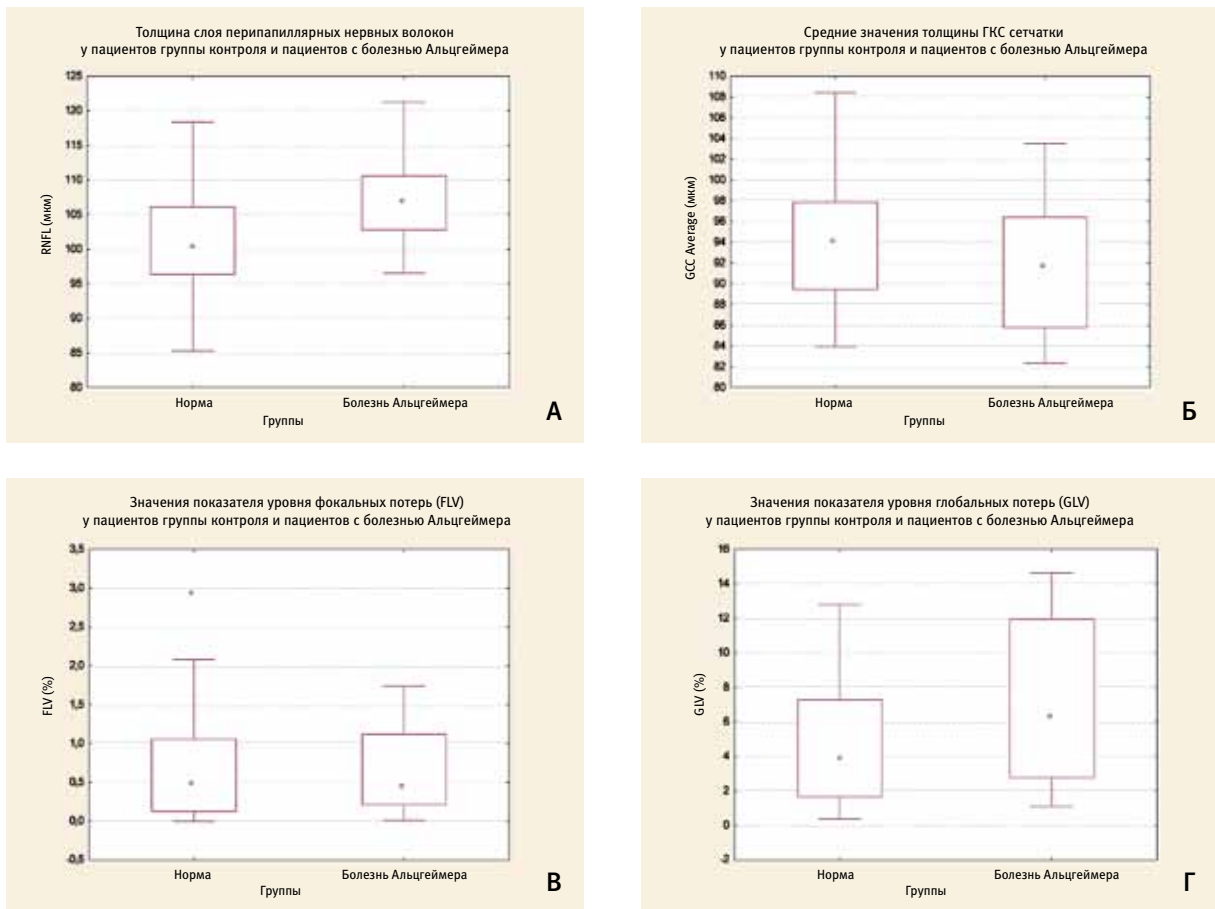


Рис. 3. Пациент Б., 72 года, болезнь Альцгеймера, мягкая деменция. Средние значения толщины перипапиллярных нервных волокон (Avg. RNFL), толщины комплекса ГКС (Avg. GCC), показатели уровня фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь комплекса ГКС



**Рис. 4.** Средние значения показателей в группе контроля и у пациентов с болезнью Альцгеймера: А – толщина слоя перипапиллярных нервных волокон; Б – толщина комплекса ГКС; В – показатели уровня фокальных потерь; Г – показатели уровня глобальных потерь

Только анализ уровня глобальных потерь комплекса ГКС (GLV) определил существенные различия: у пациентов с болезнью Альцгеймера этот показатель практически в 2 раза превысил его значения в группе контроля (медианы значений: 6,2 и 3,89 соответственно;  $p < 0,05$ ) (рис. 4Г). Сравнение с нормативной базой прибора в ряде случаев также показало пограничные значения этого показателя у пациентов 1-й группы (рис. 3).

В современной литературе широко обсуждается вопрос о ранней диагностике болезни Альцгеймера по данным оптической когерентной томографии. Приводятся многочисленные данные об обнаружении истончения сетчатки в центральной области и уменьшения толщины слоя перипапиллярных нервных волокон [2, 3, 8, 12, 16, 24, 27]. В своем исследовании мы получили несколько иные результаты. Некоторые усредненные зональные значения толщины сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера действительно несколько отличались от таковых у контрольной группы. Однако ни у одного пациента 1-й группы сравнение с нормативной базой здоровых пациентов, заложенной в программном обеспечении прибора, не выявило существенных

отклонений. Это свидетельствует о том, что этот признак не может служить маркером нейродегенерации при этой патологии, по крайней мере у пациентов с легкой деменцией. Толщина слоя перипапиллярных нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера, напротив, оказалась несколько больше, чем в контрольной группе. Объяснить данный факт пока не представляется возможным. Планируется продолжить исследование в этой области.

Единственным параметром, достоверно отличающимся от нормы, оказался показатель глобальной потерь ганглиозных клеток сетчатки (GVL). Примечательно, что только этот параметр определялся прибором как пограничный у некоторых пациентов с болезнью Альцгеймера. Вероятно, что на ранней стадии болезни у пациентов с легкой деменцией происходит незначительное диффузное уменьшение объема комплекса ганглиозных клеток сетчатки, что отражается в увеличении индекса GLV. И именно этот параметр, на наш взгляд, является наиболее чувствительным в диагностике нейродегенеративных изменений сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера и может применяться для ранней диагностики этой патологии.

## Литература

1. *Armstrong R.A.* Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex // *Optom. Vis. Sci.* – 1996. – Vol. 73. – P. 677-682.
2. *Berisha F., et al.* Localized retinal nerve fiber layer thinning in patients with early glaucoma or Alzheimer's disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3379.
3. *Berisha F., Fekete G.T., Trempe C.L., et al.* Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 2285-2289.
4. *Blanks J.C., Hinton D.R., Sadun A.A., Miller C.A.* Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 501. – P. 364-372.
5. *Blanks J.C., Torigoe Y., Hinton D.R., Blanks R.H.* Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina // *Neurobiol. Aging.* – 1996. – Vol. 17. – P. 377-384.
6. *Cettomai D., Pulicken M., Gordon-Lipkin E., et al.* Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1218-1222.
7. *Cheng H., Laron M., Schiffman J.S., et al.* The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5798-5805.
8. *Chi Y., Wang Y.H., Yang L.* The investigation of retinal nerve fiber loss in Alzheimer's disease // *Zhonghua Yanke Zazhi.* – 2010. – Vol. 46. – No. 2. – P. 134-139.
9. *Cronin-Golomb A., Corkin S., Rizzo J.F., et al.* Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging // *Ann. Neurol.* – 1991. – Vol. 29. – P. 41-52.
10. *Curcio C.A., Drucker D.N.* Retinal ganglion cell in Alzheimer's disease and aging // *Ann. Neurol.* – 1993. – Vol. 33. – P. 248-257.
11. *Davies D.C., McCoubrie P., McDonald B., Jobst K.A.* Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79. – P. 596-600.
12. *Deng Y.L., Chen Y., Xie L.Q., et al.* Morphological change of retina in mild Alzheimer's disease // *Zhenduanxue Lilun Yu Shijian.* – 2009. – Vol. 8. – P. 397-400.
13. *Garas A., Vargha P., Hollo G.* Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disk measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomography to detect glaucoma // *Eye.* – 2011. – Vol. 25. – P. 57-65.
14. *Hinton D.R., Sadun A.A., Blanks J.C., Miller C.A.* Optic nerve degeneration in Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 485-487.
15. *Hof P.R., Morrison J.H.* Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex // *J. Comp. Neurol.* – 1990. – Vol. 301. – P. 55-64.
16. *Iseri P.K., Altinas O., Tokay T., Yuksel N.* Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer's disease // *J. of Neuro-Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 18-24.
17. *Katz B., Rimmer S.* Ophthalmic manifestations of Alzheimer's disease // *Surv. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 34. – P. 31-43.
18. *Katz B., Rimmer S., Iragui V., Katzman R.* Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? // *Ann. Neurol.* – 1989. – Vol. 26. – P. 221-225.
19. *Kergoat H., Kergoat M., Justino L., et al.* An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer's type // *Acta. Ophthalmol. Scand.* – 2001. – Vol. 79. – P. 187-191.
20. *Kergoat H., Kergoat M.J., Justino L., et al.* Visual retinocortical function in dementia of the Alzheimer's type // *Gerontology.* – 2002. – Vol. 48. – P. 197-203.
21. *Kesler A., et al.* Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 7. – P. 523-526.
22. *Leung C.K., Chan W.M., Yung W.H., et al.* Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study // *Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 112. – P. 391-400.
23. *Lewis D.A., Campbell M.J., Terry R.D., Morrison J.H.* Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices // *J. Neurosci.* – 1987. – Vol. 7. – P. 1799-1808.
24. *Lu Y., Li Z., Zhang, et al.* Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography // *Neurosci. Letters.* – 2010. – Vol. 480. – No. 1. – P. 69-72.
25. *Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 44-55.
26. *Paquet C., Boissonnot M., Roger F., et al.* Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Neurosci. Letter.* – 2007. – Vol. 420. – No. 2. – P. 97-99.
27. *Parisi V., Restuccia R., Fattapposta F., et al.* Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 112. – P. 1860-1867.
28. *Sadun A.A., Bassi C.J.* Optic nerve damage in Alzheimer's disease // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97. – P. 9-17.
29. *Seong M., Sung K.R., Choi E.H., et al.* Diagnostic comparison between macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1146-1152.
30. *Siger M., Dziegielewska K., Jasek L., et al.* 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.* – 2008. – Vol. 255. – P. 1555-1560.
31. *Tan O., Chopra V., Lu A.T., et al.* Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – No. 12. – P. 2305-2314.
32. *Trick G.L., Barris M.C., Bickler M.* Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer's type // *Ann. Neurol.* – 1989. – Vol. 26. – P. 226-231.
33. *Trick G.L., Trick L.R., Morris P., Wolf M.* Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's disease type // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 68-74.

Поступила в печать 21.01.2013