

ПРИЛОЖЕНИЕ НА RAREBIT ТЕСТА ПРИ ПРЕДПЕРИМЕТРИЧНА ГЛАУКОМА

Бенова М., Шумналиева В., Здравков Я., Танев И.
Катедра по офталмология, МУ, УМБАЛ „Александровска”, София

Application of Rarebit Perimetry in Preperimetric Glaucoma
Benova M., Shumnalieva V., Zdravkov Y., Tanev I.
Department of Ophthalmology, Medical University, „Alexandrovska” Hospital, Sofia

Резюме

Цел: Да се определят диагностичните възможности на Rarebit периметрията за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома.

Методи: Включени са общо 47 очи разпределени в две групи: 23 очи с предпериметрична глаукома (ППГ) и контролна група от 24 очи, изследвани чрез Rarebit периметрия (РБП) и стандартна автоматична периметрия (САП). За оценка на разликите между групите са използвани Kruskal Wallis Test, Mann-Whitney Test, Fisher's Exact Test. Чувствителността и специфичността на РБП за установяване на ранни глаукомни промени е оценена чрез ROC анализ с помощта на различни алгоритми.

Резултати: Средните стойности за MHR за контролите и групата ППГ са съответно: 94.71% (SD 2.58); 87.61% (SD 4.80). Разликите в стойностите на MHR между групите са статистически значими (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$). Най-висока стойността на AROC (0.849) е постигната, когато за абнормен се приема Rarebit тест с $MHR < 90\%$ при сравняване на здравите очи с тези с ППГ.

Заключение: РБП е чувствителен метод спрямо дефекти в зрителното поле при препериметрична глаукома. Тестът е бърз и лесен за изпълнение.

Ключови думи: стандартна автоматична периметрия, Rarebit периметрия, чувствителност, специфичност.

Abstract

Aim: To determine the diagnostic capabilities of Rarebit perimetry for detection of early functional changes in primary open-angle glaucoma.

Methods: A total of 47 eyes divided into two groups: 23 eyes with preperimetric glaucoma (PPG) and a control group of 24 eyes were examined with Rarebit perimetry (RBP) and standard automated perimetry (SAP). To evaluate the differences between the groups were used Kruskal Wallis Test, Mann-Whitney Test and Fisher's Exact Test. The sensitivity and specificity of the RBP for detection of early glaucomatous changes were evaluated by ROC analysis using different algorithms.

Results: Average MHR for control and PPG group were respectively: 94.71% (SD 2.58); 87.61% (SD 4.80). Differences in MHR between the groups were statistically significant (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$). The highest value of AROC (0.849) was achieved when as abnormal was accepted Rarebit test with $MHR < 90\%$ when comparing healthy eyes to those with PPG.

Conclusion: RBP is sensitive method for visual field defects in preperimetric glaucoma. The test is quick and easy to perform.

Key words: standard automated perimetry, Rarebit perimetry, sensitivity, specificity

Въведение

Rarebit периметрията (РБП) е функционален тест с напълно различен принцип в сравнение със САП [1]. Методът е сравнително нов и не напълно проучен. Тестът е бърз и достъпен. Кратката му продължителност го прави подходящ за провеждане на скрининг. Тестът има висока чувствителност и специфичност при наличие на ранни промени в зрителното поле [2, 3]. Основната идея при РБП е, че общият брой ретинални ганглийни клетки може да се различава при различните хора, но при интактни рецетивни полета и зрителни пътища, няма празни пространства в зрителното поле. Фактът, че не изследва светлочувствителност и не определя праг на чувствителност, а изследва интегритета на организация, т.е. наличие или липса на зрение в голям брой различни локализации при условия на висок контраст предполага минимално влияние върху резултатите на катаракта или рефракционна грешка. По отношение на приложението на метода при глаукома РБП показва известно предимство пред другите периметрични методи. Той е и предпочитаният периметричен тест от пациентите [4]. Интересно е да се изследват диагностичните възможности на метода при пациенти с периметрична глаукома.

Тест стимулите са с размер $\frac{1}{2}$ от ангулус минимум сепарабиле. При изследване на централните 4 полета това се постига при провеждане на изследването от 1 метър. За останалите полета в рамките на 30° от зрителното поле това се постига при провеждане на теста от 0.5 метра. Промяната на разстоянието е в съответствие с намаляването на разделителната способност на ретината от центъра към периферията. Тест стимулите се представят в 24 правоъгълни полета, които обхващат централното зрително поле от 4° до 28° . Тези полета нарастват по размер от центъра

към периферията. За да се съкрати времето за изследване най-често се представят двойки от тест стимули. Изследваният трябва да посочи колко точки е видял – две, една или нула. При РБП не се проследява фиксацията на пациента. Фиксационната стабилност се провокира от бързата промяна в позицията на фиксационната марка. Тестът се управлява от клавиатурата, а изследваният отговаря с помощта на мишката. Резултатът се представя като процент /брой видяни към брой представени стимули/.

Цел

Да се определят диагностичните възможности на РБП за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома

Задачи

1. Да се сравнят дискриминационните възможности на РБП спрямо стандартната автоматична периметрия (САП) при установяване на ранни глаукомни промени. Дефиниране на Miss hit rate на РБП и probability plot от САП.
2. Да се определят чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес.

Материал и методи

В изследването са включени общо 47 очи разпределени в две групи: 23 очи с ППГ и контролна група от 24 очи. При всички включени в изследването лица се проведе пълен очен преглед (включително най-добре коригирана зрителна острота, апланационна тонометрия по Голдман, гониоскопия, биомикроскопия, фундус биомикроскопия). Изследването на зрителното поле се проведе чрез САП (Humphrey field analyser (HFA) II; Carl Zeiss Inc., Dublin, CA) и РБП (софтуерна

версия 4). При всички включени в изследването участници се извърши оптична кохерентна томография (ОСТ) - 3D ОСТ 2000 Topcon.

При подбора на пациентите се съобразихме със следните включващи критерии: най-добре коригирана зрителна острота ≥ 0.7 , отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ), липса на друга очна патология. Изключващите критерии са: аметропия $> 3\text{dpt}$, диаметър на зеницата $< 3\text{mm}$, промени в ПКЪ или друга очна патология, която може да причини вторична глаукома, наличие на друга очна или системна патология, която може да предизвика промени в зрителното поле.

САП се извърши с апарат Humphrey Field Analyzer II. Използва се програма 24-2 и SITA Standard стратегия. Подбрани са само достоверни периметрични изследвания с фалшиво позитивни и фалшиво негативни отговори $< 33\%$ и загуба на фиксация $< 20\%$.

Пациентите са разпределени в следните две групи:

- Група здрави контроли: очи с нормален периметър на САП, mean deviation (MD) $< -2\text{ dB}$, липса на увреда на зрителния нерв, вътречно налягане (ВОН) $< 21\text{mmHg}$ (двукратно измерване в рамките на три дни)

- Група ППГ: очи с дифузно или локализирано изтъняване на невроретиналния пръстен, дифузен или локализиран дефект в слоя на нервните влакна, нормален периметър на САП, MD $< -2\text{ dB}$ и ВОН $> 21\text{mmHg}$.

В настоящото клинично проучване е използвана софтуерна версия 4 на Rarebit периметъра. Изследвана е централната част от зрителното поле от 4° до 28° . Тест стимула се състои от двойки микроточки с размер приблизително $1/100$ от размера на тест стимула при САП. Периметрията се извършва в затъмнена, тиха стая, на $15''$ LCD монитор с матов екран, потенциално разсейващи вни-

манието отблясъци и светлинни рефлексии са изолирани съгласно инструкциите на автора. Изследваният е ситуиран удобно върху неподвижен стол срещу плот, на който е разположен екранът. Изследването се извършва на два етапа. През първата част тестът се извършва от разстояние 0.5 m. , през която се изследват периферните 20 полета. През втората част мониторият се отдалечава на 1.0 m разстояние от пациента, за да се изследват централните 4 полета. Изследването се провежда със съответната корекция за всяко разстояние.

Резултатът от RBP е представен като процент на броят регистрирани от изследвания точки разделен на общия брой представени стимули. Показателят е означен като mean hit rate (MHR). Разпечатката предоставя информация за стойността на MHR и за стандартното отклонение MHR-SD, като в резултата се отчита осреднената стойност от всички изследвани полета с изключение на това, което се намира най-близо до слепото петно. Другият показател, който предоставя разпечатката е mean miss rate (MMR) – процентът пропуснати тест стимули от изследвания. Данните за този показател се представят за всяко едно от 24-те изследвани полета в стойности от 0% до 100%, на интервали от 12%, когато тестът е проведен с четирикратно повторение.

Показателят error statistic value (ESV) служи за контрол на представянето на изследвания и трябва да бъде близък до 0. В проучването са включени само достоверни Rarebit изследвания дефинирани като $ESV < 2$.

Използваните в анализа параметри са:

- От САП: MD и pattern standard deviation (PSD)

- От РБП: MHR, брой полета с различен процент пропуснати тест стимули. С оглед да се изследва чувствителност и специфичност на метода (РБП), за откриване на ранни глау-

комни промени използвахме различни алгоритми: 1) $MHR \leq 90\%$, 2) ≥ 5 полета с $MMR > 12\%$, 3) ≥ 2 полета с $MMR \geq 38\%$, 4) наличие на поне един от предходните алгоритми.

За оценка на разликите между групите използвахме следните статистически методи: Kruskal Wallis Test, Mann-Whitney Test и Fisher's Exact Test. За да определим чувствителност и специфичност на РВП в диагностиката на глаукомни промени направихме ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ и използвахме Hanley and McNeil метод, за да сравним стойностите на AUROCs при отделните алгоритми.

Резултати

Не се установиха статистически значими разлики във възрастта между двете включени в изследването групи (Kruskal Wallis Test and Mann-Whitney Test).

Няма сигнификантна разлика за показателя MD между контролната група и групата ППГ. Средната стойност на показателя PSD е по-висока при очите с ППГ спрямо здравите очи (Mann-Whitney Test, $p=0.016$).

Средните стойности за MHR за контролите и групата

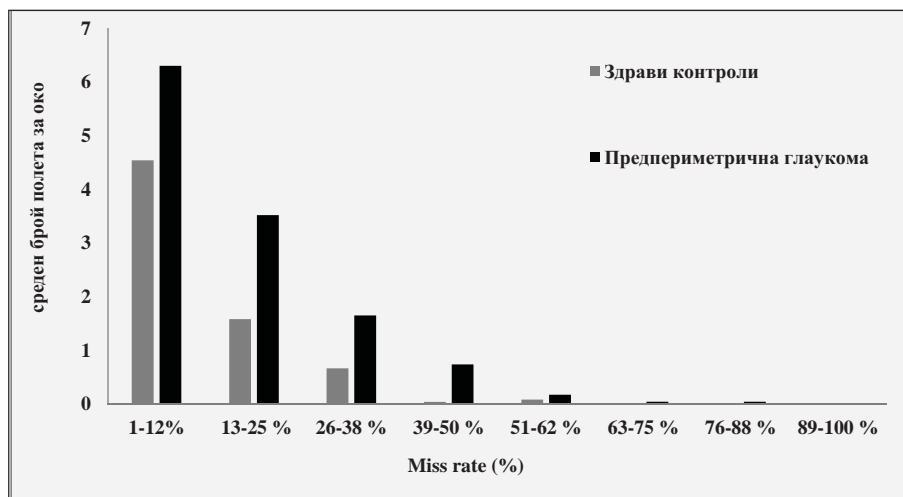
ППГ са съответно: 94.71% (SD 2.58; граници 87.00-99.00) и 87.61% (SD 4.80; граници 74.00-92.00). Разликите в стойностите на MHR между групите са сигнификантни (Kruskal Wallis Test, $p<0.001$, Mann-Whitney Test, $p<0.001$).

Определен е средният брой полета при очи-

те от различните групи имащи процент MR съответно 1-12%, 13-25%,.....100%. За оценка на разликите между групите по отношение на броя полета във всяка подгрупа е използван Kruskal Wallis Test. По отношение на броя полета с % MR 1-12% не се установява статистически значима разлика между групите, т.е. такъв процент пропуски могат да се наблюдават с еднаква вероятност както при здравите контроли така и при пациентите с ПОЪГ. Това не е така при полетата с по-голям процент MR. В този случай разликите между групите са статистически значими с $p \leq 0.001$.

Както се вижда от фигура 1 при групата с ППГ се наблюдават повече полета с различен процент пропусати тест стимули спрямо при групата на контролите.

Фиг. 1. Хистограма показваща средния брой полета за око с различен процент пропуснати стимули на РВП за двете групи изследвани лица.



Специфичността и чувствителността на РВП да отграничава здрави очи от очи с ППГ е анализирана поотделно с помощта на различни алгоритми. Чувствителността на метода варира от 65.2% до 91.3%, специфичността от 66.7% до 95.8%, а стойността на AROC е в

границите от 0.701 до 0.849, когато се сравняват здравите очи с тези с ППГ (Табл. 1).

Табл. 1. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Алгоритми	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	AUROC	p
MHR<90%	73,9	95,8	0,849	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	65,2	75,0	0,701	0,018
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	65,2	83,3	0,743	0,004
positivity at 1 of the previous algorithm	91,3	66,7	0,790	0,001

Hanley and McNeil методът е използван за да се сравнят различните алгоритми по отношение на техните възможности за разграничаване на здрави от очи с глаукома. Не се установиха статистически значими разлики в диагностичните възможности на различните алгоритми при сравняване на контролната група с групата ППГ.

Обсъждане

ПОЪГ има дълъг латентен период преди да се появят характерните периметрични промени и още по-дълъг до появата на субективните оплаквания. Въпреки голямото социално значение на това заболяване все още няма достатъчно надежден функционален тест. Изследванията показват, че за да се установи дефект в зрителното поле на глаукомно болен пациент изследван чрез САП трябва да загинат поне 30% от неговите ганглийните клетки [5].

Разработени са редица нови, по-чувствителни функционални тестове. Редица от тях имат доказани предимства пред САП, въпреки това те не се използват рутинно. РБП е нова технология, чиято концепция почива на абсолютно различен принцип спрямо САП.

Вместо да измерва прага на чувствителност към светлина, тестът използва микроточки, за да оцени плътността на покритието от рецептивни полета в рамките на централните 30° от зрителното поле.

Резултатите за средните стойности на MHR в групата на здравите лица (MHR 94.71%; SD 2.58%) са в съответствие с данните от други автори [1, 6, 7]. Средната стойност на MHR намалява при групата ППГ, като разликите по отношение на този показател между двете групи са статистически значими. Броят полета с различен процент MMR, а също и самата стойност на MMR е статистически значимо по-висока при групата с ППГ спрямо групата на здравите.

Това показва, че методът е чувствителен към минимално увреждане на зрителното поле. Това предимство на РБП може да се отдаде на няколко причини. На първо

място това са параметрите на тест точките – размери, разположение в пространството, време на експозиция, контраст [1]. Втората причина е различният принцип, на който почива теста. Третата причина за по-добрата чувствителност може да се отдаде на по-малката вариабилност в резултатите докладвана в литературата [7, 8, 9].

Чувствителността на метода в разграничаването на здрави очи от очи с ППГ е от 65.2% до 91.3%, най-висока при позитивиране на поне един от избраните алгоритми. Специфичността варира от 66.7% до 95.8% и е най-висока, когато използваме като разграничаващ показател MHR<90% (Табл. 4.5.2.). Тези стойности потвърждават способността на метода да диагностицира пациентите със заболяване и да ги отдиференцира правилно тези, които са здрави. Установената висока чувствителност и специфичност доказва смисъла от провеждане на РБП при пациентите с ППГ.

Заклучение

РБП е нова технология, която е разработена с цел да преодолее причините за доказано пониската чувствителност на САП към ранни промени в зрителното поле, разчитайки на нов, различен принцип на изследване и бърз и лесен за изпълнение тест. Необходими са допълнителни изследвания на по-големи групи пациенти, за да се оцени приложението и да се определи мястото на РБП в диагностика.

Книгопис

1. Frisén L. *New, sensitive window on abnormal spatial vision: rarebit probing Res.* 2002 Jul;42(15):1931-9.
2. Kamdeu Fansi AA, Li G, Harasymowycz PJ. *The validity of screening for open-angle glaucoma in high-risk populations with single-test screening mode frequency doubling technology perimetry (FDT).* J Glaucoma. 2011 Mar;20(3):167-71.
3. Alencar LM, Medeiros FA. *The role of standard automated perimetry and newer functional methods for glaucoma diagnosis and follow-up.* Indian J Ophthalmol. 2011 Jan;59 Suppl:S53-8.
4. Martin L, Wanger P. *New perimetric techniques: a comparison between rarebit and frequency doubling technology perimetry in normal subjects and glaucoma patients.* J Glaucoma. 2004 Aug;13(4):268-72.
5. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. *Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:741-48.
6. Corallo G, Iester M, Scotto R, Calabria G, Traverso CE. *Rarebit perimetry and frequency doubling technology in patients with ocular hypertension.* Eur J Ophthalmol 2008 Mar-Apr; 18(2): 205–11.
7. Salvat ML, Zeppieri M, Parisi L, Brusini P. *Rarebit perimetry in normal subjects: test-retest variability, learning effect, normative range, influence of optical defocus, and cataract extraction.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2007 Nov; 48(11): 5320–31.
8. Vislisel JM, Doyle CK, Johnson CA. *Variability of rarebit and standard perimetry sizes I and III in normals.* Optom Vis Sci 2011; 88: 635–39.
9. Chin CF, Yip LW, Sim DC. *Rarebit perimetry: normative values and test-retest variability.* Clin Experiment Ophthalmol 2011; 39: 752–59.

Рецензент: Проф. Мариета Конарева, д.м.