

ОПТИЧНАТА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКАТА И ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ОЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Биляна Михайлова¹, Анани Тошев²

¹Специализирана очна болница за активно лечение „Вижън“ – София

²Клиника по офталмология, Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Александровска“ – София

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF EYE DISEASES IN CHILDHOOD - A REVIEW

Bilyana Mihaylova¹, Anani Toshev²

¹VISION Eye Hospital, Sofia

²Clinic of Ophthalmology, Alexandrovska University Hospital, Sofia

Адрес за кореспонденция:

Биляна Михайлова
СОБАЛ „Вижън“ – София
Ул. „Виктор Григорович“ 8
София 1606
e-mail: b51@abv.bg

Address for correspondence:

Bilyana Mihaylova
VISION Eye Hospital
8 Viktor Grigorovich St
1606 Sofia
e-mail: b51@abv.b

РЕЗЮМЕ

С разработването си преди повече от 20 години, оптичната кохерентна томография (ОСТ) е неотлъчна част от научната и клинична работа на офталмолога, а нейното усъвършенстване продължава и до днес. ОСТ се прилага ежедневно в диагностиката и проследяването на социалнозначими заболявания като глаукома, дегенеративни заболявания на ретината, патология на макулата и диска на зрителния нерв, отговорни за необратимото понижаване или загуба на централното и/или периферно зрение. Затова целта на настоящата работа е да се направи обзор на възможностите на ОСТ като изобразяваща технология в диагностиката и проследяването на очните заболявания в детска възраст, като са разгледани български и чуждестранни публикации по темата.

Тъй като този вид технология в офталмологията е първоначално замислена и създадена за приложение при възрастните, нейните пълни възможности остават ограничени при очните заболявания в детска възраст. В голяма степен обяснението за това произлиза от неприложимостта на изследването със стационарни апарати при всички деца и липсата на нормативна база данни за тях. През последното десетилетие се разработват и въвеждат специални портативни апарати, предназначени за изследване на деца в ранна възраст, които правят възможна ранната диагностика с последваща терапия и предотвратяване на инвалидизация за цял живот в някои случаи.

Ключови думи: деца, оптична кохерентна томография, портативни и стационарни ОСТ апарати

ABSTRACT

After its development approximately 20 years ago, optical coherence tomography (OCT) has taken an important part in the scientific and clinical work of the ophthalmologist and continues to develop. Using OCT technology in every day practice helps the eye doctors to make clinical diagnoses and follow-up of socially significant diseases like glaucoma, degenerative retinal diseases, and pathology of the macula and optic nerve head, which could be responsible for irreversible decrease or loss of central and/or peripheral vision. Because of the above-mentioned, we aimed to summarize the diagnostic and follow-up possibilities of OCT as an imaging technique for childhood eye diseases. Since this technology was initially developed to be used

in adults, its use in children is limited to some extent. This could be explained basically with the inapplicability of stationary OCT devices in all children and the absence of normative database for those under 18 years of age. During the last decade, specially developed portable devices for children have been developed. By their use investigating and diagnosing of eye pathology is possible in very early age, and this allows subsequent adequate therapy and prevents from a life with disability.

Keywords: children, optical coherence tomography, portable and stationary OCT devices

ВЪВЕДЕНИЕ

Предвид колко широко разпространена е днес оптичната кохерентна томография (ОСТ) в клиничната практика на офталмолозите, е трудно човек да си представи, че развитието ѝ започва едва преди около 25 години.

На този етап офталмологията остава доминираща област от медицината, където възможностите на ОСТ технологията са най-добре пригодени за нуждите на диагностиката и проследяването на редица очни заболявания. Основно условие за това е прозрачността и високата пропускливост на очните среди, от една страна, и интерферометричната чувствителност и прецизност на ОСТ, от друга страна (1). Множеството предимства на ОСТ са в основата на това, че тази технология се внедри като рутинно използван диагностичен метод за оценка както на предния, така и на задния сегмент на окото (2).

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да се направи обзор на възможностите на оптичната кохерентна томография като изобразяваща техника в диагностиката и проследяването на очните заболявания в детска възраст.

Оптична кохерентна томография – история, устройство и методика на работа

За кратък период ОСТ се превърна в една широко прилагана изобразяваща методика предимно за целите на офталмологичната практика, най-вече поради възможността да визуализира структурите на окото с голяма резолюция. ОСТ е доминираща в областта на очната диагностика със своите предимства – тя е изцяло неинвазивна, безконтактна, бърза, информативна, *in vivo* техника за получаване на структурни изображения от окото при хора от всякаква възраст и статус. Търпи непрекъснато усъвършенстване на техническите характеристики като дълбочина на изследващите структури, скорост, аксиална резолюция и др. Така в зависимост от етапите на развитието ѝ се оформят различни поколения апарати. ОСТ технологията се основава на принципа на нискокохерентна интерферометрия (3).

ОСТ апаратите се състоят от източник на светлина (широколентов лазер или суперлуминисцентен диод) с определена дължина на вълната, най-често от 840 nm и 1050 nm (близкия инфрачервен спектър), като по-голямата дължина на вълната (λ) дава възможност за по-добра визуализация на очните структури в дълбочина. Вече има нови поколения ОСТ апарати, които са проектирани специално за изследване на структурите в предния сегмент на окото

INTRODUCTION

Given that today optical coherence tomography (OCT) is widely used in the clinical practice of ophthalmologists, it is difficult for a person to imagine that its development began only about 25 years ago.

Currently, ophthalmology remains the dominant area of medicine where the possibilities of OCT technology are best adapted for the needs of diagnosis and follow-up of a number of eye diseases. The main conditions for this are the transparency and high permeability of the eye refractive media together with the high interferometric sensitivity and precision of OCT (1).

The many advantages of OCT are that this technology is implemented as a routinely used diagnostic method for evaluating both the anterior and posterior segments of the eye (2).

AIM

The purpose of this article is to provide an overview of the possibilities of OCT as a technique of diagnosis and follow-up of childhood eye diseases.

Optical Coherence Tomography - History, Setup and Working Principle

It only took a short period of time for OCT to become a widely used imaging modality, which is mostly applied for the purposes of the ophthalmic practice, mainly because of the possibility to visualize the eye structures with high resolution. OCT is dominant in the field of eye diagnostics with its advantages – it is a completely non-invasive, non-contact, fast, informative, *in vivo* technology for obtaining structural images from the eye in people of any age and status. This imaging technique shows continuous improvement of the technical characteristics such as penetration depth, scanning speed, axial resolution, etc. Thus, depending on the stages of their development, different generations of devices exist. OCT technology is based on the principle of low-coherence interferometry (3).

OCT devices have a light source (broadband laser or superluminescent diode) with a specified wavelength, most often of 840 nm and 1050 nm (near-infrared spectrum), whereby the greater wavelength (λ) allows better visualization of the ocular structures in depth. Nowadays, there are new generations of OCT, which are specially designed for examination of the structures in the anterior segment of the eye (anterior segment OCT, AS-OCT) and use a greater wavelength ($\lambda=1310$ nm) for better penetration in denser structures such as sclera and iris. The wider light source aperture allows for better axial resolution of the images. The main components of each OCT machine are: the so-called Michelson light-source interferometer; a beam splitter, which first separates the light into two bundles, and then unites their amplitudes; a reference mirror to which part of the light rays are directed; a spectrometer, which makes use of the diffraction of

(anterior segment OCT, AS-OCT) и използват по-голяма дължина на вълната ($\lambda=1310$ nm) за по-добра пенетрация в по-плътни структури като склера и ирис. По-широката бленда на светлинните източници позволява по-добра аксиална резолюция на изображенията. Основният компонент на всеки апарат е т.нар. светлинен интерферометър на Michelson – източник на светлина; устройство (beam splitter), което разделя светлината на два снопа, а след това обединява амплитудите им; референтно огледало, към което се насочва част от светлинните лъчи; спектрометър, който използва дифракция на светлината, леща и устройство – CCD (charge-coupled device) камера за едновременна регистрация на всички компоненти на отразената светлина (3).

Възможности на OCT сред детската популация

По данни на Световната здравна организация слепите деца под 15-годишна възраст в световен мащаб са приблизително 1.4 млн. (4). Повече от 80% от общия брой слепи деца на Земята живее в най-бедните райони, а именно – Азия, Африка и Южна Америка. Само в САЩ повече от 50 000 са регистрирани с практическа слепота (5). Основните причини за загуба на зрение сред децата в Европа, САЩ и Япония са заболявания на ретината, атрофия на зрителния нерв и такива, засягащи зрителните пътища (6). Описаните по-горе данни доказват необходимостта от приложение на OCT технологията сред детската популация с цел осигуряване на своевременна диагностика, проследяване и лечение на част от очните заболявания в ранна детска възраст, като по този начин се предотврати настъпване на слепота и инвалидизация за цял живот.

OCT изследване в детска възраст се прилага основно за следните научни и практически цели:

light; lens and a charge-coupled device – a camera for simultaneous registration of all components of the reflected light (3).

OCT Application in the Pediatric Population

According to the World Health Organization data, there are approximately 1.4 million blind children under 15 years of age worldwide (4). More than 80% of the total number of blind children on Earth live in the poorest areas, namely Asia, Africa and South America. In the USA alone, more than 50 000 are registered as legally blind (5). The main causes of vision loss among children in Europe, USA, and Japan are retinal diseases, optic nerve atrophy and diseases affecting the visual pathways (6). The above-mentioned data confirms the need for OCT technology application for the pediatric population in order to ensure timely diagnosis, follow-up, and treatment of some ocular diseases in early childhood, thus preventing blindness and disability for life.

OCT examination in childhood is mainly done for scientific and practical purposes:

1. Studying the structures of the healthy eye and creating a reference database in different age groups;
2. Studying the possibilities of the methodology in the diagnosis and monitoring of less common in practice diseases such as glioma of the optic nerve.
3. To better diagnose and monitor the diseases of the retina (optic nerve, macula), vitreous body, choroidea, iridocorneal angle, and cornea.

Fig. 1 shows a single B-scan (2D) of the macula (left) and the optic nerve head - (ONH) (right) of a healthy 10-year-old girl. Separate retinal layers, fovea with the foveal reflex, blood vessels in the inner retina and some shadow artifacts associated with them, as well as a part of the choroid layer can be distinguished in the macular region.

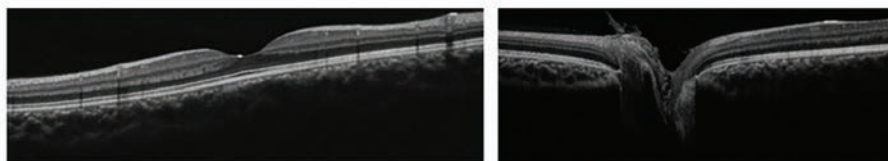


Fig. 1. HD images of the macula (left) and optic nerve head (right) in healthy child

1. Изучаване структурата на здравето око и създаване на нормативна база от количествени данни в отделните възрастови групи.
2. Изучване възможностите на методиката в диагностиката и проследяването на по-рядко срещани в практиката заболявания като глиом на зрителния нерв.
3. За диагностика и проследяване на заболявания на ретината (зрителен нерв, макула), стъкловидно тяло, хориоидея, преднокамерен ъгъл, и розовица.

На Фиг. 1 е показан единичен B-scan (2D) на макула (вляво) и диск на зрителния нерв – ДЗН (вдясно), на здраво 10-годишно момиче. В макулната област могат да се разграничат отделните ретинни слоеве, фовеята, фовеоларният рефлекс, кръвоносни съдове във вътрешната ретина и асоциираните с тях артефакти, както и част от дебелината на хориоидеята.

A number of studies using OCT reported quantitative monitoring of cystoid macular edema in Coats' disease following intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF); choroidal neovascular membranes secondary to the various etiological causes and monitoring of their response after administration of anti-VEGF; examination of Toxoplasma foci in the macula, whose OCT characteristics include retinal thinning, hyperreflective retinal pigment epithelium (RPE), intraretinal cysts and fibrosis; vitelliform macular dystrophy; in shaken baby syndrome, where a chronic macular hole, epiretinal membranes, perimacular folds, and traumatic retinoschisis could be observed; X-linked retinoschisis; hypoplasia of the fovea; as well as a ridge in retinopathy of prematurity (ROP) but even more important is the possibility of monitoring the dynamics of neovascularisation before and after treatment; diagnosis of intraocular tumors and follow-up of retinoblastoma; stromal iris cyst; visualization

Редица проучвания с помощта на OCT съобщават за количествено проследяване на кистозен макулен оток при болест на Coats след интравитреално приложение на anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor); за хориоидални неоваскуларни мембрани, вторично появили се при различни етиологични единици и мониториране на отговора след приложение на anti-VEGF; за изследване на токсоплазмени огнища в макулата, чиито OCT характеристики включват ретинално изтъняване, хиперрефлексен РПЕ (ретинален пигментен епител), интравитреални кисти и фиброза; при вителлиформена макулна дегенерация; при shaken baby syndrome, където може да се наблюдава хронична макулна дупка, епиретинни мембрани, перимакуларни гънки и травматична ретиносхиза; X-свързана ретиносхиза; хипоплазия на фовеята; както и вал при ROP (ретинопатия на недоносеното) и с още по-голямо значение е възможността за проследяване динамиката на неоваскуларизация преди и след лечение; Вътрешни тумори – диагноза и мониториране на ретинобластом; стромална ирисова киста; Визуализация на антиглаукомни импланти (като напр. Baerveldt Shunt), мембрани върху ендотелна на роговицата и др. (7,8).

Един OCT параметър, който е чест обект на количествено изследване, е дебелината на ретинния неврофибрилен слой – RNFL (9,10). Съставен от аксоните на ганглийните клетки, той се компрометира силно при глаукома, тумори на зрителния нерв (глиоми), дори и при неврологични заболявания, характерни за възрастната, но не и за детската популация, като множествена склероза, болести на Алцхаймер и Паркинсон. Изследва се чрез кръгов скан около диска на зрителния нерв (ДЗН). Тъй като OCT апаратите нямат нормативна база данни за деца, а вариациите за норма са много големи при човешката популация, получените стойности за RNFL се определят като патологични едва след проследяване с прогресивно намаляване на стойностите. В последно време интерес представлява измерването дебелината на RNFL при недоносени деца, доносени деца (11) и такива, диагностицирани с глиом на зрителния нерв (12,13). Друга важна за изследване ретинна област е макулата с параметри като макулен RNFL, ганглийно-клетъчен слой (съставен от телата на ганглийните клетки), вътрешен плексиформен

of antiglaucoma implants (such as Baerveldt shunt), membranes on corneal endothelium, etc. (7,8).

An important OCT parameter that is often used in a quantitative study is the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness (9,10). Composed of retinal ganglion cell axons, it is severely compromised in glaucoma, optic nerve tumors (gliomas), even in some neurological diseases observed in adults, but in the pediatric population, such as multiple sclerosis, Alzheimer's and Parkinson's diseases. It is examined by a circle scan around the ONH. Since the OCT devices do not have a normative database for children and the OCT parameters vary in wide ranges in the healthy human population, the measured RNFL thickness in children is only considered pathological if progressive RNFL thinning is seen at the follow-up exams. Recently, the measurement of RNFL thickness in premature and mature infants (11), as well as in those diagnosed with glioma of the optic nerve, has attracted clinical interest (12, 13). Another important for the examination retinal area is the macula with parameters such as macular RNFL and ganglion cell layer thickness (composed of the bodies of the ganglion cells), internal plexiform layer (composed of the dendrites of the ganglion cells and bipolar cells) (14), and retinal thickness, macular volume and choroid thickness in the macula and ONH.

The analysis of the above-mentioned parameters in childhood allows us better understanding of the structural changes of the eye during the growth process, the variations of the norm depending on age, gender, ethnicity, and the degree of refractive errors (myopia, hyperopia and astigmatism); and also in conditions such as amblyopia (anisometropic (15), strabismic) and strabismus.

One important feature regarding the application of OCT is that by follow-up examinations of the patients their quantitative parameters are compared only in cases of using the same OCT device. The different OCT machines are not interchangeable and this is because their software follows different segmentation algorithms to determine the retinal layers. For example, the pRNFL thickness showed statistically significant difference depending on the OCT device used in the same representative sample. The following characteristic feature of OCT is that using two protocols for assessment of the same retinal parameter in one studied group often can result in unequal values. Therefore, a conclusion about the progression of a pathological condition can be drawn only after monitoring the patient with the same OCT machine and software.



Fig. 2. Stationary OCT device (left) and portable OCT device (right) [Source: Internet]

слои (съставен от ганглийните и биполярните клетки) (14), ретинна дебелина, обем на макулата и дебелина на хориоидеята в областта на макулата и около ДЗН.

Изследването на всички гореспоменати параметри в детска възраст позволява да се запознаем в детайли със структурните промени на окото в хода на растежа, с вариациите на нормата в зависимост от възраст, пол, етническа принадлежност, степента на рефракционните отклонения (късогледство, далекогледство и астигматизъм); при състояния като амблиопия (анизометропична (15), страбизмена) и кривогледство.

Една важна особеност, касаеща приложението на OCT при хора от всички възрасти, е, че пациентите се проследяват и стойностите на количествените параметри се сравняват само при изследване с един и същ апарат. Отделните модели апарати не са взаимозаменяеми и това е така, защото софтуерните им програми са с различаваща се сегментация на ретинните слоеве, като дебелината на pRNFL например се измерва при статистически значима разлика в зависимост от използвания модел апарат при една и съща представителна извадка. Съществува и следната особеност – две програми на един апарат измерват един и същ количествен параметър и неговите стойности се различават статистически в изследваната група. Затова заключение за прогресия

There are two types of OCT devices that are commercially available - stationary and portable, with the portable OCT machines being more suitable for use in childhood (Fig. 2).

Stationary OCT Technology

OCT stationary devices are included in studies focused on a number of quantitative parameters in children who are able to maintain the necessary posture in the study - sitting position with a leaning forehead and chin and can sustain the eye position and attention to the fixation object during the examination (Fig. 2, left). Stationary OCT technology allows researchers to obtain important structural information about the eye of adolescent children at the ages between 4 and 18 years, but not for children under 4 years. In the past, quantitative information about changes at this age has only been received from histological studies, according to which the structural maturation of tissues is primarily assessed. The introduction of the portable OCT system allows better documentation of the eye maturation process and improves the care for the pediatric population, which is what the stationary OCT machines have achieved in older children, adults, and elderly patients. Stationary OCT technology is often combined with digital cameras or scanning laser ophthalmoscope in order to obtain fundus autofluorescence images (FAF) and perform fluorescein angiography (FA), which also have their meaning and application in some eye diseases in childhood (Fig. 3).

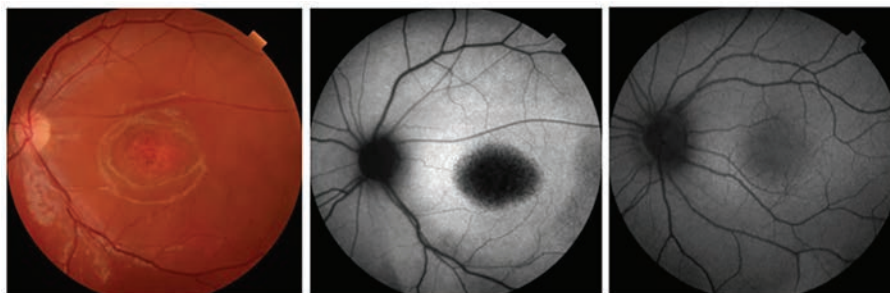


Fig. 3. Morbus Stargardt (7-year-old child) - color image of fundus (left) and FAF (middle) of the left eye. FAF image of healthy 15-year-old girl (right)

на патологично състояние може да се направи само след проследяване на пациента при един модел OCT апарат и едни и същи програми.

На пазара има два типа OCT апарати, подходящи за приложение в детска възраст – стационарни и портативни (Фиг. 2).

Стационарна OCT технология

OCT стационарните апарати са включени в проучвания за изучаване на редица количествени параметри в норма и патология при деца, които са способни да заемат необходимата поза при изследване – седнало положение, с подпряно чело и брадичка, и могат да задържат погледа и вниманието си върху фиксационния обект по време на изследването (Фиг. 2, ляво). Стационарната OCT технология позволява във времето изследователите да получават важна структурна информация за окото на подрастващите деца между 4 и 18-годишна възраст, но не и за децата от 0 до 4 години. В близкото минало количествена информация за промените в тази възраст се е получавала само при трупни

In the last few years angio-OCT technology has gained popularity in the pediatric population and publications associated with amblyopia (16), myopic choroidal neovascular membrane (17) and others could be seen. In 2017 Yang et al. developed a prototype of a handheld probe for angio-OCT with good quality of the exported images (18).

Partially Portable Hand-Held CT Technology

In Fig. 4 and 5 are shown two partially portable OCT devices - Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany) and Optovue iVue SD-OCT (Optovue Corporation, Fremont, CA).

Optovue iVue OCT could be modified into an entirely portable device if laptop and control footswitch are available but also in this way it is not suitable for easy and fast carrying because of the lack of specialized transport equipment. It is applicable mainly in patients with limited head and neck mobility; elderly people and patients with walking difficulties and bound to wheelchairs. The head of the device could modify in probe but it is heavy and uncomfortable to apply in awake children. Both devices could be used in surgery, in sedated or unconscious patients. They allow the making of a qualitative and quantitative analysis of the investigated parameters.



Fig. 4. Spectralis HRA+OCT (Heidelberg), which allows investigations in children under general anesthesia [Source: Internet]



Fig. 5. Optovue iVue SD-OCT (Optovue Corporation, Fremont, CA) [Source: Internet]

и хистологични проучвания, според които основно място заема структурното съзряване на тъканите. С появата на портативната OCT система се увеличават възможностите за повече знания по отношение съзряването на окото и подобряване на грижите за детската популация, точно както стационарните OCT апарати постигнаха това за по-големите деца и възрастни пациенти.

Стационарната OCT технология има възможност за направата на FAF изображения (фундусова автофлуоресценция) и ФА (флуоресцеинова ангиография), които също имат своето значение и приложение при заболявания на някои очни в детска възраст (Фиг. 3).

В последните няколко години, с навлизането на ангио-OCT технологията в клиничната практика, се появиха публикации при деца, асоциирани със състояния като амблиопия (16), миопична хориоидална неоваскуларна мембрана (17) и др. През 2017 г. Yang и съавтори разработват прототип на портативна сонда за ангио-OCT апарат с добро качество на получените образи (18).

Частично портативна OCT технология

На Фиг. 4 и 5 могат да се видят два примера за частично портативни апарати – Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany) и Optovue iVue (Optovue Corporation, Fremont, CA).

Applications of the Pediatric, Hand-Held OCT System (HH-OCT)

Commercial production and distribution of stationary SD-OCT technology dates back to the year 2006. Even during this early scientific period, the clinicians got quite enough experience and made also enough publications concerning pediatric populations from all ethnic groups. Due to the above-mentioned it was obvious for all that the technology designed in this way was inapplicable for very young children.

According to Dr. Synthia Toth (a retinal surgeon and ophthalmology professor at Duke University School of Medicine, North Carolina, USA) – „Using an ophthalmoscope is like looking at the ocean from above“. Because of that she and her colleagues - Dr. Joseph Izatt, Michael Fitzpatrick (engineer professor at Duke) together with the financial support of the Duke Clinical and Translational Science Institute (CTSI), are developing a series of OCT technology, which allows the export out of the highly specialized ophthalmology departments and can be applied at the patient's bed or even in the operating theatre. Duke University is a pioneer in using of portable hand-held probes for OCT images in pediatric ophthalmology. In 2012 a portable device developed by Toth and Izatt, and partially financed through Duke's Clinical and Translational Science Award was approved by FDA for application in humans. The product was taken to the market via BiopTigen, and thus a commercial alternative of the conventional OCT device was created. While the investigation with conventional OCT devices requires patients to follow instructions such as opening

Ортовие iVue може да се превърне изцяло в портативен апарат при включване на лаптоп и педал за управление, но и в този си вид не е удобен за лесен и бърз пренос, поради липсата на специализирана преносима апаратура. Приложим е предимно при пациенти с ограничена подвижност на главата и врата; Възрастни и трудно подвижни пациенти в инвалидни колички. Главата на апарата е тежка и неудобна за употреба при деца в будно състояние. И двата апарата са приложими за целите на хирургията, при седирани пациенти или такива в безсъзнание. С възможност както за качествен, така и за количествен анализ на изследваните параметри.

Приложение на детската портативна OCT система

Комерсиалното производство и разпространение на стационарния тип SD-OCT технология датира от 2006 г. Още от този ранен период са натрупани достатъчно опит и брой научни публикации в изследването и на детската популация от всички етнически групи, чрез които се установява, че така конструирана, технологията е неприменима при децата в ранна възраст.

Според доктор Синтия Том (ретинален хирург и професор по офталмология към Duke University School of Medicine, Северна Каролина, САЩ) - „Използването на офталмоскопа е като гледането на океана отгоре“. Затова заедно с колегите си д-р Джоузеф Айзат, Майкъл Фицпатрик (професор инженер в Duke) и финансовата подкрепа на Duke Clinical and Translational Science Institute (CTSI) разработват серия от OCT технология, която позволява да бъде изведена от специализираните очни клиници и приложена до леглото на пациента или дори в хирургията. Duke е пионер в употребата на ръчни портативни сонди за изображения в детската офталмология. През 2012 г. портативен апарат, разработен от Том и Айзат и частично финансиран от Duke's Clinical and Translational Science Award,

and closing their eyes in particular moments or maintaining their look on a point of fixation in different eye directions, the using of hand-held probe allows children who are not capable of cooperating to be investigated. Prof. Toth says „The retina is an extension of the brain, so it's a window in“, therefore OCT images could help to find neurologic markers corresponding to brain affecting disorders and guiding clinicians in following the correct treatment. Such disorder is hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), which damages the brain in conditions with oxygen deficiency. HIE is a rare, but serious disorder, which can lead to harm or death in more than half of all cases. To avoid the worst consequences, the early diagnosis is important. If the diagnosis is clear in the first 6 hours, the disorder can be treated. The diagnosis could be made with ultrasonography or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, but in a hospital this is not a typical test before the 5th or 10th day after birth. Portable HH-OCT allows fast imaging of neuromarkers in children suspected for HIE. Toth and Izatt published their pioneer results supporting the fact that in HIE patients the retina thickness decreases, and subsequent developments showed that making the HIE diagnosis through OCT retinal images is possible (19).

The first in the world, commercial, portable OCT system (HH-OCT) Envisu C2300 (Biotigen), which was mentioned before, appeared in 2007. It is mainly used in early childhood and also for diagnosis of more peripheral retinal disorders (Fig. 6, left). Its appearance is similar to the portable, contact RetCam system, which is used for examination of preterm and young children, to diagnose and follow-up mainly retinopathy of prematurity (ROP), but also some other fundus disorders. Fluorescein angiography could be recommended with RetCam devices if such module and blue filter are available but investigation of the retinal structure is not possible. It is a contactless technique and because of that it is appropriate for preterm children; for verbal and nonverbal children; disadvantaged children; children



Fig. 6. Pediatric HH-OCT system Envisu C2300 (left) and its application at the operating theatre during examination under anesthesia in preterm born baby diagnosis for retinoblastoma [Source: Internet]

е одобрен от FDA за приложение при хора. Аизат довежда продукта до пазара чрез Biortigen, като по този начин се появява комерсиална алтернатива на конвенционалната OCT система. Докато конвенционалната OCT изисква от пациента да следва инструкции като отваряне и затваряне на очите в определени моменти, фиксация и задържането ѝ при различни погледни позиции, използването на ръчната сонда позволява изследването на деца, които не са способни да съдействат. „Ретината е продължение на мозъка и следователно е прозорец към него”, казва проф. Тот, следователно чрез OCT изображения могат да се откриват неврологични маркери, кореспондиращи със състояния, засягащи мозъка и ориентирани за ползата от лечението. Едно такова състояние е хипоксична исхемична енцефалопатия (hypoxic ischemic encephalopathy – HIE), засягане на мозъка при недостиг на кислород. HIE е рядко, но сериозно нарушение, което води до увреждане или смърт в повече от половината от всички случаи. За да се избегнат най-лошите последици, от значение е ранната диагностика. Ако състоянието се разпознае през първите 6 часа, може да бъде повлияно. Това може да стане чрез ултрасонография или ядреномагнитен резонанс (ЯМР) на главен мозък, но в болницата не би се направило преди 5-ия или 10-ия ден от раждането. Портативното OCT позволява бързо изследване на невромаркери при суспектните за HIE деца. Toth и Izatt публикуват свои пионерни резултати, подкрепящи факта за засягане дебелината на ретината при деца с HIE, а последващи разработки по темата сочат, че диагнозата, поставена на базата на ретинални изображения, е възможна (19).

През 2007 г. се появява споменатата вече първа в света комерсиално разпространена преносима OCT система (HH-OCT) Envisu C2300 (Biortigen), предназначена основно за приложение в ранна детска възраст и по-периферни ретинни лезии (Фиг. 6, ляво). На външен вид наподобява портативната RetCam контактна система за оглед на очното дъно при недоносени и малки деца с цел диагностика и проследяване основно на ретинопатия на недоносеното (ROP), но и за някои други ретинални заболявания. RetCam апаратите притежават опция за направата на ФА при наличие на модул и син филтър, но не и за структурно изследване на ретината. Поради своята безконтактност, HH-OCT е подходяща за преждевременно

in conscious or unconscious state (under general anesthesia during surgery, coma or a reversible drug-induced coma); for outpatient settings or the operating room (Fig. 6, right), intensive care and neonatology departments, in schools and kindergartens as well (Fig. 2, right). Currently, HH-OCT is the only one in the world approved by FDA with the purpose of diagnosing physiological and pathological conditions of the eye. It is being developed further and its main advantage is that it enables the diagnostics of children from 0 to 4-5 years of age, for whom stationary OCT technology is not appropriate. One of the important publications concerning the benefits of the HH-OCT system - Envisu C2300 is by Avery et al. In 2014 they investigated children between 2 and 12 years of age diagnosed with glioma of the visual pathways. In the research were included only children who could cooperate in the visual acuity determination. They were divided into two groups - with normal and decreased vision. The purpose of the research was to investigate the pRNFL thickness and to determine whether this parameter could be used as a surrogate marker of vision to distinguish children with normal and decreased vision. The treatment of children diagnosed with optic pathway glioma is complex. In most cases of optic pathway gliomas deterioration of the vision (central and peripheral) could be observed between the ages of 1 and 8. The exact assessment of the vision depends on factors such as age and the cooperation of the children. In the era before HH-OCT, if the children could not cooperate (glioma associated with cognitive and behaviour problems or children in nonverbal age) in the vision defining, it was not possible for the range of the visual impairment to be assessed and these children were in higher risk for significant and constant decrease of the vision before the treatment started. Therefore, a better quantitative vision biomarker, which is not correlate with the patient's cooperation, was required. Avery et al. determined that the RNFL thickness measured with an HH-OCT device could be a surrogate marker for impaired visual functions in this group of children. The conclusion of the authors shows high practical significance in the future approach and treatment (20). The portable HH-OCT systems are available and being actively used in modern European eye clinics, in which pediatric eye health care is important. In poor areas of the world, such as India, it is difficult and even impossible to imagine the existence and application of this device. Publications with open access available online mention that research teams from Karnataka Ophthalmology Institute have been



Fig. 7. A new enhanced version of the hand-held probe by Toth and Izatt (2017) [Source: Internet]

рогени деца; за такива във вербална и невербална възраст; в неравностойно положение; в будно състояние или безсъзнание (в анестезия, кома или изкуствена кома); за приложение в амбулаторни условия, операционен блок (Фиг. 6, дясно), интензивни и неонатални отделения и дори в училища и детски градини (Фиг. 2, дясно). Към момента тя е единствената HH-OCT в света, одобрена от FDA, за приложение с цел диагностика на физиологични и патологични състояния на окото. Тя търпи непрекъснато усъвършенстване и основно нейно предимство е, че дава възможност да се обхванат децата в ранна възраст от 0 до 4-5 години, за които стационарната OCT технология не е подходяща.

Една от значимите публикации, доказващи ползите на HH-OCT системата – Envisu C2300, е тази на Avery и съавт. През 2014 г. авторският колектив изследва деца между 2 и 12-годишна възраст с глауком на зрителните пътища. Включени са само такива, които са кооперативни в изследването на зрителната острота и са разпределени в две групи – с нормално и намалено зрение. Целта на проучването е да се изследва дебелината на pRNFL и да се установи дали показателят може да се използва като сурогатен на зрителната острота маркер за разграничаване на децата със и без загуба на зрение. Лечението на малките деца с глауком на зрителните пътища изисква комплексен подход. Повечето глаукоми причиняват нарушаване на зрителните функции (централно зрение и зрително поле) между 1 и 8-годишна възраст. Точното им изследване при деца зависи от тяхната възраст и съдействие. Невъзможността да се определя обемът на засягане на зрителните функции при некооперативни деца (глауком асоцииран с когнитивни и поведенчески проблеми) и такива в ранна възраст с глауком на зрителните пътища преди ерата на HH-OCT ги е поставяла в по-голям риск да претърпят сигнификантно и постоянно засягане на зрението преди начало на лечението. За по-добро провеждане на терапията е необходим надежден количествен биомаркер на зрението, който не зависи от съдействието на пациента. Avery и съавт. доказват, че дебелината на pRNFL, установена с HH-OCT, може да бъде сурогатен маркер за намалени зрителни функции при този контингент деца, а това има голямо клинично значение, касаещо бъдещия подход и инициация на лечението им (20).

Портативната HH-OCT система се прилага активно в европейските очни клиники, в които са застъпени грижите за детското зрение. В беген район на Земята, какъвто е Индия, човек трудно би си представил наличието на подобна скъпа техника. Достъпни за свободно четене в интернет пространството публикации доказват, че изследователски колективи от Института по офталмология в Карнатака работят с частично портативен апарат още от 2009 г. (21) (Фиг. 3), а с Envisu C2300 от 2011 г. (22).

Пет години след одобряването на технологията на Toth и Izatt от FDA, те продължават да разширяват границите на OCT. През 2016 г. започват тествания по подобрената ръчна сонда, която е по-малка и компактна, по-бърза и лесна за употреба и по-лека (Фиг. 7). Старата комерсиална OCT технология генерира само 2D изображения. А новата е с възможности и за триизмерни (3D) образи. Освен това подобренията

applied semi-portable OCT devices from 2009 (21) (Fig. 3), as well as the Envisu C2300 portable device from 2011 (22).

Five years after the technology was approved by FDA, Toth and Izatt continue to expand the limits of the OCT device. In 2016 they started testing the improved probe, which is now smaller, lighter, and faster than before, and also easy to use (Fig. 7). The old commercial OCT technology generated only 2D images, but the new one could generate three-dimensional (3D) images. The improvements of the probe also allow examination without the necessity of pupil dilation (19).

At the end of 2019 in our country there is still no pediatric HH-OCT system. Bulgaria is not a big state, therefore at least one available device would be sufficient and of a great benefit to cover the needs of diagnosis and follow-up of children in the youngest age.

Lately low-cost, portable OCT devices have been developed and their price is approximately 10K \$, and not ~150K \$, which is the price of a modern OCT device. Only future researches could show if they could be reliable in the diagnosis and follow-up of pediatric patients.

CONCLUSION

In the current review we have analyzed the application of a new and successful imaging technique in ophthalmology. We paid particular attention to the diagnostic and follow-up possibilities of different models of OCT devices and the problems accompanying their application in the pediatric population. Its permanent development and refinement makes the application in the youngest patients easy. Its advantages and presence in every pediatric department are beyond any doubt in order to ensure the provision of quality pediatric health care.

REFERENCES

1. Puliafito CA, Schuman JS, Hee MR, Fujimoto JS, editors. Optical coherence tomography of ocular diseases. 1 ed. SLACK Inc.; 1995.
2. Bouma BE, Tearney GJ, editors. Handbook of optical coherence tomography. New York: Marcel Dekker. 2002; pp 487-503.
3. Gabriele M, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio L. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(5): 2425-36.
4. World Health Organization. Magnitude and causes of visual impairment. Geneva: WHO; 2004:282.
5. Printing House for the Blind. Facts and Figures on Americans with Vision Loss. New York: American Foundation for the Blind; 2007.
6. Gilbert C. Childhood blindness. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale R, eds. The epidemiology of eye disease. 1st ed. London: Chapman and Hall; 1998. pp. 181-208.
7. Mihaylova B, Biswas S. The portable HH-OCT system as a successful imaging technology for some ophthalmologic conditions in children. Glaucomas. 2019; 7(1):18-23. (in Bulgarian).
8. Mihaylova B. Achievements of the HH-OCT system for quantity assessment of retinal parameters in children. Glaucomas. 2019; 7(1):24-30. (in Bulgarian).
9. Mihaylova B. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness and its physiological asymmetry in healthy children and adults with Topcon OCT. Bulgarian Rev Ophthalmol. 2016; 60(1):3-15. (in Bulgarian).
10. Mihaylova B, Dimitrova G, Toshev A, Kostova S. Study of the peripapillary retinal neurofibrillary layer in health children with optical coherence tomography. Glaucomas. 2016; 5(1):12-8. (in Bulgarian).

позволяват изследване, при което дилатацията на зеницата не е задължително условие (19).

В края на 2019 г. в нашата страна обаче все още няма налична детска портативна OCT система. За неголемите мащаби на България би било достатъчно и от изключителна полза да има наличен поне един такъв апарат, който да покрие нуждите за диагностика и проследяване на децата с очни проблеми от най-малката възрастова група.

В последно време се разработват и нискобюджетни портативни OCT апарати, чиято цена възлиза на ~10К \$, а не на ~150К \$, каквато е нормалната цена на един съвременен OCT апарат. Само бъдещи проучвания могат да докажат дали са надеждни в диагностиката и проследяването на заболявания в детска възраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящата обзорна статия разглежда приложението на една нова, но бързо и успешно навлизаща образна методика в сферата на офталмологията. Обръща се особено внимание на възможностите ѝ за диагностика и проследяване на очните заболявания сред детската популация и свързаните с нея проблеми. Разработването и усъвършенстването ѝ за улеснение на изследването при най-малките пациенти продължава и до днес. Нейните позитивни качества не подлежат на съмнение, както и това, че всяко детско очно отделение по света трябва да притежава и прилага тази технология за качествено детско здравеопазване от най-ранна възраст.

11. Patel A, Purohit R, Lee H, Sheth V, Maconachie G, Papageorgiou E, et al. Optic nerve head development in healthy infants and children using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol.* 2016; 123(10):2147-57. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.057.
12. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Chen CL, Glaug NC, Packer RJ, et al. Reproducibility of circumpapillary retinal nerve fiber layer measurements using handheld optical coherence tomography in sedated children. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(4):780-7. doi: 10.1016/j.ajo.2014.06.017.
13. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, Chen CL, Glaug NC, Packer RJ, et al. Intra- and inter-visit reproducibility of ganglion cell-inner plexiform layer measurements using handheld optical coherence tomography in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(5):916-23. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.029.
14. Mihaylova B. Reference values of the macular parameters (mRNFL, GCL+ и GCL++) in children and young adults with optical coherence tomography. *Glaucomas.* 2016; 5(2):9-13. (in Bulgarian).
15. Mihaylova B, Dimitrova G. Evaluation of peripapillary and macular retinal nerve fiber layer thickness in anisometropic amblyopic children with spectral-domain optical coherence tomography. *Bulgarian Rev Ophthalmol.* 2017; 61(2):3-12. (in Bulgarian).
16. Sobral I, Rodrigues TM, Soares M, Seara M, Monteiro M, Paiva C, et al. OCT angiography findings in children with amblyopia. *J AAPOS.* 2018;22(4):286-9.e2.
17. Shandurkov I, Tomova B, Nikolaeva Y. Optical coherence tomography angiography as a follow-up method in a child treated with aflibercept due to myopic choroidal neovascular membrane. *Bulgarian Rev Ophthalmol.* 2018; 62(4):27-32.
18. Yang J, Liu L, Campbell J, Huang D, Liu G. Handheld optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express.* 2017; 8(4): 2287-300.
19. Duke team creates tools to capture real-time images of the retina. Available at: <https://www.ctsi.duke.edu/news/duke-team-creates-tools-capture-real-time-images-retina>
20. Avery R, Hwang E, Ishikawa H, Acosta M, Hutcheson K, Santos D, et al. Handheld optical coherence tomography during sedation in young children with optic pathway gliomas. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(3):265-71.
21. Vinekar A, Sivakumar M, Shetty R, Mahendradas P, Krishnan N, Mallipatna A, et al. A novel technique using spectraldomain optical coherence tomography (Spectralis, SD-OCT+HRA) to image supine non-anaesthetized infants: utility demonstrated in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye.* 2010; 24(2):379-82. doi: 10.1038/eye.2009.313.
22. Mallipatna A, Vinekar A, Jayadev C, Dabir S, Sivakumar M, Krishnan N, et al. The use of handheld spectral domain optical coherence tomography in pediatric ophthalmology practice: Our experience of 975 infants and children. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(7):586-93. doi: 10.4103/0301-4738.167108.