

**UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI CLUJ-NAPOCA**  
**FACULTATEA DE FIZICĂ**

**TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ**  
**- O ABORDARE DIAGNOSTICĂ MODERNĂ ÎN**  
**OFTALMOLOGIE**

**- Rezumatul tezei de doctorat -**

**Demea Horea**

**Coordonator științific: Prof. Dr. Simion Aștilean**

**Cluj-Napoca**

**2014**

## Cuprinsul tezei:

Lista prescurtărilor: .....	4
INTRODUCERE .....	6
<b>PARTEA I .....</b>	<b>10</b>
<b>STADIUL CUNOȘTIȘTELOR ACTUALE DIN DOMENIUL IMAGISTICII PRIN TOMOGRAFIE ÎN COERENȚĂ OPTICĂ (OCT) ȘI UTILIZAREA ACESTEIA ÎN OFTALMOLOGIE</b>	
<b><i>CAPITOLUL I .....</i></b>	<b><i>11</i></b>
<b><i>TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ - OCT</i></b>	
<b><i>(OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY – OCT)</i></b>	
I.1. Noțiuni de bază privind tomografia OCT:.....	12
I.2. Principiul optic de funcționare al OCT: .....	14
I.3. Sursa de lumină a tomografului în coerență optică: .....	19
I.4. Date tehnice privind construcția și utilizarea unui tomograf OCT: .....	22
I.5. Probleme specifice legate de înregistrarea și procesarea imaginilor OCT: .....	23
<b><i>CAPITOLUL II .....</i></b>	<b><i>32</i></b>
<b><i>CONSIDERAȚII MEDICALE ASUPRA STRUCTURILOR OCULARE ABORDATE PRIN OCT</i></b>	
II.1. Discul optic : .....	34
II.2. Stratul de fibre optice peripapilare: .....	36
II.3. Macula: .....	39
<b>PARTEA a II-a .....</b>	<b>42</b>
<b>CONTRIBUȚII ORIGINALE LA ABORDAREA DIAGNOSTICĂ MODERNĂ ÎN PATOLOGIA OCULARĂ, PRIN UTILIZAREA TOMOGRAFIEI ÎN COERENȚĂ OPTICĂ</b>	
<b><i>CAPITOLUL III .....</i></b>	<b><i>43</i></b>
<b><i>NOȚIUNI DE BAZĂ STABILITE PENTRU EXAMINAREA OCT A POLULUI POSTERIOR OCULAR ȘI ALGORITMI DE INTERPRETARE A DATELOR OCT</i></b>	<b><i>43</i></b>
III.1. Numărul de fibre nervoase din componenta nervul optic .....	46
III.2. Stratul de fibre optice peripapilare = RNFL : .....	49
III.3. Capul nervului optic = ONH: .....	54
III.4. Macula = RTM: .....	56
III.5. Fișe personale de analiză OCT în activitatea practică oftalmologică .....	61
<b><i>CAPITOLUL IV .....</i></b>	<b><i>66</i></b>

<i>STUDII CALITATIVE PRIVIND ELEMENTE SEMIOLOGICE OCT CARACTERISTICE ÎN ANUMITE PATOLOGII OCULARE</i> .....	66
IV.1. Rolul Tomografiei în coerență optică în diagnosticul distrofiei de conuri .....	66
IV.2. Particularități O.C.T. în două cazuri familiale de retinopatie pigmentară .....	70
IV.3. Decolare centrală de epiteliu pigmentar retinian la o pacientă tratată cu tamoxifen .....	79
IV.4. Drusenul de nerv optic - diagnostic și asocierea cu glaucomul - .....	84
IV.5. Patologia nervului optic la copil – metode moderne de investigație - .....	90
IV.6. Complementaritatea între angiofluorografie și tomografia în coerență optică în patologia oculară la adulți și la copii .....	100
IV.7. OCT - metodă de evaluare a pierderii de fibre optice în sindroame chiasmatică .....	117
IV.8 Concluzii: .....	137
 <i>CAPITOLUL V</i> .....	 138
<i>STUDII STATISTICE, CANTITATIVE, PRIVIND VALOAREA SCANARII OCT A STRUCTURILOR OCULARE</i>	
V.1. Particularități OCT- RNFL la pacienții miopi .....	138
V.2. Microscopia speculară endotelială, Pentacam și ORA - corelații cu OCT .....	144
V.3. Pierderea de fibre optice (constatări OCT) și alterarea funcției vizuale (măsurată cu perimetru computerizat) .....	156
V.4. Metodă de cuantificare automată a riscului de glaucom pe baza scalei Effort Staging System (ESS), validată prin OCT .....	163
V.5. Studiul statistic al bazei de date OCT .....	178
V.6. Concluzii .....	197
 <i>CAPITOLUL VI</i>	
<i>CONCLUZII FINALE</i> .....	199
 Referințe bibliografice. ....	 203

**Anexe**

**Mulțumiri**

**Lucrări elaborate din domeniul tezei de doctorat**

## INTRODUCERE

Tomografia în coerență optică (OCT) este o nouă metodă imagistică de diagnosticare medicală. OCT este o tehnică non-invazivă, de înaltă rezoluție, ce utilizează unde electromagnetice din domeniul infraroșu apropiat, denumite radiații optice ne-ionizante. OCT derivă din interferometria optică de coerență joasă și a fost aplicată pentru prima dată în domeniul biomedical pentru măsurarea lungimii globului ocular [1].

OCT realizează secțiuni transversale sau secțiuni tomografice ale microstructurii interne în țesuturile biologice. Este o tehnologie imagistică extraordinară deoarece permite în timp real măsurarea *in situ* a structurii țesutului cu rezoluție de 5 - 15  $\mu\text{m}$  și o rezoluție cu 1-2 ordine de mărime mai mare decât cea a tehnologiilor convenționale de imagistică medicală (ecografia, rezonanța magnetică, tomografia computerizată).

Toate informațiile anterioare cu privire la această tehnică imagistică de actualitate, justifică pe deplin interesul pentru tematica aleasă în prezenta teză de doctorat. În practica medicală oftalmologică zilnică, investigațiile OCT au devenit aproape indispensabile pentru creșterea acurateței diagnostice. În anul 2006, la Centrul de Investigații Oftalmologice Review a fost achiziționat un Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditech Inc, primul de acest fel din România. Este deci firească dorința ca, pornind de la o bună cunoaștere a principiilor sale fizice de funcționare, să analizăm științific rezultatele obținute de atunci în practica medicală precum și modul în care acest tip de investigație a schimbat abordarea clinică a diferitelor patologii oculare investigate. Se susține necesitatea imperioasă de a rescrie anumite capitole din medicină în lumina datelor noi despre țesuturile oculare culese cu acest instrument, nevoia de publicare în lumea medicală a noilor trăsături și aspecte fiziopatologice descrise în diverse patologii cu ajutorul OCT este extrem de mare, iar interesul pentru aceasta metodă este în creștere.

**Cuvinte cheie:** optical coherence tomography – OCT (tomografie în coerență optică); time-domain OCT; Optic Nerve Head – ONH (capul nervului optic); Retinal Nerve Fiber Layers – RNFL (Stratul de fibre optice peripapilare); Retinal Thickness Macular - RTM (grosimea retinei maculare)

**PARTEA I :**  
**STADIUL CUNOȘTINȚELOR ACTUALE DIN DOMENIUL IMAGISTICII PRIN**  
**TOMOGRAFIE ÎN COERENȚĂ OPTICĂ (OCT) ȘI UTILIZAREA ACESTEIA ÎN**  
**OFTALMOLOGIE**

**CAPITOLUL I**  
**TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ - OCT**  
**(OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY – OCT)**

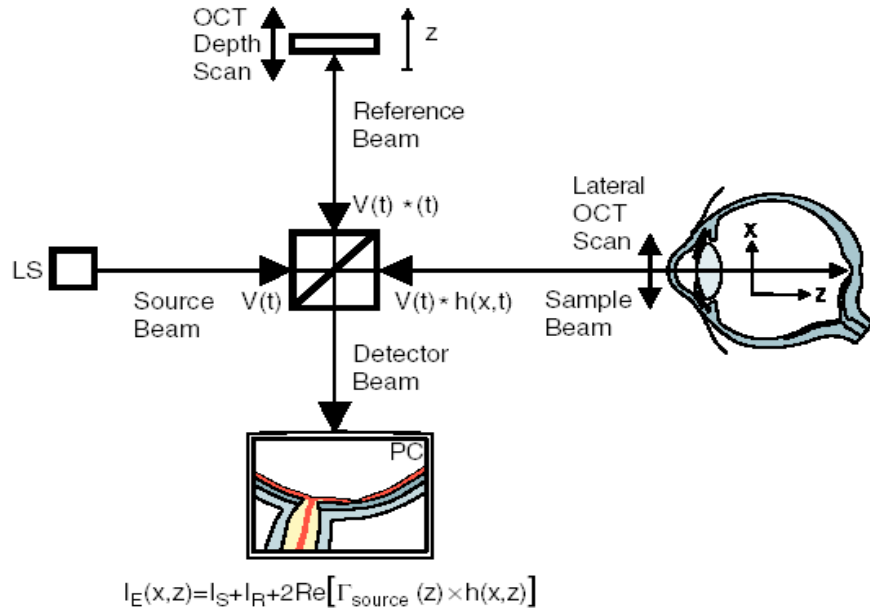
- 1. Noțiuni de bază privind tomografia OCT*
- 2. Principiul optic de funcționare al OCT*
- 3. Sursa de lumină a tomografului în coerență optică*
- 4. Date tehnice privind construcția și utilizarea unui tomograf OCT*
- 5. Probleme specifice legate de înregistrarea și procesarea imaginilor OCT*

**I.1. Noțiuni de bază privind tomografia OCT:**

Fundamentele teoretice de funcționare au fost stabilite de matematicienii D. Huang și M. R. Hee. [1]. În principiu, tomograful în coerență optică are la bază un interferometru Michelson, construit cu ajutorul următoarelor componente: sursa de lumină, sistemul de scanare și detectorul (Figura 1 - scanarea globului ocular uman). Aceste elemente componente îndeplinesc aproape toate funcțiile esențiale ale echipamentului. Fasciculul de lumină emis de sursă (unde electromagnetice în domeniul NIR) este descompus în două fascicule cu ajutorul unui divizor de fascicule (lama semireflectatoare). Un fascicul este direcționat spre proba măsurată, iar celălalt spre oglinda de referință, astfel că lumina împrăștiată de probă (în cazul nostru fundul de ochi) și cea reflectată de oglinda de referință vor fi suprapuse prin trecere prin divizorul de fascicule și vor interfera. Fasciculul rezultat din interferență este colectat cu ajutorul detectorului.

Inițial, primele imagini OCT au fost realizate în modul "*time-domain*" (*domeniu temporal*). Sistemele *time-domain* pot achiziționa aproximativ 400 scanări tip A pe secunda, folosind cele 6 scanări radiale cu intervale 30 de grade. Există riscul omiterii unor patologii ce afectează zonele dintre scanări. Tehnologia "*spectral-domain*" (*domeniul spectral*), în schimb,

realizează aproximativ 20.000 - 40.000 scanări pe secundă, în mod continuu pe aria scanată (fără intervale de țesut nescanat). În acest fel crește acuratețea, îmbunătățește rezoluția și diminuează riscul de artefacte prin omisiunea scanării unor porțiuni de țesut și omiterea unor eventuale patologii. Cele mai multe OCT-uri *time domain* au rezoluție de 10-15 micrometri, pe când cele mai noi, de tip *spectral-domain* au o rezoluție mult îmbunătățită, de aproape 3 micrometri.



**Figura 1: Reprezentarea schematică a tomografului în coerență optică [2]**

## I.2. Principiul optic de funcționare al OCT:

În comparație cu viteza de propagare a ultrasunetelor (331 m/s în aer și 1430 m/s în apă), viteza luminii este extrem de mare (aprox.  $3 \cdot 10^8$  m/s în aer și  $2.25 \cdot 10^8$  m/s în apă). Prin urmare, decalajul temporal (în timp) dintre două unde (unda de referință și unda reflectată) provenite de la aceeași sursă după ce ele parcurg distanțe care diferă cu câțiva zeci de micrometri nu poate fi măsurat în mod direct, ci se apelează la tehnici de interferometrie. O metodă pentru a măsura întârzierea dintre două unde luminoase este interferometria prin coerență joasă care realizează coerența optică în domeniul reflectometriei. Interferometria prin coerență joasă a fost pentru prima dată dezvoltată în domeniul telecomunicațiilor, pentru măsurarea reflexiilor optice provenite de la defectele sau racordurile fibrelor optice [3]. Ulterior, primele aplicații în biologie

au fost realizate pe eșantioanele unidimensionale din domeniul optic în determinarea diferitelor structuri oculare [2].

Prima instalație OCT a fost implementată utilizând ca sursă un laser în impulsuri de ordinul femto-secundelor având un spectru de emisie larg [1], ceea ce implică o lungime de coerență scăzută. Radiația luminoasă de joasă coerență este caracterizată de o serie continuă de mici pulsuri ce au durată egală cu lungimea de coerență. În partea de jos a Figura 2 se observă diferența dintre o radiație luminoasă de înaltă coerență și una de joasă coerență. În dispozitivele OCT comerciale se folosesc surse de lumină de joasă coerență – de tipul diodelor superluminescente (SLD).

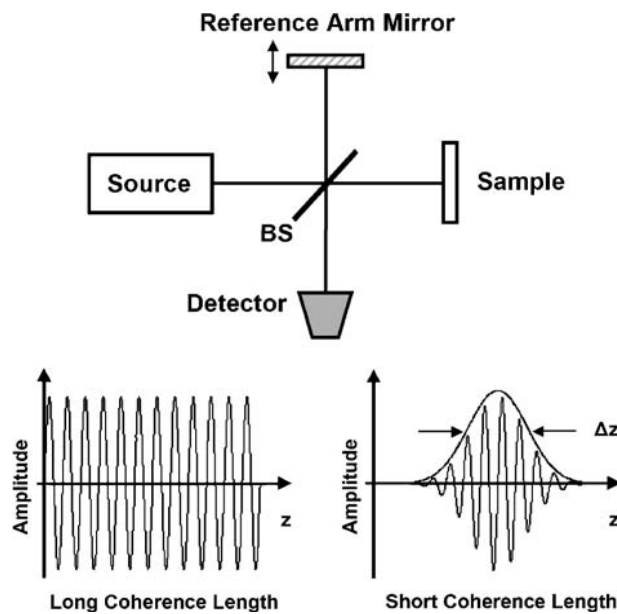


Figura 2: Interferometria în coerență joasă [4]

Decalajul dintre cele două fascicule de lumină este de obicei măsurată cu ajutorul unui **interferometru Michelson** (Figura 2, în partea de sus). Utilizând o sursă de radiație luminoasă cu lungime de coerență redusă și un interferometru de tip Michelson, franjele de interferență se observă doar în cazul în care lungimea drumului din cele două brațe ale interferometrului este adaptată la lungimea de coerență a radiației emise de sursă. Radiația luminoasă reflectată de proba măsurată este perturbată de cea reflectată de oglinda din brațul de referință al interferometrului (de lungimea de undă cunoscută). Interferența celor două fascicule luminoase reflectate (unul de probă, iar celalalt de oglinda interferometrului) are loc numai atunci când

diferența dintre lungimile drumurilor optice parcurse de cele două fascicule este de ordinul lungimii de undă a radiațiilor utilizate (infraroșu apropiat). Astfel se îndeplinește condiția de coerență a sursei de radiație optică.

Este cunoscut faptul că un semnal oarecare poate fi descris matematic fie printr-o funcție de timp ( $f(t)$ =evoluție temporală) fie printr-o funcție de frecvență ( $F(\nu)$ - sau spectrul semnalului) iar operația face legătura între cele două moduri de reprezentare a semnalului este transformata Fourier. Astfel prin utilizarea transformatei Fourier, tehnologia originală din metoda TD-OCT (time-domain OCT) a permis evoluția spre SD-OCT (spectral domain OCT).

### I.3. Sursa de lumină a tomografului în coerență optică:

Majoritatea sistemelor OCT folosesc **diode superluminiscente (SLD)** ca sursă de radiație luminoasă cu spectru de emisie larg dar cu coerență joasă [3].

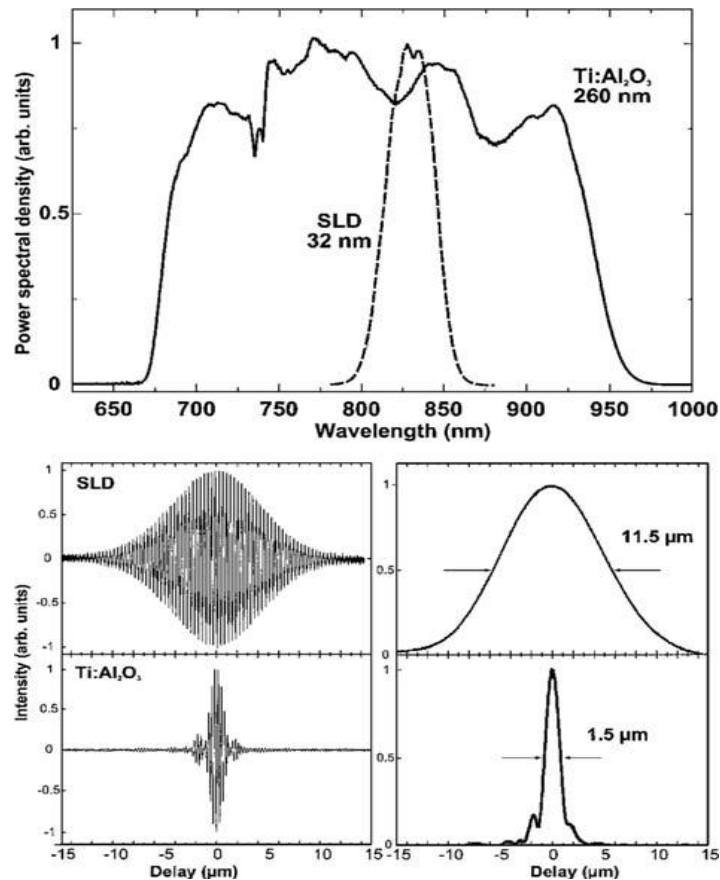


Figura 3: Comparația între densitatea spectrală (sus), a semnalelor de interferență (jos stânga, și a profilului (jos dreapta) pentru radiația luminoasă emisă de laserul Ti-Safir și cu dioda SLD [9]

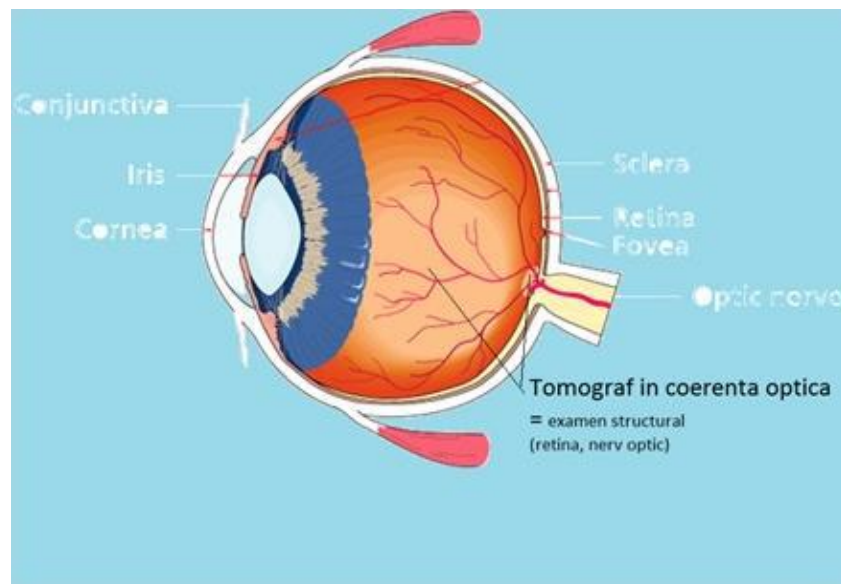


Imagini OCT cu o rezoluție înaltă de 0.5-2  $\mu\text{m}$  și 5  $\mu\text{m}$  s-au obținut la 800 nm și 1.3  $\mu\text{m}$  utilizând surse Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> respectiv Cr<sup>4+</sup>:Mg<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub> [5]. O comparație între puterea spectrală și funcția de autocorelare a SRD-ului cu o lungime de undă centrală de 800 nm și cu puls scurt ( $\approx$  5.5fs) Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> este prezentată în Figura 3. Astfel s-a reușit îmbunătățirea cu un ordin de mărime a rezoluției axiale prin utilizarea surselor laser cu puls ultra-scurt de tipul titanului:safir. Recent surse de lumina pentru OCT mult mai compacte și mai eficiente s-au dovedit a fi laserii în fibra optică care conțin ca elemente de dopare pământuri rare. Acești laseri au o regiune spectrală cu o lărgime de bandă largă situată între 1.1 respectiv 1.6  $\mu\text{m}$  și o rezoluție de până la 2  $\mu\text{m}$  [6,7,8].

### I.5. Probleme specifice legate de înregistrarea și procesarea imaginilor OCT:

Fasciculul de lumină folosit pentru scanare se direcționează către structura de interes. Se măsoară în mod neinvaziv timpul de întârziere și amplitudinea fasciculului reflectat de diferite elemente ale microstructurilor scanate.

Tomograful în coerență optică a fost utilizat în studiile noastre pentru scanarea polului posterior ocular, retina maculară și nervul optic ( Figura 4).



**Figura 4: Secțiune schematică prin globul ocular [10 ] cu precizarea ariilor scanate de OCT la nivelul polului posterior ocular**

## Parametrii imaginilor OCT:

1. **Rezoluția spațială** a imaginilor definește performanța sistemului OCT. Ea se referă la **rezoluția axială sau longitudinală ( $\Delta z$ )** și la **rezoluția transversală ( $\Delta x$ )**, fiecare dintre acestea fiind realizată prin mecanisme fizice complet diferite [4,9].

- **Rezoluția axială a imaginilor** depinde de *lungimea de coerență a sursei de lumină*, care determina rezoluția sau acuratețea  $\Delta z$ , cu care se poate măsura distanța. Ea este independent de focusare. În oftalmologie, acest lucru permite imaginilor OCT să atingă rezoluții axiale extrem de înalte chiar dacă diametrul pupilar este limitat.

- **Rezoluția transversală** a imaginilor se supune aceluiași principii ca și rezoluția transversală din microscopia optică convențională. Ea se exprimă prin dimensiunile spotului de difracție obținut la focalizarea unui fascicul de raze.

2. **Densitatea pixelilor:** Imaginea trebuie să aibă o *densitate a pixelilor suficient de mare* pentru ca micile detalii să poată fi vizualizate la o rezoluție dată.

3. **Sensibilitatea de detecție:** Pentru a se obține imagini prin OCT de calitate ridicată, este necesar să se obțină *sensibilități de detecție extrem de mari*; aceasta este proporțională cu cantitatea de putere disponibilă în semnal și invers proporțională cu lățimea de bandă a detecției.

## CAPITOLUL II

### CONSIDERAȚII MEDICALE ASUPRA STRUCTURILOR OCULARE

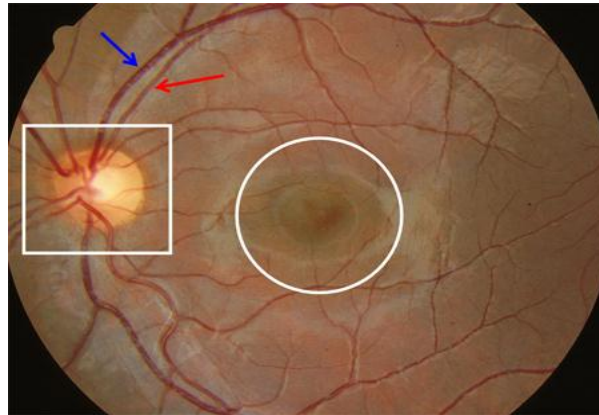
#### ABORDATE PRIN OCT

Ochiul, grație mediilor transparente, a fost printre primele structuri umane scanate OCT in vivo. Se utilizează în practica medicală oftalmologică atât scanări ale *polului anterior* (corneea, iris, cristalin) cât și ale *polului posterior ocular* (retina, nerv optic).

Informațiile obținute din tomografia în coerență optică pot fi **calitative** și **cantitative**. În cazul măsurătorilor *calitative* obținem informații referitoare la felul *cum arată* structura retinei, a nervului optic și respectiv a maculei. Pe de altă parte, din măsurătorile *cantitative* obținem informații despre grosimi și volume ale elementelor oculare scanate.

Cele mai importante elemente structurale urmărite în scanarea polului posterior al globului ocular sunt (Figura 5): Discul optic sau papila (**O.N.H.** = Optic Nerve Head), Stratul de

fibre optice peripapilare (**R.N.F.L.** = Retinal Nerve Fiber Layers) și Macula (**R.T.M.** = Retinal Thickness macular).



**Figura 5: Fund de ochi normal; elementele structurale de interes sunt: discul optic (pătrat alb), macula cu fovea centralis (cerc alb), arteriole (săgeataroșie), venule (săgeata albastră)**

Modul în care se realizează scanarea acestora este ilustrat în Figurta 6, liniile de scanare pentru discul optic (a /sus-stânga) și macula (c / jos) sunt în galben; stratul de fibre optice peripapilare este scanat circular în jurul discului optic – c ercurile galben și verde în imagine (b/sus dreapta).



**Figura 6: Metodele de achiziție (12) ONH (a), RNLF (b) și respectiv macula (c)**

## PARTEA a II-a

### **CONTRIBUȚII ORIGINALE LA ABORDAREA DIAGNOSTICĂ MODERNĂ ÎN PATOLOGIA OCULARĂ, PRIN UTILIZAREA TOMOGRAFIEI ÎN COERENȚA OPTICĂ**

#### CAPITOLUL III

#### NOȚIUNI DE BAZĂ STABILITE PENTRU EXAMINAREA OCT A POLULUI POSTERIOR OCULAR ȘI ALGORITMI DE INTERPRETARE A DATELOR OCT

Am considerat necesară realizarea unei **sinteze a studiilor publicate** până la momentul începerii tezei actuale, pentru a avea o bază pe care să adaug propriile "cărămizi" la construirea cunoașterii medicale aflată în continuă schimbare și dezvoltare. După câteva definiții necesare înțelegerii "limbajului" OCT (Figura 7) am trecut la stabilirea cunoștințelor de baza legate de structurile de interes de la polul posterior ocular: numărul de fibre nervoase, stratul de fibre

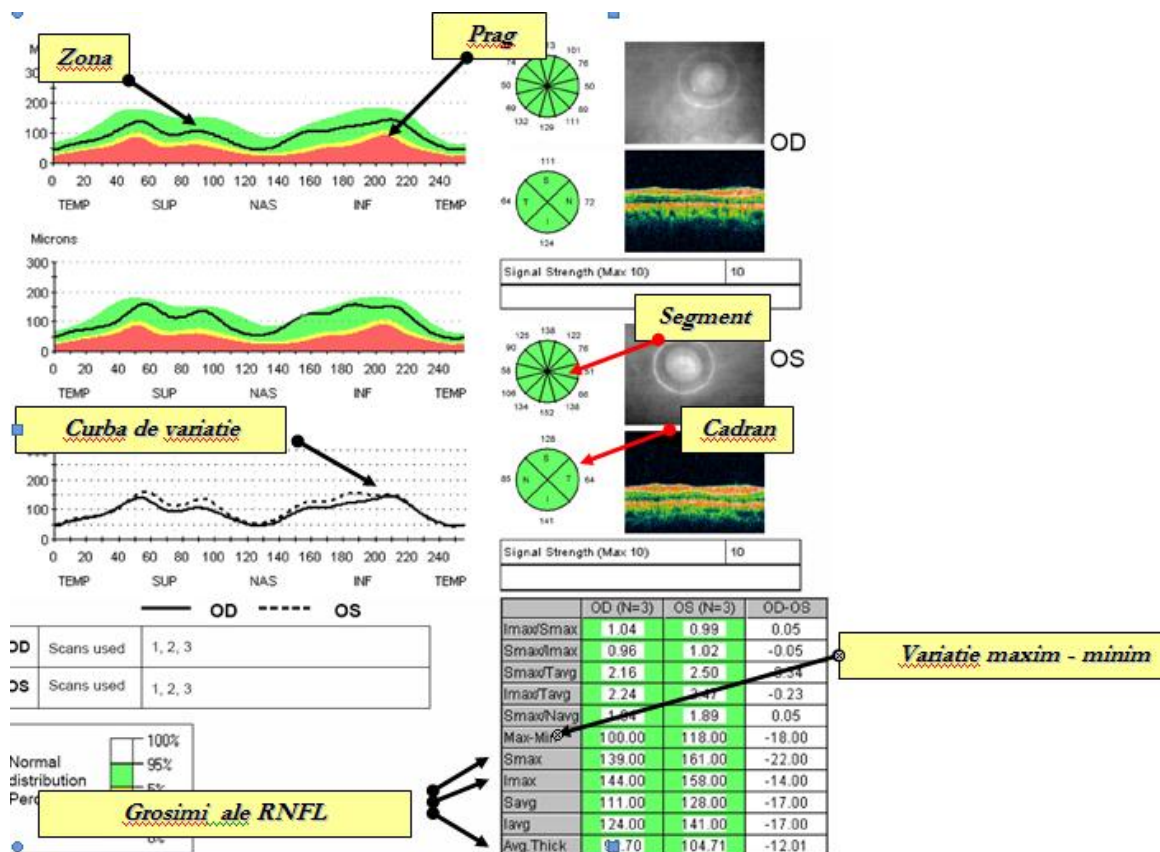


Figura 7: Termenii utilizați în construirea algoritmului de interpretare a datelor oferite de protocolul OCT RNFL ( cu galben) [14 ]

optice peripapilare ( RNFL), capul nervului optic sau discul optic (ONH), macula (RTM). Au fost păstrate prescurtările din limba engleză deoarece soft-ul aparatului le utilizează și ele sunt foarte cunoscute, aceleași în toată literatura de specialitate, intrate deja și în limbajul nostru obișnuit din practica medicală.

### A. Definiții :

- 1. Punctul de referință** : reprezintă **punctul de plecare** a parametrului definit, față de care se fac toate calculele
- 2. Zona** : reprezintă **intervalul de variație** a parametrului definit
- 3. Prag** : reprezintă **limita** de la care parametrul definit trece în alta zona .
- 4. Probabilitatea distribuției** : reprezintă câte **probabilități** sunt distribuite la **evenimente**.

### B. Parametrii definiți :

#### III.1 .Numărul de fibre nervoase din componenta nervul optic:

**1. Punctul de referință** : este de **1,36 milioane** de fibre (prezente la naștere în nervul optic ) [11]

**2. Zona** : [3]

**Verde** : este de **1,36 mil - 0,94 mil** ,având limita de variație **< 30 %** (intre 70 -100 % ) , in limite de siguranța, considerate normale [4]

**Galbena** este de **0,94 mil - 0,8 mil** de fibre (procent de pierdere 30 -38 % ) si reprezintă tranziția de la pragul galben (de alarma) la cel roșu (de probabilitate ridicata patologica )

**Roșie** : este de **< 0,8 mil** de fibre (procent de pierdere **> 40 %** ) si reprezintă o zona certa patologica

**3. Prag** : **Galben** :când este atinsa limita de **0,94 mil** de fibre (procent de pierdere **> 30 %** )

**Roșu** :când este atinsa limita de **0,8 mil** fibre (procentul de pierdere depășește 40 %)

Zona			Prag	
	Verde - de siguranța		Galben	Zona galbena -de alarma
Număr de fibre nervoase (Max -Min )	1,36 mil (max.)	0,94mil (min)	Număr de fibre nervoase (Max -Min )	0,94 mil
Variație (%)	100% »» 70 %		Pierdere (%)	≥ 30
				Zona galbena -de alarma
				0,94mil - 0,8 mil
				≥ 30 - 40 %

Tabel 1: Stabilirea zonelor si pragurilor numarului de fibre nervoase

#### 4. Probabilitatea distribuției populației sănătoase raportat la numărul de fibre nervoase :

Nota : probabilitatea este exprimata prin media standard a populației ( %) evenimentele sunt exprimate prin zonele determinate de numărul fibrelor nervoase .

	Zona	
Distribuția normală (%)		95%
		4%
		1%

Tabel 2: Distribuția normală (%) a populației in funcție de numărul de fibre nervoase [4]

5. Pierderea statistică : pe parcursul vieții pierderea medie este de 5000 fibre /an până la vârsta de 40 ani (  $\leq 4\%$  pe decadă ), după care este acceptată o pierdere medie de 7000 fibre /an (  $\geq 5\%$  pe decadă) [12]

Vârsta (în decade -ani)	0 »» 10	20	30	40	50	60	70	80
Procent de scădere/decadă	$\leq 4\%$	$\leq 4\%$	$\leq 4\%$	$\leq 4\%$	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$	$\geq 5\%$	$\geq 7\%$
Nr. min. de fibre nervoase	1,36 mil »» 1,31 mil	1,26 mil	1,2 mil	1,15 mil	1,08 mil	1,01 mil	0,94mil	0,94 »» 0,84mil
Cumulat : pierderile pot fi de peste 30 % ( la limita vârstei de 70 ani ajungând la pragul galben )								Zona Galbena
<b>Atenție !!</b>								

Tabel 3: Raportul între vârstă și numărul de fibre nervoase

### III.2 . Stratul de fibre optice peripapilare = RNFL :

#### 1. Punctul de referință : [11]

este de 136 ym (corespunzător la 1,36 mil. de fibre prezente la naștere in componenta nervul optic)

Notă: Diametrul fibrelor nervoase din RNFL - axoni de tip C amielinici - este în medie de 1 ym (variație 0,8 -1,4 ym) - formal s-a făcut corespondența de 1 ym / fibră nervoasă

#### 2. Zona :

**albă** : este zona de alarmă având grosimi superioare nivelului de prag alb

**verde** : este de 136 - 94 ym grosime , având limita de variație  $< 30\%$  (intre 70 -100 % ), în limite de siguranță, considerate normale

**galbena** este de 94 ym - 84 ym grosime (procent de pierdere 30 -38 % ) si reprezintă tranziția de la pragul galben (de alarmă) la cel roșu (de probabilitate ridicată patologică )

**roșie** : este de la  $< 80$  ym grosime (procent de pierdere  $\geq 40\%$  )

3. Prag : **Galben** când este atinsă limita de 94 ym grosime (procent de pierdere  $> 30\%$  )

**Roșu :** când este atinsă limita de **80 ym grosime** (procentul de pierdere > 40 %)

**Alb :** când depășește limita **superioară a zonei verzi**

	Zona		Grosime medie a RNFL (Max - Min)	Galben	Zona galbena - de alarma	Roșu
	Verde - de siguranța					
Grosime medie a RNFL (Max - Min)	136 ym (Max.)	94ym (Min)		94 ym	94 ym - 80 ym	80 ym
Variație (%)	100% »» 70 %		Pierdere (%)	≥30	≥ 30 - 40 %	≥ 40%

Tabel 4: Stabilirea zonelor si pragurilor grosimii medii a RNFL [1, 4]

4. Probabilitatea distribuției: **populației sănătoase** raportat la **grosimea RNFL**

**Notă :** probabilitatea este exprimată prin **media standard** a populației (%)  
evenimentele sunt exprimate prin **zonele determinate** de grosimea RNFL .

	Zona	5%
Distribuția normala (%)		90%
		4%
		1%

Tabel 5: Distribuția normală (%) a populației in functie de grosimea RNFL [4]

5. **Pierdere statistică:** pe parcursul vieții scăderea RNFL /decadă, în medie poate fi de ≤ 4% pe decadă până la vârsta de 40 ani, de ≥ 5 % pe decadă până la 70 de ani, apoi la de ≥ 7 % pe decadă la peste 70 ani [12].

		Vârsta (în decade)						
		20	30	40	50	60	70	80
<b>Pierdere (%)</b>		≤ 4%	≤ 4%	≤ 4%	≤ 5 %	≤ 5 %	≥ 5%	≥ 7%
<b>Grosimea medie a RNFL</b>		>126 ym	120 ym	115 ym	108 ym	101 ym	94 ym	94 ym »» 84 ym
<b>Distribuția sectoriala</b>	<b>Smax</b>	190	180	170	160	148	138	128
	<b>Imax</b>	190	180	170	160	148	138	128
	<b>Savg</b>	156	140	133	126	118	110	93
	<b>lavg</b>	156	140	133	126	118	110	93
	<b>Tavg.</b>	112	106	100	94	87	81	76 »» 52
	<b>Navg.</b>	138	131	124	117	108	102	93 »» 56

Tabel 6: Raportul între vârstă și grosimea RNFL



### III.3. Capul nervului optic = ONH :

#### **Discul optic:**

#### 1. Aria medie a discului :

Clasificare : [13]

- **discuri mici** ,cu aria medie < de 1,9 mmp
- **discuri medii**,cu aria medie ~ de 2,3 mmp ( ± 0,4 mmp )
- **discuri mari** ,cu aria medie > de 2,8 mmp

#### **RIM ("Cadrul" discului): [13, 4]**

1. **Aria medie a RIM** : valoarea normală exprimată procentual este de ~ 70 % din mărimea discului.

Obs.! Valorile de prag pentru aria RIM sunt :

	Prag ( mmp )	
	Galben	Roșu
Aria RIM	< 1,16 mmp	< 0,924 mmp
Procentual	< 50 %	< 40 %

Tabel 7: Valorile de prag ale Ariei RIM [12]

2. **Volumul integrat al RIM** : este un indicator global ,valorile zonei verzi începând de la 0,28 mmc

Obs.! Valorile de prag pentru Volumul integrat al RIM sunt :

Volum integrat RIM (mmc)	Prag ( mmc )	
	Galben	Verde
	< 0,28 mmc	> 0,28 mmc

Tabel 8: Valorile de prag ale Volumului integrat al RIM

#### **Cup ("excavația" discului optic)**

1. **Raporturi cup / disc** : sunt de trei tipuri :

- 1.raport **diametre cup / disc pe orizontală**: având valori normale 0,3 - 0,5
- 2.raport **diametre cup / disc pe verticală**: având valori normale 0,3 - 0,5
- 3.raport **arii cup / disc**: având valori normale < 0,465



### III.5. Fișe personale de analiză OCT în activitatea practică oftalmologică

Diagnosticul oftalmologic constituie o activitate extrem de complexă ce necesită corelarea datelor anamnestice, clinice și paraclinice corespunzătoare fiecărui caz. Pentru a optimiza analiza datelor culese prin examinarea OCT au fost create niște fișe de lucru care facilitează o abordare corectă și constituie un fir călăuzitor în multitudinea de informații care trebuie corect analizate. [14,15,16]

**Concluzii:** În interpretarea cantitativă a bazei de date s-a reușit :

- Identificarea cotelor normale de referință pentru grosimi maculare și papilare
- Definirea zonelor de siguranță (verzi), alarmă (galbene) și lezionale (roșii) cu precizarea particularităților
- Adaptarea la norma vârstei a pierderilor fiziologice de fibre neuronale .

Studiul efectuat creează premisele altor cercetări medicale deoarece clarifică interpretarea cantitativă a datelor OCT . În tabelul 9 este exemplificată una dintre fișe:

**OD**

Cadran RTM (aria retiniana deservita)	Sector RTM	Defectul de RTM	
		p < 5 %	p < 1 %
Fovea	Foveola		
	F avg.		
Inelul intern	S int		
	N int		
	I int		
	T int		
Inelul extern	S ext		
	N ext		
	I ext		
	N ext		

<b>Suma defectelor ( Σ % )</b>		
<b>Avg.Thickness ( la 6 mm )</b>		
<b>Avg.Thickness ( la 3,4 mm )</b>		

**OS**

Cadran RTM (aria retiniana deservita)	Sector RTM	Defectul de RTM	
		p < 5 %	p < 1 %
Fovea	Foveola		
	F avg.		
Inelul intern	S int		
	N int		
	I int		
	T int		
Inelul extern	S ext		
	N ext		
	I ext		
	N ext		

<b>Suma defectelor ( Σ % )</b>		
<b>Avg.Thickness ( la 6 mm )</b>		
<b>Avg.Thickness ( la 3,4 mm )</b>		

Tabel 9: Fișa pentru culegerea datelor despre RTM [14]

## CAPITOLUL IV

### STUDII CALITATIVE PRIVIND ELEMENTE SEMIOLOGICE OCT CARACTERISTICE ÎN ANUMITE PATOLOGII OCULARE

#### IV.1. Rolul Tomografiei în coerență optică în diagnosticul distrofiei de conuri [18,19]

Distrofia conurilor poate apare într-o mare varietate de boli genetice ce implică afectarea unor locusuri specifice (peste 500 gene responsabile cunoscute și descrise până în prezent) de pe toți cromozomii, cu excepția 21, 22 și Y, conform OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [17]. Sunt rare situațiile în care pacienții au fost investigați și OCT, așadar informațiile furnizate sunt utile pentru practica oftalmologică. Aspectul OCT al acestor pacienți este important de cunoscut mai ales deoarece până acum diagnosticul era unul de excludere, fiind greu de obiectivat pierderea celulelor cu conuri din fovee, iar pacienții erau catalogați deseori drept simulanți.

**Caz clinic:** Pacienta S.D., 20 ani, sex feminin, s-a prezentat la Centrul Ofta Review cu scăderea acuității vizuale la ambii ochi și ușoară fotofobie. Simptomatologia a debutat în copilărie și a avut o evoluție lentă, progresivă. În familie (AHC) – fără patologii oculare.

Examen oftalmologic: AVAO= 4/50 – 0.1 cc sf +2.5 D, Discromatopsie în ax roșu-verde, TioAO = 14.6 mmHg, Biomicroscopie: pol anterior ocular normal; Fund de ochi: aspect aparent normal; reflex foveolar ceva mai șters. OCT caracteristic - Figura 8 - absența conurilor.

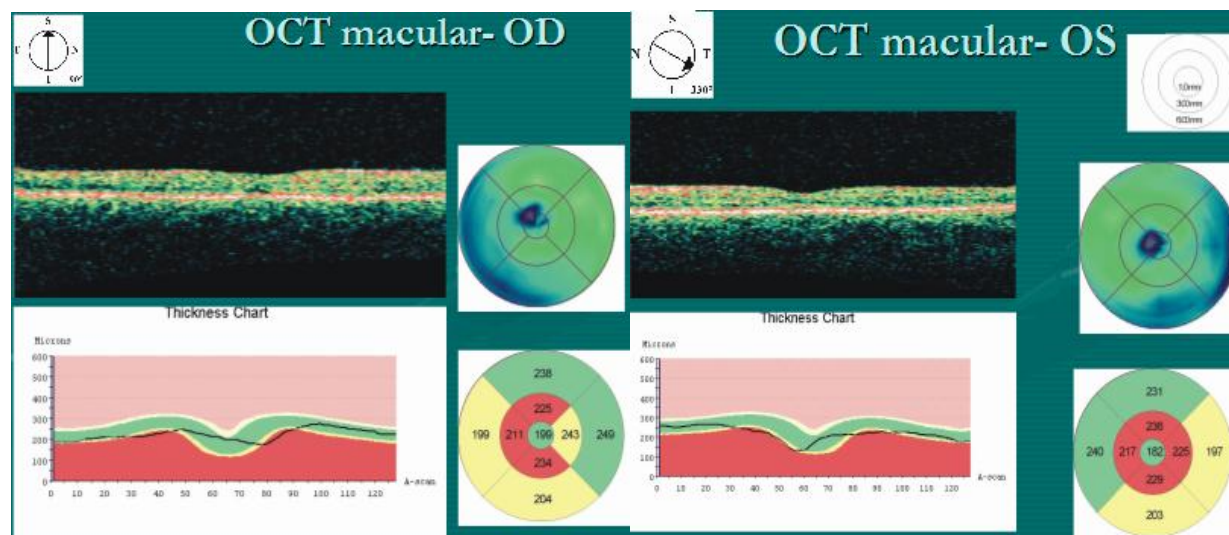


Figura 8: Scanare calitativă maculară - distrofie de conuri

## IV.2. Particularități O.C.T. în două cazuri familiale de retinopatie pigmentară [21]

Retinopatia pigmentară este o boală genetică invalidantă [20], determinând degradarea vederii într-o măsură în care face aproape imposibilă desfășurarea vreunei meserii cu minim de cerințe vizuale, conform legislației de medicina muncii din țara noastră, și încadrarea aproape automată a pacienților într-un grad de handicap vizual. Este extrem de importantă așadar diagnosticarea corectă a acestei patologii și cunoașterea particularităților acesteia.

Se prezintă particularitățile a două cazuri clinice. Primul este M.I de sex F în vârstă de 47 ani, iar al doilea S.A de sex M în vârstă de 23 ani, rude de gradul II. Ambii acuză scăderea acuității vizuale la ambii ochi, mai ales în lumina crepusculară. OCT a fost util în diagnostic prin descrierea aspectelor calitative și cantitative ale structurilor polului posterior ocular. În periferie - atrofie retiniană și coroidiană, depozite hiperreflective în neuroepiteliu (Figura 9). OCT macular arată la ambii pacienți scăderea accentuată a stratului fotoreceptorilor (hiporeflectiv) mai ales în zona inelului intern și extern, cu respectarea zonei foveale (Figura 10). Nu se constată edem al neuro-epiteliului corespunzător celui de la nivelul ONH și RNFL.

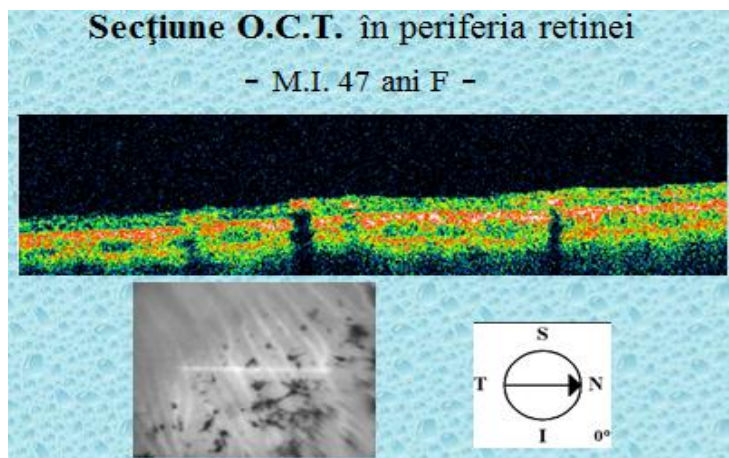


Figura 9: OCT -"line" - aspect calitativ în periferia retinei la cazul I

Scanarea OCT a papilei a evidențiat excavație fiziologică, centrală, redusă, proeminența globală față de planul retinian cu creșterea volumului rim-ului la ambii pacienți, aspect caracteristic edemului papilar moderat, ce se extinde la nivelul neuro-epiteliului adiacent. În Figura 11 se prezintă aspectul calitativ și cantitativ al scanării din protocolul ONH la cazul I.

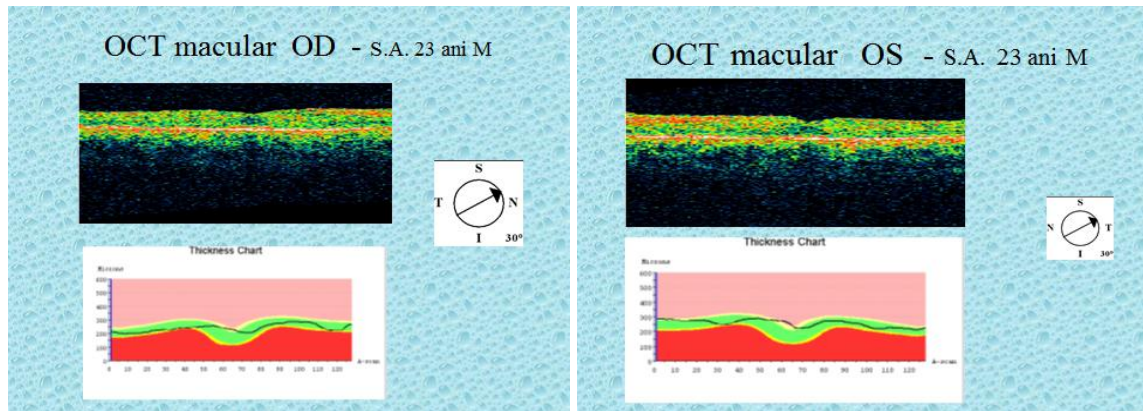


Figura 10: OCT macular - aspecte calitative si cantitative

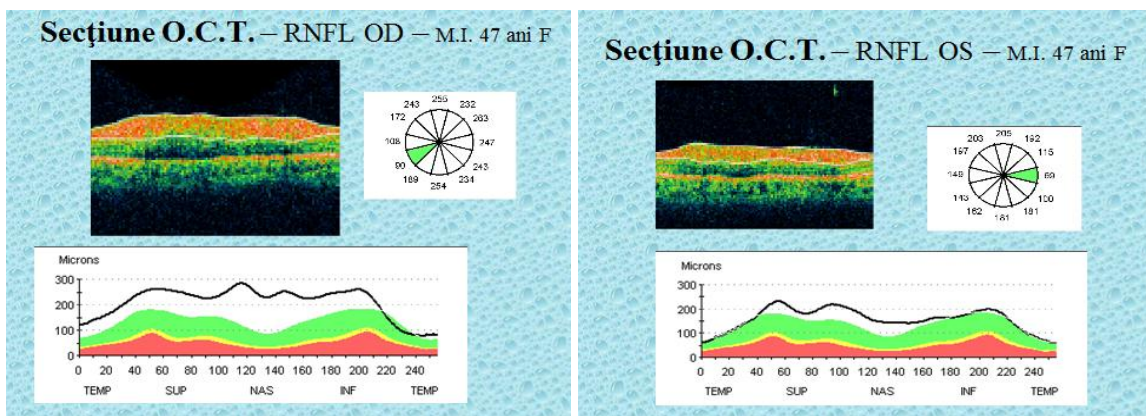


Figura 11: OCT RNFL - aspect calitativ si cantitativ la cazul I

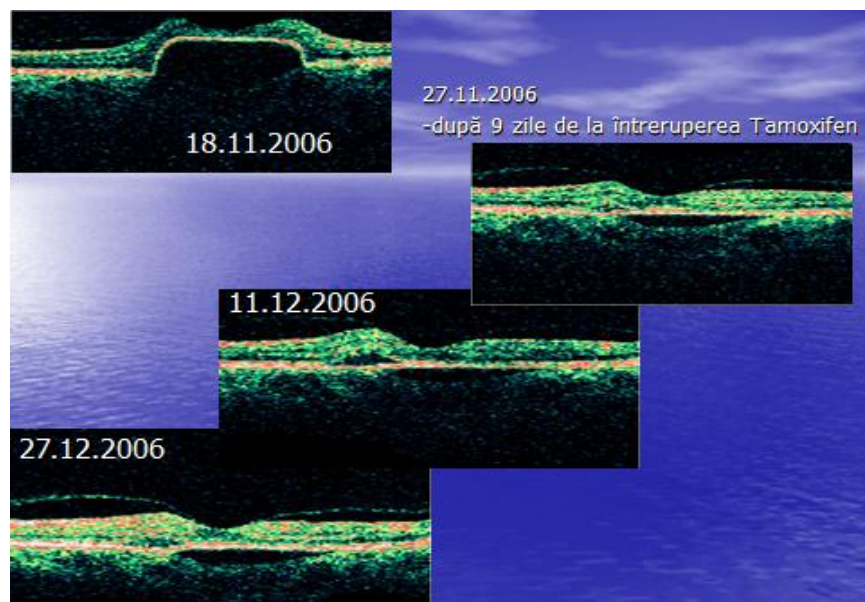
### IV.3. Decolare centrală de epiteliu pigmentar retinian la o pacientă tratată cu Tamoxifen [22]

Tratamentele agresive necesare pentru menținerea funcțiilor vitale la anumiți pacienți determină numeroase reacții adverse printre care cele la nivel ocular au intrat în sfera noastră de interes. În practica noastră am identificat o reacție adversă neraportată până în prezent în literatura de specialitate ca fiind caracteristică în tratamentul chimioterapic cu tamoxifen la pacientele cu cancer de sân (**Figura**).

Cazul clinic: Pacienta D.E., sex feminin, 65 ani s-a prezentat în 2006 la consult acuzând diplopie de aproximativ 1 lună. Declară în antecedente APP: Neoplasm mamar drept operat în 2005. În momentul examinării era sub tratament cu Tamoxifen.



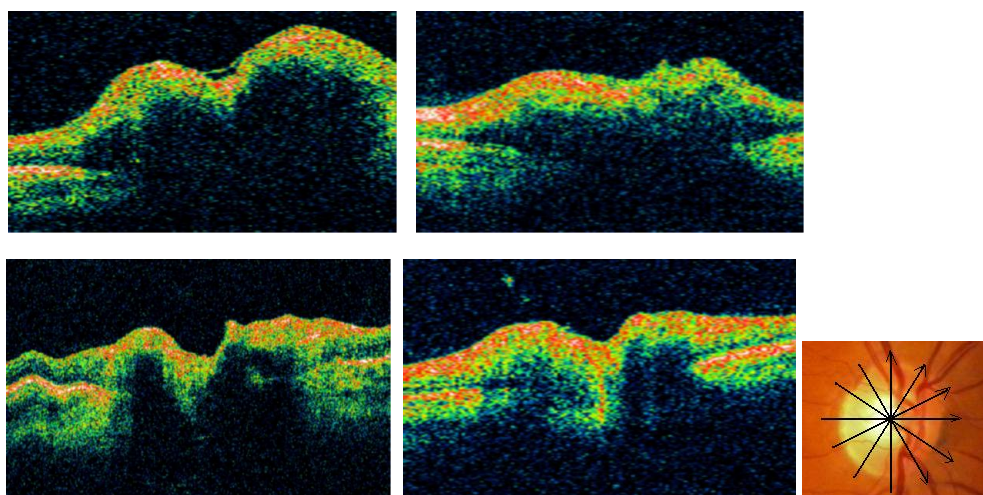
**Particularitatea cazului:** Decolarea de epiteliu pigmentar retinian, centrală , care s-a remis după întreruperea administrării medicamentului - Figura 12.



**Figura 12: Sinteza modificărilor maculare in cazul prezentat**

#### **IV.4. Drusenul de nerv optic - diagnostic și asocierea cu glaucomul -**

Drusenul papilar este o anomalie congenitală a capului nervului optic; în etiopatogeneză se incriminează depunerea unor globule de mucoproteine și mucopolizaharide ce se calcifică în timp, progresiv, determinând aspecte clinice interpretate diferit: corpi hialini la nivelul discului, pseudo-edem papilar, pseudonevrită optică. [23, 24]



**Figura 13: Tomografie în coerență optică - aspect calitativ ONH la pacienți cu drusen papilar**

OCT-ul capului nervului optic arată proeminența papilei la toți pacienții ( Figura 13); poate fi măsurat volumul ONH și urmărit în timp pentru aprecierea evoluției.

#### IV.5. Patologia nervului optic la copil – metode moderne de investigație –

Consultațiile oftalmologice la copii se efectuează de obicei pentru vicii de refracție, strabisme, diferite motive de ochi roșu sau screeninguri. Rareori se pune problema unei patologii de nerv optic, iar pentru diagnostic sunt necesare investigații suplimentare.

Sunt prezentate câteva cazuri clinice (Figura 14) cu elemente semnificative pentru a demonstra utilitatea OCT în construirea diagnosticului final. [25,26,27]

Aspectul edemațiat al nervului optic poate ascunde un drusen papilar, iar diagnosticarea acestuia prin autofluorescență sau ecografie oculară evită efectuarea unor investigații complexe neurologice.

La pacientul cu drusen papilar se indica un control periodic pentru măsurarea Pio, efectuarea câmpului vizual și măsurarea RNFL.

Măsurarea grosimii stratului fibrelor optice și volumului integrat al rimului, împreună cu datele clinice, poate confirma sau infirmă glaucomul juvenil; dacă valorile sunt tip "borderline", urmărirea acestor parametri în timp poate documenta stabilitatea sau pierderea de fibre optice.

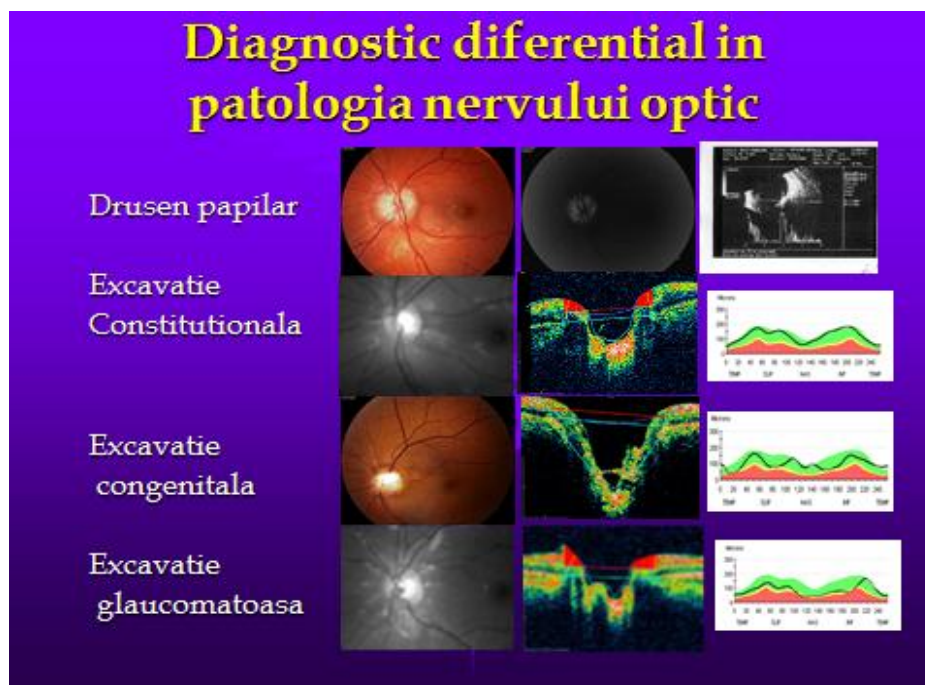
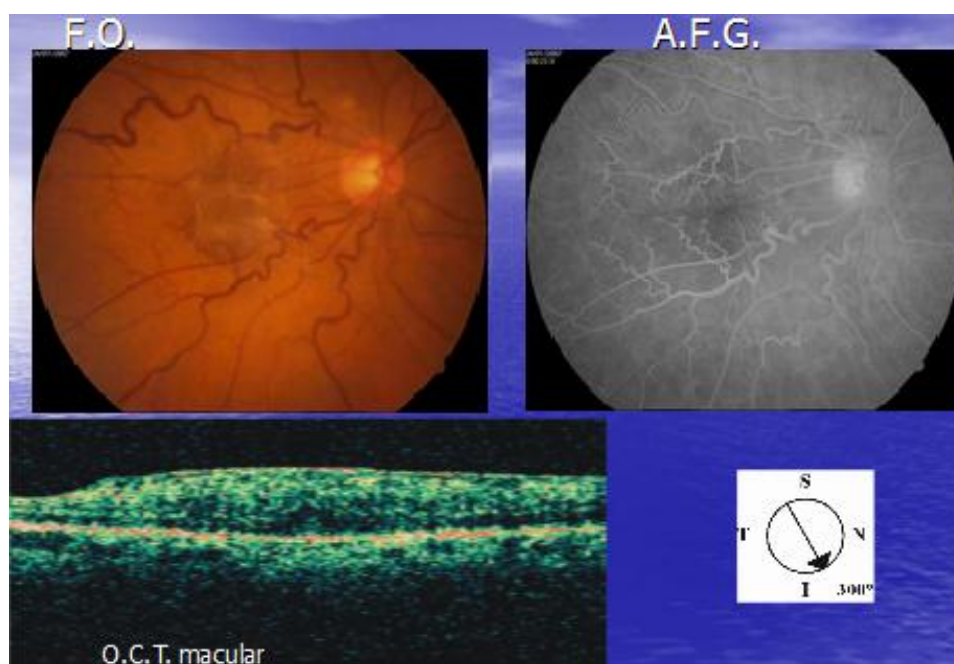


Figura 14: Aspecte FO, OCT RNFL și ONH, ecografic - utile in patologia nervului optic

#### IV.6. Complementaritatea între angiofluorografie și tomografia în coerență optică în patologia oculară la adulți și la copii

Combinarea informațiilor *structurale* cu cele *funcționale* se utilizează în multe discipline clinice medicale pentru **creșterea acurateții diagnostice**. Noile posibilități de investigare în oftalmologie pot fi combinate de asemenea când se dorește înțelegerea unei patologii mai complexe. În lucrarea prezentată au fost luate în discuție aspecte AFG și OCT în câteva grupe de afecțiuni oftalmologice. S-a efectuat un studiu observațional, retrospectiv al cazuisticii selectate în funcție de asocierea celor două tipuri de investigație urmărite, din grupul de pacienți consultați în perioada 2006- 2008.



**Figura 15: Retinofotografie, AFG și OCT maculare - pacienta T.A., 65 ani, sex feminin; sindrom de interfață vitreo-retiniană (membrană epimaculară)**

Rolul examinărilor imagistice : [28,29, 31,32]

- combinarea informațiilor *fiziopatologice* oferite de AFG cu cele *structurale* obținute prin OCT permite **construirea unei imagini mai complete** a patologiei studiate ( Figura 15)
- această asociere a investigațiilor (AFG+OCT) poate fi folosită pentru **diagnosticul, prognosticul și aprecierea evoluției** afecțiunilor oculare mai complexe mai ales în maculopatii sau în afectările nervului optic [34]

- cresc acuratețea **diagnosticului**,
- permit o mai bună încadrare/ **stadializare** a bolii
- decizie/ opțiune **terapeutică**
- stocare a informațiilor / cuantificarea defectelor
- **documentare** / urmărire a **evoluției**
- AFG - informații în plus față de ex. FO și OCT
- OCT poate înlocui AFG în anumite situații și este de preferat fiind neinvaziv și rapid
- în edemul macular diabetic doar OCT poate evidenția tipul de edem (difuz, focal, cistoid, etc) și poate ajuta cel mai eficient la urmărirea lui [30 ,33]

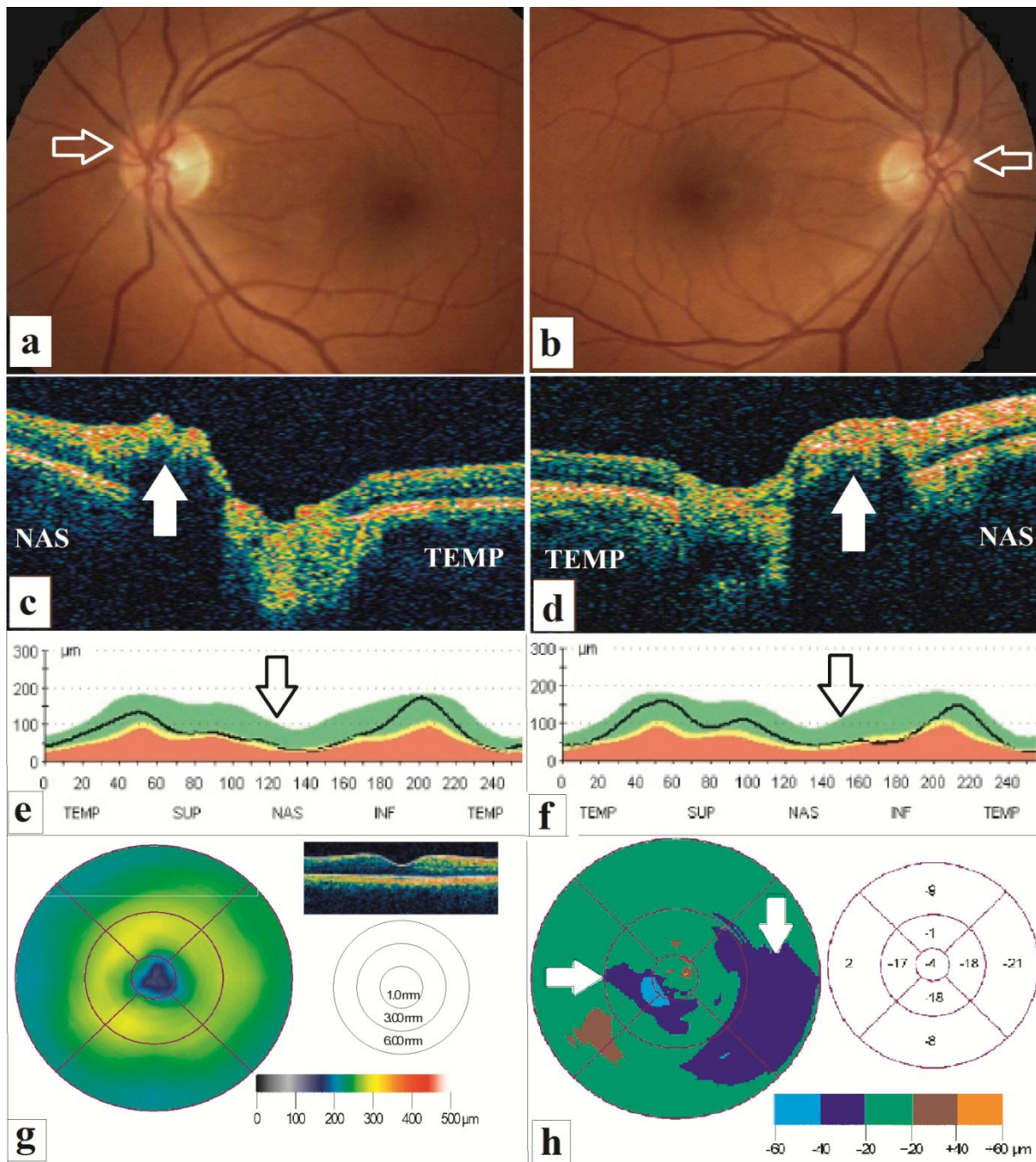
#### IV.7. OCT-metodă de evaluare a pierderii de fibre optice în sindroame chiasmatiche

S-a prezentat cazul unui pacient cu sindrom de compresie a chiasmei optice datorat unei tumori pituitare, la care problemele vizuale au fost preponderente. Au fost analizate: grosimea RNFL și RIM-ul discului optic (procedeu ONH) precum și grosimea maculară (procedeu RTM) - cu un time -domain OCT, model Zeiss Stratus 3000 și s-au făcut evaluări de câmp vizual - folosind perimetria statică automatizată - perimetrul Oculus Centerfield.

Am revizuit și sintetizat datele publicate cu privire la defectele de câmp vizual și măsurătorile OCT ale RNFL în compresia chiasmei optice. S-a realizat un tabel sintetic, cu diferitele asociații între datele clinice și paraclinice din tumori hipofizare, precum și între defectele de câmp vizual și măsurătorile OCT ale nervului optic la acești pacienți.

Pacientul analizat a fost detectat cu hemianopsie bitemporală cu ajutorul perimetriei statice automatizate. La ambii ochi, OCT a arătat o reducere generală a grosimii RNFL (o pierdere axonală în toate cele patru cadrane), dar mai ales în segmentul nazal cu instalarea atrofiei "în bandă" a nervului optic. Datele observate în cazul pacientului nostru corespund cu cele publicate anterior, luând în considerare dimensiunile tumorii și tipul de compresie chiasmatică. Există o pierdere axonală la acești pacienți, fiind caracteristică o "atrofie în bandă" a nervului optic cauzată de compresia chiasmei optice (Figura 16). Tomografia în coerență optică are capacitatea de a identifica acest tip de leziune a stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) și este o analiză obiectivă, reproductibilă, ce ar trebui introdusă în protocoalele obligatorii de screening a tumorilor hipofizare alături de perimetria computerizată. [ 35, 36 ]





**Figura 16:**

**a, b – Retinofotografii OS și OD;** săgețile albe arata ușoară proeminență a părții nazale;

**c, d – OCT ONH OS și OD,** linie temporo-nazală orizontală; săgețile albe arată ușoară proeminență a sectorului nazal;

**e, f – OCT RNFL** grosimea medie OS și OD (microni- linia neagră), comparativ cu baza de date statistic normative (colorată), în diferite cadrane: TEMP temporal, SUP superior, NAS nazal, INF inferior; Săgețile negre indică grosimea redusă în cadrantul infero-nazal;

**g, h - OCT macular** cu codurile de culori (dreapta jos); **g- Harta maculară** (stânga), **linie maculară** (dreapta, sus) și o diagramă cu 1,3 și 6 mm diametre cercuri de scanare centrate pe fovee; **h - raportul de analiză a diferențelor de grosime** în evoluție, cu coduri de culoare a hărții (stânga); zona de albastru (indicată prin săgeți albe) ilustrează scăderea grosimii maculare la vizita de după tratament

## CAPITOLUL V

### STUDII STATISTICE, CANTITATIVE, PRIVIND VALOAREA SCANĂRII OCT A STRUCTURILOR OCULARE

#### V.1. Particularități OCT- RNFL la pacienții miopi

Miopia are o pondere mare în domeniul defectelor de refracție decelate în populație, miopiile medii și mari fiind asociate și cu modificări la nivelul retinei și coroidii.

Una dintre bolile oculare grave asociate cu miopia este degenerarea progresivă a celulelor ganglionare retiniene din glaucom, fiind destul de dificilă diagnosticarea acestuia la pacienții miopi. [37]

Tomografia în coerență optică (OCT) - ca o metodă de investigație complementară non invazivă, a impus recent în practica oftalmologică o analiză structurală detaliată a maculei, retinei periferice, a nervului optic cu stratul de fibre nervoase ganglionare (RNFL). Această măsurătoare este foarte sensibilă pentru detectarea defectelor de tip glaucomatos (timpuriu)

#### **Concluzii:**

- Există variații de grosime a RNFL funcție de refracția oculară, și anume o corelație liniară negativă între RNFL și SE
- este prezentă o redistribuire circumpapilară a fibrelor optice la miopi: temporal sunt mai puține, superior și inferior mai multe
- Grosimile RNFL sunt invers corelate cu vârsta
- Grosimea RNFL redusă în ochii miopi trebuie să fie analizată cu atenție, deoarece aceasta poate fi confundat cu defecte de tip glaucomatos
- Deoarece nu există corecție de viciu de refracție inclusă în măsurătorile OCT RNFL cu baza de date normativă asociată - necesită ATENȚIE în interpretarea rezultatelor
- ecuația aplicabilă în practică, dedusă în studiul nostru, este:  $y = 138.205 + /-3.445x$  unde  $y =$  grosimea RNFL,  $x =$  SE

## V.2. Microscopia speculară endotelială, Pentacam si ORA - corelații cu OCT

Structurile oculare sunt rezultatul combinării informațiilor genetice trimise de pe anume locusuri ce aparțin fiecăruia dintre cei 22 cromozomi umani. Se cunosc 705 sindroame genetice distincte care includ anomalii ale ochilor. Urmărind în Catalogul OMIM [17] caracteristicile complete ale acestor gene, se observă ușor că nici un organ, aparat sau sistem al organismului uman nu rămâne neinfluențat de cel puțin una dintre ele. Aceeași genă codifică în același timp un anume caracter ocular precum și anumite trăsături morfologice sau funcționale ale unor alte organe din restul organismului uman.

Există destul de puține date comunicate sau publicate cu privire la celulele endoteliale corneene (sănătoase sau bolnave). Cu siguranță caracteristicile celulelelor endoteliale și alte trăsături ale structurilor oculare prezintă similitudini genetic determinate.

Ne-am propus să urmărim și să analizăm în grupul nostru de studiu care sunt particularitățile structurale în unele boli ale corneei și corelația cu celelalte structuri oculare. Grupul de studiu a inclus 201 de pacienți - 402 ochi, din care:

- 10 pacienți - 20 ochi - cu distrofie endotelială corneeană
- 10 pacienți - 20 ochi - cu tulburări corneene ectatice (keratoconus -8 pacienți, degenerescență marginală pelucida -2 pacienți)

Aparatele utilizate pentru a culege date despre acești pacienți au fost: **Tomograful în coerență optică (OCT)**, **Microscop specular endotelial (SEM)** Nidek, **Ocular Response Analyzer (O.R.A.-**dispozitiv pentru a măsura presiunea intraoculară), **Oculus Pentacam** (fotografie "Scheimpfluge", tomografie anterioară a ochiului). Calculul corelațiilor statistice s-a efectuat cu ajutorul programului SPSS.

### **Concluzii [38]:**

- diferite caracteristici ale ochilor sunt interdependente
- este util să știm ce tip de corelații există între structurile oculare, pentru a ști ce predispoziții morbide are pacientul și să se recomande investigațiile minime necesare pentru un anumit diagnostic
- bărbații au o densitate cu 10% mai mare de celule endoteliale (medie 2438 vs 2274) și cu 10% polymegethism mai redus (medie de 50 vs 56), decât femeile

- Structura endoteliul cornean este puțin corelată cu vârsta, în timp ce CRF, CH, volumul camerei anterioare, și RNFL, rim - scad semnificativ statistic cu vârsta
- există corelații semnificative interesante între densitate celulară ( $\downarrow$ ), și diametrul discului optic ( $\uparrow$ ), între polymegathism ( $\uparrow$ ) și zona de rim / volum ( $\uparrow$ ) (celule endoteliale corneene mai mari, cu un mai mare polymegathism la persoanele cu un disc optic și rim mari )
- grosimea corneeană centrală, CCT, (medie 606 vs 553 $\mu$ ) și reflectivitatea corneei sunt mai mari cu ~ 15%, decât la oameni normali în cazul corneelor distrofice
- densitatea de celule endoteliale (15%  $<$ ) (medie 2084 vs 2331 cell/mm<sup>2</sup>), pleomorfismul (medie 28 vs 36) și volumul camerei anterioare (40%  $<$ ) sunt mai mici în distrofiile corneene decât la normali

***In tulburările corneene ectatice (keratoconus, DMP = Distrofie Marginală Pellucida) :***

- CCT este mai mic (în medie 466 vs 557 $\mu$ ) decât la oameni normali
- PIO, CH și CRF sunt semnificativ mai mici decât la cei sănătoși
- topografia corneei anterioare este patognomonică și pune diagnosticul

### **V.3. Pierderea de fibre optice (constatări OCT) și alterarea funcției vizuale (măsurată cu perimetrul computerizat)**

Glaucomul este o patologie frecventă, subdiagnosticată în practica curentă și dificil de recunoscut în stadii incipiente. Pierderea de fibre optice și alterări caracteristice ale câmpului vizual sunt elemente importante pentru diagnostic. S-au publicat date [39,40] conform cărora defectele de structură ale nervului optic (defectele RNFL) le preced pe cele funcționale (defectele de CV).

Ne-am propus efectuarea unei analize comparative globale OCT - CV, analiza sectorială OCT - CV precum și identificarea elementelor ce influențează analizele acestea. S-a efectuat un studiu retrospectiv, observațional, pe 141 pacienți, 282 ochi fiind analizați (Tabel 10). A fost utilizată aparatura din dotare: Visucam Zeiss, Stratus OCT, Perimetru tip OCTOPUS (Octo A 100), tonometru ORA. Pacienților li s-a efectuat scanarea OCT - RNFL și au efectuat câmpul vizual (CV) – protocolul “glaucoma fast threshold”. Au fost stabilite corespondențe între sectoarele RNFL și cele ale CV, ca în Figura 17.

Cadrane retiniene circumpapilare		Rezultate concordante RNFL - CV		Rezultate neconcordante RNFL - CV	
		Nr. pacienți	Procent pacienți	Nr. pacienți	Procent pacienți
OD	Superior	92	<b>65</b>	49	35
	Nazal	115	<b>81</b>	26	19
	Temporal	101	<b>71</b>	40	29
	Inferior	76	53	65	47
OS	Superior	90	<b>64</b>	51	36
	Nazal	106	<b>75</b>	35	25
	Temporal	105	<b>74</b>	36	26
	Inferior	71	50	70	50

**Tabel 10: Situația concordanțelor între CV și RNFL, studiate pe cadrane circumpapilare la fiecare ochi**

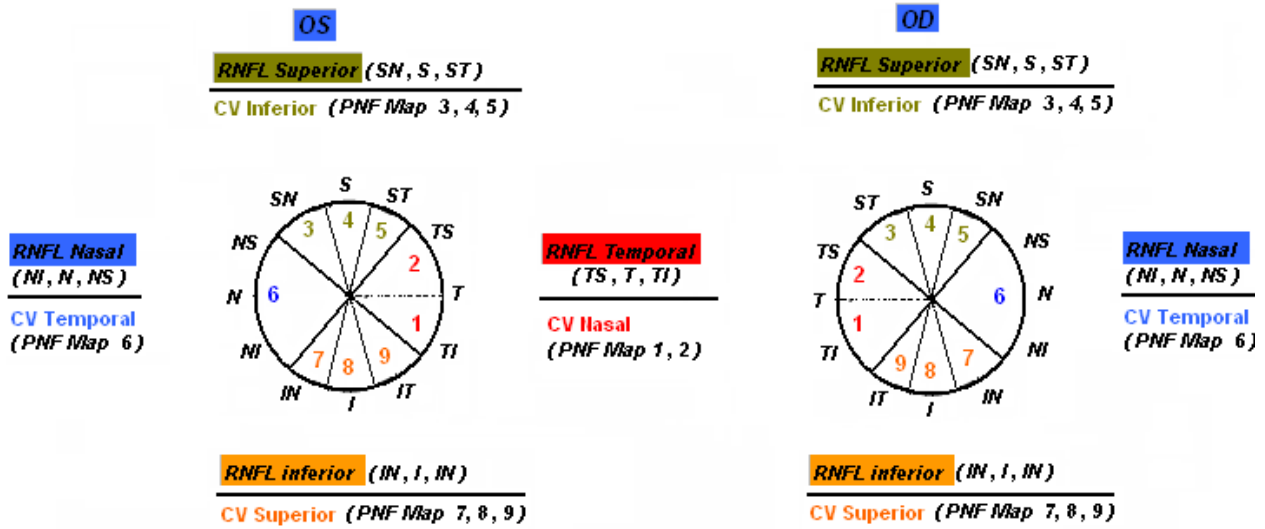
### **Concluzii:**

Concordanțele CV - RNFL sunt maxime în sectoarele circumpapilare superior, nazal și temporal. Concordanța crește considerând că modificările RNFL le preced pe cele de CV (Tabel 3). Defectele globale sunt mai puțin importante decât cele sectoriale (corespondența mai redusă între metode la situația globală) [15]

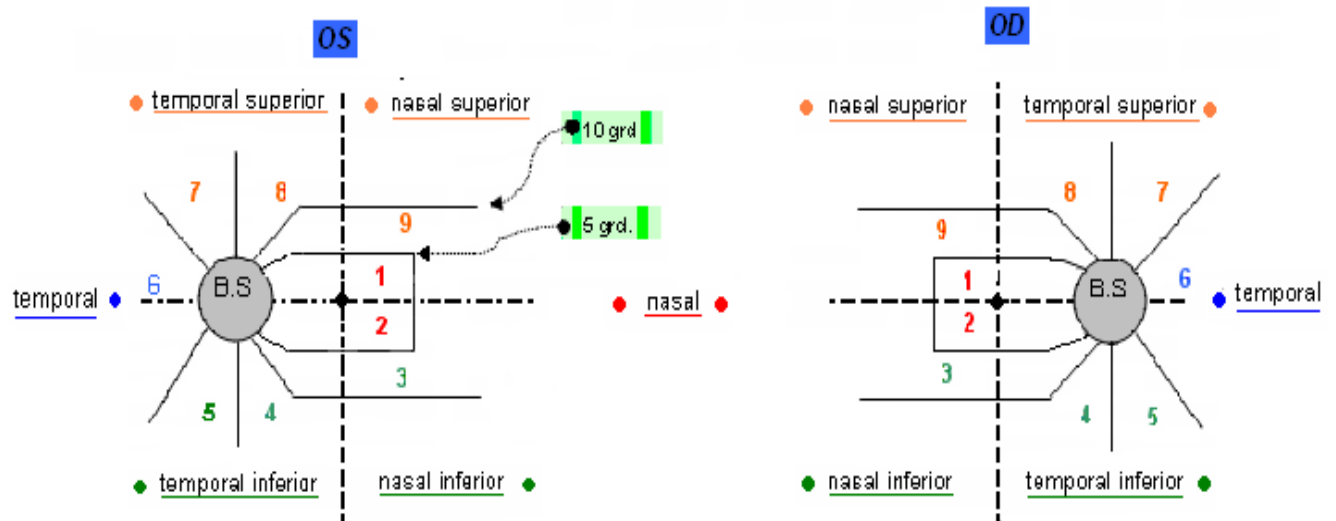
O.C.T. schimbă modalitatea de abordare a pacienților în practică :

- *Suspecții de glaucom:* se confirmă boala sau se asigură că sunt sănătoși
- *Pacienții glaucomatoși:* pot fi monitorizați cu acuratețe crescută
- *Scad incertitudinile* în diagnosticare și urmărire
- *Crește încrederea* pacientului în medicul curant

1. Corespondenta intre RNFL si PNF Map



2. Perimetric Nerve Fiber Map ( PNF Map )



unde :

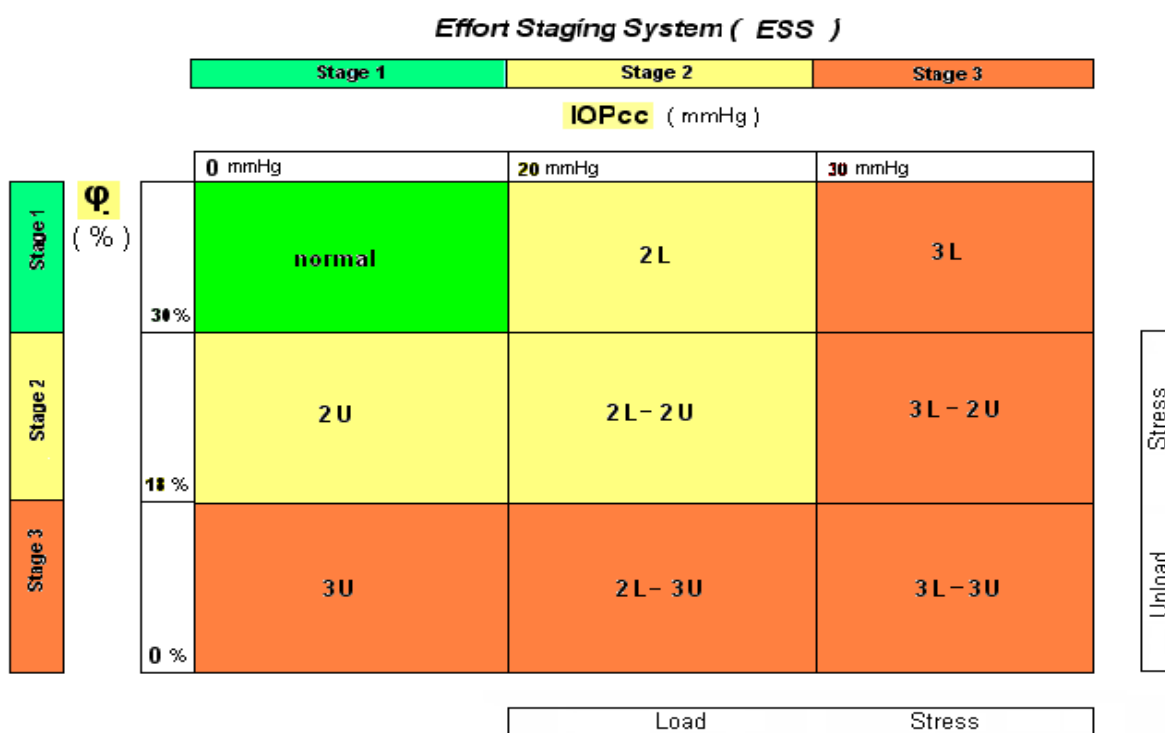
CV (Cadran aferent)	PNF Map
• CV Superior	(PNF Map 7, 8, 9) •
• CV Inferior	(PNF Map 3, 4, 5) •

CV (Cadran aferent)	PNF Map
• CV Nasal	(PNF Map 1, 2) •
• CV Temporal	(PNF Map 6) •

Figura17: Sectoarele de câmp vizual (hartă fibrelor nervoase perimetrice = PNF MAP) stabilite a fi corespondente cu sectoarele RNFL măsurate [40]

#### V.4. Metodă de cuantificare automată a riscului de glaucom pe baza scalei Effort Staging System (ESS), validată prin OCT

În acest capitol este arătată necesitatea determinării a doi parametri: cel de presiune intraoculară compensată (IOPcc) și cel de histerezis cornean (CH). Acești doi factori de risc mecanic, din punct de vedere fiziopatologic prezintă importanță deosebită deoarece: IOPcc - este factorul de încărcare sau factorul de stres și CH - ca factor de descărcare sau factorul de protecție. Riscul de leziune a stratului de retiniene fibre (RNFL) - implică riscul de glaucom - este determinată de orice dezechilibru al acestor doi factori . [ 41, 42]



**Figura 18: Scala ESS ( Effort Staging System)**

Metoda propusă a scalei ESS (Figura 18) îmbunătățește posibilitatea de a clasifica pacienți examinați ca fiind normali sau în una din categoriile de risc: borderline, sau unul patologic. Cei doi parametri studiați: IOPcc și capacitatea specifică de amortizare  $\phi$  sunt utile în practica clinică zilnică, fiind indicatori fiabili ai acestei stări de boală.

Utilizarea scalei ESS reprezintă un instrument obiectiv și cuantificabil de a clasifica pacienții suspecți de glaucom. Se realizează astfel o evaluare obiectivă a stresului ocular; de



exemplu - IOPcc crescut asociat cu o mare capacitate de amortizare specifică nu reprezintă o situație la fel de gravă ca și o IOPg crescută asociată cu o capacitate specifică de amortizare redusă.

## V.5. Studiul statistic al bazei de date OCT

Practica oftalmologică zilnică înseamnă și categorisirea unei multitudini de date colectate de la pacienți. Acuzele actuale ale pacienților, înregistrările datelor cu caracter personal, mai multe măsurători diferite efectuate în timpul evaluării medicale, toate acestea pentru un grup de pacienți veniți la examinări medicale zi de zi, alcătuiesc o bază de date medicale imensă cu care medicul trebuie să jongleze. Pentru o cât mai bună performanță trebuie să fie elaborate strategii, aceasta fiind rațiunea pentru care s-au încercat automatizări ale încadrării pacienților în diferite categorii de risc, cum este scala ESS prezentată într-un capitol anterior. Este important de știut care sunt elementele cele mai importante și cum se corelează datele culese pentru a putea stabili un algoritm diagnostic.

Analiza statistică s-a făcut cu programul SPSS 13 în care s-a importat fișierul cu baza de date (exemplificat în Figura 19), module pentru statistici descriptive, corelații bivariante, regresie liniară și multiplă, regresie în trepte, curbe ROC, AUC (aria under curve). Au fost făcute și calcule pentru Sensibilitate (procentul de teste pozitive în boală), Specificitate (procentul de teste negative la sănătoși), Valoare Predictivă Pozitivă, Valoare Predictivă Negativă, Positiv Likelihood Ratio, considerând unii dintre parametrii ORA ca teste posibile în predicția pierderii fibrelor (media pe cadrane).

Cei 4343 de ochi studiați provin de la un grup de pacienți cu vârste cuprinse între 8 și 95 ani, cu o medie de 53.17 ani.

### **Concluzii:** [ 44,45,46,47 ]

Sunt importante în practica medicală zilnică, pentru a ne ușura munca și pentru a optimiza criteriile de încadrare în grupe de risc dar și pentru diagnosticul final, următoarele:

- Introducerea unor metode de automatizare a categorisirii pacienților în funcție de parametrii mășurați
- Luarea în considerare a vârstei ca principal element predictor al grosimii stratului de fibre optice



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V						
		Varsta	Fibre-S	N/P	Fibre-N	N/P	Fibre-T	N/P	T	Fibre-I	N/P	I	Fibre-Avg	N/P	Avg	FIBRE	N/P	FIBRE	N/P	Fibre	Pg	Pc	CRF	CH	φ	SCALA	SCALA	
1	Sex																											
2	Female	80	295	2	219	2	271	2	314	2	274.7	2	2	2	1	15	16	10.1	10	0.32	1	1	1	1	1	1	1	
3	Female	23	342	2	223	2	222	2	282	2	267.3	2	2	2	1	14	13	11.9	12.6	0.44	1	1	1	1	1	1	1	
4	Female	67	291	2	271	2	198	2	310	2	267.2	2	2	2	1	23	24	11.7	9.2	0.20	5	2	2	2	2	2	2	
5	Female	58	267	2	244	2	306	2	238	2	263.8	2	2	2	1	24	16	18.7	17.1	0.35	1	1	1	1	1	1	1	
6	Female	57	275	2	290	2	163	2	327	2	263.7	2	2	2	1	18	19	10.1	9.3	0.26	5	2	2	2	2	2	2	
7	Male	60	280	2	310	2	119	2	244	2	238.2	2	2	2	1	16	17	9.8	9.5	0.30	1	1	1	1	1	1	1	
8	Female	60	303	2	222	2	177	2	211	2	228.4	2	2	2	1	22	22	12	10	0.23	5	2	2	2	2	2	2	
9	Female	22	278	2	168	2	185	2	280	2	227.8	2	2	2	1	12	13	9.1	10.3	0.45	1	1	1	1	1	1	1	
10	Female	66	94	1	431	2	41	1	304	2	217.5	2	2	2	1	16	19	8.5	7.8	0.24	5	2	2	2	2	2	2	
11	Female	78	124	2	126	2	370	2	218	2	209.6	2	2	2	1	21	24	9.7	7.6	0.18	8	3	3	3	3	3	3	
12	Female	55	227	2	153	2	222	2	217	2	204.8	2	2	2	1	19	21	9.5	8.2	0.22	5	2	2	2	2	2	2	
13	Female	22	258	2	201	2	117	2	232	2	202	2	2	2	1	13	15	9.3	9.8	0.37	1	1	1	1	1	1	1	
14	Male	59	226	2	125	2	287	2	162	2	199.9	2	2	2	1	18	18	10.7	10	0.28	4	2	2	2	2	2	2	
15	Female	58	199	2	209	2	197	2	179	2	196	2	2	2	1	25	22	14.8	12.3	0.25	5	2	2	2	2	2	2	
16	Male	58	230	2	170	2	161	2	211	2	193.2	2	2	2	1	9.6	10	9.2	11.1	0.58	1	1	1	1	1	1	1	
17	Female	57	234	2	94	2	130	2	290	2	187.2	2	2	2	1	14	12	12.6	13.4	0.47	1	1	1	1	1	1	1	
18	Female	31	187	2	164	2	149	2	232	2	182.9	2	2	2	1	16	12	13.6	14.1	0.45	1	1	1	1	1	1	1	
19	Female	70	244	2	171	2	88	2	227	2	182.5	2	2	2	1	26	24	14.6	11.6	0.22	5	2	2	2	2	2	2	
20	Female	34	216	2	117	2	212	2	157	2	175.5	2	2	2	1	21	22	11.3	9.5	0.23	5	2	2	2	2	2	2	
21	Male	62	229	2	146	2	174	2	151	2	174.8	2	2	2	1	18	20	9.3	8.3	0.23	5	2	2	2	2	2	2	
22	Female	31	202	2	136	2	123	2	211	2	169.3	2	2	2	1	18	13	15.1	15.1	0.42	1	1	1	1	1	1	1	
23	Male	62	229	2	147	2	133	2	151	2	165.1	2	2	2	1	18	19	10.2	9.4	0.27	4	2	2	2	2	2	2	
24	Female	55	192	2	131	2	154	2	184	2	165.1	2	2	2	1	15	16	10.2	10.3	0.34	1	1	1	1	1	1	1	
25	Male	63	197	2	140	2	93	2	227	2	164.4	2	2	2	1	11	14	7.2	8.3	0.38	1	1	1	1	1	1	1	
26	Female	72	228	2	113	2	117	2	186	2	161.3	2	2	2	1	7.5	8.1	8.8	11.4	0.76	1	1	1	1	1	1	1	

Figura 19: Baza de date utilizata in calculele statistice  
(prima porțiune/ începutul, exemplificat cu "print screen")

- calcularea coeficientului de dumping cornean ( $\phi$ ) și încadrarea în scala ESS ca elemente pentru optimizarea încadrării pacienților cu risc de glaucom
- considerarea IOPcc ca predictor mai bun pentru pierderea RNFL decât IOPg, mai ales la valori mari ale IOP și mai ales la vârste peste 40 ani
- vârsta se corelează (în lotul studiat) statistic semnificativ cel mai bine cu grosimea medie a RNFL, dar și cu cea pe cadrane, în ordinea: S,I,N,T
- cele mai scăzute corelații dar totuși statistic semnificative, sunt ale CRF cu vârsta și grosimea RNFL (global și pe cadrane)
- corelațiile IOPcc, CH și  $\phi$  cu RNFL sunt în general mai puternice decât corelațiile IOPg
- Cei mai buni predictorii pentru glaucom, cu corelație negativă, sunt asociațiile: vârsta + IOPc, vârsta + CH, Vârsta +  $\phi$ , dar ei încă sunt responsabili numai pentru 11% din variabilitatea RNFL (Fibre avg), dacă se considera întreg lotul
- asocierea vârsta + coeficientul de dumping cornean ( $\phi$ ) precum și asocierea vârsta – IOPcc au valoarea predictivă cea mai mare, similară pe subgrupele studiate de pacienți și se dovedesc a fi responsabile de 22-23% din variația grosimii fibrelor la IOPg peste 24-25 mmHg
- vârsta poate prezice > 30% din modificarea RNFL la pacienții peste 40 ani cu valori ale IOPg peste 30 mmHg ( R square 0.32)
- asocierea vârsta -  $\phi$  crește posibilitatea predicției variației RNFL ( R square 0.39) la același lot de pacienți, și este cel mai bun predictor găsit în studiu
- calculul curbelor ROC și ale AUC (aria under curve) corespunzătoare arată că, dintre parametrii care se pot situa cel mai bine printre elementele diagnostice ale glaucomului sunt: vârsta, CH, IOPcc,  $\phi$ , scala ESS

## CAPITOLUL VI : CONCLUZII FINALE

Studiile prezentate se înscriu în cadrul efortului general de reorganizare, pe noi baze, a cunoștințelor medicale, oferind, după o *aprofundare* necesară a cunoștințelor despre OCT, atât *scheme originale de interpretare* a datelor oferite de aceasta nouă tehnică, un nou tip de *abordare diagnostică* în activitatea medicală zilnică precum și *studii statistice comparative* cu datele din literatura de specialitate.

**Trei direcții principale de cercetare s-au conturat:**

**i. Stabilirea unor protocoale de examinare OCT, algoritmi de interpretarea a datelor obținute în urma scanării și alcătuirea unor fișe personale de analiză pentru practica zilnică.**

Utilizând datele publicate până în momentul începerii studiului, am realizat o sinteză folosită ca bază de referință pentru toată munca ulterioară. Pentru fiecare structură de interes a polului posterior ocular, care urma să fie analizată în practica zilnică, au fost atent stabilite criteriile de încadrare în normal, definite marje de deviație pentru diferite tipuri de patologii. Astfel au fost sistematizate atât limbajul de analiză cât și intervalele de valori măsurate pentru fiecare parametru, în ce privește nervul optic, stratul de fibre nervoase peripapilare ( RNFL), discul optic (ONH), macula. În final, pe masa zilnică de lucru, din multitudinea sintezelor au ajuns câteva fișe de lucru, ce s-au dovedit foarte utile în timp, deoarece, numărul de pacienți investigați a crescut peste așteptări și datele ce se cereau integrate ar fi fost altfel greu de manageriat. [14,15,16]

**ii. Studii calitative ale rezultatelor OCT**

Scanările OCT s-au dovedit de un neprețuit folos în situații în care, înainte, pacientul ar fi fost dificil de încadrat ca patologie. Astfel:

- ✓ am avut șansa de a pune diagnostice aproape imposibil de precizat cu certitudine fără această analiză "histologică", cum ar fi distrofia de conuri;
- ✓ am descris noi elemente semiologice utile în diagnosticul OCT al retinopatiei pigmentare
- ✓ am descris un nou tip de complicație a tratamentului cu tamoxifen la o pacientă
- ✓ drusenul papilar - cu un aspect clinic ce implica multiple investigații paraclinice pentru diagnosticul diferențial - a devenit mult mai ușor de recunoscut cu ajutorul OCT

- ✓ multe din patologiile copiilor - greu de încadrat altfel datorită dificultăților de colaborare, au devenit mult mai ușor de diagnosticat prin scanări rapide și neinvazive OCT
- ✓ elemente de noutate în cunoștințele medicale a adus OCT și într-un sindrom chiasmatic, date care au fost foarte utile în diagnosticul și urmărirea cazului
- ✓ importante date structurale oferite de OCT, alături de informațiile funcționale rezultate din angiofluorografii, au permis conturarea unor diagnostice de mare acuratețe științifică, precum și o mai bună înțelegere a fizio- și morfo-patologiei bolilor oculare, studiate de această dată "in vivo"! (nu în laborator cum învățasem în facultate)

Toate aceste date culese s-au finalizat cu lucrări științifice, comunicate și primite cu interes la conferințele și congresele de oftalmologie desfășurate în această perioadă la nivel național, unele fiind publicate sau în curs de publicare. [18, 19, 21 - 37, 48]

### **iii. Studii cantitative și analize statistice ale datelor acumulate**

Practicăm o "medicină bazată pe dovezi", iar acestea trebuie adunate și sistematizate în "teoreme". Am studiat așadar bogata bază de date acumulată, cu sprijin tehnic pentru o acuratețe cât mai mare, și am reușit să conturăm noi elemente diagnostice utile în practica medicala zilnică:

- ✓ particularități ale datelor OCT culese de la pacienții miopi
- ✓ corelații între datele OCT și datele oferite de alte instrumente diagnostice (microscopia speculară endotelială corneeană, Pentacam, Ocular Response Analyzer (ORA))
- ✓ cuantificarea pierderii de fibre optice în paralel cu alterarea funcției vizuale măsurată la perimetrul computerizat
- ✓ am imaginat o noua scală de încadrare automată a riscului de glaucom al pacienților, în funcție de datele OCT și ORA
- ✓ utilizând parametrii OCT am calculat valoarea unor parametrii culeși de rutină la consultațiile oftalmologice (ex. tensiunea intraoculară, caracteristici ale corneei, vârsta), ca factori de risc pentru glaucom (o boala invalidantă dacă nu e diagnosticată precoce)

Dintre cele mai importante rezultate ale muncii depuse aș selecta: [37, 38, 41- 47 ]

- sintezele și fișele de lucru - utile pentru practica zilnică la scanările OCT
- trăsăturile noi ce completează tablourile clinice ale patologiilor amintite la studiile *calitative* efectuate

- Există variații de grosime a RNFL funcție de statutul de refracție oculară, și anume o relație liniară între RNFL și echivalentul sferic (SE)
- este prezenta o redistribuire circumpapilară a fibrelor optice la miopi: temporal sunt mai puține, superior și inferior mai multe
- corelațiile descrise între structurile oculare, sunt utile pentru a ști ce predispoziții morbide are pacientul și să se recomande investigațiile minime necesare pentru diagnostic
- Concordanțele CV - RNFL sunt maxime în sectoarele circumpapilare superior, nazal și temporal, minime în sectorul inferior; defectele globale constatate OCT sau la CV sunt mai puțin importante decât cele sectoriale
- OCT schimbă modalitatea de abordare a pacienților în practică : *Suspecții de glaucom*: se confirmă boala sau se asigură că sunt sănătoși, *Pacienții glaucomatoși*: pot fi monitorizați cu acuratețe crescută, *Scad incertitudinile* în diagnosticare și urmărire, *Crește încrederea* pacientului în medicul curant
- calcularea coeficientului de dumping cornean ( $\omega$ ) și metoda propusă a scalei ESS îmbunătățește posibilitatea de a clasifica automat pacienții examinați ca fiind *normali*, (*borderline*) sau *patologic* (în ce privește boala glaucomatoasă)
- vârsta este principal element predictor al grosimii stratului de fibre optice; ea se corelează statistic cel mai bine cu grosimea medie a RNFL, dar și cu cea pe cadrane: S,I,N,T
- cele mai scăzute corelații dar totuși statistic semnificative , sunt ale CRF cu vârsta și grosimea RNFL (global și pe cadrane)
- corelațiile IOPcc, CH și  $\omega$  cu RNFL sunt în general mai puternice decât corelațiile IOPg
- Cei mai buni predictorii pentru glaucom, cu corelație negativă, sunt asociațiile: vârsta + IOPc, vârsta + CH, Vârsta +  $\omega$  , dar ei sunt responsabili numai pentru 11% din variabilitatea RNFL
- asocierea vârsta + coeficientul de dumping cornean ( $\omega$ ) precum și asocierea vârsta – IOPcc au valoarea predictivă cea mai mare, similară pe subgrupele studiate de pacienți și sunt responsabile de 22-23% din variația grosimii fibrelor la IOPg peste 24-25 mmHg
- vârsta poate prezice > 30% din modificarea RNFL la pacienții peste 40 ani cu valori ale IOPg peste 30 mmHg ( R square 0.32)
- asocierea vârstă -  $\omega$  crește posibilitatea predicției variației RNFL ( R square 0.39) la același lot de pacienți, și este cel mai bun predictor găsit în studiu

## Referințe bibliografice - selective:

1. D. Huang, E.A. Swanson, J.S. Schuman, M.R. Hee, C.A. Puliafito, J.G. Fujimoto et al: *Optical coherence tomography*. Science. 1991; 254 (5035), 1178-1181
2. Wojtkowski M et al. *Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol. 2004 Sep;138(3):412-9
3. Drexler, W., 2004. *Ultrahigh-resolution optical coherence tomography*. J. Biomed.Opt. 9, 47–74
4. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Slack Incorporated, Thorofare, USA, 2005:26-35, 670-700
5. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source*. Opt Lett. 1997 Mar 1;22(5):340-2
6. Lexer F, Hitzenberger CK, Fercher AF, Kulhavy M. *Wavelength-tuning interferometry of intraocular distances*. Appl Opt. 1997 Sep 1;36(25):6548-53.
7. C. Vinegoni, T. Ralston, W. Tan, W. Luo, D.L. Marks, S.A. Boppart: *Integrated structural and functional optical imaging combining spectral-domain optical coherence and multiphoton microscopy*; Appl. Phys. Lett. 88, 053901 (2006)
8. M.L. Osowski, T.M. Cockerill, R.M. Lammert, D.V. Forbes, D.E. Ackley, J.J Coleman: *A strained-layer InGaAs-GaAs-AlGaAs single quantum well broad spectrum LED by selective-area metalorganic chemical vapor deposition* ; IEEE Photon. Tech. Lett. 6, 1289 (1994)
9. B.E. Bouma, G.J. Tearney, Eds.: *Handbook of Optical Coherence Tomography*. (Marcel Dekker, Inc. 2001)
10. <http://www.eyes-and-vision.com/eyeanatomy.html> - accesat în 2008
11. Paul L.Kaufman , Albert Alm et al : *Adler's Physiology of the eye, Clinical Application*, 10-th ed. , Mosby, St Luis, 2003
12. Bressler N.M., Ahmed I.K. et al - *Essential OCT - The Stratus OCT Primer* - Carl Zeiss Meditech, Inc, Dublin California, 2006
13. J D Henderer ; *Disc damage likelihood scale*, Br. J. Ophthalmol. 2006; 90; 395-396
14. **Demea Horea**, Cristina Stan, Sorina Demea, Emese Kaucsar – *OCT – protocol de examinare în glaucom* – prezentată la a XLIII-a Reuniune Anuală a Oftalmologilor – mai 2007, Iași
15. Sorina Demea, **Demea Horea**, Cristina Stan, Ghindea C, Emese Kaucsar – *Pierderea de fibre optice monitorizată prin metoda OCT și alterarea progresivă a funcției vizuale. Metodologie de evaluare dinamică* - lucrare prezentată la al 6-lea Congres Național de Oftalmologie, 3-6 octombrie 2007, Sinaia
16. Kaucsár Emese, Demea Sorina, **Demea Horea**, Kaucsár Tamás - *Optikai koherencia tomográffal szerzett első tapasztalataink./ Primele experiențe cu tomograful în coerență optică* - publicată în Orvostudományi Ertesítő / Buletin de Științe Medicale ISSN 1453- 0953, 2007, volumul 80, nr. 4 : 277-280
17. <http://www.omim.org/> bază de date on line accesată în 2007

18. Macarie S, Sevan S, Kaucsar E, Demea S, **Demea Horea** - *Cone dystrophy/ Distrofia conurilor*. Oftalmologia. 2007;51(3):65-68
19. Sorina Demea, Simona Sevan, Emese Kaucsar, **Demea Horea** –*Particularități OCT în două cazuri familiale de distrofii maculare* –lucrare prezentată la al 6-lea Congres Național de Oftalmologie, 3-6 octombrie 2007, Sinaia
20. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 7th Ed. Elsevier; 2011:816-827
21. Sorina Demea, Hampel L, **Demea Horea**, Emese Kaucsar : *Particularități OCT în două cazuri familiale de Retinopatie pigmentară* — prezentată la Consfătuirea de Oftalmologie cu participare Internațională „Tendințe noi în oftalmologie” – 18-21 apr. 2007, Timișoara
22. Sorina Demea, Patrusel S, Emese Kaucsar, **Demea Horea** - *Decolare centrală de epiteliu pigmentar retinian la o pacientă tratată cu Tamoxifen – caz clinic* - prezentata la A XLIII-A Reuniune Anuală a Oftalmologilor – 24-26 mai 2007, Iași
23. Sorina Demea, Ghindea C, Diana Popa, Emese Kaucsar, **Demea Horea** - *Aspecte clinice și particularități OCT în drusenul papilar* - prezentat la Al 7-lea Congres Național de Oftalmologie, 1-4 octombrie 2008, Sinaia
24. Ghindea C, Hampel L, Sorina Demea, **Demea Horea** - *Drusenul papilar – diagnostic și asocierea cu glaucomul* - prezentat la al 9 -lea Congres Național de Oftalmologie, 2010, Sinaia
25. Sorina Demea, **Demea Horea**, Jasko Hilda, Emese Kaucsar, Diana Popa – *Tomografia în coerență optică și angiofluorografia în diagnosticul oftalmopediatric* - prezentata la Al 3-lea Congres național de Oftalmopediatric, 22-24 mai 2008, Cluj-Napoca, Romania
26. Laura Hampel, Sorina Demea, **Demea Horea**, Jasko Hilda –*Diagnostic imagistic modern in patologia retinei la copil/ Differential diagnosis in childhood optic nerve pathology – modern examination techniques* –prezentata la Al 3-lea Congres national de Oftalmopediatric, 22-24 mai 2008, Cluj-Napoca, Romania
27. Sorina Demea , Simona Sevan, **Demea Horea**, Emese Kaucsar –*Retinoschizis congenital – caz clinic* –prezentată la Consfătuirea Managementul Nevăzătorilor – 25-27 octombrie 2007, Târgu Mureș
28. Emese Kaucsar, Sorina Demea, Ana Maria Pop, **Demea Horea** - *Complementaritatea între OCT și AFG în patologia retiniană* –prezentată la Consfătuirea de Oftalmologie cu participare Internațională „Tendințe noi in oftalmologie” – 18-21 aprilie 2007, Timișoara
29. Emese Kaucsar, **Demea Horea**, Sorina Demea – *Epiteliopatie placoidă multifocală* – aspecte OCT. Caz clinic - lucrare prezentată la al 6-lea Congres Național de Oftalmologie, 3-6 octombrie 2007, Sinaia
30. Sorina Demea, Emese Kaucsar, Gabriela Roman, **Demea Horea** –*Retinopatia diabetică – aspecte angiofluorografice și OCT* - lucrare prezentata la al 6-lea Congres Național al Federației Romane de Diabet, Nutriție și Boli metabolice cu participare internațională, din 7-10 noiembrie 2007, Cluj-Napoca

31. Sorina Demea, Emese Kaucsar, **Demea Horea** –*Investigații imagistice oftalmologice în vasculite* –prezentata la A XIII-a Conferința a Asociației dermatologilor Transilvani, Cluj-Napoca, 30 mai - 1 iunie 2008
32. Țălu S, Demea S, **Demea Horea**, Leșe D - *Avastin in age related macular degeneration / Avastin în degenerescența maculară legată de vârstă* - constatări OCT. *Oftalmologia*. 2010;54(1):95-100
33. Sorina Demea, **Demea Horea** - *Complicații oculare în diabet- Metode moderne de investigare* - curs susținut ca lector la Consfătuirea "Metode moderne de investigare în diabetul zaharat", desfășurată la Cluj Napoca în 10 noiembrie 2012
34. Laura Hampel, Emese Kaucsar, Diana Popa, Sorina Demea, **Demea Horea** -*Membrana neovasculară coroidiană – aspecte clinice, angiografice (AFG) și tomografice (OCT)* - - prezentat la al 9 -lea Congres Național de Oftalmologie, oct.2010, Sinaia
35. **Demea Horea**, Sorina Demea, Alina Silaghi, Horațiu Silaghi - *Optical Coherence Tomography – an objective method to assess optic nerve changes in pituitary macroadenoma with optical chiasm compression* - în curs de revizuire, trimis la revista *Acta Endocrinologica București* ; număr de înregistrare 0917-AEB-03-2014; revista indexată ISI, factor de impact/ 2013= 0.183
36. **Demea Horea**, Sorina Demea, Alina Silaghi, Simion Aștilean, Horațiu Silaghi - *Remission of hemianopia and OCT measured optic nerve fibers' changes in a treated giant prolactinoma with chiasmal compression* - în curs de revizuire, trimis la revista *Iranian Journal of Ophthalmology*; număr de înregistrare A-10-506-1; revistă indexată ISI, factor de impact/ 2013= 0.065
37. Hampel L, Sevan S., **Demea Horea**, Sorina Demea -*Particularități OCT- RNFL la pacienții miopi* - prezentat la al 8 -lea Congres Național de Oftalmologie, octombrie 2009, Sinaia
38. Sorina Demea, Laura Hampel, **Demea Horea**, Jasko Hilda - *Microscopia speculară endotelială – corelații clinice practice* - prezentat la Al 7-lea Congres Național de Oftalmologie, 1-4 octombrie 2008, Sinaia
39. P Brusini, M L Salvat, L Parisi and M Zeppieri; *Probing glaucoma visual damage by rarebit perimetry* , *British Journal of Ophthalmology* 2005;89:180-184
40. Y-W Lan, D B Henson, A J Kwartz; *The correlation between optic nerve head topographic measurements, peripapillary nerve fibre layer thickness, and visual field indices in glaucom* *Br J Ophthalmol* 2003;87:1135–1141
41. **Demea Horea**, Sorina Demea, Rodica Holonec - *Method of Automatic Quantification of Glaucoma Risk Based on the Scale Effort Staging System (ESS)* ; IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics AQTR 2010, May 28-30, Cluj-Napoca, Romania; Lucrare indexată ISI {<http://thomsonreuters.com/conferenceproceedings-citation-index>}
42. **Demea Horea**, Demea Sorina, Holonec Rodica - *A corneal effort mapping system for glaucoma risk based on ocular response analyzer*; IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics; AQTR 2008. ISBN: 978-1-4244-2576-1,



- Volume: 1, Pag: 333-336, Cluj-Napoca, 22-25 mai 2008; Lucrare indexată ISI {<http://thomsonreuters.com/conference-proceedings-citation-index>}
43. **Demea Horea**, Sorina Demea, Simona Sevan, Rodica Holonec, Hilda Jasko - *Vâscoelasticitatea corneei și riscul de glaucom* - prezentat la Al 7-lea Congres Național de Oftalmologie, 1-4 octombrie 2008, Sinaia
  44. Sorina Demea, **Demea Horea**, Laura Hampel, Jasko Hilda - *Vâscoelasticitatea corneei și influența IOP asupra nervului optic* - prezentat la al 8 -lea Congres Național de Oftalmologie, octombrie 2009, Sinaia
  45. **Demea Horea**, Demea Sorina, Holonec Rodica, Anca Demea - *The biophysical properties of cornea in analyzing glaucoma risk* - în revista Romanian Reports in Physics (acceptul este anexat); revistă indexată ISI, factor de impact 2013/2014 =1.137
  46. **Demea Horea**, S. Demea, R. Holonec and G. Lupu - *Glaucoma risk - Correlations between Measurements from Optical Coherence Tomography and Ocular Response Analyzer*; 4th International Conference on Advancements of Medicine and Health Care through Technology – MediTech, Cluj-Napoca, 5-7 iunie 2014; Lucrare indexată ISI {<http://thomsonreuters.com/conference-proceedings-citation-index>}
  47. **Demea Horea**, Sorina Demea, Rodica Holonec - *Corneal Viscoelastic Properties Related to Glaucoma*, Capitol 11, pag. 255-270, în cartea: **Glaucoma – Basic and Clinical Concepts** - 2011; Editor: Shimon Rumelt, ISBN 978- 953-307-591-4, 602 pagini, Publisher: InTech, Chapters published November 11, 2011 under CC BY 3.0 license, Open access (on line and print edition); DOI: 10.5772/792 <a href="http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-concepts" title="Glaucoma - Basic and Clinical Concepts">Glaucoma - Basic and Clinical Concepts</a>; indexată în: BASE (Bielefeld Academic Search Engine), EBSCO/A-to-Z , Scirus, WorldCat/OCLC/OAISTER, Google Scholar
  48. Sorina Demea, **Demea Horea** - *Vederea în scleroza multiplă* - curs susținut/ lector la Seminarul Național SM (Scleroza Multiplă) 2013, a X-a ediție, desfășurat la Cluj Napoca în perioada 27-29 septembrie 2013

## Mulțumiri,

Aceasta teză a fost realizată cu sprijinul unor oameni minunați pe care am avut binecuvântarea de a-i avea alături și cărora le sunt profund recunoscător:

**Prof. Dr. Simion Aștilean** – cel care mi-a deschis noi orizonturi în fizică și m-a încurajat să mi le apropiu; a fost mereu lângă mine pentru a mă sfătui și îndruma, netezindu-mi calea și sădind în mintea mea la fiecare întrevvedere, semințele unor noi provocări ale cunoașterii. Așa am realizat că fizica este un “sine qua non” pentru cunoașterea și progresul medical.

**Prof. Dr. Adrian Podoleanu** - prin amabilitatea căruia am vizitat “locul nașterii” OCT și în laboratorul căruia - la Universitatea Kent din Canterbury – am înțeles cu adevărat bazele funcționării acestuia dar și perspectivele de dezvoltare în domeniu.

**Acad. Prof. Dr. Emil Burzo** – cel care cu tact și delicatețe, m-a călăuzit pas cu pas spre a reuși să deprind rigorile de cercetător; vastele sale cunoștințe în domeniul fizicii, abilitățile de sinteză și rafinare a exprimării științifice, alături de imensa experiență, mi-au fost oferite cu altruism în cele mai dificile momente.

**Conf. dr. Rodica Holonec** de la Universitatea Tehnică – fără de care nu aș fi reușit să găsesc firul călăuzitor în hățișul de date culese și cu ajutorul căreia totul a devenit mai clar, datele au căpătat acuratețe, soft-uri specializate au fost adaptate să-mi fie de folos în orice situație dificilă.

**Colectivul Centrului de Investigații Oftalmologice Review** – profesioniști conștiincioși în munca lor, colaboratori de nădejde și oameni minunați - cu ajutorul cărora au fost posibile culegerea, studierea și prelucrarea unui imens număr de date științifice medicale.

**Referenții – Prof. Dr. Dana Dorohoi, Conf. Dr. Dana Maniu, Conf. Dr. Cristina Stan** – pentru răbdarea de a-mi analiza munca și pentru observațiile lor constructive.

Familia mea – **parinții** care mi-au sprijinit întreaga devenire; **fiica și soția** – care m-au înțeles, m-au încurajat să merg înainte și mi-au oferit mereu ajutorul lor de neprețuit.

## Lucrări publicate din domeniul tezei de doctorat:

### Publicații ISI:

#### Lucrare ISI acceptată pentru publicare:

1. **Demea Horea**, Demea Sorina, Holonec Rodica, Anca Demea - *The biophysical properties of cornea in analyzing glaucoma risk* - în revista Romanian Reports in Physics (acceptul este anexat); revistă indexată ISI, factor de impact 2013/2014 =1.137

#### Lucrări indexate ISI ca Proceedings -uri de Conferințe:

1. **Demea Horea**, Demea Sorina, Holonec Rodica - *A corneal effort mapping system for glaucoma risk based on ocular response analyzer*; IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics; AQTR 2008. ISBN: 978-1-4244-2576-1, Volume: 1, Pag: 333-336, Cluj-Napoca, 22-25 mai 2008; Lucrare indexată ISI

{<http://thomsonreuters.com/conference-proceedings-citation-index>}

2. **Demea Horea**, Sorina Demea, Rodica Holonec - *Method of Automatic Quantification of Glaucoma Risk Based on the Scale Effort Staging System (ESS)* ; IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics AQTR 2010, May 28-30, Cluj-Napoca, Romania; Lucrare indexată ISI {<http://thomsonreuters.com/conferenceproceedings-citation-index>}

3. **Demea Horea**, S. Demea, R. Holonec and G. Lupu - *Glaucoma risk - Correlations between Measurements from Optical Coherence Tomography and Ocular Response Analyzer*; 4th International Conference on Advancements of Medicine and Health Care through Technology – MediTech , Cluj-Napoca, 5-7 iunie 2014; ; Lucrare indexată ISI

{<http://thomsonreuters.com/conference-proceedings-citation-index>}

#### Lucrări ISI în curs de publicare (in extenso):

1. **Demea Horea**, Sorina Demea, Alina Silaghi, Horațiu Silaghi - *Optical Coherence Tomography – an objective method to assess optic nerve changes in pituitary macroadenoma with optical chiasm compression* - în curs de revizuire, trimis la revista Acta Endocrinologica

București; număr de înregistrare 0917-AEB-03-2014; revistă indexată ISI, factor de impact/ 2013= 0.183

2. **Demea Horea**, Sorina Demea, Alina Silaghi, Simion Aștilean, Horațiu Silaghi - *Remission of hemianopia and OCT measured optic nerve fibers' changes in a treated giant prolactinoma with chiasmal compression* - în curs de revizuire, trimis la revista Iranian Journal of Ophthalmology; număr de înregistrare A-10-506-1; revistă indexată ISI, factor de impact/ 2013= 0.065

## Publicații BDI:

### Coautor la o carte:

**Demea Horea**, Sorina Demea, Rodica Holonec - **Corneal Viscoelastical Properties Related to Glaucoma**, Capitol 11, pag. 255-270, în cartea: Glaucoma – Basic and Clinical Concepts - 2011; Editor: Shimon Rumelt, ISBN 978- 953-307-591-4, 602 pagini, Publisher: InTech, Chapters published November 11, 2011 under CC BY 3.0 license, Open access (on line and print edition); DOI: 10.5772/792 <a

HTML: href="http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-concepts" title="Glaucoma - Basic and Clinical Concepts">Glaucoma - Basic and Clinical Concepts</a>

- indexată în: BASE (Bielefield Academic Search Engine), EBSCO/A-to-Z , Scirus, WorldCat/OCLC/OAISTER, Google Scholar

### Articole publicate indexate BDI:

1. Kaucsár Emese, Demea Sorina, **Demea Horea**, Kaucsár Tamás - *Optikai koherencia tomográfjal szerzett első tapasztalataink./ Primele experiențe cu tomograful în coerență optică* - publicată în Orvostudomány Ertesítő / Buletin de Științe Medicale ISSN 1453- 0953 , 2007, volumul 80, nr. 4 : 277-280

2. Macarie S, Sevan S, Kaucsar E, Demea S, **Demea Horea** - *Cone dystrophy/ Distrofia conurilor*. Oftalmologia. 2007;51(3):65-68

3. Țălu S, Demea S, **Demea Horea**, Leșe D - *Avastin in age related macular degeneration / Avastin în degenerescența maculară legată de vârstă - constatări OCT*. Oftalmologia. 2010;54(1):95-100