



Af Toke Bek,
Øjenafdelingen,
Aarhus Universitetshospital

Adaptiv Optik Scanning

En ny metode til studiet af nethindens cellulære struktur in vivo

Siden Hermann von Helmholtz opfandt oftalmoskopet og publicerede sin opdagelse (Helmholtz 1852), har inspektion af øjets nethinde været et centralt element i den objektive øjenundersøgelse. Oftalmoskopet er dog senere suppleret med en række andre metoder til at observere nethinden, herunder undersøgelse gennem håndholdte linser, fundus fotografering (Larsen 1960) og forskellige laserbaserede scanneteknikker (Mainster et al 1982, Trick et al 2006, Vohnsen & Rativa 2011).

Fælles for alle disse undersøgelsesmetoder er dog, at de anvender øjets egen optik som instrument for billedannelsen. Det indtryk, man får, når man inspicerer nethinden gennem denne optik, er så fascinerende, at man ofte glemmer, at der også er en del, man overser. Begrænsningerne i øjets optik er for det første bestemt af øjets åbningsforhold d/f , hvor d =pupildiameteren og f =brændvidden, hvilket f.eks. i praksis betyder, at man ikke kan adskille elementer, der er lokaliseret mindre end ca 50 μ m fra hinanden i dybden. Det er derfor ikke muligt at differentiere nethindens forskellige lagvist ordnede karplekser. For det andet er billedannelsen begrænset af aberrationer, som skyldes begrænsninger

i de optiske egenskaber i det biologiske væv, som udgør øjets optiske komponenter. Ud over den velkendte sfæriske aberration, som kendes fra den sløring af synsindtrykket, man oplever, når pupillen dilateres, og den lige så kendte kromatiske aberration, som bl.a. anvendes i duokromtesten til at finindstille refraktionen, så findes der også såkaldte højere ordens aberrationer. Disse fremkommer ved små regionalt varierende forskelle i brydningen af øjets optiske komponenter, således at parallelle lysstråler, der rammer forskellige steder i de optiske flader, ikke samles præcist i et enkelt punkt.

Når disse begrænsninger ikke er blevet elimineret, skyldes det formentlig, at det har været evolutionsmæssigt lettere at udvikle kompenserende mekanismer i nethindens måde at opfatte og bearbejde uskarpe billeder, end at udvikle en mere fejlfri optik. Disse kompenserende mekanismer omfatter flere elementer. For det første er fotoreceptorerne kun følsomme for lys, der rammer meget tangentielt i forhold til længdeaksen. Dette kan vises eksperimentelt som den såkaldte Stiles-Crawford effekt, hvor øjet er mindre følsomt for en lysplet, der rammer den perifere del af pupillen end en lysplet, der rammer den centrale del



Figur 1: Billedoptagelse med en adaptiv optik scanner minder på mange måder om fotografering med et fundus camera med en hagestøtte til at indstille patientens øje og en optageenhed.

af pupillen. For det andet foregår der i nethindens midterste lag en integration af sansestimuli, som har til formål at skærpe kontrastovergange.

Begrænsningerne i øjets optik bliver imidlertid tydelige, når denne anvendes omvendt til udefra at observere øjets indre anatomiske forhold, og hvor man ikke umiddelbart kan skelne små strukturer som f.eks. nethindens enkelte celletyper. Inden for andre fagområder har man været konfronteret med lignende

problemstillinger med begrænsninger i billeddannelsen. Dette er f.eks. baggrunden for, at astronomiske observationer i rummet er langt mere præcise end tilsvarende observationer på jorden, hvor de vedvarende forstyrrelser i atmosfæren forringer billedkvaliteten. En placering af observatorier i højtliggende bjergområder og i områder med størst mulig stabilitet af atmosfæren, har mindsket problemet, men har ikke kunnet eliminere det. Løsningen har været at introducere såkaldte deformerbare spejle. Det indkommende billede reflekteres i et spejl, som kan ændre den spejlende retning lokalt i alle punkter af den spejlende flade. Man kan forestille sig spejlet som et stykke stanniolpapir, hvor der på bagsiden er anbragt et meget stort antal små tæt pakke magnet. Hvis en enkelt magnet et sted i mønstret aktiveres, vil der komme en lille indtrækning i stanniolpapiret, og lyset vil blive reflekteret lidt anderledes i området omkring dette punkt. Hvis man har information om en aberration i billedet svarende til punktet, vil man omvendt kunne korrigerer billedet ved at aktivere magneten på en kontrolleret måde. Hvis nu alle magneterne kodes med informationer om aberrationer relevante steder i billedet, vil man kunne opnå en fuldstændig korrektion af dette, så det er fri for aberrationer.

Denne teknik kaldes adaptiv optik, hvis principper første gang blev beskrevet i sidste halvdel af 1990'erne (Liang & Williams 1997). Undersøgelsesteknikken har to elementer. For det første skal de lokalt varierende aberrationer i øjets optik måles, hvilket gøres med et såkaldt Hartmann-Schack aberrometer. En matriks af tynde uskadelige laserstråler sendes ind i øjet, hvor de reflekteres fra nethinden. Det returnerede signal fra hver enkelt laserstråle sammenlignes med en reference for at kortlægge afvigelser fra en perfekt billeddannende optik. For det andet er der indplaceret et justerbart spejl, hvor billedet fra nethinden korrigeres på baggrund af input fra aberrometeret.

Som følge af teknikkens kom-

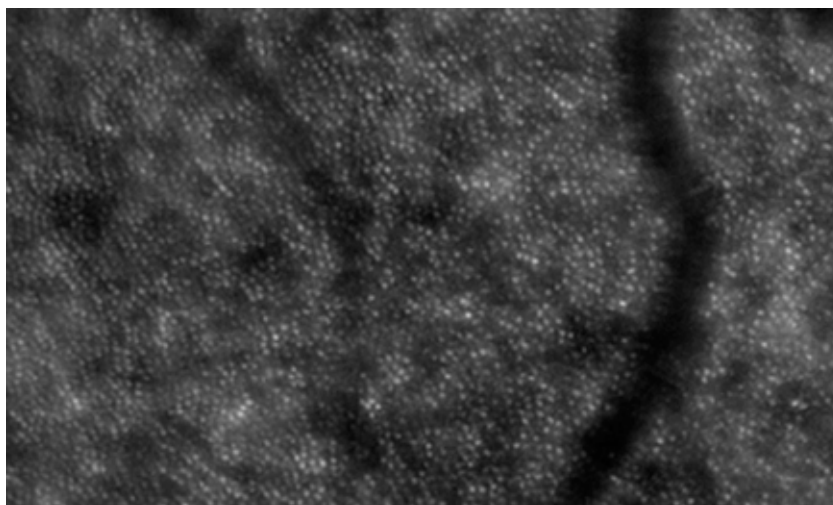
pleksitet er det imidlertid først inden for de seneste få år, at den har fået praktisk anvendelse, og antallet af publikationer er stadig overskueligt. Adaptiv optik er bygget ind som ekstra facilitet i flere forskellige billeddannende apparaturer som f.eks. fundus cameraer, scanning laser oftalmoskop, OCT-scanner og fluorescens mikroskopi (Zawadzki et al 2011, Williams 2011). Der er endvidere en voksende litteratur, hvor man også anvender princippet til at korrigerer et billede, der sendes ind i øjet, så det står skarpt på nethinden. Herved kan man bl.a. stimulere og studere synsfunktionen i enkelte fotoreceptorer in vivo (Roorda 2011).

Som et led i udviklingen af adaptiv optiske metoder i oftalmologien har firmaet ImageEyes fra Paris, som i forvejen bygger apparatur til Hartmann-Schack aberrometri, besluttet sig for at bygge foreløbig 10 adaptiv optik cameraer til billeddannelse af nethindens cellulære strukturer til forskningsbrug (Figur 1). Målet er at vurdere det kliniske og videnskabelige potentiale for princippet. Øjenafdelingen på Aarhus Universitetshospital råder over apparat nummer 6 i serien, som er den eneste scanner af typen i Skandinavien. Apparatet indgår i øjenafdelingens forskning i retinale makulære sygdomme, specielt med henblik på studiet af cellulære forandringer og ændrede

perfusionsforhold ved makulære sygdomme. Apparatet er velegnet til at afbillede reflekterende flader, som under normale forhold i nethinden væsentligst består af nethindens overflade og fotoreceptorerne, mens nethindens enkelte neuronale komponenter, som er optimeret til at transmittere lys, ikke afbildes (Figur 2). Under patologiske omstændigheder kan der udvikles reflekterende elementer, som kan afbildes med AO scanning. Det har f.eks. vist sig muligt at afbildede små exsudatudfældninger, som ikke har kunnet ses ved almindelig oftalmoskopi eller fundus fotografering, en information som formentlig vil kunne bedre forståelsen af den måde, disse læsioner dannes. Den høje opløselighed giver således mulighed for fremstilling af sygdomsprocesser, som ikke aktuelt er synlige med andre metoder.

Selvom fremstillingen af nethinden med AO-scanning er fascinerende og har et stort videnskabeligt potentiale, så er det endnu uklart hvilken betydning AO scanning vil få for den rutinemæssige diagnostik og behandling af retinale sygdomme. Med AO-scanning er der imidlertid tilkommet en metode, som gør det muligt at tage et spadestik dybere i udforskningen af nethindens fysiologi og patofysiologi.

Referencer: www.oftalmolog.com ■



Figur 2: Billede af nethindens fotoreceptorer hos normal person in vivo optaget med adaptiv optik på øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital. Billedets bredde svarer til ca 2 grader i synsfeltet. Retinale kar ses at forløbe som negative skygger henover receptormosaikken.

Referencer:

Helmholtz H von. Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. Arch Physiol. Heilk 11:827, 1852

Larsen HW. Diabetic retinopathy. An ophthalmologic study with a discussion of the morphologic changes and the pathogenic factors in this disease. Acta Ophthalmol Supp. 60, 1960

Liang J, Williams DR. Aberrations and retinal image quality of the normal human eye. J Opt Soc Am 1997;14:2873-83

Trick GL, Calotti FY, Skarf B. Advances in imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer. J Neuroophthalmol 2006;26/4:284-95. Review

Mainster MA, Timberlake GT, Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscopy. Clinical applications. Ophthalmology 1982;89/7:852-7

Roorda A. Adaptive optics for studying visual function: A comprehensive review. J Vis 2011;11/5:1-21

Vohnsen B and Rativa D. Ultrasmall spot size scanning laser ophthalmoscopy Biomed Opt Express 2011;2/6:1597-607

Williams DR. Imaging single cells in the living retina. Vision Res 2011;51:1379-96

Zawadzki RJ, Jones SM, Pilli S, Balderas-Mata S, Kim DY, Olivier SS, Werner JS. Integrated adaptive optics optical coherence tomography and adaptive optics scanning laser ophthalmoscope system for simultaneous cellular resolution in vivo retinal imaging. Biomed Opt Express 2011;2/6:1674-86