

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-р Мария Хараламбиева Бенова

**RAREBIT ПЕРИМЕТРИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА РАННИ
ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНОТО ПОЛЕ ПРИ ОТКРИТОЪГЪЛНА
ГЛАУКОМА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „доктор” по научна специалност „Офталмология”, шифър
03.01.36

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ДОЦ. Д-Р ИВАН ТАНЕВ, Д.М.

София, 2017 г.

Дисертационният труд съдържа 116 стандартни машинописни страници, от които 3 са приложения. За неговото онагледяване са използвани 39 таблици и 15 фигури. Библиографската справка обхваща 206 литературни източника, от които 13 на кирилица и 193 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет при Катедрата по очни болести към Медицински университет-София, проведен на 18.01.2017 г.

Публичната защита ще се проведе на 16.06.2017 г. от 14.00 часа в аудитория „Янко Добрев”, в сградата на II-ра Хирургия, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски” №1, София

Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ива Тодорова Петкова, д.м.
2. Доц. д-р Иван Веселинов Танев, д.м.
3. Доц. д-р Наталия Христова Петкова-Влахова, д.м.
4. Доц. д-р Марин Ангелов Атанасов, д.м.
5. Проф. д-р Мариета Иванова Конарева-Костянева, д.м.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Димитър Стоименов Дъбов, д.м.
2. Доц. д-р Георги Йорданов Йорданов, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски” №1 и са публикувани в интернет-страницата на Медицински Университет - София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВОН	Вътреочното налягане
ДЗН	Диск на зрителния нерв
ОСТ	Оптичната кохерентна томография
ОХ	Очна хипертензия
ПКЪ	Преднокамерен ъгъл
ППГ	Предпериметрична глаукома
ПОЪГ	Първичната откритоъгълна глаукома
САП	Стандартната автоматична периметрия
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristic Curve
EGPS	European Glaucoma Prevention Study
ESV	Error statistic value
FDT	Frequency Doubling Technology
HPRP	High pass resolution perimetry
MD	Mean deviation
MHR	Mean hit rate
MMR	Mean miss rate
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
PSD	Pattern standard deviation
RBP	Rarebit perimetry
ROC анализ	Receiver Operating Characteristic Analysis
SWAP	Short wavelength automated perimetry
SITA	Swedish Interactive Testing Algorithm

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	8
IV.	РЕЗУЛТАТИ.....	15
V.	ОБСЪЖДАНЕ.....	33
VI.	ИЗВОДИ.....	47
VII.	ПРИНОСИ.....	49
	Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд	
VIII.	РЕЗЮМЕ.....	52

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) е най-разпространеният тип глаукома, характеризиращ се с бессимптомно начало и късно диагностициране [Tham YC, 2014]

Поставянето на диагнозата глаукома се основава на няколко критерия: специфични промени в зрителното поле, промени във вътреочното налягане и характерни изменения в диска на зрителния нерв и слоя на нервните влакна на ретината. Основният показател по който се поставя диагнозата глаукома са измененията в зрителното поле.

Стандартната автоматична периметрия (САП) е предпочитан метод за диагностика и проследяване, но много клинични и хистологични изследвания са доказали, че за появата на дефект трябва да загинат голямо количество ганглийни клетки. Според данните от Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) при 60% от пациентите структурните промени настъпват преди функционалните [Kass MA, 2002]

Тази относително по-ниска чувствителност на САП от желаната провокира провеждането на различни хистологични и клинични проучвания. Те заедно с натрупаните познания и опит позволяват разработката на специфични методи за компютърна периметрия. Именно данните, че отделните характеристики на зрителната информация се предават от различни ганглийни клетки са в основата на изработването на функционално - специфични тестове за зрителното поле. Те използват стимули характерни за отделните субтиповете ганглийни ретинни клетки. Част от неконвенционалните периметрични тестове намерили по-широко приложение са: автоматизирана периметрия с къса дължина на вълната (Short wavelength automated perimetry/SWAP), Фликер периметрия (Flicker (трептяща) периметрия), периметрия с технология на удвояване на честотата

(Frequency Doubling Thechnology/FDT), периметрия с висока разрешаваща способност (High pass resolution perimetry/HPRP), микропериметрия. Много от тях показват редица предимства пред САП, но все още не се използват рутинно в клиничната практика.

Rarebit (микроточкова) периметрията (RBP) е разработена от Frisén [Frisén L, 2002]. Това е сравнително нова технология, която използва стандартен LCD монитор, за да представи много малки стимули (отделни точки) на тъмен фон. Пациентът трябва да посочи за всяко представяне дали вижда една или две точки. Методът е разработен за преодоляване на причините за ниската чувствителност на САП към ранни глаукомни промени. RBP не е проектирана да изолира един конкретен вид ретинни ганглийни клетки и не се оформя характерния изглед на „зрителния хълм”. Вместо да измерва прага на чувствителност към светлина, тестът използва микроточките, за да оцени плътността на покритието в рамките на централните 30° от зрителното поле. Промените в зрителното поле се представят като клъстери от микродефекти в целостта на системата - като „микродупки в плоска повърхност”. Тези микродефекти са натрупани в по-голямо количество в рамките на установените дефекти в зрителното поле, и колкото е по-дълбок дефектът, толкова е по-голяма плътността на „микродупките”. Rarebit дефектите в зрителното поле имат пространствено разпределение подобно на това при САП, но дефектите с полегати граници изглеждат по-големи.

Целта на настоящия научен труд е да се провери дали RBP демонстрира по-добри диагностични възможности при наличие на ранни глаукомни промени спрямо САП.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

Да се определят диагностичните възможности на Rarebit периметрията за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома и да се изследва вариабилността в резултатите и ефектът на обучение при здрави контроли и пациенти с първична откритоъгълна глаукома.

Задачи:

1. Да се сравнят дискриминационните възможности на RBP спрямо САП при установяване на ранни глаукомни промени. Дефиниране на Miss hit rate на RBP и probability plot от САП.
2. Да се определи корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени.
3. Да се определят чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес.
4. Да се сравни времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP.
5. Да се анализира ефектът на обучение върху резултатите от RBP.
6. Да се изследва вариабилността на резултатите за интер и интраобсервационна грешка.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Включени в изследването лица

– Брой и разпределение на здравите лица и пациентите по групи

В настоящото клинично проучване са направени две наблюдения. В първото, което цели да се определят диагностичните възможности на RVP за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома са включени общо 127 очи на 85 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 30 са мъже и 55 са жени. Те са разпределени в четири групи: очна хипертензия (ОХ), предпериметрична глаукома (ППГ), пациенти с периметрично доказана ПОЪГ и контролна група от здрави лица.

- 31 очи с очна хипертензия
- 31 очи с предпериметрична глаукома
- 31 очи с периметрично доказана първична откритоъгълна глаукома
- 34 очи на здрави лица

При всички включени в изследването пациенти се проведе трикратен тест с Rarebit. С цел да се изследва вариабилността в резултатите и ефектът на обучение се подбраха здрави лица и пациенти, при които и трите теста отговарят на условията за добро качество и са проведени през определения интервал от време в рамките на един месец. В това наблюдение бяха включени общо 61 очи на 35 лица, разпределени в две групи: пациенти с ПОЪГ и здрави лица.

- 30 очи на пациенти с ПОЪГ
 - 31 очи на здрави лица
- #### **– Включващи критерии**
- най-добре коригирана зрителна острота ≥ 0.7

- отворен преднокамерен ъгъл (ПКЪ)
 - липса на друга очна патология
 - **Исключващи критерии:**
 - 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
- Пациентите са разпределени в следните четири групи:
- Група здрави контроли: очи с нормален периметър на САП, MD $<-2\text{ dB}$, липса на увреда на зрителния нерв, ВОН $<21\text{mmHg}$ (двукратно измерване в рамките на три дни)
 - Група очи с очна хипертензия: очи с нормален периметър на САП, MD $<-2\text{ dB}$, липса на увреда на зрителния нерв, ВОН $>21\text{mmHg}$
 - Група предпериметрична глаукома: 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 $>21\text{mmHg}$
 - Група периметрично доказана глаукома: ВОН $>21\text{mmHg}$, глаукомно изтъняване на невроретиналния пръстен, типичен глаукомен дефект на периметъра

3.2. Методи на изследване

Настоящото клинично проучване е обсервационно и проспективно. Всички включени в изследването лица бяха информирани за естеството на проведените изследвания и беше взето информирано съгласие. Изследванията се проведеха в следната последователност:

- **Анамнеза за очни и общи заболявания**

- **Определяне на зрителна острота и рефракция**
- **Тонометрия по Голдман, двукратно измерване в рамките на 3 дни**
- **Биомикроскопия**
- **Индиректна офталмоскопия** – използвана е 90D леща и биомикроскоп при мидриаза
- **Контактна ултразвукова пахиметрия** - извършена с автоматичен режим на апарата OcuScan RxP (Alcon, Forth Worth, Texas, USA)
- **Индиректна гониоскопия** – извършена с помощта на триогледална леща на Голдман. Резултатите бяха разпределени в четири степени съгласно класификацията на Shaffer.
- **Оптична кохерентна томография с 3D OCT 2000 Topcon**
- **Стандартна автоматична периметрия**

САП се извърши с апарат Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). 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%.

Периметричните изследвания са класифицирани като глаукомни съгласно критериите на Hoddap-Parish-Anderson:

- glaucoma hemifield test – извън норма
- комбинация от три или повече некраеви точки в локализация типична за глаукомен дефект, всички с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност $p < 5\%$ и поне една с понижена чувствителност на графиката pattern deviation със степен на вероятност $p < 1\%$

- PSD с честота по-малка от 5% сред здравата популация

Резултатите от САП са класифицирани съгласно критериите на EGS (версия 4) и Глаукомна стадираща система на Mills и съавтори [140]. Системата има шест стадия. В изследването са включени само пациенти, чиито периметри отговарят на стадий 0 и стадий 1, които включват тестове с MD до -6 dB.

- Rarebit периметрия

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. Разстоянието между точките във всяка двойка е 4°. Двойките точки са ориентирани хоризонтално или вертикално, но не и косо. 10% от презентациите се използват за контрол на представянето на изследвания и съдържат по една тест точка или въобще не се представят тест точки. Тест стимулите се представят в 24 правоъгълни полета, чийто размер нараства от 6 x 8 градуса централно до 6 x 14 градуса периферно в съответствие с броя и размера на рецептивните полета. Един и същ тест шаблон е използван за дясно и ляво око. Броят на презентациите на тест стимулите може да бъде от една до десет, еднакъв за всяко правоъгълно поле и се избира от изследващия. В настоящото изследване са проведени четири повторения, като при всяко едно тест стимулите са с нова позиция. Фиксационната марка се движи в предопределена последователност. Изследваният е инструктиран да я следи върху монитора и едновременно с това да отчита броя на микроточките при всяка презентация с помощта мишка натискайки бутона според броя на тест точките. Темпът на изследване се променя автоматично и зависи от времето за реакция на изследвания. Тестът е снабден със звуков и светлинен сигнал.

Периметрията се извършва в затъмнена, тиха стая, на 15" LCD монитор с матов екран, потенциално разсейващи вниманието отблясъци и светлинни рефлексии са изолирани съгласно инструкциите на автора. Изследваният е ситуиран удобно върху неподвижен стол срещу плот, на който е разположен екранът. Конфортът на изследвания е важен, за да се осигури неподвижна позиция по време на теста поради това, че не се използва подбрадник. При всички изследвания е извършен инструктаж и съответната демонстрация приложена към софтуера на програмата. Дадена е възможност за кратка тренировка, за по-лесна адаптация към теста. 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 мониторът 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. Астигматизмът се коригира със съответният сферичен еквивалент. Rarebit тестът е проведен трикратно, първите два теста в рамките на два дни, третият на първия месец.

Резултатът от RVP е представен като процент на броя регистрирани от изследвания точки разделен на общия брой представени стимули. Показателят е означен като 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 сляпото петно. Другият показател, който предоставя разпечатката е 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. Резултатите за показателя MMR се представят и графично. 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 $ESV < 2$.

– Статистически методи

Обработката на получените резултати е направена със софтуерна версия 13.0 на специализиран статистически пакет SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, IL, USA). Избраното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α . Програмите Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007) са използвани за постояване на таблици и графики.

Дескриптивна статистика

- средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;
- честотни таблици - абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

Непараметрични тестове

- Кръскал-Уолис (Kruskal Wallis Test) и Ман-Уитни (Mann-Whitney Test) - за оценка на разликите между групите по отношение на изследваните показатели (MHR, MD и PSD)

- Уилкокън (Wilcoxon Signed Ranks Test) - за оценка на разликата във времето за тестване с двата теста (RBP и SAP) е използван

Параметрични тестове

- Корелационен анализ (Pearson correlation) – при изследване на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение /MD(db) и MHR(%)/.
- ROC (Receiver Operating Characteristic Analysis) – анализ - за оценка на диагностичните възможности на изследваните показатели. Дава възможност да се определи онази прагова стойност на показателя, при която с най-голяма вероятност се класифицират случаите като болни или здрави.
- Дисперсионен анализ при повторни измервания (Repeated Measures ANOVA) - проверка за равенство на средните на повече от две свързани групи (сравнение на резултатите от трите теста)
- Тест за множествени сравнения (Post Hoc Tests – Sidak). Приложен е след Repeated Measures ANOVA за подвойкови сравнения между всеки един от трите теста.

IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Дескриптивна статистика

4.1.1. Възрастово-полова структура

В първото наблюдение, чиято цел е да се определят диагностичните възможности на RBP за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома са включени общо 127 очи на 85 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 30 са мъже и 55 са жени (Табл. 4.1.1.1.). Те са разпределени в четири групи: очна хипертензия (ОХ), предпериметрична глаукома (ППГ), пациенти с периметрично доказана ПОЪГ и контролна група от здрави лица.

- 31 очи с очна хипертензия
- 31 очи с предпериметрична глаукома
- 31 очи с периметрично доказана първична откритоъгълна глаукома
- 34 очи на здрави лица

Група	пол	Брой/% пациенти	възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
Здрави контроли	мъже	11/52.4%	48,57	18,71	43,00	30,00	75,00
	жени	10/47.6%					
	общо	21/100%					
Очна хипертензия	мъже	7/41.2%	55,88	11,21	59,00	40,00	70,00
	жени	10/58,8%					
	общо	17/100%					
Предпериметрична глаукома	мъже	5/20.8	61,46	7,42	62,50	45,00	71,00
	жени	19/79.2					
	общо	24/100%					
Първична откритоъгълна глаукома	мъже	7/34.4%	61,52	10,23	64,00	40,00	75,00
	жени	16/69.6%					
	общо	23/100%					

Табл. 4.1.1.1. Разпределение на пациентите включени в първото наблюдение по възраст и пол.

Във второто наблюдение, чиято цел е да се определи вариабилността в резултатите при ретестуване и ефектът на обучение са включени 61 очи на 35 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 17 са мъже и 18 са жени разпределени в две групи – здрави и очи с ранна ПОЪГ. Разпределението на пациентите по възраст и пол е представено на Таблица 4.1.1.2.

Група	пол	Брой пациенти	възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
Здрави контроли	мъже	11/68,8%	46,88	17,21	43,00	30,00	75,00
	жени	5/31,3%					
	общо	16/100,0%					
Първична откритоъгълна глаукома	мъже	6/31,6%	63,28	8,70	65,00	45,00	75,00
	жени	13/68,4%					
	общо	19/100,0%					

Табл. 4.1.1.2. Разпределение на пациентите включени във второто наблюдение по възраст и пол.

4.1.2. Средна стойност, медиана и стандартно отклонение

Определиха се средна стойност, медиана и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи за всяко от двете наблюдения (Табл. 4.1.2.1. и Табл. 4.1.2.2.).

Показател	Група	Брой	Mean	SD	Median	Min	Max
MD	Здрави контроли	34	-0,06	0,92	0,00	-2,00	1,00
	ОХ	31	-0,42	0,99	0,00	-2,00	1,00
	ППГ	31	-0,55	1,18	-1,00	-3,00	2,00
	ПОЪГ	31	-2,97	1,99	-3,00	-6,00	1,00
PSD	Здрави контроли	34	1,24	0,74	1,00	-1,00	2,00
	ОХ	31	1,74	0,63	2,00	1,00	4,00
	ППГ	31	1,71	0,59	2,00	1,00	3,00
	ПОЪГ	31	3,65	2,44	3,00	1,00	12,00
Време за провеждане	Здрави контроли	34	4,29	0,72	4,00	3,00	6,00
	ОХ	31	4,48	0,51	4,00	4,00	5,00

на САП	ППГ	31	4,74	0,73	5,00	4,00	6,00
	ПОЪГ	31	5,29	0,78	5,00	4,00	7,00
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00
	ОХ	31	91,81	4,17	92,00	79,00	98,00
	ППГ	31	87,42	4,56	89,00	74,00	92,00
	ПОЪГ	31	79,71	6,84	82,00	65,00	89,00
Време за провеждане на RVP	Здрави контроли	34	3,21	0,41	3,00	3,00	4,00
	ОХ	31	3,29	0,46	3,00	3,00	4,00
	ППГ	31	3,61	0,76	3,00	3,00	5,00
	ПОЪГ	31	3,71	0,64	4,00	3,00	5,00

Табл. 4.1.2.1. Представяне на средна стойност, медиана, минимална, максимална стойност и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи в първото наблюдение (ОХ-Очна хипертензия, ППГ-Предпериметрична глаукома, ПОЪГ- Първична откритоъгълна глаукома).

Показател	Здрави контроли				Първична откритоъгълна глаукома			
	Брой	Mean	SD	Median	Брой	Mean	SD	Median
MHR% 1	30	93,63	2,08	94,00	31	84,55	9,29	88,00
MHR% 2	30	93,40	4,24	95,00	31	85,13	7,58	86,00
MHR% 3	30	95,17	2,25	95,00	29	87,62	4,95	89,00
MHR-SD% 1	30	10,69	2,89	10,90	31	15,92	6,15	14,00
MHR-SD% 2	30	10,16	3,97	10,60	31	15,68	4,87	16,10
MHR-SD% 3	30	8,76	2,70	8,20	29	14,24	4,10	12,80
#MHR<90% 1	30	7,57	1,63	7,50	31	13,29	4,49	13,00
#MHR<90% 2	30	7,73	3,96	7,50	31	12,87	4,28	12,00
#MHR<90% 3	30	6,17	2,65	6,50	28	11,07	2,91	11,00
MMR CZ % 1	30	3,15	3,49	3,00	31	17,96	19,83	12,25
MMR CZ % 2	30	4,93	6,68	3,00	31	13,36	13,09	9,25
MMR CZ % 3	30	4,63	4,04	6,13	29	12,38	9,42	12,20
MMR MPZ % 1	30	7,11	3,53	6,13	31	15,80	10,52	12,50
MMR MPZ % 2	30	7,03	3,53	6,25	31	15,17	9,75	12,50
MMR MPZ % 3	30	6,34	3,62	5,38	29	13,52	6,86	12,50
MMR PZ % 1	30	7,38	3,55	7,71	31	14,78	7,35	13,42
MMR PZ % 2	30	7,96	5,57	7,23	31	15,58	7,02	16,41
MMR PZ % 3	30	5,81	3,41	5,17	29	11,83	5,23	11,25

Табл. 4.1.2.2. Представяне на средна стойност, медиана и стандартно отклонение за всеки един от изследваните показатели в отделните групи за трите проведени теста необходими за второто наблюдение.

4.2. Оценка на значимостта на разликата между стойностите на променливите за отделните групи (Да се сравнят дискриминационните възможности на RBP спрямо САП при установяване на ранни глаукомни промени – задача 1)

Не се установиха статистически значими разлики във възрастта между четирите включени в изследването групи (Kruskal Wallis Test). При направените подвойкови сравнения се установи малка, но статистически значима разлика във възрастта при сравняване на групите здрави с групите ППГ и ПОЪГ (Mann-Whitney Test, $p=0,041$ и $p=0,026$). Резултатите са представени в Таблица 4.2.1 и Таблица 4.2.2.

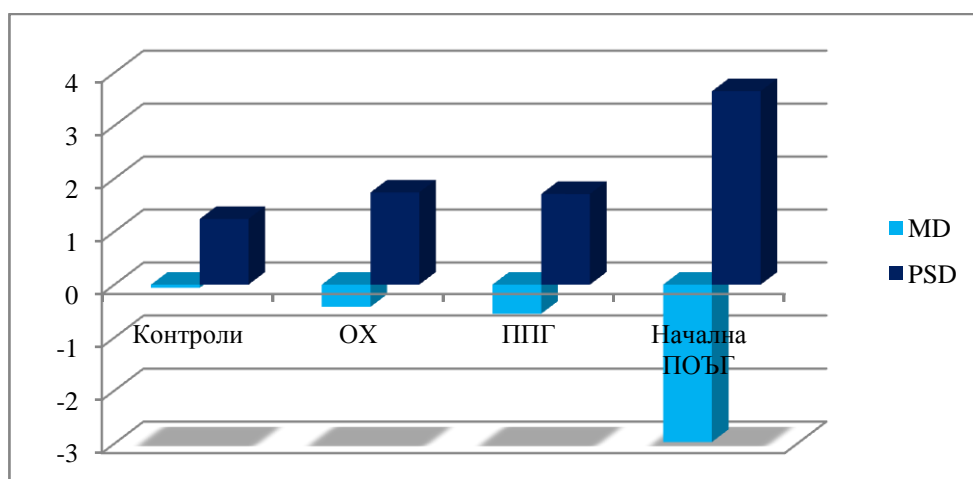
Показател	Група	χ^2	df	p
Възраст	Здрави контроли	7,695	3	0,053
	Очна хипертензия			
	Предпериметрична глаукома			
	Първична откритоъгълна глаукома			

Таблица 4.2.1. Сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя „възраст” с Kruskal Wallis Test.

групи	Здрави		Здрави		Здрави		ОХ		ОХ		ППГ	
	ОХ		ППГ		ПОЪГ		ППГ		ПОЪГ		ПОЪГ	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
Възраст	135,0	0,200	162,5	0,041	147,0	0,026	148,0	0,137	138,5	0,116	262,0	0,764

Таблица 4.2.2. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя „възраст” с Mann-Whitney Test.

Данните от Таблица 4.1.2.1. за средните стойности на MD и PSD са представени графично на Фигура 4.2.1. От направения анализ на четирите включени в изследването групи и подвойковите сравнения се установи, че стойностите на показателя MD са статистически значимо по високи при групата с ранна ПОЪГ в сравнение с групите ППГ, ОХ и контролната група (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$). Няма сигнификантна разлика за показателя MD между групите ОХ и контролната група и между групата ППГ и групите ОХ и контролната група. Стойността на показателя PSD е също по-висока при групата ПОЪГ спрямо останалите групи (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$) и по-висока при очите с ППГ спрямо групата на здравите очи (Mann-Whitney Test, $p = 0.009$) (Табл. 4.2.3.).

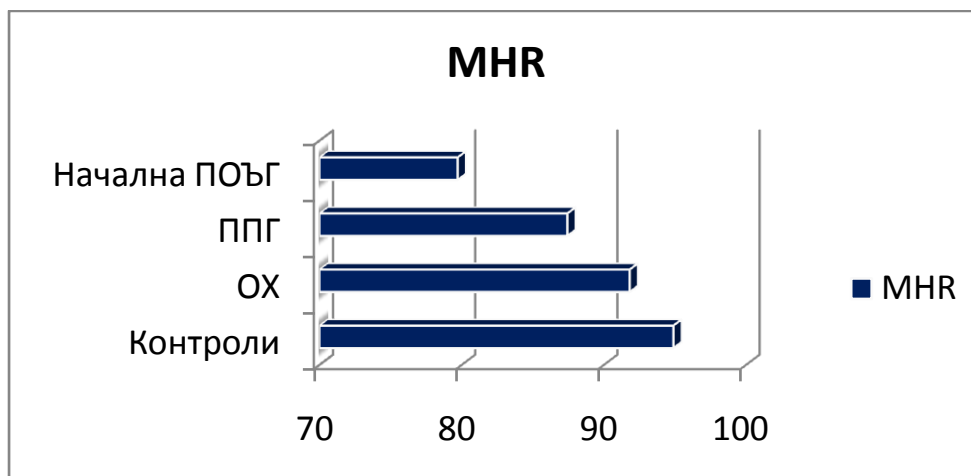


Фиг. 4.2.1. Графично представяне на средните стойности за MD и PSD при четирите изследвани групи.

групи	Здрави ОХ		Здрави ППГ		Здрави ПОЪГ		ОХ ППГ		ОХ ПОЪГ		ППГ ПОЪГ	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
MD	417,0	0,129	390,5	0,062	96,5	<0,001	447,0	0,625	129,0	<0,001	154,0	<0,001
PSD	340,0	0,005	350,0	0,009	88,0	<0,001	475,0	0,928	157,5	<0,001	154,5	<0,001

Табл. 4.2.3. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателите MD и PSD с Mann-Whitney Test.

Средните стойности за MHR за контролите и групите ОХ, ППГ и ПОЪГ са представени на Таблица 4.1.2.1. и онагледени на Фигура 4.2.2. При подвойковите сравнения при всяка комбинация от сравнения се установяват статистически значими различия (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$) (Табл. 4.2.4.).



Фиг. 4.2.2. Графично представяне на средните стойности за MHR при четирите изследвани групи.

групи	Здрави ОХ		Здрави ППГ		Здрави ПОЪГ		ОХ ППГ		ОХ ПОЪГ		ППГ ПОЪГ	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
MHR	234,0	<0,001	28,0	<0,001	4,0	<0,001	162,5	<0,001	41,0	<0,001	140,5	<0,001

Табл. 4.2.4. Подвойково сравняване на здравите лица и пациентите в отделните групи по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

4.3. Приложение на показателя MHR за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 1.

Разпределението на пациентите в четири групи: здрави, ОХ, ППГ и ПОЪГ позволи да се извърши три типа анализ чрез следното съпоставяне: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ. Първото съпоставяне би било от полза за

целите на скрининга при глаукома, второто – за глаукомните специалисти и третото – за общата офталмологична практика.

Резултатите от това съпоставяне за показателя MHR са представени в Таблица 4.3.1, Таблица 4.3.2 и Таблица 4.3.3. И при трите типа съпоставяне се наблюдава статистически значима разлика между групите (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$ за първите две съпоставяния и Kruskal Wallis Test, $p < 0.001$ за третото съпоставяне).

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	266,0	<0,001
	ПОЪГ /ПГ/ОХ	93	86,31	7,28	88,00	65,00	98,00		

Табл. 4.3.1. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в останалите три групи по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	32,0	<0,001
	ПОЪГ /ПГ	62	83,56	6,95	86,00	65,00	92,00		

Табл. 4.3.2. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в групите с предпериметрична и ранна първична откритоъгълна глаукома по показателя MHR с Mann-Whitney Test.

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
MHR	Здрави контроли	34	94,88	2,21	95,00	87,00	99,00	32,0	<0,001
	ПОЪГ	31	79,71	6,84	82,00	65,00	89,00		

Табл. 4.3.3. Сравняване на здравите лица спрямо пациентите в групите с предпериметрична и ранна първична откритоъгълна глаукома по показателя MHR с Kruskal Wallis Test.

4.4. Приложение на показателя MHR за разграничаване на здравите лица и определяне на стадия на ранните глаукомни промени – задача 1.

Направен е ROC анализ, при който всяка група е сравнена с предходната. (Табл. 4.4.1, Табл. 4.4.2, Табл. 4.4.3). Целта на този

анализ е определяне на граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметъра MHR.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	93,50	0,853	0,613	0,778	0,059	<0,001	0,662	0,894

Табл. 4.4.1. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите здрави лица и очна хипертензия.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	90,50	0,774	0,774	0,831	0,053	<0,001	0,727	0,934

Табл. 4.4.2. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите очна хипертензия и предпериметрична глаукома.

Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity	AUROC	SE	p	95% CI	
MHR	85,50	0,774	0,742	0,854	0,048	<0,001	0,760	0,947

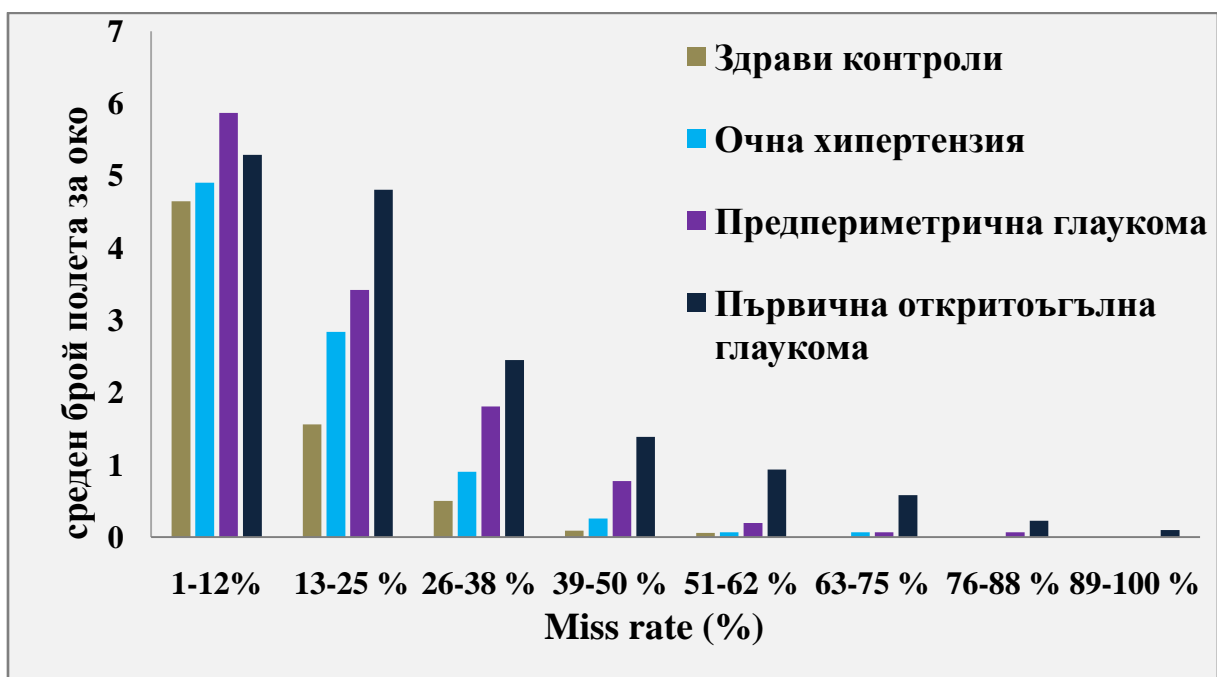
Табл. 4.4.3. ROC – анализ за определяне на cut-off стойности между групите предпериметрична глаукома и първична откритоъгълна глаукома.

4.5. Дефиниране на Miss hit rate на RBP и probability plot от САП – задача 1.

Беше определен средният брой полета с определен процент пропуснати стимули (miss rate - MR) за око в различните групи. Определен е средният брой полета при очите 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 $p < 0.001$.

Както се вижда от фигура 4.5.1 полета с MR между 13% и 38% са по-често срещани в групата с ППГ и ПОЪГ отколкото пригрупата с ОХ и контролите. Полета с MR от 51% до 62% се наблюдават рядко при контролите и групите ОХ и ППГ и по-често в групата на ПОЪГ. Полета с MR над 63% липсват при здравите очи и се срещат основно при групата ПОЪГ.



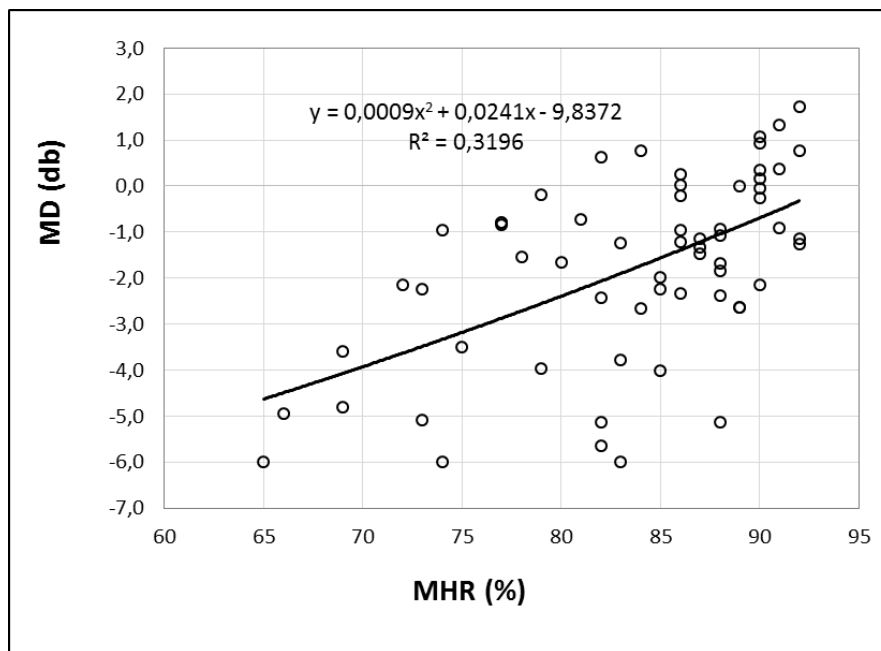
Фиг. 4.5.1. Хистограма показваща средния брой полета за око с различен процент пропуснати стимули на RVP за четирите групи изследвани лица.

Тази хистограма би могла да се използва за построяването на графика с цел определянето на вероятностните характеристики на даден дефект подобно на значението, което има графиката на probability plot от разпечатката на САП. Така може да се определи с каква вероятност даден дефект с определена величина би могъл да се срещне в зрителното поле на здрав човек или с каква

вероятност друг дефект би бил показателен за наличие на глаукомно увреждане в периметъра.

4.6. Да се определи корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени – задача 2

Установи се статистически значима корелация между глобалните индекси MHR от PRB и MD от САП при очите с глаукомни промени - групите ППГ и ПОЪГ (корелационен коефициент r на Pearson със стойност 0.569, $p < 0.001$). Графиката и регресионната линия от фиг. 4.6.1. показват тенденция за пониски стойности на MHR, когато промените в MD растат.



Фиг. 4.6.1. Графика демонстрираща връзката между MHR и MD при очи с ранни глаукомни промени.

4.7. Определяне на чувствителност и специфичност на метода в диагностиката на глаукомния процес – задача 3

Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава здрави очи от очи с ППГ и здрави очи от такива с ПОЪГ е анализирана поотделно с помощта на различни алгоритми.

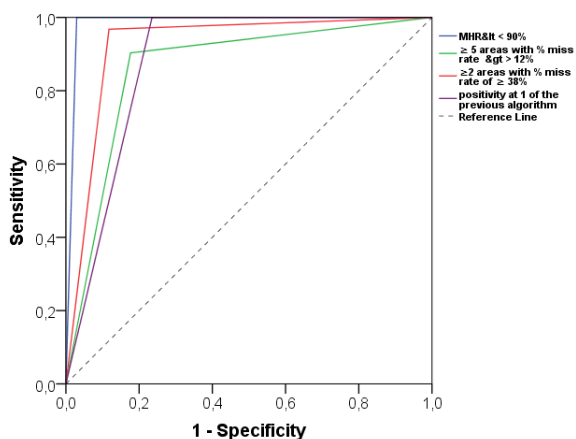
Чувствителността на метода е в границите от 90.3% до 100%, специфичността варира от 76.5% to 97.1%, а стойността на AUROC от 0.863 to 0.985 при сравняване на групата здрави с групата ПОЪГ (Табл. 4.7.1.). Резултатите са представени графично на Фигура 4.7.1. Чувствителността варира от 67.7% до 93.5%, специфичността от 76.5% до 97.1%, а стойността на AUROC е в границите от 0.767 до 0.872, когато се сравняват здравите очи с тези с ППГ (Табл. 4.7.2. и Фиг. 4.7.2.).

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	100,0	97,1	0,985	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	90,3	82,4	0,863	<0,001
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	96,8	88,2	0,925	<0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	100,0	76,5	0,882	<0,001

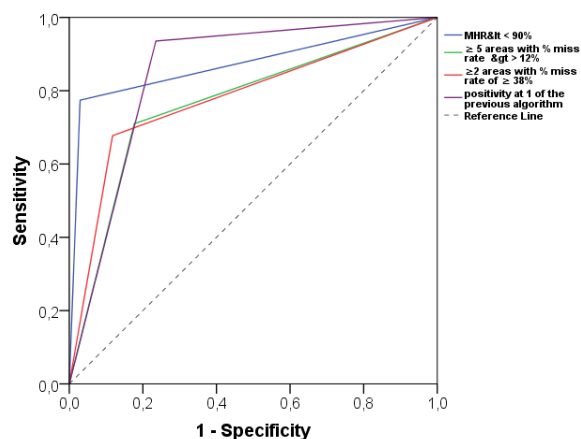
Табл. 4.7.1. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	77,4	97,1	0,872	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	71,1	82,4	0,767	<0,001
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	67,7	88,2	0,780	<0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	93,5	76,5	0,850	<0,001

Табл. 4.7.2. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.1. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ранна ПОЪГ чрез RBP.



Фиг. 4.7.2. Диагностични възможности на различни алгоритми за разграничаване на здрави очи от очи с ППГ чрез RBP.

Избраните алгоритми не могат да бъдат използвани за разграничаване на очите с ОХ от здравите очи чрез RBP и за разграничаване на очите с ППГ от тези с ПОЪГ. Процентът на абнормни очи изследвани с RBP в групата ОХ варира от 19.4% до 41.9% според различните алгоритми.

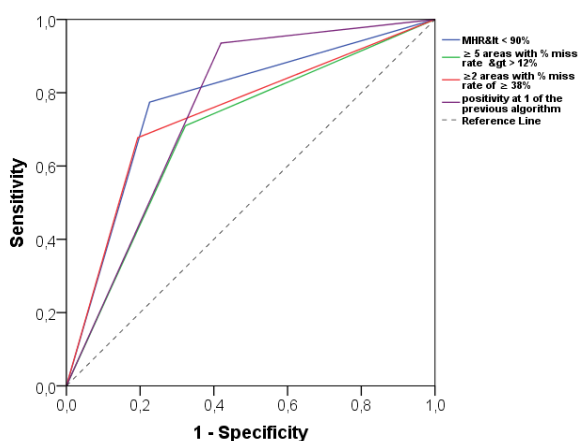
Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава очи с ОХ от очи с ППГ и ПОЪГ, както и съответните стойности на AUROC са представени в Таблица 4.7.3. и 4.7.4. и Фигура 4.7.3. и 4.7.4.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	77,4	77,4	0,774	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	71,0	67,7	0,694	0,009
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	77,8	80,6	0,742	0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	93,5	58,1	0,758	<0,001

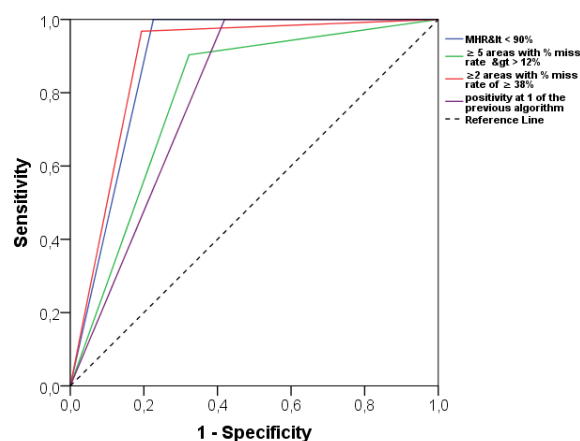
Табл. 4.7.3. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с предпериметрична глаукома използвайки Rarebit периметрия.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p
MHR<90%	100,0	77,4	0,887	<0,001
≥ 5 areas with % miss rate >12%	90,3	67,7	0,790	<0,001
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	96,8	80,6	0,887	<0,001
positivity at 1 of the previous algorithm	100,0	58,1	0,790	<0,001

Табл. 4.7.4. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с очна хипертензия от очи с ранна първична откритоъгълна глаукома използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.7.3. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с ОХ от очи с ППГ използвайки RBP.



Фиг. 4.7.4. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на очи с ОХ от очи с ранна ПОЪГ използвайки RBP.

4.8. Приложение на предложените алгоритми за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика – задача 3

За всички включени в изследването алгоритми направихме трите типа анализ с различно клинично приложение чрез следните съпоставяния: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ.

Специфичността и чувствителността на RBP да отграничава здравите очи от очи с ОХ, ППГ и ПОЪГ е анализирана поотделно с помощта на различните алгоритми. Чувствителността на метода е в границите от 61,3% до 78,5%, специфичността варира от 76,5% to 97,1%, а стойността на AUROC от 0,734 до 0,819 при сравняване на групата здрави с останалите три групи (Табл. 4.8.1. и Фиг. 4.8.1.).

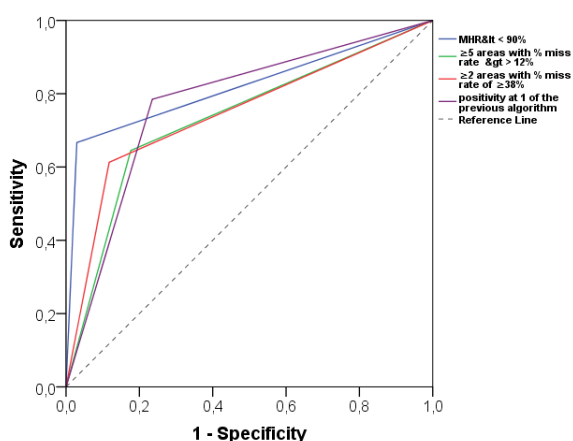
Чувствителността на метода е в границите от 80,6% до 96,8%, специфичността варира от 76,5% to 97,1%, а стойността на AUROC от 0,815 до 0,929 при сравняване на групата здрави с очите с ППГ и ПОЪГ (Табл. 4.8.2. и Фиг. 4.8.2.).

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p	Abnormals (% of eyes)
MHR<90%	66,7	97,1	0,819	<0,001	49,6
≥ 5 areas with % miss rate >12%	64,5	82,4	0,734	<0,001	52,0
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	61,3	88,2	0,748	<0,001	48,0
positivity at 1 of the previous algorithm	78,5	76,5	0,775	<0,001	63,8

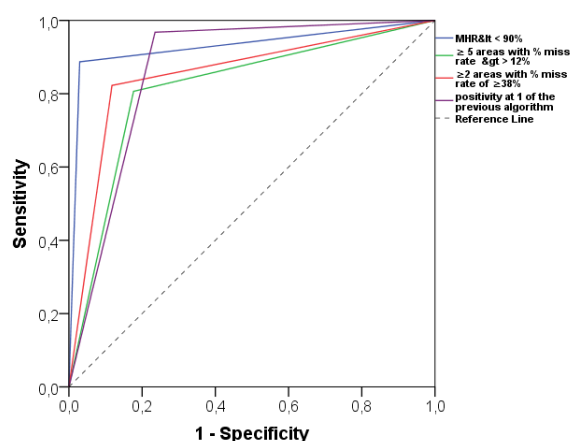
Табл. 4.8.1. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите в останалите три групи използвайки Rarebit периметрия.

Algorithms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	p	Abnormals (% of eyes)
MHR<90%	88,7	97,1	0,929	<0,001	58,3
≥ 5 areas with % miss rate >12%	80,6	82,4	0,815	<0,001	58,3
≥2 areas with % miss rate of ≥ 38%	82,3	88,2	0,852	<0,001	57,3
positivity at 1 of the previous algorithm	96,8	76,5	0,866	<0,001	70,8

Табл. 4.8.2. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите с ППГ и ПОЪГ използвайки Rarebit периметрия.



Фиг. 4.8.1. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите в останалите три групи чрез RBP.

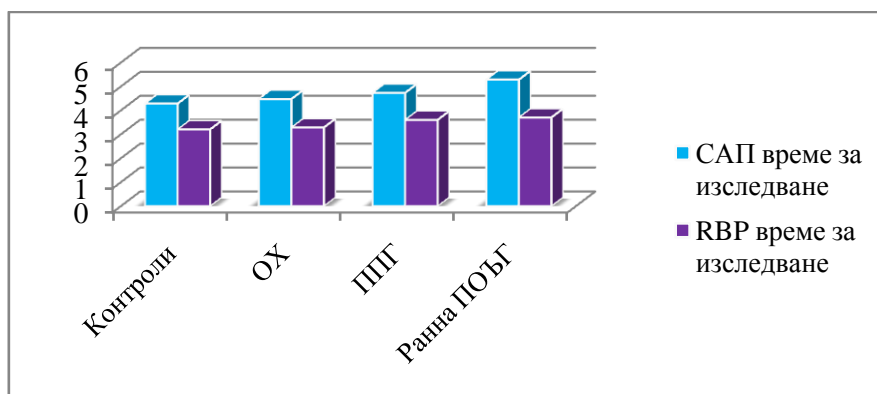


Фиг. 4.8.2. Диагностични възможности на различните алгоритми за разграничаване на здравите очи от очите с ППГ и ПОЪГ чрез RBP.

Данните за чувствителността, специфичността и стойността на AUROC при съпоставянето на здравите очи спрямо тези с ПОЪГ е представено на Таблица 4.7.1. и Фигура 4.7.1.

4.9. Сравнение на времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP – задача 4

Времето необходимо за провеждане на периметричните изследвания със САП, програма 24-2, Sita Standard и RBP е представено поотделно за всяка една от изследваните групи. Резултатът е онагледен на Фиг. 4.9.1.



Фиг. 4.9.1. Графично представяне на времето необходимо за провеждане на изследване със САП и RBP.

Средното време за провеждане на изследването с RBP е статистически значимо по-кратко от това за САП и за четирите групи изследвани лица (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p < 0.001$).

4.10. Изследване на ефекта на обучение върху резултатите от RBP – задача 5

За да се изследва ефектът на обучение върху резултатите е използвана информация от трикратно проведен тест с RBP. Резултатите от първия тест са сравнени с тези от втория и третия. Средните стойности и стандартното отклонение на всички глобални параметри за RBP и стойностите на показателя MMR за трите зони (централна, средна периферия и периферна зона) са изследвани поотделно за здравите контроли и очите с глаукома. Установиха се статистически значими различия в стойностите на

MHR%, MHR-SD%, MHR<90% и MMR за средна периферия и периферната зона при сравняване на трите теста в контролната група (ANOVA test, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.040$, $p=0.025$). Само при един от показателите - MHR<90% се установи значима разлика между трите теста в групата пациенти с глаукома (ANOVA test, $p=0.018$).

Разликите между трите теста са изследвани и за всяка една възможна комбинация. В групата на контролите се установи статистически значима разлика в MHR, MHR-SD%, MHR<90% и MMR за средна периферия и периферната зона само при сравняване на резултатите между първия и последния тест (Sidak Test, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.040$, $p=0.025$). В глаукомната група се установи значима разлика в резултатите само при показателя MHR<90% при сравняване на първия и последния тест (Табл. 4.10.1.).

Показател	Здрави контроли			Ранна първична откритоъгълна глаукома		
	Тест 1 - Тест 2	Тест 1 - Тест 3	Тест 2 - Тест 3	Тест 1 - Тест 2	Тест 1 - Тест 3	Тест 2 - Тест 3
	p	p	p	p	p	p
MHR%	0,757	<0,001	0,019	0,597	0,172	0,197
MHR-SD%	0,460	<0,001	0,120	0,913	0,290	0,337
#MHR<90%	0,816	0,003	0,013	0,353	0,018	0,111
MMR CZ %	0,118	0,040	0,801	0,099	0,321	0,667
MMR MPZ %	0,916	0,381	0,371	0,832	0,748	0,903
MMR PZ %	0,512	0,025	0,021	0,478	0,094	0,063

Табл. 4.10.1. Подвойков сравнителен анализ на показателите MHR, MHR-SD%, MHR<90% и MMR между трите теста проведени с RBP (Sidak Test).

4.11. Изследване на вариабилността в резултатите от RBP – задача 6

Вариабилността в резултатите от RBP е изследвана чрез определяне на средна стойност, стандартно отклонение и 95%

доверителен интервал на разликите при ретестуване за всяка една комбинация от тестове. За да се изследва влиянието върху вариабилността в резултата на разстоянието от фиксиращата точка изследваното зрително поле се раздели на три зони: централна, средна периферия и периферна зона.

Средната стойност от разликите при ретестуване за MHR в глаукомната група е $4.1\% \pm 2.7\%$. Средната стойност от разликите при ретестуване за MMR в глаукомната група е най-висока за централната зона - $8.95\% \pm 8.76\%$. Тази стойност за MHR в групата на здравите лица е $2.56\% \pm 1.91\%$. Средната стойност от разликите при ретестуване за MMR в контролната група е най-висока за зоната на средна периферия - $3.43\% \pm 1.98\%$.

V. ОБСЪЖДАНЕ

ПОЪГ има дълъг латентен период преди да се появят характерните периметрични промени и още по-дълъг до появата на субективните оплаквания. Същевременно заболяването е с прогресивен ход водещ до необратими промени в зрителното поле и дори слепота. Тези особености правят ранната диагностика изключително важна. Открито в този начален стадий, заболяването не води до промяна в ежедневието на пациента и е предпоставка за пълноценен живот. Въпреки това голямо социално значение 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 [Kerrigan-Baumrind LA, 2000]. Причини за тази доказано по-ниска чувствителност са: голямата вариабилност, особено на границите на скотома и "претрупаността" на зрителната система, т.е. наличието на различни ганглийни клетки отговорни за провеждането на различна по вид зрителна информация, които не могат да бъдат изолирани чрез САП. Тъй като промените в зрителното поле са асоциирани с нарушаване качеството на живот на пациентите [Abe RY, 2016] усилията са насочени към разработването на нови по-чувствителни функционални тестове. Редица от тях имат доказани предимства пред САП, въпреки това те не се използват рутинно.

Ограничение SWAP е дългата продължителност на теста, около 15 минути и силното влияние на цвета на човешката леща [Sample PA, 1994].

При FDT се установява субоптимална пространствена резолюция и понижена способност за откриване на локализирани дефекти [Anderson AJ, 2003]. HPRP също не намира широко приложение в клиничната практика.

Flicker периметрията показва по-висока чувствителност към ранни глаукомни промени спрямо САП, но по-ниска специфичност [Reznicek L, 2016].

RBP е нова технология, която използва стандартен LCD монитор и софтуер достъпен свободно в интернет. Тестът е бърз и лесен за изпълнение. Концепцията на теста 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.

Rarebit периметрията е сравнително нов и ненапълно проучен метод. За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на параметрите от RBP при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, пациенти с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ. Целта е да се оцени до колко изследването на тези параметри е полезно и дали методът може да отсее онези пациенти с ранни функционални промени, които все още липсват при САП, но имаме предпоставки да очакваме въз основа на анамнезата, включително и фамилната, клиничния преглед и данните от структурните изследвания. За да се постигне тази цел се определиха диагностичните възможности на параметрите от RBP в различните групи и се направи съпоставка с промените в зрителното поле при изследване със САП. Това послужи за проверка, дали RBP параметрите притежават потенциала да откриват по-рано глаукомните промени и дали отразяват тежестта на патологичните промени. Изследва се ефектът на обучение и вариабилността в резултатите, които са неизменни характеристики на всеки субективен функционален тест какъвто е периметричният и важна причина за ниската чувствителност към ранни изменения на САП, при която те са значителни.

5.1. Обсъждане върху резултатите на показателите MHR и MMR

Основната идея заложена в концепцията на RBP е, че въпреки че общият брой ганглийни клетки може да се различава в популацията, когато ретинно-кортикалните нервни пътища са интактни, то няма да има дефекти в зрителното поле и тест точки с оптимални размер, контраст и организация в пространството ще могат да бъдат видяни [Curcio SA, 1990]. От друга страна увреждане на ретинно-кортикалните нервни канали може да предизвика поява на дефект в зрителното поле, което е свързано с регистриране на само една или нито една тест точка в тези полета и съответно редуция в стойността на MHR [Frisén L, 2012]. Трябва да се има предвид, че някои от пропуските се отдават на физиологични причини: сляпо петно, скотоми от съдове, премигвания, разконцентриране на вниманието, възрастово свързани промени [Frisén L, 1991; Schiefer U, 1999].

Резултатите за средните стойности на MHR в групата на здравите лица (MHR 94.88%; SD 2.21%) са в съответствие с данните от други автори. Стойността за MHR, която публикува Frisén през 2002 г. получена при изследване на здрави доброволци е малко по-висока - 96.0%, в границите 88–100 [Frisén L, 2002], сходна с тази докладвана от Corallo G и съавтори - 96.2%; SD 2.0% [Corallo G, 2008]. Данните на Salvetat ML и съавтори са малко по-ниски от тези при нашата контролна група - 91%; SD 5.7% [Salvetat ML, 2007].

Средната стойност на MHR постепенно намалява от контролната група към групата ПОЪГ. Разликите по отношение на стойностите на този показател са статистически значими. Броят полета с различен процент MMR, а също и самата стойност на MMR статистически значимо се повишава от групата на

здравите към групата на ПОЪГ. От представените на Таблица 4.2.4. резултати се вижда, че разликите са статистически значими не само когато се сравняват здравите контроли с групата ПОЪГ, но и при сравнение на контролната група с групата ППГ.

Това показва, че методът е чувствителен към минимално увреждане на зрителното поле. Това предимство на RBP може да се отдаде на няколко причини. На първо място това са параметрите на тест точките – размери, разположение в пространството, време на експозиция, контраст [Frisén L, 2002]. Размерът на микроточките е $\frac{1}{2}$ от ангулус минимум сепарабиле. Двойките тест точки се представят на достатъчно голямо разстояние, за да попаднат в различни рецептивни полета. Презентират се за десети от секундата и са с максимален контраст. Втората причина е различният принцип, на който почива теста. Поради характеристиките на тест стимулите естествените микродвижения на очите възпрепятстват попадането на стимула в една и съща точно определена локализация, което обезсмисля праговото изследване. Вместо това тестът проверява интегритета на зрителното поле в голям брой различни локализации. Третата причина за по-добрата чувствителност може да се отдаде на по-малката вариабилност в резултатите докладвана в литературата [Salvetat ML, 2007; Vislisel JM, 2011; Chin CF, 2011] и потвърдена от резултатите на дисертационния труд.

Вероятно разликата във възрастта между контроли и пациенти с глаукома също има влияние върху резултатите. Други автори, правили изследване в тази връзка съобщават, че намаляването на MHR с възрастта е значително по-малко от това, свързано с глаукома [Brusini P, 2005]. При група здрави лица на възраст от 20 г. до 80 г. е установено средно намаляване на стойността на MHR за година с 0.21% [Salvetat ML, 2007]. Според данните на други автори тази стойност е 0.15% за година

[Brusini P, 2005]. По тази причина смятаме, че разликата във възрастта между здравите лица и пациентите с ПОЪГ, макар и статистически значима, практически не би могла да засегне нашите резултати, тъй като промяната в MHR свързана с възрастта е много по-малка от тази предизвикана от глаукома.

Допълнително направихме и 3 типа анализ с различно клинично приложение: 1) здрави очи спрямо очи с ОХ, с ППГ и с ПОЪГ; 2) здрави очи спрямо очи с ППГ и с ПОЪГ; и 3) здрави очи спрямо очи с ПОЪГ. Първото съпоставяне би било от полза за целите на скрининга при глаукома, второто – за глаукомните специалисти, където се търси възможно най-ранната диагностика и третото – за общата офталмологична практика – където трябва да се открият пациентите с риск от клинично значима увреда. От представените резултати в Таблица 4.3.1, Таблица 4.3.2 и Таблица 4.3.3. се вижда, че разликите между групите са статистически значими, което означава, че параметърът MHR може успешно да се прилага за целите на скрининга, за общата офталмологична практика и за глаукомните специалисти.

От направения ROC анализ, при който всяка група е сравнена с предходната определихме граничните стойности за всяка група по cut-off стойностите на параметъра MHR. Cut-off стойностите са максималните проценти определящи граница на всяка група. Този анализ позволява по стойностите на даден показател да се определи стадия на заболяването, т.е. към границите на коя група можем да причислим резултата от едно изследване.

5.2. Обсъждане на корелационната зависимост между стойностите на показателите MHR от RBP и MD от САП при ранни глаукомни промени

При пациенти с оптична невропатия, каквато е глаукомата, периметрията е най-важното функционално изследване за оценка

на тежестта на заболяването и неговата прогресия. Заедно с цифровите стойности израз на светлочувствителността в зрителното поле, графиките за total и pattern deviation, глобалният индекс MD се използва широко за обобщаване и интерпретиране на различните аспекти на зрителното поле. MD изразява общата редукция в светлочувствителността усреднена за всички тест точки в изследваната част от зрителното поле и в съответствие с група здрави контроли на същата възраст. Този индекс е чувствителен към дифузна загуба в зрителното поле и остава относително неповлиян при локализиран дефект. Негативна стойност на MD отразява загуба в чувствителността.

Въпреки минималните различия в това как е дефиниран MD в различните инструменти, този индекс се е превърнал в общоприет стандарт за описване на общия статус на зрителното поле при отделни индивиди или групи от пациенти включени в клинични проучвания.

За разлика от MD, чийто мерни единици са децибелите, при MHR от RVP количеството промени в зрителното поле се изразява в проценти.

Напълно нормално зрително поле би имало стойност на MHR 100% или близка до 100%, докато периметрично сляпо поле би имало стойност на MHR 0%.

Настоящото проучване установи статистически значима корелация между глобалните индекси MHR от RVP и MD от САП при очи с глаукома. Установи се коефициент на Пирсън с абсолютна стойност $r=0.569$. Данните показват, че с намаляване на стойността на MHR закономерно се изменят и стойностите на MD към все по-абнормална величина. Подобна корелация се наблюдава и от други автори. Brusini и съавтори установяват добра корелационна връзка между MHR от RVP и MD от САП

също при очи с глаукома с коефициент на Пирсън $r=0.38$ и $p<0.02$ [Brusini P, 2005].

Добрата корелация, която се установява между глобалните индекси MHR от RBP и MD от САП при очи с глаукома показва, че и двата показателя са свързани и отразяват броя на функциониращите ретинни ганглийни клетки. Това означава, че изчисляването на броя на пропуснатите тест стимули по време на теста с RBP може да определи наличието и тежестта на глаукомния процес.

5.3. Обсъждане на диагностичните възможности на метода за установяване на ранни глаукомни промени

RBP е сравнително нов функционален метод. За да се определи неговото място в клиничната работа с глаукомно болни и суспектни за глаукома пациенти е необходимо да се проучат неговата точност, обективност и способността му да установява ранни патологични промени.

За да се определят диагностичните възможности на метода се изчислиха чувствителност и специфичност с помощта на различни алгоритми представени по-горе.

Чувствителността на метода в разграничаването на здрави очи от очи с ППГ е от 67.7% до 93.5%, най-висока при позитивиране на поне един от избраните алгоритми. Специфичността варира от 76.5% до 97.1% и е най-висока, когато използваме като разграничаващ показател $MHR<90\%$ (Табл. 4.7.2.). 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 RBP при пациентите с ППГ.

Очаквано с напредване на глаукомните промени нараства и чувствителността на метода. Както се вижда от Таблица 4.7.1. чувствителността на RBP в разграничаването на здрави очи от очи с глаукома използвайки различните алгоритми варира от 90.3% до 100%. Специфичността е в границите от 76.5% до 97.1%. Данните публикувани от Brusini и съавтори са сходни. Сензитивността на метода е от 82.1% до 97.4%. Специфичността е в границите 90.2% - 100% [Brusini P, 2005].

За да се определят диагностичните възможности на RBP се определи площ под кривата (AUROC). AUROC със стойност 1.0 за даден показател представя неговата най-висока диагностична точност и съответно най-добра дискриминационна възможност между здрави и болни. AUROC равна и по-ниска от 0.5 означава, че неговият потенциал за диагностика е слаб и е без клинично значение.

С най-висок диагностичен потенциал в групата ППГ е MHR<90% (0,872), а с най-нисък е алгоритъмът „наличие на поне 5 полета с % пропуснати стимули >12%” (0,767). Въпреки това всички изследвани алгоритми показват добри диагностични способности и могат да се използват за разграничаване на здрави от очи с глаукома. Установените добри диагностични възможности в групата ППГ са доказателство за смисъла на това да се търсят с RBP ранни функционални промени при пациенти суспектни за глаукома, но без промени на САП. Процентът на абнормни очи изследвани с RBP в групата ОХ варира от 19.4% до 41.9% според различните алгоритми.

Високият брой абнормни резултати на RBP в групите ОХ и ППГ предполага, че тестът отразява по-напреднал стадий на заболяването в сравнение със САП и в тази връзка може да се предположи, че има по-добър потенциал за откриване на по-нискостепенна увреда.

AUROC с най-висока стойност в групата на ранна ПОЪГ се установява отново, когато за разграничаващ критерий се използва $MHR < 90\%$ (0.985). Най-ниска диагностична възможност се установява, когато използваме алгоритъмът „наличие на поне 5 полета с % пропуснати стимули $> 12\%$ ” (0.863). Всички използвани алгоритми демонстрират добра диагностична точност. Подобни резултати съобщават и други автори. AUROC със стойност 0.95 при отграничаване на здрави очи от очи с ПОЪГ установяват Salvetat и съавтори [Salvetat ML, 2010].

Най-високата стойност за AUROC, която се установи в настоящия научен труд е 0.985 с оптимална специфичност от 97.1% и чувствителност от 100% в отграничаването на здрави очи от очи с ранна ПОЪГ. Това означава, че възможността на RBP за диагностициране на ранни глаукомни промени е сравнима и дори по-добра от тази на другите неконвенционални периметрични методи. При изследване проведено с FDT периметрия сред глаукомно болни пациенти чувствителността и специфичността на метода е съответно 93% до 100% [Johnson C, 1997], при изследване с HPRP резултатите са съответно 82.5% и 85% [Graham SL, 1995], като намляват до 61% и 90% при тест с SWAP [Sample PA, 2000].

Във връзка с направените допълнителни 3 типа анализ с различно клинично приложение: за целите на скрининга при глаукома, за глаукомните специалисти и за общата офталмологична практика установихме, че всеки от изследваните алгоритми може да се използва за тази цел. От представените резултати в Таблица 4.8.1, Таблица 4.8.2 и Таблица 4.7.1. се вижда, че разликите между съпоставяните групите са статистически значими със стойност на $p < 0.001$ за всички алгоритми.

Обсъждане на резултатите свързани с времето необходимо за провеждане на двата теста (RBP и САП)

Още от създаването си, въпреки предимствата, които има автоматичната компютърна периметрия си остава един субективен тест, чиито резултати до голяма степен зависят от достоверността и адекватните отговори на изследвания. Известно е, че причината за голямата вариабилност в резултатите е многофакторна. Широко възприет фактор за високата вариабилност в резултатите е ефектът на умора от страна на пациента, която има тенденция да се увеличава в хода на изследването. Известно е, че този фактор трудно подлежи на измерване или контрол. От друга страна дългото периметрично изследване е трудно приложимо в клиничната практика. Ето защо важна цел при създаването и внедряването в практиката на един периметричен тест, освен високата чувствителност и точност на изследването е и кратката продължителност.

Периметричните тестове се делят на две основни групи: скринингови, качествени и количествени тестове, които намират израз в пълното прагово изследване. Пълното прагово изследване дава детайлна информация, но е много по-продължително и с по-високи изисквания към пациента. Създадени са и специализирани тестови стратегии, при които за по-кратък период от време също се добива количествена информация. Такава е SITA standart стратегията с програма 24-2 на периметрите Humphrey (Zeiss – Humphrey Instruments, US), която е използвана в настоящото изследване.

Анализът на резултатите от настоящото проучване установи, че средното време за провеждане на изследването с RBP е статистически значимо по-кратко от това необходимо за теста със САП и за четирите групи изследвани лица. При запитване на всички участници в изследването кой периметричен

тест е по-лесен и по-лек за изпълнение почти всички посочиха RBP. По-краткото време за изследване, различният интерфейс и по-удобната позиция по-време на периметрията вероятно са причините за това RBP да бъде предпочитаният тест. Изследваните пациенти и здравите лица нямаха никакви затруднения при изпълнение на теста с изключение на по-възрастните, които изпитаха затруднение при работа с мишката на компютъра.

5.4. Обсъждане на ефекта на обучение върху резултатите

Вариабилността в резултатите, която се наблюдава при провеждане на изследването в различни сесии се нарича дългосрочна флукуация. Тя зависи най-вече от ефекта на обучение. Той се характеризира с това, че изследваният става все по-добър при провеждането на теста, представяйки се с по-достоверни резултати и с по-висока сензитивност, при което погрешно се създава впечатление, че дефектите в зрителното поле се подобряват. Според повечето проучвания ефектът на обучение се проявява в рамките на провеждане на второто до третото изследване [Heijl A, 1989] въпреки че има данни, че продължава и след това. Той е по-изразен в зони, които са по-далече от точката на фиксация и в такива, в които вече има дефект в зрителното поле [Heijl A, 1996] и се увеличава със задълбочаване на дефекта.

Наличието на ефект на обучение е проучено и потвърдено както при САП [Heijl A, 1989; Heijl A, 1996; Gillespie BW, 2003], така и при FDT [Joston PJ, 2002; Iester M, 2000] и SWAP [Tielsch JM, 1991]

След направеното подвойково сравнение представено на Таблица 4.10.1. се наблюдава статистически значим ефект на обучение при сравняване на втория с третия тест при два от глобалните параметри (MHR и MHR<90%) и при показателя

MMR за периферната зона в групата на контролите. Вероятно е промените в глобалните показатели да се дължат на влиянието на онези полета с по-ексцентрична локализация, далече от фиксационната точка. Ефектът на обучение е по-изразен при сравняване на първия с последния тест и то само в контролната група. При подобно проучване, изследващо ефектът на обучение върху резултатите при здрави хора проведено от Salvetat и съавтори, не се установява сигнификантна разлика в стойностите на проучваните параметри между отделните тестове [Salvetat ML, 2007]. Подобни са резултатите и на Frise'n при изследване проведено сред група млади доброволци [Frisén L, 2002]. Той заключава, че понякога ефектът на обучение с статистически значим, но общо взето малък.

Ефектът на обучение върху резултатите от RVP до този момент не е проучван при пациенти с глаукома. Според нашите резултати не се наблюдава статистически значим ефект на обучение в групата с ПОЪГ с изключение на показателя MHR<90% при сравнение на първия с третия тест (Таблица 4.10.1.). Това вероятно се дължи на факта, че тези пациенти имат повече опит в изследването с периметър въобще.

5.5. Обсъждане на ефекта от вариабилността между отделните изследвания върху резултатите

Вариабилността в резултатите е неизменна характеристика на периметричното изследване като субективен тест. Краткосрочната вариабилност или интраобсервационната грешка се измерва от повечето компютърни периметри. Този анализ се прави въз основа на изследване на даден тест локус два пъти в рамките на теста. За повечето млади хора тази вариабилност е в рамките на 1.5 до 2.5 dB при изследване със САП [Flammer J, 1985]. Краткосрочната флукуация зависи от възрастта и отстоянието от фиксационната точка. Според публикувани в

литературата данни вариабилността в резултатите на 30° от фиксационната точка при 70 годишен човек достига 8-10 dB [Heijl A, 1989]. Известно е, че тя се увеличава при пациенти суспектни за глаукома, при такива, които трудно се справят с изследването и особено при такива с намалена светлочувствителност и напреднали промени в зрителното поле [Flammer J, 1984]. При пациенти с глаукома вариабилността достига 8-18 dB [Heijl A, 1989]. Възприето в правило, че за да се приеме даден резултат като абнормен, то отклонението трябва да надвишава 5 dB [Jenni A, 1983]. Това е и една от причините САП да е относително по-слабо чувствителна към ранни дефекти в зрителното поле. С цел да изследваме вариабилността в резултатите на RVP тестът беше проведен трикратно - първите два теста в рамките на 3 дни, а третият в рамките на месец. Друга особеност, която трябва да се има в предвид при оценка на вариабилността е отстоянието на изследваната зона от фиксационната точка. Малки повтарящи се дефекти в парафовеоларната зона, дори ненадвишаващи 5 dB, могат да се окажат значими, тъй като нормално там вариабилността е по-малка. В този случай се взема в предвид състоянието на заобикалящите точки. Леко понижена чувствителност в дадена точка може с по-голяма вероятност да се окаже патологична, ако заобикалящите я точки също са с по-ниска чувствителност [Asman P, 1992]. В настоящото изследване, за да оценим ефекта на отстояние от фиксационната точка изследваната част от зрителното поле е разделена на 3 зони.

Дългосрочната флукуация в резултатите или интерообсервационната грешка достига 1-2 dB при здрави лица и по-висока стойност при глаукомно болни пациенти [Bebie H, 1985].

В достъпната литература има публикувани редица изследвания във връзка с вариабилността на резултатите при

другите неконвенционални приметрични тестове разгледани в главата литературен преглед.

В настоящото изследване установихме, че средната стойност за вариабилността в резултатите е умерена за MHR и MMR в контролната група. Резултатите за MHR са в съответствие с тези публикувани в литературата [Salvetat ML, 2007] и дори по-ниски за MMR.

Средната стойност за вариабилността в резултатите за MHR е значителна в групата с ПОЪГ в сравнение с контролната група и дори по-висока за MMR особено в централната зона и в средна периферия. До този момент няма публикувани данни в достъпната литература за вариабилност в резултатите на RBP при изследване на пациенти с глаукома. Високата вариабилност в зоната на средна периферия може да се обясни с присъствието на сляпото петно там. RBP не осигурява мониториране на фиксацията по време на теста, вместо това контролно се представят тест точки в тази зона. Немониторираните очни движения и движения на главата вероятно също имат значение за вариабилността, фалшиво повишавайки сензитивността в тази зона.

Причината за наблюдаваната по-висока вариабилност в централната зона може да се свърже с разсейване на вниманието на пациента и загубата на концентрация провокирана от прекъсването на теста, промяната в разстоянието за изследване и диоптричната корекция с цел да се изследват централните 4° от зрителното поле. Също така трябва да се има в предвид, че тест точките изглеждат по-малки от разстояние 1 метър. Вариабилността до голяма степен се свързва и с умората на изследвания по време на теста, което в случая вероятно има по-малко значение поради по-кратката продължителност на теста.

VI. ИЗВОДИ

1. RBP е периметричен тест, който използва стандартен LCD монитор и софтуер достъпен свободно в интернет. Тестът е бърз и лесен за изпълнение. Концепцията, върху която е разработен методът е напълно различна от тази при САП. Не се измерва прага на чувствителност към светлина, а се проверява плътността на покритието от рецептивни полета в рамките на централните 30° от зрителното поле.
2. Фактът, че стойността на MHR статистически значимо намалява от контролната група към групата ПОЪГ, както и, че броят полета с различен процент MMR, а също и самата стойност на MMR статистически значимо се повишава от групата на здравите към групата на ПОЪГ показват, че методът е чувствителен към минимално увреждане на зрителното поле. Статистически значимите разлики в стойностите на MHR между отделните групи позволи да се определят гранични (cut off) стойности, което дава възможност за разпределяне на изследваните лица в групи спрямо данните от RBP.
3. Добрата корелация, която се установява между глобалните индекси MHR от RBP и MD от САП при очи с глаукома показва, че и двата показателя отразяват броя на функциониращите ретинни ганглийни клетки и демонстрират един и същ процес.
4. Изследването на диагностичните възможности на метода и установяването на висок брой абнормни резултати на RBP в групите ОХ и ППГ показва, че тестът отразява по-напреднал стадий на заболяването в сравнение със САП и в тази връзка

може да се очаква, че има по-добър потенциал за откриване на по-нискостепенна увреда.

5. Времето за провеждане на теста с RVP е статистически значимо по-кратко от това необходимо за теста със САП. По-краткото време за изследване, различният интерфейс и по-удобната позиция по-вreme на периметрията са причините RVP да бъде предпочитаният от пациентите тест.
6. Вариабилността в резултатите от RVP е по-значима в групата с ПОЪГ в сравнение с контролната група особено в централната зона и в средна периферия.
7. Ефектът на обучение установен при контролите се дължи главно на онези полета с по-ексцентрична локализация, далече от фиксационната точка. Не се наблюдава статистически значим ефект на обучение в групата с ПОЪГ.

VII. ПРИНОСИ

Приноси с познавателен характер:

1. Направи се задълбочен преглед и анализ на голям брой източници по отношение на изследването на периметричните промени при глаукома.
2. Направи се подробен литературен обзор за възможностите и ограниченията на САП и неконвенционалните периметрични тестове в това число и RVP за изследване на глаукомни промени.
3. Извършен е преглед на данните в литературата по отношение концепция, принцип и механизъм на изследване чрез RVP.
4. Разгледа се приложението на метода при някои неврологични, редица очни заболявания и в частност при глаукома.
5. За първи път сред българската популация се провежда изследване и подробен анализ на параметрите от RVP при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ.

Приноси с научно-приложен характер:

1. За първи път в България се проведе проспективно, наблюдационно проучване чрез RVP, което позволи оценка на диагностичните възможности на метода при здрави индивиди, пациенти с очна хипертензия, с предпериметрична и периметрично доказана ПОЪГ.
2. Установената висока чувствителност и специфичност на изследваните показатели от RVP при всички включени в изследването групи показва, че методът е достоверен за диагностика на ранни глаукомни промени.

3. Изследвана е вариабилността и ефектът на обучение върху резултатите от RVP при здрави лица и при пациенти с глаукома. До този момент в достъпната литература няма данни да е проведен такъв анализ при пациенти с глаукома.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Получени са доказателства в подкрепа на факта, че промените които настъпват в основните параметри от RVP корелират с тежестта на глаукомните промени и че тези параметри са чувствителен към минимално увреждане в зрителното поле.
2. Потвърди се добрата корелация, която съществува между глобалните индекси от RVP и САП при очи с глаукома, която потвърждава, че и двата метода демонстрират един и същ патологичен процес – глаукомната оптична невропатия.
3. Ефектът на обучение в контролната група понякога е статистически значим, но общо взето малък.

Списък на публикациите свързани с дисертационния труд

1. Бенова М, Танев И. Диагностични възможности на сегментирания макулен анализ при пациенти с очна хипертензия и ПОЪГ. Глаукоми 2015; 2(4):11-19.
2. Бенова М, Танев И, Михайлова Б, Тошев А, Костова С, Ранкова Ч. Нов метод за откриване на ранни промени в пространствената чувствителност на зрителната система – изследване чрез Rarebit периметрия. Глаукоми 2016; 1(5):12-19.

3. Бенова М, Шумналиева В, Здравков Я, Танев И. Приложение на rarebit теста при предпериметрична глаукома. Български офталмологичен преглед 2017;1:25-30.
4. Benova M, Tanev I. Fast method for detecting early changes in the spatial sensitivity of the visual system - Rarebit perimetry probing. C. R. Acad. Bulg. Sci. /под печат/
5. Benova M, Tanev I. Learning effect and test-retest variability in healthy subjects and patients with primary open angle glaucoma using Rarebit perimetry. IJPSI 2017; 6(4):38-43.

Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. Бенова М. – „Диагностични възможности на сегментирания макулен анализ при пациенти с очна хипертензия и ПОЪГ.” XIII Симпозиум на Национална Глаукомна Асоциация 20-21 март 2015г.
2. Бенова М., Танев И. – ”Rarebit периметрия – нови възможности за откриване на ранни функционални промени при глаукома.” XXXI Конференция Новости в Офталмологията 27-29.11.2015г.
3. Бенова М., Танев И. – „Изследване на промените в зрителното поле при глаукома чрез Rarebit периметрия” XIV Симпозиум на Национална Глаукомна Асоциация 18-19 март 2016г.
4. Бенова М., Танев И. – „Диагностични възможности на Rarebit периметрията при ранни глаукомни промени.” Годишна конференция на Софийското офталмологично дружество - Новости в Офталмологията 2-4 декември 2016г.

VIII. РЕЗЮМЕ

Цел: Да се определят диагностичните възможности на Rarebit периметрията (RBP) за установяване на ранни функционални промени при първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), да се изследва вариабилността в резултатите и ефектът на обучение при здрави контроли и пациенти с ПОЪГ.

Пациенти и Методи: За постигане на посочената цел извършихме две наблюдения. В първото наблюдение, чиято цел е установяване на ранни функционални промени при ПОЪГ са включени общо 127 очи на 85 лица (на възраст от 30 до 75 години), като от тях 30 са мъже и 55 са жени. Те са разпределени в четири групи: очна хипертензия (ОХ), предпериметрична глаукома (ППГ), пациенти с периметрично доказана ПОЪГ и контролна група от здрави лица. С цел да се изследва вариабилност в резултатите и ефект на обучение, във второто наблюдение, са включени общо 61 очи на 35 лица, разпределени в две групи: пациенти с ПОЪГ и здрави лица. При всички се извърши RBP и стандартна автоматична периметрия (САП). За оценка на разликите между групите са използвани Kruskal Wallis Test, Mann-Whitney Test, Wilcoxon Signed Ranks Test. Чувствителността и специфичността на RBP за установяване на ранни глаукомни промени е оценена чрез ROC анализ с помощта на различни алгоритми. За да се изследва ефектът на обучение върху резултатите е използван ANOVA test. Вариабилността в резултатите от RBP е изследвана чрез определяне на средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал на разликите при ретестуване.

Резултати: Средните стойности за MHR при контролите и групите с ОХ, ППГ и ПОЪГ са съответно: 94,88% (SD 2,21); 91,81% (SD 4,17); 87,42% (SD 4,56); 79,71% (SD 6,84). При направените подвойкови сравнения се установяват статистически

значими разлики (Mann-Whitney Test, $p < 0.001$). Установи се статистически значима корелация между глобалните индекси MHR от PRB и MD от САП при очите с глаукомни промени (корелационен коефициент r на Pearson със стойност 0.569, $p < 0.001$). Най-голяма стойност за AUROC (0.985) е установена, когато за абнормен се приема тест дефиниран като такъв с $MHR < 90\%$ при сравняване на здрави лица с пациенти с ПОЪГ. Също така висока стойност за AUROC (0,872) се установява при сравняване на здрави с пациенти с ППГ. Ефектът на обучение е значим при групата на контролите и то в полетата с по-ексцентрична локализация. Вариабилността в резултатите е по-голяма в групата на пациентите с ПОЪГ.

Заключение: РБП е чувствителен метод спрямо дефекти в зрителното поле при ранни глаукомни промени включително предпериметрична глаукома. Тестът е бърз и лесен за изпълнение. Ефектът на обучение се наблюдава само в групата на контролите. Вариабилността в резултатите понякога е статистически значима, но общо взето малка.

Ключови думи: стандартна автоматична периметрия, Rarebit периметрия, чувствителност, специфичност, вариабилност, ефект на обучение