



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

1^Η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2021 - ΜΑΡΤΙΟΣ 2022

MARSIDA BEKOLLARI

Υποψήφια Διδάκτορας τμήματος Μηχανικών Βιοιατρικής ΠΑΔΑ

A.M.: ΔΑΜΒ.2007

Τίτλος Διατριβής::

«ΜΕΛΕΤΗ ΧΡΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΕΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗ ΣΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ»

Επιβλέπων Καθηγητής:

Παναγιώτης Λιαπαρίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Παναγιώτης Λιαπαρίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αικατερίνη Σκουρολιάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Δημήτριος Γκλώτσος, Καθηγητής

Εισαγωγή:

Πρόκειται για την μελέτη της συσχέτισης της φωτοπικής αρνητικής απόκρισης (PhNR-photopic negative response) του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με γλαύκωμα.

Το σύστημα που χρησιμοποιείται είναι η συσκευή RETeval, η οποία προσφέρει ολοκληρωμένα τεστ ηλεκτροφυσιολογίας σε οποιοδήποτε κλινικό περιβάλλον. Παρέχει τη δυνατότητα για εκτέλεση τυπικών flicker & flash ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματων (ERG) & VEPs για να προσδιορίζονται καλύτερα οι λειτουργικές δυνατότητες του αμφιβληστροειδούς.

Πρόκειται για μια μελέτη που θα περιλαμβάνει ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με γλαύκωμα και θα υποβάλλονται σε μη επεμβατικές εξετάσεις ηλεκτροφυσιολογίας με τη φορητή συσκευή RETeval και σε μέτρηση της στιβάδας των νευρικών ινών του οφθαλμού με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) του οπτικού νεύρου. Όλες οι εξετάσεις είναι ανώδυνες, για τον ασθενή και θα πραγματοποιούνται μετά από έγγραφη συγκατάθεσή του. Τέλος, η καταγραφή των ηλεκτρικών αποκρίσεων του αμφιβληστροειδή θα πραγματοποιηθεί με την χρήση πατενταρισμένων ηλεκτροδίων Sensor Strip της εταιρίας LKC τα οποία εφαρμόζονται απευθείας στο δέρμα.

Το γλαύκωμα αποτελεί μια πάθηση που προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη τύφλωση σε περίπτωση που δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά. Το γλαύκωμα προκαλείται συνήθως στην υψηλή πίεση των υγρών, στο εσωτερικό του οφθαλμού και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του οπτικού νεύρου. Σε πολλές περιπτώσεις η πάθηση αυτή στα αρχικά στάδια δεν προκαλεί συμπτώματα. Έτσι σε αρκετούς ασθενείς η διάγνωση της πάθησης πραγματοποιείται όταν έχουν υποστεί σοβαρή απώλεια της όρασης. Μόνο η έγκαιρη διάγνωση και η τακτική παρακολούθηση μπορούν να βοηθήσουν τους γλαυκωματικούς ασθενείς να μην τυφλωθούν. Ο τρόπος που μπορούμε άμεσα να ελέγξουμε την ακεραιότητα και την λειτουργικότητα του οπτικού νεύρου είναι μελετώντας την δραστηριότητα των γαγγλιακών κυττάρων, από τα οποία αποτελείται. Τα γαγγλιακά κύτταρα μπορούν να εξετάζονται λειτουργικά μόνο με την εξέταση της ηλεκτροφυσιολογίας. Η παράμετρος που έχει συσχετιστεί με την ηλεκτρική δραστηριότητα των γαγγλιακών κυττάρων είναι η φωτοπική αρνητική απόκριση (PhNR-photopic negative response), η οποία αποτελεί το αρνητικό τμήμα του προκλητού δυναμικού από διάχυτο φως ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (flash full field ERG).

Σκοπός της Διατριβής είναι:

Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμηθεί η συσχέτιση της παραμέτρου PhNR του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος με το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδή (retinal nerve fiber layer thickness, RNFLT) σε γλαυκωματικούς ασθενείς.

Η παραπάνω μελέτη θα διεξαχθεί στα εξωτερικά ιατρεία της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Η Ελπίς». Στη μελέτη θα περιληφθούν 40 ασθενείς με γλαύκωμα και 40 μάρτυρες χωρίς ιστορικό γλαυκώματος ή άλλης πάθησης από τους οφθαλμούς. Η παράμετρος PhNR θα μετρηθεί με την χρήση μιας νέας φορητής συσκευής ηλεκτροφυσιολογίας (RETeval, του οίκου LKC Technologies), χωρίς τη χρήση κάποιου κολλυρίου στους οφθαλμούς. Θα διενεργείται ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα σε κάθε οφθαλμό χωριστά και η παράμετρος PhNR θα καταγράφεται. Στη συνέχεια, το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών, μία παράμετρος που είναι γνωστό ότι μειώνεται προοδευτικά σε ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα, θα μετράται με τη χρήση του μηχανήματος OCT. Η συσχέτιση των δύο παραμέτρων θα αναλυθεί με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS. Η ηλικία, το φύλο, η ενδοφθάλμια πίεση, η λήψη αντιγλαυκωματικών κολλυρίων και το στάδιο του γλαυκώματος επίσης θα καταγράφονται.

Στα πλαίσια της διατριβής, έχει υποβληθεί αίτημα προς το νοσοκομείο με σκοπό η μελέτη αυτή να πρωτοκολληθεί από Επιστημονική Επιτροπή και να οριστεί η υπεύθυνη ιατρός η οποία θα επιβλέπει και θα συνεργαστεί για την πραγματοποίηση της κλινικής εξέτασης στους ασθενείς. Η ιατρός ονομάζεται Μαρία Δετοράκη, Έπίκουρη Επιμελήτρια, η οποία συντονίζει την μελέτη εντός του νοσοκομείου και είναι επίσης υπεύθυνη για την διαλογή των κατάλληλων ασθενών για την συγκεκριμένη μελέτη.

Επιπλέον, έχει ζητηθεί να παραχωρηθεί χωρίς κάποια χρέωση η συσκευή RETeval, από τον Αμερικάνικο οίκου LKC Technologies. Επίσης έχει γίνει η παραγγελία των ηλεκτροδίων από την αντιπροσωπία του οίκου, την εταιρία Midimedical, και αναμένεται η παράδοση.

Η μελέτη στοχεύει στο να αξιολογήσει τον ρόλο της Ηλεκτροφυσιολογίας μέσω της συσκευής RETeval, σε ασθενείς που βρίσκονται σε αρχικό στάδιο Γλαυκώματος και τι αλλαγές θα προκύψουν στην παράμετρο PhNR-photopic negative response ενώ θα γίνεται και σύγκριση με την ανατομική απεικόνιση OCT του αμφιβληστροειδή.

Λαδικασία εξέτασης με την συσκευή Reteval:



Παράδειγμα Αναφοράς συσκευής Reteval για την παράμετρο PhNR

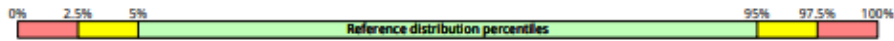
LKC Technologies, Inc.
2 Professional Drive
Suite 222
Gaithersburg, MD 20879 USA

Patient Information

Patient ID: 123654 Birthdate: February 29, 1968
Test started: February 20, 2020, 1:57 PM Report generated: February 20, 2020, 2:02 PM

Device Information

RETeval™ Manufacturer: LKC Technologies, Inc.
Serial number: R000479 Firmware version: 2.10.0 Reference data: 2020.07 52e1a6e
Test protocol: PhNR 3.4 Hz Td Long Electrodes: Sensor Strips



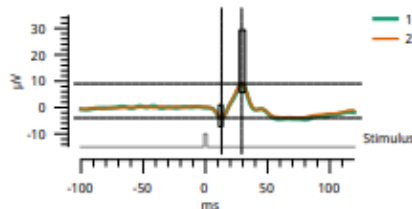
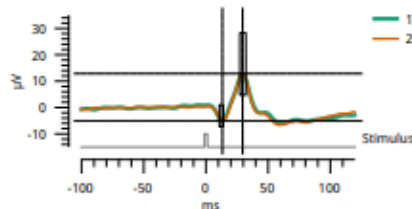
Test #1: Flash: (R,G,B) (38, 0.0, 0.0) Td-s at 3.4 Hz Background: (R,G,B) (0.0, 0.0, 380) Td

Right Eye (Pupil 2.2 mm)

a-wave		b-wave		
ms	μV	ms	μV	
10.7 ↔ 14.0	1.0 ↔ -7.3	27.3 ↔ 32.1	9.8 ↔ 33.4	
1 13.1 (86%)	-4.9 (80%)	29.6 (55%)	17.6 (45%)	
2 13.4 (92%)	-5.2 (82%)	29.6 (55%)	18.2 (47%)	
	13.2 (89%)	-5.1 (81%)	29.6 (55%)	17.9 (46%)

Left Eye (Pupil 1.9 mm)

a-wave		b-wave		
ms	μV	ms	μV	
10.7 ↔ 14.0	1.0 ↔ -7.3	27.3 ↔ 32.1	9.8 ↔ 33.4	
1 12.9 (78%)	-4.1 (61%)	29.2 (47%)	13.0 (11%)	
2 13.2 (88%)	-3.9 (54%)	29.1 (37%)	13.1 (12%)	
	13.0 (84%)	-4.0 (57%)	29.2 (42%)	13.0 (11%)



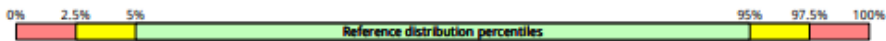
Photopic Negative Response

PhNR at 72 ms		PhNR at minimum		PhNR at 72 ms		PhNR at minimum				
μV	P-ratio ¹	ms	μV	W-ratio ¹	ms	μV	W-ratio ¹			
2.0 ↔ -11.1	-0.13 ↔ 0.74	55 ↔ 100	-0.45 ↔ -11.9	0.89 ↔ 1.41	2.0 ↔ -11.1	-0.13 ↔ 0.74	55 ↔ 100	-0.45 ↔ -11.9	0.89 ↔ 1.41	
1 -4.6 (69%)	0.36 (74%)	61 (20%)	-5.9 (65%)	1.06 (42%)	1 -4.3 (64%)	0.48 (85%)	80 (78%)	-4.5 (47%)	1.03 (34%)	
2 -5.3 (73%)	0.40 (78%)	59 (14%)	-6.6 (75%)	1.08 (47%)	2 -3.8 (56%)	0.41 (79%)	75 (57%)	-3.8 (35%)	1.00 (25%)	
	-4.9 (71%)	0.38 (76%)	60 (18%)	-6.3 (71%)	1.07 (45%)	-4.0 (60%)	0.45 (83%)	78 (69%)	-4.2 (40%)	1.01 (30%)

¹P-ratio = -p₇₂/b as described in Preiser (2013)
W-ratio = (b - p_{min}) / (b - a) which is the reciprocal of "PTR" as described in Mortlock (2010)
where a, b, p₇₂, and p_{min} are the voltages relative to baseline defined as
a: a-wave peak, b: b-wave peak, p₇₂: voltage at 72 ms, and p_{min}: the minimum of the PhNR wave.

Device Information

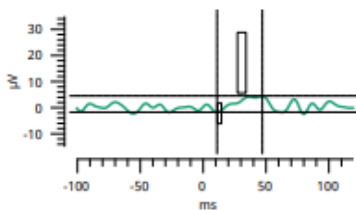
RETeval™ Manufacturer: LKC Technologies, Inc.
Serial number: R000772 Firmware version: 2.7.2 Reference data: 2017.39 89f8cca
Test protocol: PhNR 3.4 Hz 1.0 cd Long, right eye Electrodes: Sensor Strips



Test #1: Flash: (R,G,B) (1.0, 0.0, 0.0) cd-s/m² at 3.4 Hz Background: (R,G,B) (0.0, 0.0, 10) cd/m²

Right Eye

a-wave		b-wave	
ms	μV	ms	μV
11.4 ↔ 14.6	1.7 ↔ -6.1	27.3 ↔ 34.1	7.3 ↔ 30.5
11.0 (1%)	-1.7 (16%)	47.0 (100%)	6.2 (1%)



Left Eye Not Tested

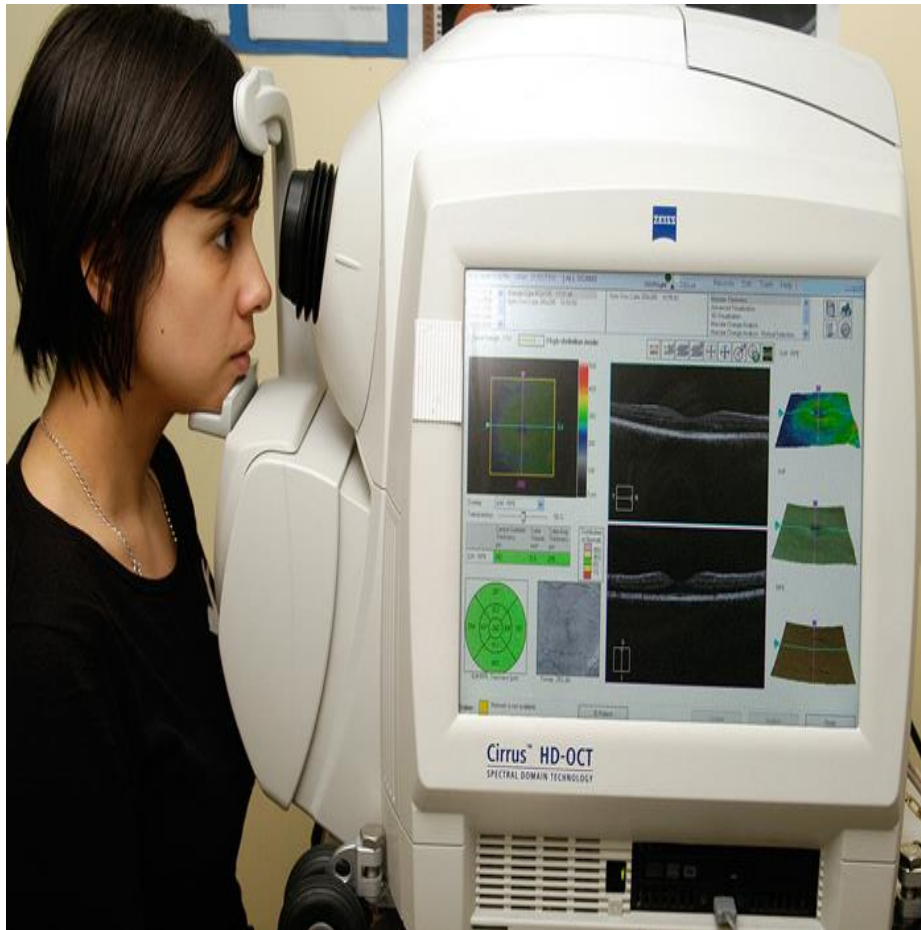
Photopic Negative Response

PhNR at 72 ms		PhNR at minimum		
μV	P-ratio ¹	ms	μV	W-ratio ¹
-0.13 ↔ -8.9	0.01 ↔ 0.58	52 ↔ 97	0.60 ↔ -7.2	0.86 ↔ 1.44
3.2 (0%)	-0.71 (0%)	80 (67%)	-2.5 (23%)	1.12 (62%)

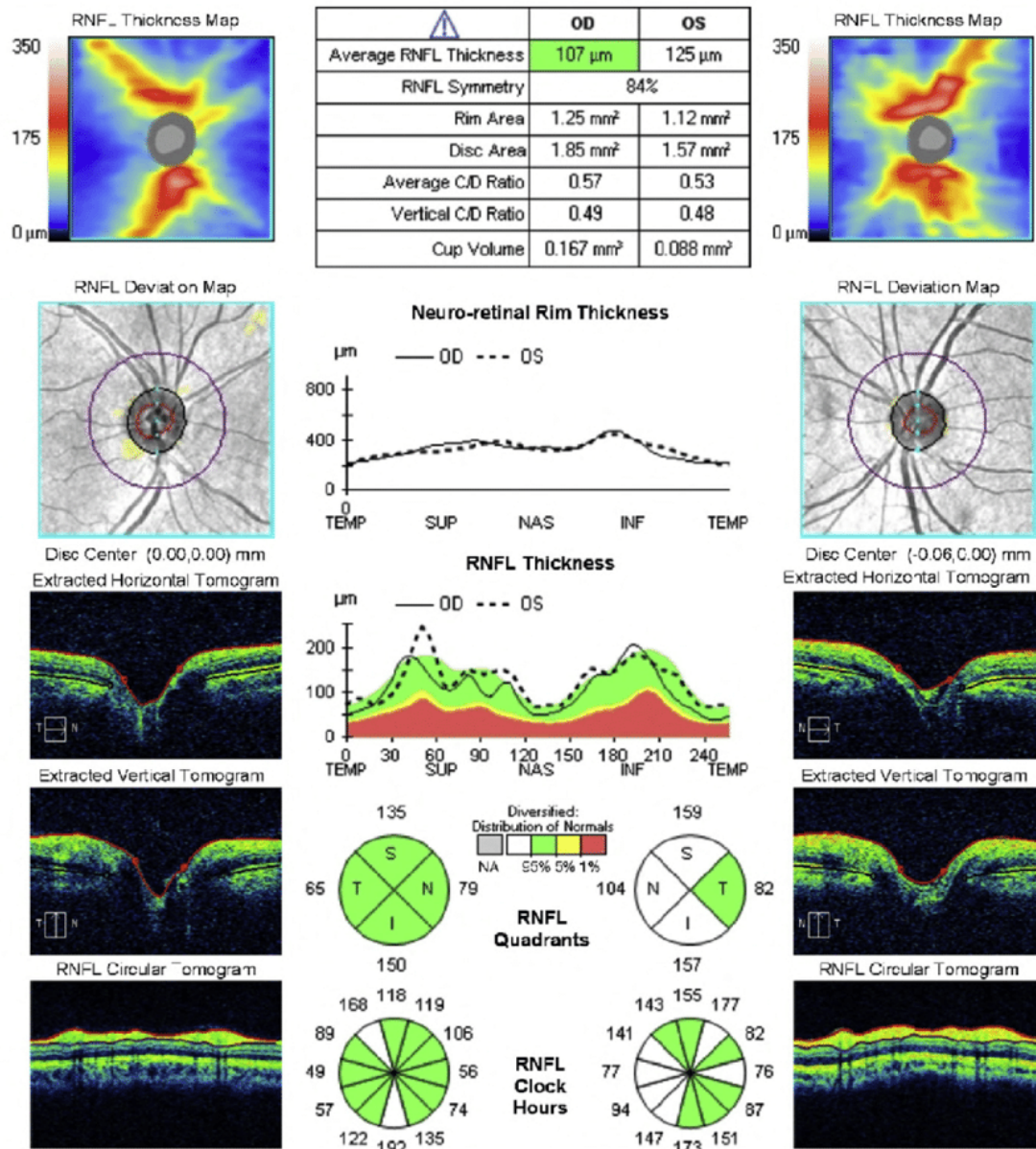
¹P-ratio = -p₇₂/b as described in Preiser (2013)
W-ratio = (b - p_{min}) / (b - a) which is the reciprocal of "PTR" as described in Mortlock (2010)
where a, b, p₇₂, and p_{min} are the voltages relative to baseline defined as
a: a-wave peak, b: b-wave peak, p₇₂: voltage at 72 ms, and p_{min}: the minimum of the PhNR wave.

Στις παραπάνω εικόνες παρουσιάζεται η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του αμφιβληστροειδή όπως αυτή φαίνεται στην αναφορά της συσκευής Reteval. Εκτός από την καταγραφή της τιμής το μηχάνημα έχει την δυνατότητα να κατηγοριοποιήσει, με βάση χρωματικού χάρτη, αν το αποτέλεσμα είναι παθολογικό ή μη (π.χ κόκκινο-παθολογικό, πράσινο-φυσιολογικό), λόγω βάσης δεδομένων φυσιολογικών τιμών που περιέχει.

Διαδικασία εξέτασης με την συσκευή OCT (Optical coherence tomography):



Παράδειγμα Αναφοράς συσκευής OCT για την παράμετρο RNFL:



Μέχρι σήμερα, στα πλαίσια της έρευνας, γίνεται μια διαλογή των ασθενών με βάση το στάδιο της ασθένειας που μελετάται. Επίσης θα καταγράφεται η οπτική οξύτητα καθώς και η εξοφθάλμια πίεση των ματιών των ασθενών.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μελετάται αν θα γίνουν επιπλέον μετρήσεις στους ασθενείς, με άλλες διαγνωστικές μεθόδους (π.χ οπτικά πεδία ή/και μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης).

Για ενδεχόμενη συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί βασική στατιστική ανάλυση μέσω IBM® SPSS® software platform.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Matteo Prencipe, Tommaso Perossini, Giampaolo Brancoli, Mario Perossini «The photopic negative response (PhNR): measurement approaches and utility in glaucoma», July 2020.
- Barbara Cvenkel, Maja Sustar, Darko Perovsek: «Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography», August 2017.
- Yoshiyuki Kita, Gábor Holló, Tsunehiro Saito, Yousuke Momota, Ritsuko Kita, Kazushige Tsunoda, Akito Hirakata: «RETEval Portable Electroretinogram Parameters in Different Severity Stages of Glaucoma». July 2020.
- Shigeki Machida, Yasutaka Gotoh, Yoshiharu Toba, Aki Ohtaki, Muneyoshi Kaneko, Daijiro Kurosaka: «Correlation between Photopic Negative Response and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Disc Topography in Glaucomatous Eyes», May 2008.
- Kumiko Kato, Asako Sugawara, Ryunosuke Nagashima, Kengo Ikesugi, Masahiko Sugimoto, Mineo Kondo: «Factors Affecting Photopic Negative Response Recorded with RETeval System: Study of Young Healthy Subjects», August 2020.
- Barbara Cvenkel . Maja Sustar . Darko Perovsek: «Monitoring for glaucoma progression with SAP, electroretinography (PERG and PhNR) and OCT», February 2022.
- <https://lkc.com/products/reteval/>
- <https://www.familyvisionassociatescc.com/eyecare-services/optical-coherent-tomography.html>
- Jiun Lap Do, Beau Sylvester, Anoush Shahidzade, Ruikang K. Wang, Zhongdi Chu, Vivek Patel, Grace Marie Richter: «Utility of optical coherence tomography angiography in detecting glaucomatous damage in a uveitic patient with disc congestion: A case report», October 2017.