



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

TREBALL FINAL DE MÀSTER

INFLUÈNCIA DE LA LONGITUD D'ONA EN LA MESURA DE LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR MITJANÇANT LA TÈCNICA DE DOBLE PAS

MARIONA FONS CASTELLS

JOAN ANTONI MARTÍNEZ RODA
MONTSERRAT ARJONA CARBONELL

04 de juliol del 2013



MÀSTER UNIVERSITARI OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

El Sr JOAN ANTONI MARTÍNEZ RODA i la Sra. MONTSERRAT ARJONA CARBONELL com a directors del treball

CERTIFIQUEN

Que el Sra. MARIONA FONS CASTELLS ha realitzat sota la seva supervisió el treball INFLUÈNCIA DE LA LONGITUD D'ONA EN LA MESURA DE LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR MITJANÇANT LA TÈCNICA DE DOBLE PAS que es recull en aquesta memòria per optar al títol de màster en optometria i ciències de la visió.

I per a què consti, signem aquest certificat.

Sr JOAN ANTONI MARTÍNEZ RODA
Director del treball

Sra MONTSERRAT ARJONA CARBONELL
Directora del treball

Terrassa, 14 de juny del 2013



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

INFLUÈNCIA DE LA LONGITUD D'ONA EN LA MESURA DE LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR MITJANÇANT LA TÈCNICA DE DOBLE PAS

RESUM

La tècnica del doble pas s'ha mostrat clínicament efectiva per avaluar el grau de cataractes com ho demostren diferents estudis publicats en els darrers anys. No obstant, la literatura descriu una alta dependència del coeficient de difusió segons la longitud d'ona de la font utilitzada per la mesura. La mida, l'índex de refracció i la densitat de les partícules difusores són altres paràmetres que també intervenen en el coeficient de difusió d'un medi transparent. En el cas concret de les cataractes, les partícules responsables poden ser molt diverses i en ocasions desconegudes o poc clares. L'edat també és un factor important en l'augment de la difusió intraocular en persones sanes, encara que les partícules responsables són diferents a les que es donen per les diferents tipologies de cataractes.

Per tal de conèixer la variabilitat i la naturalesa d'aquesta dependència, s'han fet mesures amb un nou muntatge experimental per obtenir les imatges de doble pas que incorpora la possibilitat de treballar amb dos fonts làser de diferents longituds d'ona (780 i 630nm). L'instrument ha estat validat utilitzant un ull artificial. Posteriorment es va dur a terme un estudi clínic amb pacients seleccionats diagnosticats amb diferents graus de cataractes nuclears i amb un grup control format per pacients de diferents estrats d'edat sense patologies oculars.

El tractament estadístic de les dades ha permès tenir un millor coneixement de com influeix la longitud d'ona de la font emprada per mesurar la difusió intraocular.

S'ha observat que els valors de difusió (OSI) obtinguts per la longitud d'ona de 780nm són més elevats que els de 630nm tan per al grup control com per als grups amb diferent grau de cataractes, però aquesta relació no segueix un patró definit. D'altra banda quan s'analitzen els resultats individu a individu es pot veure com alguns presenten un comportament completament diferent, inclús en alguns casos la difusió a 630nm és més elevada que a 780nm, obrint la hipòtesi que hi ha algun altre paràmetre que influeix en la difusió intraocular i no ha estat controlat, com podria ser la pigmentació de l'iris o les diferències en les estructures de la retina que hi pugui haver entre els diferents pacients.

AGRAÏMENTS

Estic en deute amb totes aquells persones que amable i desinteressadament m'han ajudat a portar a terme aquest projecte, per això m'agradaria mostrar el meu agraïment.

Estic en deute amb totes aquells persones que amable i desinteressadament m'han ajudat a portar a terme aquest projecte, per això m'agradaria mostrar el meu agraïment.

Als directors del meu treball Joan Antoni Martínez i Montserrat Arjona pel temps que m'han dedicat i tota l'ajuda i suport que m'han mostrat en tot moment. També al Jaume pujol, que tot i no ser tutor del meu treball, ha estat pendent de l'evolució i seguiment.

A la Selena, a la Xana i al Carles per ajudar-me en la coordinació dels pacients des de la Mutua-Hospital de Terrassa fins a les instal·lacions del CD6, especialment a la Selena per el seu poder de convicció.

Als meus pares que han estat al meu costat oferint-me tot el suport possible i al Jordi, el meu germà, que tot i estar submergit en els seus pensaments m'ha ajudat molt més del que ell es pensa.

Al Sergi per ser-hi sempre, fins hi tot en aquells moments crítics d'incertesa, per la compressió i el suport que m'ha donat.

A totes les persones que han col·laborat de forma desinteressada participant en la part de l'estudi clínic del treball.

També vull agrair al Centre de Desenvolupament de Sensors, Instrumentació i Sistemes (CD6) que m'haguí deixat les seves instal·lacions per realitzar l'estudi.

No voldria deixar-me a ningú, i per això agraeixo a totes aquells persones d'àmbits molt diversos que comparteixen el meu dia a dia.

A tots, Moltes Gràcies

ÍNDIX

1. Introducció.	7
2. Objectius.	8
3. Estat de l'art.	9
3.1 Difusió intraocular	9
3.1.1 Cataracta i difusió.	10
3.1.2 Efectes en la qualitat de visió.	11
3.2 Tècniques de mesura de la difusió intraocular.	11
3.2.1 Tècniques subjectives.	12
3.2.2 Tècniques objectives.	16
3.3 Difusió i longitud d'ona.	21
4. Instrumentació utilitzada.	25
4.1 Mètriques emprades per avaluar la difusió.	25
4.2 OQAS.	28
4.3 Sistema de doble pas policromàtic experimental.	28
5. Mètode experimental.	32
5.1. Disseny de l'estudi.	32
5.2 Validació del sistema.	32
5.2.1 Validació de l'algorisme de càlcul d'OSI utilitzat pel sistema experimental de doble pas.	32
5.2.2 Validació de sistema experimental.	33
5.2.3 Comparació dels resultats obtinguts per les dues longituds d'ona del sistema experimental.	33
5.2.4 Variables de la validació	34
5.3 Estudi clínic.	34
5.3.1 Mostra.	35
5.3.2 Protocol de mesura.	36
5.3.3 Variables de l'estudi	37
5.4 Anàlisi estadístic.	37
6. Resultats.	39
6.1 Validació del sistema experimental	39
6.1.1 Validació de l'algorisme de càlcul d'OSI utilitzat pel sistema experimental de doble pas.	39
6.1.2 Validació del sistema experimental	40
6.1.3 Comparació dels resultats obtinguts per les dues longituds d'ona del sistema experimental.	42
6.2 Estudi clínic	42
6.2.1 Descripció de la mostra.	42
6.2.2 Descripció de les variables de l'estudi	43
6.2.3 Comprovació de la millora que suposa l'autoenfocament amb l'OSI AJUST	44
6.2.4 Classificació dels grups clínics segons el paràmetre OSI per l'OQAS i pel sistema experimental.	46
6.2.5 Dependència de la longitud d'ona en la difusió intraocular.	47

7. Discussió i conclusions.	51
7.1 Diferències entre QQAS i el sistema experimental.	51
7.2 Dependència de la longitud d'ona en la mesura de la difusió intraocular.	51
7.3. Conclusions.	53
8. Referències bibliogràfiques	54
Annex I	57
Annex II	58

1. INTRODUCCIÓ

El cristal·lí és una de les estructures de més importància en el funcionament correcte de l'ull humà, aquest ha de permetre el pas de la llum a través d'ell i focalitzar-la a la retina. Per això és fonamental que sigui transparent, mantingui la propietat d'acomodació i disposi d'una bona qualitat òptica per tal de poder proporcionar la millor imatge possible. Amb el temps aquestes propietats van disminuint, el cristal·lí ja no pot enfocar objectes propers, va perdent transparència, augmenta la llum que difon i poden aparèixer les cataractes. Avui en dia, les cataractes són la principal causa de ceguesa al món i quatre de cada deu persones majors de 60 anys les desenvolupen. Per sort, en molts casos es tracta d'una ceguesa reversible ja que pot ser tractada amb cirurgia.

Per determinar en quin moment es pot realitzar aquesta cirurgia, els oftalmòlegs les classifiquen emprant un dels mètodes subjectius més utilitzats que consisteix en l'observació directa amb la làmpada de fenedura i la posterior classificació amb l'escala LOCS III (segons la tipologia i el grau de maduresa de la cataracta).

Un altre aspecte relacionat directament amb el grau de cataractes és la difusió intraocular que avui en dia es pot mesurar de forma objectiva amb el sistema de doble pas. Aquesta tècnica consisteix en formar una imatge d'una font puntual a la retina i registrar la imatge que s'hi genera amb una càmera CCD. La imatge obtinguda ens proporciona informació tan del la qualitat del sistema òptic com de la difusió. L'únic instrument de doble pas comercialitzat en la pràctica clínica és l'OQAS (Visiometrics SL).

Per una altra banda, en la literatura científica es descriu una alta dependència del coeficient de difusió amb la longitud d'ona de la llum. Aquesta relació, no és igual en tots els casos, sinó que depèn també de les característiques òptiques de la partícules responsables de la difusió, en el nostre cas, el cristal·lí. Paràmetres físics com la mida, l'índex de refracció, la densitat i la forma de les partícules difusores són els que caracteritzen aquesta relació.

Aquesta relació amb la longitud d'ona ha estat estudiada de forma teòrica segons l'anatomia de les partícules del cristal·lí i de forma empírica en cristal·lins post-mortem i en pacients sans. Però, actualment no existeixen estudis ni publicacions científiques on s'estudiï la dependència de la mesura objectiva de la difusió intraocular amb la longitud d'ona en pacients amb cataractes.

Degut a que el sistema de doble pas OQAS utilitza només llum de 780nm per la realització de les seves mesures, no es pot comprovar la possible dependència de la longitud d'ona en la mesura de la difusió. Per això, es va pensar fer aquest estudi on s'utilitza un sistema de doble pas experimental que pot funcionar amb dues longituds d'ona diferents (630 i 780nm) de manera simultània.

2. OBJECTIUS

En aquest apartat descriurem els principals objectius de l' estudi separant-los entre l'objectis específics i objectiu general:

L'objectiu general, tal com indica el títol d'aquest treball, és descriure la influència de la longitud d'ona en la mesura de la difusió intraocular mitjançant la tècnica de doble pas en pacients amb cataractes.

El primer dels objectius específics serà la validació del nou sistema de doble pas experimental per la mesura de la difusió intraocular utilitzant un ull artificial i el sistema de doble pas OQAS com a referència.

Com a objectius específics de l'estudi, tenim també, la realització d'un estudi clínic reduït per conèixer la dependència de la longitud d'ona en la mesura de la difusió en absència de patologies oculars (grup control) i en pacients amb diferents graus de cataractes nuclears atesos a l'Hospital-Mutua de Terrassa .

3. ESTAT DE L'ART

3.1 DIFUSIÓ INTRAOCULAR

La difusió intraocular és un fenomen de la llum que es produeix quan aquesta interacciona amb les diferents partícules que es troben pel seu camí òptic. A causa de la heterogeneïtat de les diferents superfícies de l'ull i per les variacions de l'índex de refracció, part de la llum que entra a l'ull és desviada a mesura que va travessant els diferents medis oculars (Cerviño et al. 2010).

La difusió intraocular es classifica depenent de la direcció de la llum difosa en difusió cap endarrere o retrodifusió i la difusió cap endavant.

La retrodifusió és la llum difosa fins a 90 graus de la llum incident i en direcció inversa. Aquesta llum no arriba a la retina i és per això que no afecta a la qualitat de la imatge retinal, però disminueix la quantitat de llum que hi arriba. És gràcies a aquest fenomen que podem observar les estructures transparents de l'ull utilitzant el biomicroscopi o làmpada de fenedura.

En la difusió cap endavant, els rajos de llum són desviats a altres zones de la retina que no corresponen amb el pla focal sent responsables de l'enlluernament discapacitant. Entre les estructures que provoquen aquest tipus de difusió tenim: la còrnia, el cristal·lí, l'iris, l'esclera, els humors aquos i vitri i la retina (Piñero et al. 2010) (Figura 1). En pacients joves i sans es considera que el total de llum difosa sobre la retina és provocada en un 40% pel cristal·lí i en un 30% per la còrnia sent així les principals estructures responsables. Però aquests percentatges variaran en funció de diversos factors com són l'edat, la pigmentació i la presència de patologies.

La contribució corneal en la difusió és constant amb l'edat, però com és lògic pot veure's modificada després d'una cirurgia refractiva o patologia. La pigmentació del subjecte afecta de forma significativa a la llum que difonen l'iris i l'esclera, sent els ulls foscos els que en difonen menys ja que absorbeixen més llum (T. J. Van Den Berg et al. 1991). La difusió deguda al cristal·lí augmenta amb l'edat i com és lògic amb la presència de cataractes (De Waard et al. 1992).

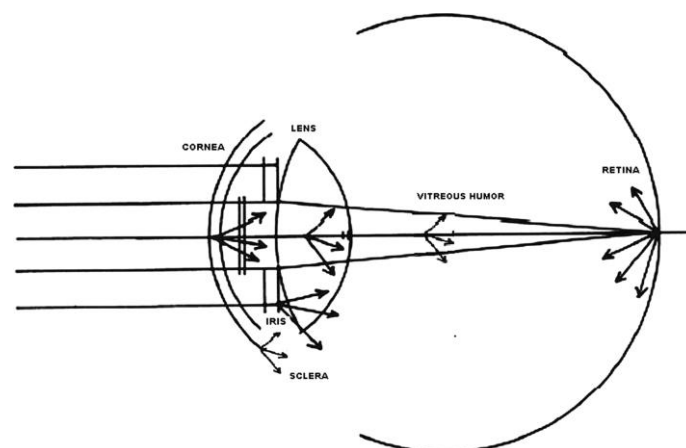


Fig. 1. Diagrama que mostra les diferents estructures que causen difusió en l'ull humà. (Piñero D et al, 2010)

3.1.1 CATARACTA I DIFUSIÓ

El cristal·lí és una estructura òptica que es troba situada al segment anterior de l'ull, entre l'iris i l'humor vitri. Està suspès entre aquestes estructures per un sistema de fibres zonulars que l'incerten al cos ciliar, i envoltat per l'humor aquós que flueix des del cos ciliar cap a la cambra anterior a través de la pupil·la. Contínuament el cristal·lí està formant noves fibres a partir de les cèl·lules epitelials localitzades a l'equador, però la velocitat de formació de les noves fibres varia amb l'edat. Les noves es van situant per sobre de manera que les més antigues es desplacen més profundament al cristal·lí i amb el temps es fan més compactes.

El 65% de la massa del cristal·lí correspon a aigua, però el seu contingut en aigua va disminuint amb l'edat, això constitueix un mecanisme que explica parcialment la pèrdua d'elasticitat del cristal·lí i l'aparició de la presbícia.

Una de les característiques del cristal·lí és la seva transparència que resulta de la homogeneïtat òptica de les seves parts, depèn de la seva estructura microscòpica i els seus constituents químics. Hi ha diversos factors interdependents que són els responsables del manteniment de la transparència, quan aquests s'alteren es condueix a la opacificació del cristal·lí. Les bombes de ions, la permeabilitat de les membranes, la respiració i l'estructura o concentració de les proteïnes són alguns d'aquests factors.

Es denomina cataracta a qualsevol opacificació del cristal·lí, localitzada o difosa, petita o gran. L'etiologia més comú és l'edat, però també poden ser conseqüència d'un trauma, d'una malaltia inflamatòria intraocular, d'una malaltia metabòlica o nutricional, de radiació, factors hereditaris o congènita (Ford 2001). Segons la localització de l'opacificació podem trobar cataractes nuclears, subcapsulars posteriors o corticals (Figura 2)



Fig 2. Classificació de les cataractes segons la seva localització(cataractsurgery-la.com).

Actualment s'estima que més del 75% de les persones majors de 75 anys tenen opacitat al cristal·lí i la cirurgia de cataractes és la cirurgia ocular més freqüent.

La cataracta produeix una pèrdua global de la funció visual. Aquest deteriorament sol ser lent i progressiu encara que no sempre és així. Pot evolucionar en anys com és el cas de les cataractes senils o en hores com en el cas de la traumàtica.

Les causes que porten a la formació de cataractes poden ser molt diverses (Wikehart 2003). Una d'elles es deu a l'opacificació de les fibres prèviament clares. Les fibres més joves situades en les regions superficials del cristal·lí i les quals ocupen la zona anterior subcapsular són les més sensibles a alteracions mecàniques i bioquímiques i, per tant, les primeres que poden perdre la

seva transparència. En primera instància formarien les cataractes subcapsulars, però amb el temps es tornarien més profundes quan noves fibres es dipositessin en aquella zona.

Una altra causa és la formació de noves fibres opaques ja sigui en el moment de la seva formació o poc temps després. Les trobem en el cas de cataractes congènites i del desenvolupament. Totes les fibres d'una capa o un sol grup de fibres d'aquesta poden ser opaques mentre que el creixement del cristal·lí és normal.

També ens podem trobar en la formació de material granular o cèl·lules aberrants de l'epiteli en lloc de fibres pròpies del cristal·lí produïts per l'epiteli germinal del cristal·lí, el qual perd l'habilitat de produir fibres normals (cataractes per radiació) o bé en un augment del nombre de proteïnes insolubles en aigua (cataractes senils). Amb l'edat hi ha un augment en la quantitat de proteïnes que es considera propi de l'envelliment, però les cataractes es caracteritzen per un augment en la concentració de proteïnes insolubles amb un disminució concomitant de les proteïnes solubles.

Per últim, s'ha vist que a mesura que avança l'edat també es creen una agregats de proteïnes d'alt pes molecular. S'ha arribat a la hipòtesi que les cataractes senils tenen lloc perquè hi ha un creixement dels agregats que es formen a la capa interna de la membrana plasmàtica del cristal·lí i creix cap al citoplasma de la cèl·lula.

3.1.2 EFECTES EN LA QUALITAT DE LA VISIÓ

Com ja hem comentat, és el cristal·lí l'estructura que més difusió provoca i, a més a més, aquesta augmenta amb l'edat i de forma més marcada quan amb el temps s'opacifica donant lloc a les cataractes. Aquest augment de la difusió té efectes negatius en la qualitat de la visió i s'ha descrit la simptomatologia que aquest efecte provoca. S'ha vist que els dos principals efectes visuals de la difusió intraocular són la disminució de la sensibilitat al contrast en la imatge retinal i l'augment de l'enlluernament (Cerviño et al. 2010). Altres efectes que s'han observat són problemes per reconèixer cares, fotofòbia, presència d'una àuria i problemes en la conducció nocturna (T. J. T. P. Van den Berg et al. 2007)

La disminució de la sensibilitat al contrast és un dels efectes principals de la difusió intraocular. Aquesta es provoca perquè hi ha una disminució del nivell de contrast de la imatge retinal degut a que a major difusió menor quantitat de llum va al punt focal corresponent.

Per una altra banda l'enlluernament també és molt significatiu en aquests casos. Provocant un efecte reductor de contrast de la llum difosa en una escena visual, forma un vel de lluminositat que redueix el contrast i, per tant, la visibilitat de l'objecte. L'enlluernament discapacitant té un gran impacte visual ja que produeix una disminució de la resposta del subjecte. Això es produeix perquè la llum de la font que provoca l'enlluernament es difon pels medis

3.2 TÈCNiques DE MESURA DE LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR

La majoria de les tècniques utilitzades per determinar la difusió intraocular s'han desenvolupat amb l'objectiu d'avaluar els efectes de l'aparició i la progressió de la cataracta, tan en la qualitat de la imatge retinal com en la funció visual. Per tant, molts sistemes estan enfocats als canvis que tenen lloc al cristal·lí i els seus resultats són extrapolats a la totalitat del sistema.

Podem separar les tècniques de mesura de la difusió intraocular entre aquelles que ho fan de forma subjectiva o objectiva:

3.2.1 TÈCNiques SUBJECTIVES:

Mesura de la sensibilitat al contrast:

La mesura de l'agudes visual d'alt contrast, és la més utilitzada en l'avaluació de la funció visual, però aquesta en moltes ocasions no és sensible al deteriorament de la funció visual que es produeix en situacions de mig i baix contrast. En canvi, la sensibilitat al contrast és una mesura molt sensible a la degradació òptica de la imatge retinal que ens permet detectar petits canvis en la visió en condicions de baixa il·luminació i que són els més afectat per el fenomen de la difusió.

Un dels test més freqüentment utilitzats en estudis clínics és el CSV1000-E (Vector Vision). Aquest sistema utilitza rets sinusoidals per la mesura de la sensibilitat al contrast a quatre freqüències espacials (3, 6 12 i 18 cicles/grau). Es presenta un cercle que a dins hi ha les franges i un altre cercle que té disminuït el nivell de gris, el pacient ha d'escollir on veu les franges de la ret.

A més dels optotips que fan servir rets sinusoidals, se n'ha desenvolupat amb lletres de baix contrast per l'examen clínic (Pelli D G et al. 1988). Les lletres són un mitja més familiar per molts pacients (Figura 3).

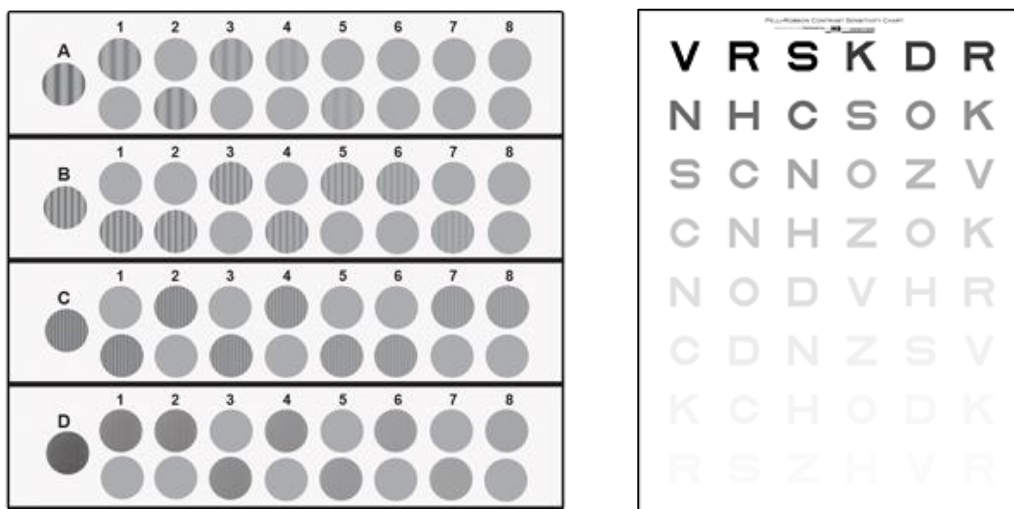


Fig 3. Tests de mesura de la sensibilitat al contrast. A l'esquerra el test CSV1000-E i a la dreta el test Pelli-Robson.

La funció de sensibilitat al contrast (CSF) reflexa la sensibilitat del sistema visual a diferents freqüències espacials. Realitzant la mesura de la CSF en presència d'una font de llum enlluernadora i sense aquesta, es pot determinar l'anomenat Factor de llum difosa (LSF) (Abrahamsson & J Sjöstrand 1986). Els resultats obtinguts van mostrar com el LSF presentava un marcat increment en pacients amb cataractes en un estadi inicial.

Un altre aspecte d'importància a considerar en la CSF espacial és la influència de l'edat. En els estudis més recents no es troben canvis significatius fins molt a prop dels 60 anys (Puell et al. 2004). Obtenint amb el test de Pelli-Robson uns valors normals de sensibilitat mitjos de 1.65

unitats logarítmiques i una disminució de 0.1 unitats logarítmiques per cada dècada d'edat entre els 65 i 75 anys.

Test de mesura de l'enlluernament

La presència d'una font enlluernadora en el camp visual produeix una disminució de les funcions visuals, accentuant l'efecte de la difusió intraocular, és per això que sol utilitzar-se per facilitar la quantificació del grau de difusió dels medis oculars.

Els instruments comercialitzats per mesurar aquest efecte situen una font de llum excèntrica respecte a un test que mesura la funció visual en termes de discriminació o sensibilitat al contrast tal com es mostra en la Figura 4.

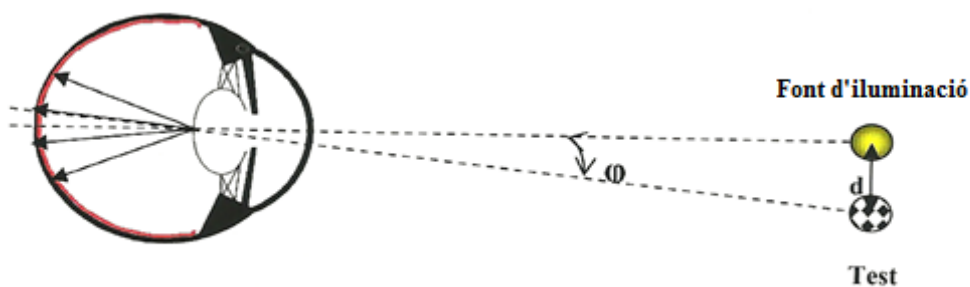


Fig 4. Representació de l'esquem del principi utilitzat per el test d'enlluernament. (Cerviño et al. 2010)

Actualment existeixen diferents instruments comercialitzats per mesurar l'enlluernament. Entre els més coneguts trobem el Mentor Brightness Acuity Tester (BAT) (Holladay et al. 1987) (Figura 5) que és utilitzat per mesurar la sensibilitat visual i el poder de discriminació en front a una font d'enlluernament. Consta d'una semiesfera blanca de 6cm de diàmetre situada en la part més superior del mànec. Un obertura circular de 12 mm en el centre de la semiesfera permet que el pacient miri un test estàndard d'agudes visual mentre el subjecta davant del seu ull. Llavors s'il·lumina la semiesfera amb una font d'enlluernament uniforme amb possibilitat de variar la intensitat.

Aquest instrument pot simular tres condicions d'il·luminació: 1) llum solar directa, 2) dia parcialment ennuolat, 3) il·luminació d'interiors. Si la visió disminueix amb l'augment de la intensitat es considera que el pacient té una alta sensibilitat a l'enlluernament. En alguns casos, l'agudes visual augmenta amb l'augment d'il·luminació. Això pot passar quan les regions difusores es troben en zones perifèriques del cristallí (cataractes corticals) degut a que el diàmetre pupil·lar disminueix impedit que la llum incideixi per aquestes regions difusores, obtenint una major capacitat per discriminar els objectes.



Fig 5. Fotos de l'instrument de mesura de agudesa visual davant una font d'enlluernament BAT (dreta) i d'un pacient sostenint l'instrument durant una mesura (esquerra)

Altres instrument que s'utilitzen per la mesura de l'enlluernament són l'Optec que és un sistema automàtic que presenta optotips d'AV, sensibilitat al contrast, visió del color, entre d'altres, amb una font radial d'enlluernament. El Multivision Contrast Tester (MCT8000) permet la mesura de la sensibilitat al contrast a 1.5, 3, 6, 12 i 18 cicles per grau sota condicions nocturnes (3cd/m^2) i diürnes (125cd/m^2) amb o sense font d'enlluernament central o perifèric. El Mesotest i el Nyktotest no són mètodes universals per la mesura de l'enlluernament, però estan dissenyats específicament per la simulació de condicions tals com la conducció d'automòbils. El Mesotest presenta anells de Landolt i té 4 nivells de contrast sense reflexes (il·luminació circumdant a 3°), en canvi el Nykotest té una major il·luminació de fons.

S'ha de tenir en compte però, que estudis recents demostren que l'efecte de l'enlluernament no es pot explicar només per la presència de difusió intraocular sinó també per processaments neuronals que depenen de la mida dels detalls presents en l'estímul i el tipus de tasca involucrada (Aguirre et al. 2006)

Luminància de fons equivalent:

Una altra manera de quantificar la sensibilitat deguda a l'enlluernament és mitjançant la luminància de fons equivalent (Leq). En el cas d'un medi ocular on no hi ha llum difosa, la imatge d'una font puntual seria una taca petita. Per altra banda quan el medi ocular es comporta de forma difusora (com en el cas de la presència de cataractes), part de la llum serà desviada al voltant de la imatge de la font puntual de llum. Aquesta il·luminació retinal pot ser igualada a la luminància d'un fons equivalent.

El nivell de llum de la retina degut a la difusió a partir d'una font d'enlluernament ha estat estudiada de forma subjectiva per diferents investigadors (Holladay L L 1927; Stiles 1942). Davant de la presència d'una font d'enlluernament es va mesurar el llindar diferencial de luminància per un test lluminós determinat. Després es va apagar la font d'enlluernament i es va determinar la luminància equivalent d'un fons uniforme, la qual va donar el mateix llindar de percepció que l'obtingut per la font puntual. Aquesta luminància equivalent està en funció de l'angle d'excentricitat de la font enlluernadora, per valors fixes d'il·luminació. Més endavant es

va veure que aquesta també podia estar influenciada per l'edat, les variacions en la pigmentació iridiana (Vos 2003).

Mètode de la Compensació directa:

El mètode de la compensació directa va ser proposat per Van den Berg (T. J. Van Den Berg & Ijspeert 1992), consta d'una font lluminosa amb forma d'anell, que generarà una difusió de la llum en els medis oculars a una distància angular del centre d'uns 7° . Aquesta font produeix una intensitat lluminosa que oscil·la entre encès i apagat a una freqüència de 8Hz. Per la mesura, el subjecte observa una camp gris uniforme on hi ha dos zones diferenciades: el test de fixació situat al centre d' 1° , inicialment negre, i un anell perifèric. Quan l'anell està encès (Figura 6 superior) aquest es projecta sobre la retina pericentral, mentre que una part de la seva llum es difon i també cau sobre la fòvea, de manera que el punt central ja no es veu negre sinó gris. Al apagar-se l'anell (Figura 6 inferior) tan aquest com el disc central es veuen negres. Si s'alterna l'anell encès i apagat, a l'observador li sembla que el punt central parpelleja de negre a gris. Després el que es fa és afegir durant la fase d'apagat una certa quantitat de llum al centre fins que desapareix el parpelleig. Aquesta llum afegida equivaldrà a la llum difosa.

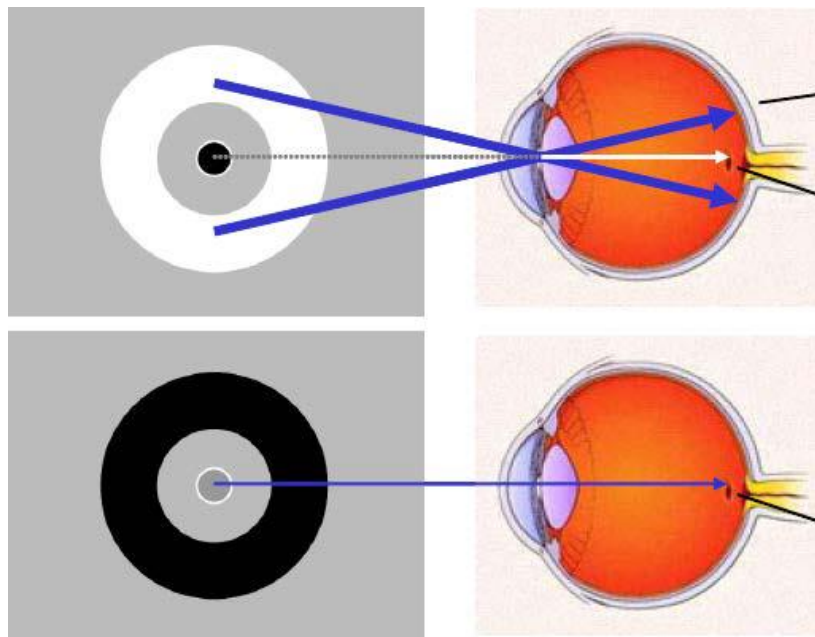


Fig 6. Esquema del sistema utilitzat en el mètode de compensació directa. En la figura superior s'observa l'anell perifèric encès i en la inferior apagat (T. J. Van Den Berg & Ijspeert 1992).

Amb el mètode de compensació directa, molts subjectes trobaven difícil discernir quan l'estímul central parpellejava degut a la presència del parpelleig continu que tenia l'anell perifèric. Per aquest motiu es va desenvolupar una variant, el mètode de la comparació de la compensació (Coppens et al. 2006) implementant un nou dispositiu per la pràctica clínica C-Quant (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemanya) (Figura 7 esquerra). La diferència radica en que el cercle central ara queda dividit en dues meitats: una d'elles rep la il·luminació compensatòria mentre que l'altra meitat sempre està apagada (Figura 7 dreta). D'altra banda, l'anell no es presenta de forma continua, com en el mètode de la compensació directa, sinó que en breus sèries de parpellejos. Per cada una d'aquestes sèries, una de les meitats del cercle central es presenta amb un cert nivell de llum compensatòria (durant la fase d'apagat), mentre que l'altra queda negra (i sembla

gris durant la fase d'encès per la llum difosa de l'anell a la retina). El pacient ha de comparar els dos semicercles i obligatòriament decidir quin parpelleja més ràpid.



Fig 7. A l'esquerra imatge del dispositiu C-Quant. A la dreta representació del test que s'observa a través de l'ocular de l'instrument, aquest vegada el cercle central està dividit en dos semicercles.

Amb aquest mètode es mesura la difusió de la llum a través d'un fenomen psicofísic que inclou la totalitat del sistema visual i no només del sistema òptic. En alguns casos això es podria considerar un avantatge ja que mesura l'efecte de la difusió sobre la percepció de l'individu. Tot i això, necessita de la participació de l'individu que s'ha d'enfrontar a una prova d'elecció forçada de 2 alternatives.

3.2.2 TÈCNiques OBJECTIVES

Biomicroscopi o làmpada de fenedura:

Es tracta d'un instrument que ens permet l'observació i captació de les estructures del pol anterior de l'ull (Figura 8). Consisteix en un microscopi binocular dotat d'un sistema d'il·luminació que va muntat en uns suport mòbil, el que et dona la possibilitat de variar l'angle amb que incideix la llum sobre la superfície ocular i l'angle d'observació.



Fig 8. Fotografia d'un biomicroscopi o làmpada de fenedura.

Els teixits transparents com la còrnia i el cristal·lí, es poden observar quan estan a la trajectòria del feix de llum que ens dona la font d'il·luminació, ja que les cèl·lules i fibres d'aquests teixits retrodifonen la llum.

Tot i que aquest sistema no està pensat per mesurar la difusió intraocular, és dels més utilitzats per la classificació de cataractes. La retroiluminació del cristal·lí amb la pupila dilatada és la forma més utilitzada per observar la totalitat de la lent i les opacitats que pugui tenir.

Entre els mètodes de classificació de les opacitats del cristal·lí destaca el sistema LOCS (de l'anglès Lens Opacities Classification System) que està basat en fotografies estàndard que, a través de la comparació per observació directa amb el biomicroscopi permet quantificar la presència o absència de cataractes i classificar-les en funció de la seva localització i extensió.

Aquest sistema va anar evolucionant fins que Chylack (Chylack et al. 1993) va crear una nova versió, el LOCS III que està format per fotografies fetes amb el biomicroscopi per descriure el color del nucli i la opalescència d'aquest. Cinc imatges amb retroil·luminació per quantificar la cataracta cortical i cinc més per la cataracta subcapsular posterior. Finalment la severitat de la cataracta és classificada d'acord amb una escala decimal (Figura 9). En la pràctica clínica, però, moltes vegades s'utilitzen altres mètodes de quantificació de cataractes no estandarditzats.

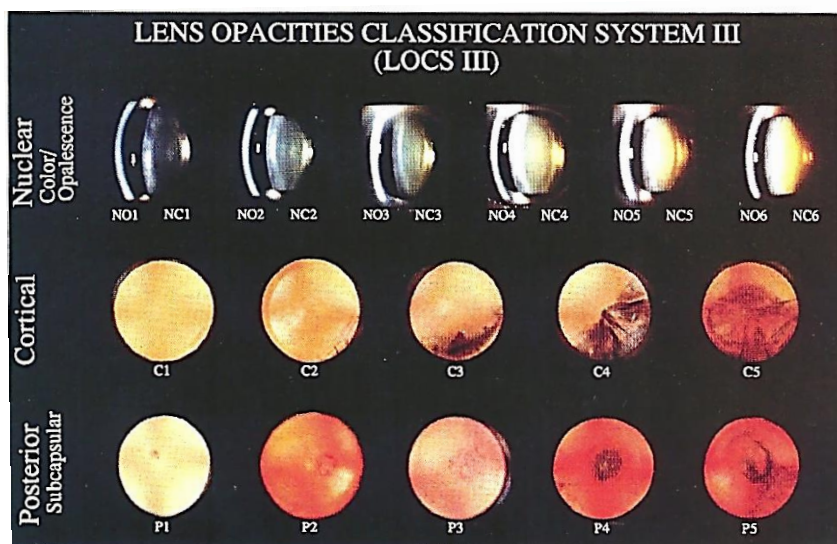


Fig 9. Sistema LOCS III. Cataracta nuclear opalescència (NO) i Cataracta nuclear color (NC) són els estàndard de la opalescència i el color de la cataracta nuclear. C correspon a la cataracta cortical i P a la subcapsular posterior

Tot i això, la subjectivitat i el grau de destresa del clínic és un element a tenir en compte alhora de valorar les cataractes (Tan et al. 2008).

Imatges de Scheimpflug

Una càmera de Scheimpflug pot ser considerada com una làmpada de fenedura modificada, en la qual el pla imatge, el pla del cristal·lí o tots dos estan inclinats per permetre tenir enfocada una imatge de la còrnia i el cristal·lí simultàniament.

Sota aquest principi es van dissenyar diferents tipus de càmeres que permeten enfocar un pla amb una certa inclinació respecte l'observador. En l'esquema de la Figura 10 es pot veure una possible configuració dels plans del cristal·lí, la imatge i l'objecte que segueix el principi de Scheimpflug. Aquesta tècnica ens permet la observació de la retodifusió de la llum al cristal·lí.

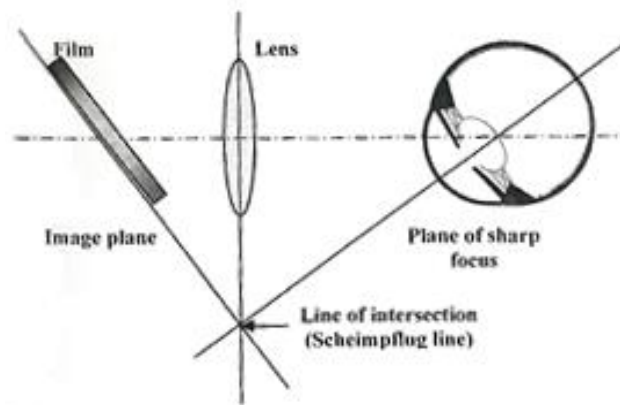


Fig 10. Diagrama representant el principi de Scheimpflug. (Cerviño et al. 2010)

Actualment hi ha diferents firmes que comercialitzen amb bimisoscopis que incorporen la tècnica de Scheimpflug en el registre de les imatges. Els equips més difosos en l'actualitat són el Pentacam de Oculus, el EAS 1000 de Nidek, Zeiss Scheimpflug Cataract Video Camera i el SL-45 de Topcon, entre d'altres. Estudis clínics confirmen la seva utilitat clínica (D. Singh Grewal & S. P. Singh Grewal 2012).

Mesura de la difusió dinàmica de la llum:

La tècnica per la mesura de la difusió dinàmica de la llum (DDL, de l'anglès Dynamic Light Scattering) utilitza un làser de baixa potència que es focalitza al cristal·lí i posteriorment s'enregistra la llum retrodifosa (Figura 11). El feix que incideix sobre el cristal·lí manté una intensitat constant en el temps, però la llum retrodifosa, la qual es registrada, conté una senyal constant sobre la que s'hi troba acoblada una senyal variable. Aquesta senyal es deu a un patró d'interferència generat per les diferències locals refractives del medi difusor. Les ràpides fluctuacions del patró d'interferències són degudes al moviment brownià de les partícules, i contenen informació sobre la dinàmica del medi, la qual pot ser extreta per mitjà d'una funció de correlació (Benedek et al. 1987). Aquesta senyal també conté informació sobre la forma, el moviment i la interacció entre partícules. Sent de gran importància ja que ens permetria monitoritzar el progrés de maduració d'una cataracta.

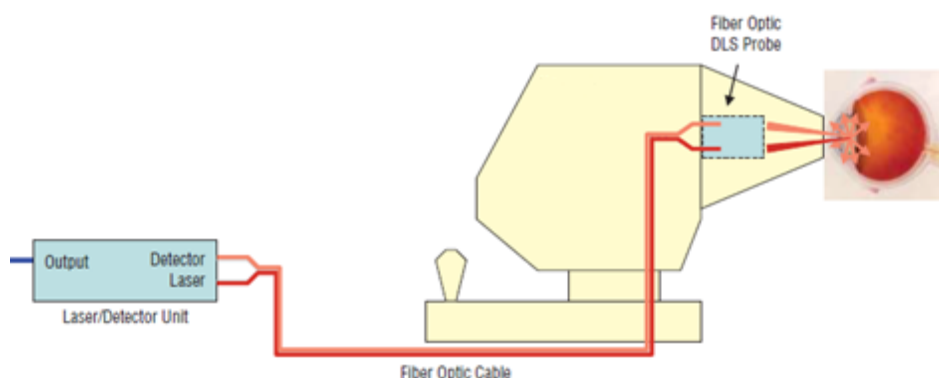


Fig 11 . Esquema de la configuració d'un sistema CCD aplicat a l'ull (Datiles et al. 2008)

Aquesta tècnica s'ha fet servir en diferents estudis, Chenault i col·laboradors (Chenault et al. 2002) van aplicar-la en la valoració de cristal·lins de diabètics mostrant que els canvis i les progressions vistes utilitzant DDL són variables i difícils d'agrupar i requereixen un anàlisi més

personalitzat. Dierks i col·laboradors (Dierks et al. 1998) van demostrar que la tècnica DDL és una tècnica molt útil i complementària a la tècnica de Scheimpflug, trobant informació de les dimensions moleculars en condicions in-vivo. Dhadwal i col·laboradors (Dhadwal & Wittpenn 2000) van fer servir la mateixa tècnica per determinar un paràmetre que van anomenar índex de cataracta, tenint valors pròxims a 5 per cristal·lins transparents i fins a 10000 amb cataractes. Fins hi tot, s'ha vist que aquesta tècnica és útil per el diagnòstic de cataractes inclús en estadis molt inicials (Datiles et al. 2008).

Sistema de doble pas:

La tècnica de doble pas (Santamaría et al. 1987) s'ha utilitzat per mesurar la llum difosa intraocular. Aquesta tècnica consisteix en formar una imatge d'una font puntual a la retina i registrar, en un pla conjugat amb aquesta, la imatge que s'hi genera. La imatge obtinguda ens proporciona informació tan de la qualitat del sistema òptic com de la difusió.

La Figura 12 representa un sistema de doble pas típic. En el primer pas, la llum procedent d'una font puntual coherent (làser) passa per un sistema format per l'objectiu d'un microscopi M i un pinhole, de forma que es forma un objecte de llum puntual. A continuació, aquest feix de llum és col·limat per un doblet acromàtic (L1). La imatge de la font puntual resultant es forma a la retina del subjecte mitjançant un sistema divisor del feix (BS) i dos doblets acromàtics (L2 i L3). Aquest parell de doblets s'encarreguen de corregir l'ametropia de l'ull avaluat variant la distància entre ells, formant l'anomenat Sistema de Badal. En el segon pas, la llum reflectida per la retina torna a passar per tot el sistema formant-se la imatge en el pla de la càmera CCD utilitzant l'objectiu (L4). Els diaframes PE i PS actuen respectivament com a pupil·la d'entrada i de sortida i estan situades en plans conjugats de l'ull. La PS és per tant, un pupil·la artificial que limita la regió pupil·lar real a analitzar.

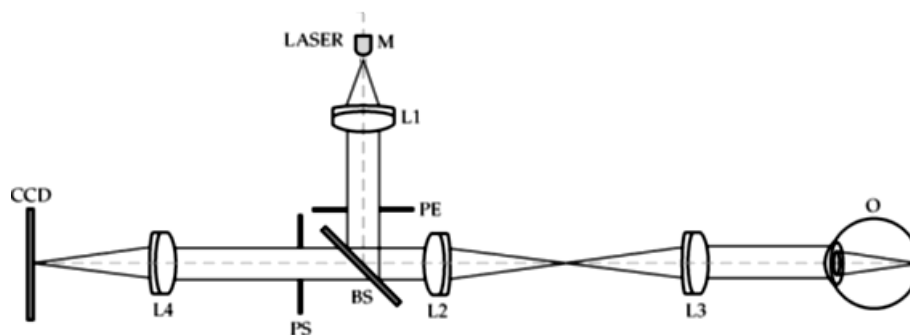


Fig 12. Esquema d'un sistema de doble pas típic.

S'han fet nombrosos estudis utilitzant aquesta tècnica per la mesura de la qualitat de les imatges retinals (P Artal et al. 1995)(Torrens et al. 1997)(Martinez-Roda et al. 2010). Actualment, existeix un instrument comercialitzat que es basa en aquesta tècnica per la mesura de la qualitat òptica de l'ull humà, l'OQAS™ (Visiometrics S.L) (J. Güell et al. 2004)

Mitjançant aquesta tècnica, Artal i col·laboradors (Pablo Artal et al. 2011) van proposar un paràmetre anomenat OSI (de l'anglès, Objective Scatter Index) que permet descriure la difusió intraocular a partir de la imatge de doble pas enregistrada per la càmera CCD.

Qualitat de les imatges d'aberròmetres:

Els aberròmetres són instruments que ens proporcionen informació sobre la qualitat òptica ocular a través de la detecció i avaluació del front d'ona, però sempre s'havia dit que no són eficaços per la mesura de la difusió intraocular (Díaz-Doutón et al. 2006). Més recentment trobem algun estudis que utilitzen un aberròmetre de Hartmann-Shack per la mesura de la difusió, però no ho fan amb el front d'ona, sinó avaluant la qualitat de les imatges obtingudes amb les microlents.

Un dels sensors de front d'ona més utilitzats en els aberròmetres és el de Hartmann-Shack (HS)(Liang et al. 1994). Els instruments que utilitzen aquests sensors estimen el front d'ona a partir d'una imatge composta per una matriu de punts formats per microlents. D'aquesta manera es permet tenir informació sobre la qualitat de la imatge que proporciona l'ull que estem avaluant.

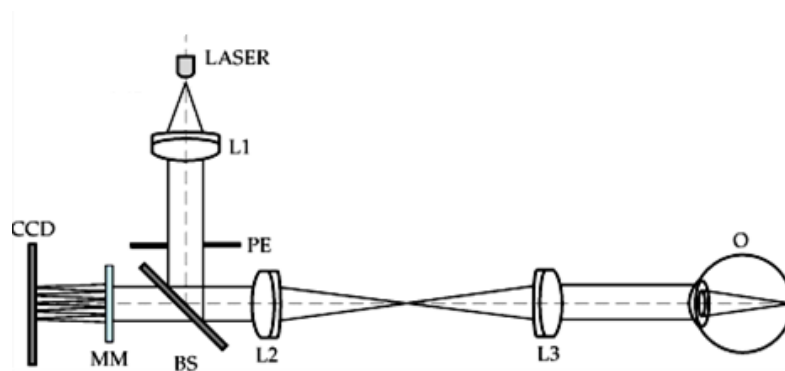


Fig 13 . Esquema d'un aberròmetre basat en un sensor de Hartmann-Shack.

L'esquema d'un aberròmetre el trobem representat a la Figura 13 , format per una font puntual que consisteix amb un díode làser , una lent col·limadora (L1) i un diafragma que limita el diàmetre del feix (PE). Després de reflectir-se en el primer divisor del feix (BS) la llum passa a través del sistema de Badal (L2,L3) que permet compensar la refracció esfèrica del pacients. Després de la reflexió a la retina, la llum retorna pel sistema de Badal i travessa el BS fins arribar a la matriu de microlents (MM). Cada una d'aquestes microlents forma una imatge aèria de la imatge sobre la càmera CCD. La imatge final que s'obté és un conjunt de punts arrenjerats i la seva disposició serà diferent depenent de la qualitat òptica del sistema òptic del pacient (Figura 14).

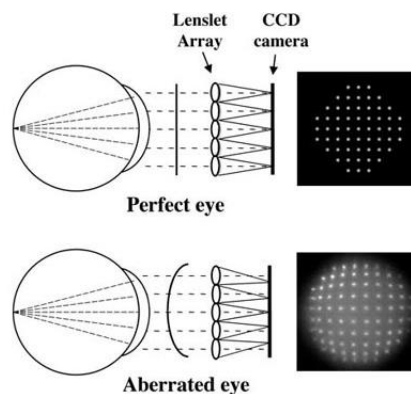


Fig 14 . Imatges obtingudes en el cas d'un ull perfecte (superior) i un ull amb aberracions (inferior)

Aquest instrument, apart de proporcionar les aberracions expressades en polinomis de Zernike, també s'ha utilitzat per la mesura de la difusió intraocular. (Donnelly et al. 2004) va estudiar-ne el seu efecte, específicament en pacients amb cataractes nuclears, buscant així un paràmetre que permetés descriure la difusió.

Més recentment, (Nam et al. 2011) va proposar una nova mètrica estadística anomenada *radial variance* per definir l'esborronament dels punts de les imatges de HS distingint entre macro-aberracions (les que es poden expressar amb polinomis de Zernike) de les micro-aberracions, que inclouen la difusió.

3.3 RELACIÓ DE LA LONGITUD D'ONA AMB LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR

El fenomen de la difusió en certs casos pot tenir dependència de la longitud d'ona, però no sempre és així, dependrà de les característiques de les partícules que es trobin al medi que ha de travessar la llum (la mida, l'índex de refracció, la forma...).

La difusió de la llum és un fenomen òptic que es pot observar en diferents situacions, ja que no es tracta d'un fenomen únicament ocular. És per això que ha estat sota estudi des de fa centenars d'anys, començant ja pels filòsofs quan es preguntaven perquè el cel era blau. Al 1871 Lord Rayleigh va donar resposta a aquesta pregunta explicant la teoria anomenada "Rayleigh Scattering" on es diu que les partícules de mida petita (com les que trobem a l'atmosfera) fan que la llum de longitud d'ona curta es difongui de forma més efectiva que les de longitud d'ona llarga. De manera que la llum blanca provinent del sol quan interactua amb les petites partícules suspeses a la atmosfera experimenta el fenomen de la difusió, difonent la llum blanca provinent del sol amb un efecte més accentuat per les longituds d'ona curta i veiem el cel de color blau. D'altra banda, quan la concentració de molècules d'aigua es considerable entrem en el regim de difusió de Mie que no té aquesta dependència amb la longitud d'ona i per això observem els núvols que van del color blanc a les diferents tonalitats de grisos.

Més recentment aquesta qüestió es va traslladar a la visió, preguntant-se si a l'ull també es donava aquesta cas especial de dependència de la longitud d'ona o si es tractava d'un altre tipus de difusió.

És important resoldre el tema de la dependència de la longitud d'ona a nivell ocular per entendre els efectes en la funció visual que pot tenir la difusió. És per això que primer passarem a explicar les diferents teories que expliquen el fenomen de la difusió i la relació que puguin tenir amb la longitud d'ona. Tot seguit revisarem els estudis que s'han fet sobre aquest tema, començant per un enfoc teòric, veient resultats empírics en ull in-vitro i finalment estudis més recents in-vivo.

TIPUS DE DIFUSIÓ:

Com ja hem vist la difusió es produeix quan la llum es troba amb un medi heterogeni com és l'interior del globus ocular, fent que part de la llum que hi entra es difongui. La difusió depèn de diferents factors com són: l'índex de refracció de les partícules i del medi que l'envolta, la mida d'aquestes partícules, la distància de una a altra o la configuració espacial que tinguin.

En funció d'aquest factors acabats de mencionar es descriuen tres tipus de difusió (Engels 2011):

1. Rayleigh Scattering: es dona quan les partícules difusores tenen un índex de refracció molt diferent al medi que les envolta, o les seves dimensions són molt petites en comparació amb la longitud d'ona de la llum. Va ser formulat per primera vegada l'any 1871 per Lord Rayleigh per explicar el perquè el cel era blau. Presenta una forta dependència de la longitud d'ona, concretament les longituds d'ona curta es difonen en major mesura. En aquest regim de difusió el fenomen ve mediat per una dependència amb λ^{-4}
2. Mie Scattering: quan el medi que envolta a les partícules i aquestes tenen un índex de refracció més semblant o la mida de les partícules és major, el fenomen de la difusió ve descrit per Gustav Mie, 1908. En aquest cas la dependència de la longitud d'ona està limitada per la mida de les partícules, presentant major dependència per partícules petites i sent independent quan aquestes partícules són majors que la longitud d'ona. Per partícules petites, la difusió de Rayleigh descriu un cas especial de la difusió de Mie.
3. Rayleigh(-Gans)-Debye: Teoria aplicada als medis biològics que s'ha fet servir per descriure gran varietat de partícules biològiques conegudes de diferents índex de refracció i mida. Aquesta teoria contempla una relació de dependència amb la longitud d'ona, però menor que λ^{-4}

A partir de les característiques de les partícules que formen el cristal·lí s'ha intentat entendre des d'un punt de vista teòric i experimental, in-vitro i in-vivo, quin tipus de difusió es donaria en els medis oculars i la possible dependència amb la longitud d'ona que hi pugui haver.

ENFOC TEORIC

El cristal·lí no és una estructura homogènia, l'índex de refracció és major al nucli i trobem fluctuacions en la densitat de les partícules degut al constant creixement d'aquest. Tenint en compte la informació sobre l'anatomia del cristal·lí, s'ha vist que en pacients sense cap patologia de cristal·lí (cristal·lí transparent), les partícules petites més internes, les proteïnes cristal·lines, podrien tenir una dependència a la longitud d'ona de λ^{-3} , però les partícules més extenses, les de les capes més externes actuarien com a grans difusors, fent que el conjunt del cristal·lí no tingués dependència amb la longitud d'ona.

El cristal·lí canvia considerablement amb l'edat afectant la transparència d'aquest. La seva densitat augmenta de forma lineal amb els anys fins arribar a formar les cataractes. Aquest augment de la densitat es manifesta per l'acumulació d'agregats de proteïnes insolubles que fan que també augmenti la difusió. S'ha descrit doncs, que amb la presència de cataractes i per tant d'agregats de proteïnes, augmenta la difusió total provocada pel cristal·lí, però no es trobaria tampoc una dependència amb la longitud d'ona (Engels 2011).

ENFOC EXPERIMENTAL: IN-VITRO

Una altra forma d'estudiar la dependència de la longitud d'ona en la difusió intraocular són els estudis in-vitro amb donants de cristal·lí.

Al 2002 (Thaug & Johan Sjöstrand 2002) es va avaluar la dependència de la longitud d'ona en cristal·lins humans. Per fer-ho van utilitzar una esfera integrada que recollia la llum difosa pels cristal·lins separant-la de la llum que es transmetia a través d'ell (Figura 15). Van utilitzar 5 làsers de diferent longitud d'ona (458, 488, 514, 543 i 633 nm). Es va trobar dependència amb la longitud d'ona, però a mesura que augmenta el grau de difusió aquesta disminueix.

El problema en aquesta mena d'estudi és que després de l'enucleació els teixits comencen a deteriorar-se i el temps entre aquesta i el moment de l'avaluació serà rellevant (artifact). D'altra banda, el mateix procés de dissecció pot danyar el teixit introduint heterogeneïtats que no estaven presents en el teixit viu.

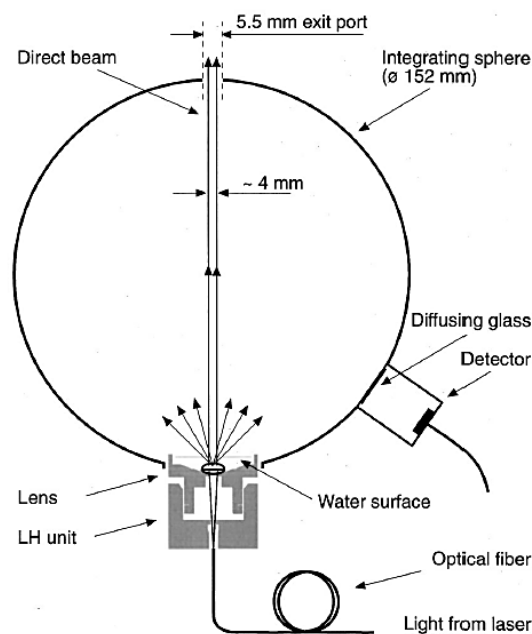


Fig 15 . Esfera integrada utilitzada en l'estudi de (Thaug & Johan Sjöstrand 2002) per la mesura de la llum difosa pels cristal·lins de donants.

ENFOC EXPERIMENTAL: IN-VIVO

S'ha estudiat la possible dependència de la longitud d'ona en la difusió intraocular en pacients joves (sense cataractes). Trobem estudis que utilitzen tècniques subjectives de mesura de la difusió com el mètode de la luminància de fons equivalent (Wooten & Geri 1987) o el mètode de compensació directa (Coppens et al. 2006) obtenint resultats ben diversos.

En l'estudi de Wooten & Geri van utilitzar llum monocromàtica des dels 420 als 540 nm amb passos de 20 nm i no es va trobar cap relació entre la longitud d'ona i la llum difosa.

En canvi, en l'estudi de Coopens 24 subjectes van ser analitzats per les longituds d'ona de 457, 503, 548 i 625 nm. Els principals resultats d'aquest estudi descriuen un augment de la difusió a mesura que augmenta l'edat per qualsevol longitud d'ona; d'altra banda troba una forta dependència amb la longitud d'ona que pot ser descrita per la relació de Rayleigh: λ^{-4} , però trobant que a partir dels 600nm la difusió intraocular torna a augmentar.

També trobem estudis on s'han utilitzat sistemes objectius per la mesura de la difusió. Concretament amb la tècnica de doble pas Perez i col·laboradors (G. Perez et al. 2011) van avaluar les corbes PSF (Point Spread Function) per longituds d'ona de 550, 600 i 650nm trobant que per la longitud d'ona més curta augmentava la llum difosa més excèntrica.

Durant la realització del present treball s'ha publicat un article del mateix grup de recerca sobre la dependència de la longitud d'ona en la difusió intraocular (H. S. Ginis et al. 2013a). També es fa servir un sistema de doble pas modificat, però en aquest cas s'analitzen 6 longituds d'ona diferents compreses entre 500 i 650nm en nou subjectes sans. Del resultat es conclou que la PSF de 500 a 600 nm és molt semblant, però que a partir de 600nm augmenta de forma significativa. Una altra conclusió és que la difusió per les diferents longituds d'ona depèn de les propietats de la part de la retina on es reflecteix la llum, i que també vindrà determinada per la pigmentació dels subjectes.

Per tant, és evident que l'estudi sobre la dependència de la longitud d'ona en la difusió és un tema d'actualitat i que encara no està del tot resolt.

Actualment no hem trobat estudis ni publicacions científiques on s'estudii la dependència de la mesura objectiva de la difusió intraocular amb la longitud d'ona en pacients amb cataractes per la tècnica del doble pas.

4. INSTRUMENTACIÓ UTILITZADA

Per realitzar aquest estudi es va utilitzar la tècnica del doble pas, descrita en l'apartat de tècniques de mesura per la difusió intraocular. Per una banda es va agafar el sistema comercial QQAS™ com a referència i per l'altra un nou sistema experimental que permet treballar amb més d'una longitud d'ona. A continuació es presentaran les mètriques tan de qualitat òptica com de difusió que s'han analitzat i tot seguit una descripció més detallada dels dos instruments utilitzats.

4.1 MÈTRIQES EMPRADES PER AVALUAR LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR

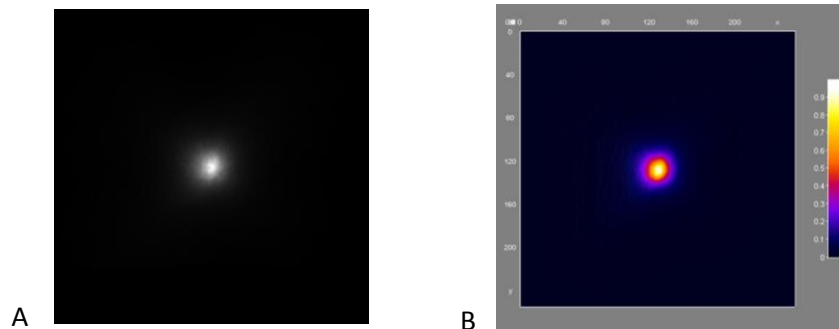
PSF (Point Spread Funtion)

La PSF fa referència a la distribució d'intensitats de la imatge d'una font puntual després del pas per un sistema òptic (en el nostre cas el sistema òptic ocular). Per tant, la PSF ens dóna informació de com es degrada la imatge respecte al punt objecte original. Aquesta funció depèn de paràmetres com el desenfocament, les aberracions, la difusió, el diàmetre i forma pupil·lar i la difracció.

En una representació gràfica 2D de la PSF, la Y és la intensitat normalitzada i la X és la amplada de la imatge en minuts d'arc. La intensitat és màxima en el centre del punt de la imatge i a mesura que ens n'allunyem cap als extrems de la imatge, la intensitat disminueix. La qualitat de la imatge serà millor com més estret i alt sigui aquest perfil.

Com s'ha explicat, la tècnica del doble pas consisteix en projectar una font puntual a la retina i enregistrar amb una càmera CCD la imatge que es forma després d'haver passar dos vegades pels medis ocular. Com que el sistema òptic de l'ull humà no és perfecte, la imatge d'un punt objecte reflectit a la retina havent passat pels medis oculars no serà un punt.

A la Figura 16 es mostren, a mode d'exemple, imatges de doble pas amb escala de grisos (A) i amb escala de colors segons la intensitat (B), així com una gràfica del perfil de la intensitat en 2D (C) i en 3D (D) de la PSF.



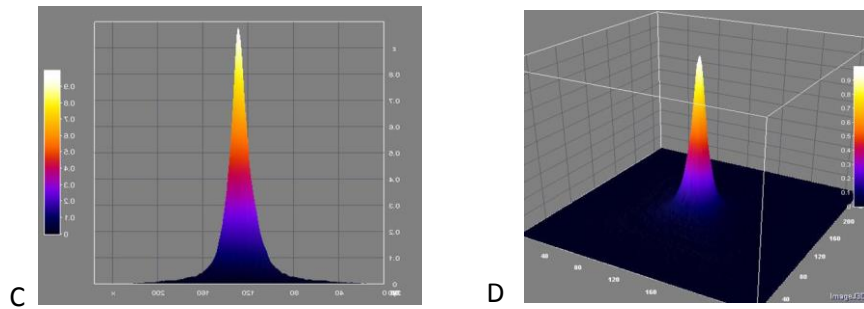


Fig 16. A: Imatge obtinguda pel sistema de doble pas. B: representació de la intensitat de la imatge amb colors sent els tons càlids on la intensitat és major. C: representació del perfil de la PSF en 2D. D: representació de la PSF en 3D.

MTF (Modulation Transfer Function)

La MTF d'un sistema òptic és una funció que permet avaluar el grau de detall que el sistema és capaç de distingir, o el que és el mateix, avalua la relació entre el contrast de la imatge que forma el sistema i el contrast original de escena observada (Figura 17). En el cas de l'ull humà, la MTF indicarà quant disminueix el contrast que hi havia en la escena real després de travessar-lo. La reducció del contrast és major per freqüències espacials altes (detalls fins i contorns de la imatge). Si el contrast a la imatge és el mateix que el contrast a l'objecte, el valor de la MTF és màxim, ($MTF(0)=1$).

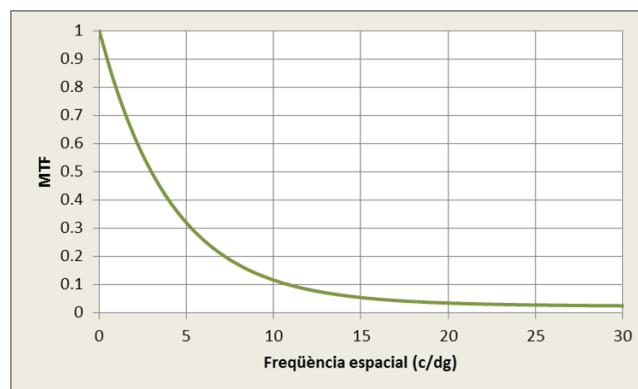


Fig 17. Representació gràfica lineal de la MTF

A partir de la imatge capturada pel sistema de doble pas s'obté la PSF i es pot calcular la MTF bidimensional aplicant l'òptica de Fourier.

Raó de Strehl

En el camp de l'òptica visual, la raó de Strehl (Navarro R, Artal P 1993) proporciona informació general sobre la qualitat òptica de l'ull. Sovint es calcula en el domini de la freqüència com la relació entre els volums sota la corba MTF de l'ull mesurat i la de l'ull lliure d'aberracions. No obstant, és acceptat (Guirao A, González C, Redondo M, Geraghty E, Norrby S 1999) que es computi la raó de Strehl en 2 dimensions (raó de Strehl^{2D}) com el quocient entre les àrees sota la corba MTF de l'ull mesurat i la de l'ull lliure d'aberracions ja que aquest càlcul té un cost inferior en el temps i fa que sigui més adequat per a la pràctica clínica.

OSI (Objective Scatter Index)

Artal i col·laboradors van definir un paràmetre, anomenat OSI, que descriu de forma objectiva un índex de difusió (Pablo Artal et al. 2011) a partir de la imatge de doble-pas d'un punt objecte tenint en compte la quantitat d'energia present en les regions perifèriques de la imatge de doble-pas (PSF) que provenen de la llum difosa per l'ull.

L'OSI es calcula com la raó entre la quantitat de llum compresa dins d'una àrea anular de la PSF entre 12 i 20 minuts d'arc i la corresponent a una àrea circular d'1 minut d'arc al voltant del pic central, es pot observar en la Figura 18.

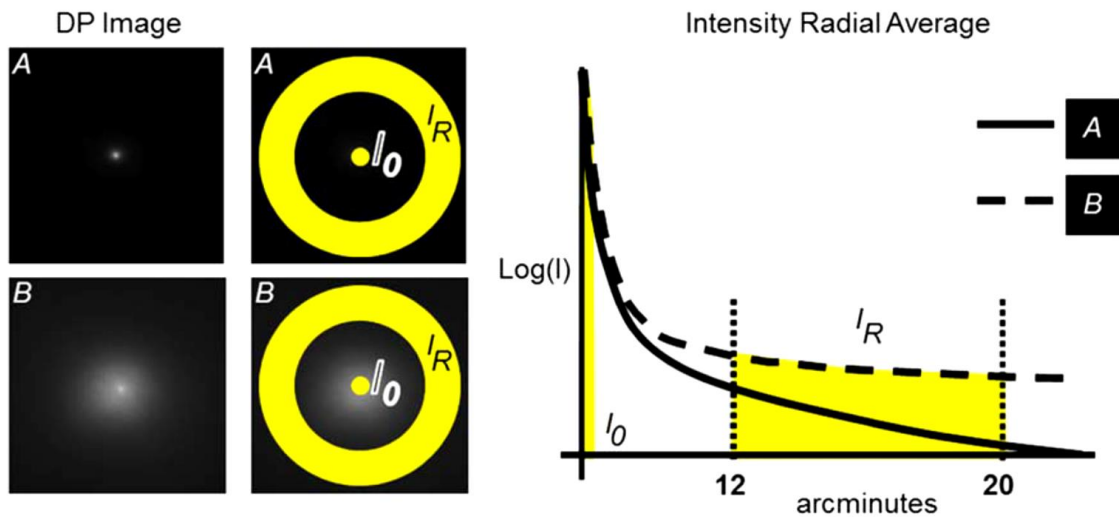


Fig 18. Dos imatges de doble pas amb diferents nivells de difusió (A menor difusió que B). Representació de la zona que s'utilitza per definir el paràmetre OSI, relació entre la intensitat del pic de la imatge i l'anell comprès entre 12 i 20 minuts d'arc (Pablo Artal et al. 2011).

S'estima que per pacients joves són normals valors d'OSI inferiors a 1.0, per pacient de 50 anys aquest valor ha de ser menor a 1,7 (Kamiya et al. 2012), valors superiors a aquest rang, són ulls amb algun grau d'opacitat en els medis oculars que fa que augmenti la difusió com podrien ser: cataractes, opacitats vítries, leucomes cornials, opacitats capsulars, etc. En la Figura 19 es poden observar les imatges de doble pas obtingudes en diferents casos.

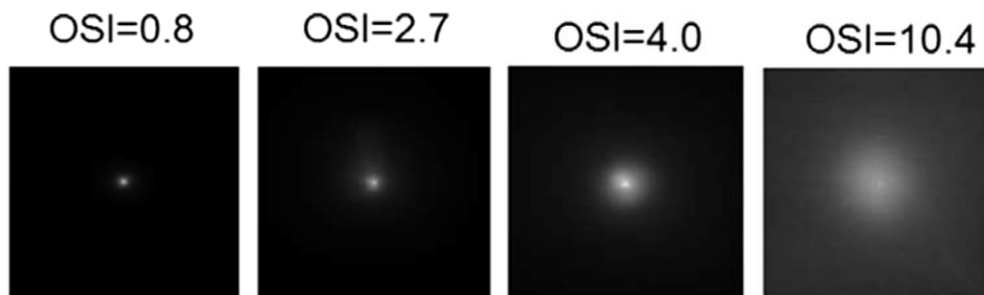


Fig 19. Diferents imatges obtingudes amb un sistema de doble pas amb el seu valor d'OSI respectivament (Pablo Artal et al. 2011).

4.2 OQAS (Optical Quality Analysis System)

L'OQAS (Optical Quality Analysis System) és l'instrument que utilitzarem com a referència alhora de validar el sistema experimental que s'utilitzarà en l'estudi clínic per la mesura de la difusió intraocular (Figura 20). L'OQAS és un instrument basat en la tècnica de doble pas que permet la mesura de la qualitat òptica i la difusió en un entorn clínic. La descripció amb detall d'aquesta tècnica i dels elements que componen el sistema de doble pas s'ha fet en el corresponent apartat de l'estat de l'art. L'instrument OQAS conté les modificacions i millores necessàries per facilitar el seu ús en la pràctica clínic. Ha sigut desenvolupat en el Centre de Desenvolupament de Sensors, Instrumentació i Sistemes (CD6) amb la col·laboració del Laboratorio de Óptica de la Universidad de Múrcia (LOUM) i l'empresa Visiometrics SL s'encarrega de la seva producció i comercialització.

El funcionament de l'OQAS es basa en la formació de la imatge d'una font puntual de llum infraroja (780nm) a la retina i el seu enregistrament després de creuar dues vegades els medis oculars. Porta un sistema de Badal per poder compensar l'ametropia del pacient. L'instrument realitza la captura de la imatge retinal amb diferents enfocs gràcies al sistema de Badal i automàticament selecciona la de millor enfoc. A partir de l'enfocament seleccionat es capturen sis imatges consecutives per fer un promig d'elles i un fons.



Fig 20. Imatge de OQAS comercialitzat per l'empresa Visiometrics.

4.3 SISTEMA DE DOBLE PAS EXPERIMENTAL

El nou sistema experimental que es va utilitzar per la mesura de la difusió intraocular està basat en la tècnica de doble pas, funciona igual que el l'OQAS, però incorpora alguns canvis que es comenten a continuació (figura 21).

En aquest sistema s'incorpora la possibilitat de treballar amb dos fonts de llum puntuals de diferents longitud d'ona (780nm IR i 630 nm visible) i poder d'aquesta manera estudiar el tipus de correlació entre la longitud d'ona i la mesura de la difusió intraocular. El camí òptic de les dos fonts d'il·luminació, està lleugerament separat per permetre així enregistrar ambdues imatges simultàniament.

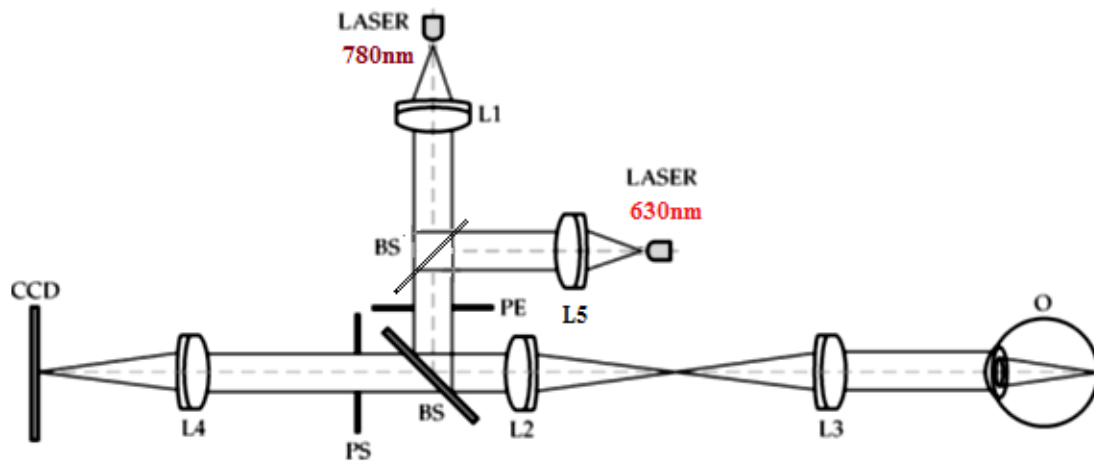


Fig 21. Esquema bàsic del sistema de doble pas experimental amb la presència de dos fonts làser de diferent longitud d'ona.

Una altre canvi introduït en aquest nou sistema és una càmera CCD refrigerada d'alta sensibilitat. Amb aquest canvi es pretén poder realitzar mesures amb molt baixa intensitat permetent així que al utilitzar fonts làser amb llum visible no es provoquin gaires molèsties al pacient alhora de permetre captar àrees excèntriques de la imatge de baixa intensitat. La càmera utilitzada és una Electron Multiplying CCD anomenada LUCA de la casa comercial Andor Technology™ (Figura 22). Aquesta càmera proporciona una alta sensibilitat ja que com hem dit utilitza un sistema de refrigeració que minimitza el nivell de soroll. També augmenta el rang de 8bits (256 nivells grisos de l' OQAS) 14 bits (16.384 nivells de grisos). Al posar aquesta nova càmera utilitzant un objectiu de menor focal també s'obté major camp i podem tenir informació de zones mes excèntriques de la PSF, però es perd en resolució si ho comparem amb l' OQAS.



Fig 22 . Càmera LUCA de Andor Technology™

Igual que l' OQAS, aquest disseny experimental enregistra la imatge d'una font puntual que es forma a través del sistema després de creuar dues vegades els medis oculars. Amb el sistema de Badal es pot compensar l'ametropia del pacient per trobar el millor enfoc, però a diferència de l'OQAS aquest procés encara no està automatitzat i la persona que realitza la mesura és qui

decideix el punt de millor enfoc abans de la captura de les imatges. Un cop seleccionat aquest enfoc es capturen sis imatges consecutives i el fons.

A continuació es presenta una representació detallada del sistema experimental (Figura 23)

El primer pas consisteix en formar la imatge d'un punt objecte lluminós sobre la retina del subjecte. Per fer-ho s'utilitza com a font de llum un díode làser (LD) de 780 nm de longitud d'ona i com a novetat en aquest sistema experimental un altre làser de 630nm situat de forma perpendicular al de 780nm. El feix de llum de 780nm és col·limat per la lent L1 i el de 630nm per la lent L2. Amb una làmina divisòria del feix (BS) el feix de dos longitud d'ones es retroben i seguidament el feix passa pel diafragma EP, de 2 mm d'obertura, que actua com a pupil·la d'entrada del sistema, i que està situat en el pla conjugat de la pupil·la de l'ull del subjecte. Tot seguit, la llum passa a través d'un sistema compensador de l'ametropia esfèrica. Aquest sistema, anomenat Badal, està format per dues lents L4 i L5 i un capçal mòbil que conté dos miralls (M2 i M3). El mirall M3 està sotmès a un petit moviment vibratori a elevada freqüència per tal de trencar el speckle. La distància entre les lents i els miralls és variable, de tal manera que el camí òptic entre L4 i L5 es pot canviar per a compensar l'ametropia esfèrica de l'ull del subjecte. Posteriorment, l'òptica ocular s'encarrega de focalitzar la llum sobre la retina. La llum que es reflecteix a la retina actua com una font puntual pel segon pas.

El segon pas consisteix en la formació de la imatge final del punt objecte en el pla d'un detector després de creuar dues vegades els mitjans oculars. La llum travessa, de tornada, l'òptica ocular, torna a passar pel sistema Badal fins a un divisor de feix i finalment a la càmera LUCA (CCD1). El diafragma d'obertura (ExP), de 4mm d'obertura, també és conjugat amb el pla pupil·la de l'ull, i actua com a pupil·la de sortida efectiva, sempre que la pupil·la natural del subjecte presenti un diàmetre superior. Per últim, la lent objectiu (L6) enfoca la imatge sobre un sensor CCD1.

Per poder alinear l'ull del subjecte, l'instrument porta incorporat una segona càmera CCD (no dibuixada en l'esquema) que permet visualitzar la pupil·la del subjecte. L'ull del subjecte s'il·lumina amb un conjunt de LED's infrarojos (900 nm) que no influeixen en el diàmetre de la pupil·la. Per major comoditat del subjecte, i poder minimitzar els petits moviments oculars durant la mesura, s'ha introduït un test de fixació (FT), situat en el punt focal objecte de la lent L3, el qual és observat pel pacient a través dels diversos miralls i divisors del feix. El test de fixació consisteix en el dibuix d'una caseta il·luminada amb llum blanca.

En resum, la introducció d'aquests canvis permet obtenir imatges de més camp, major nivell de grisos i més sensibilitat, per veure si així es pot aportar més informació sobre la difusió intraocular, i d'altra banda la possibilitat d'estudiar l'efecte de la longitud d'ona en aquesta mesura.

A la Figura 24 podem veure el muntatge experimental, a la part esquerra una imatge de l'instrument per dins on es poden veure els diferents components que el formen i senyalat en color el recorregut de la llum; a la part dreta una imatge externa de l'instrument.

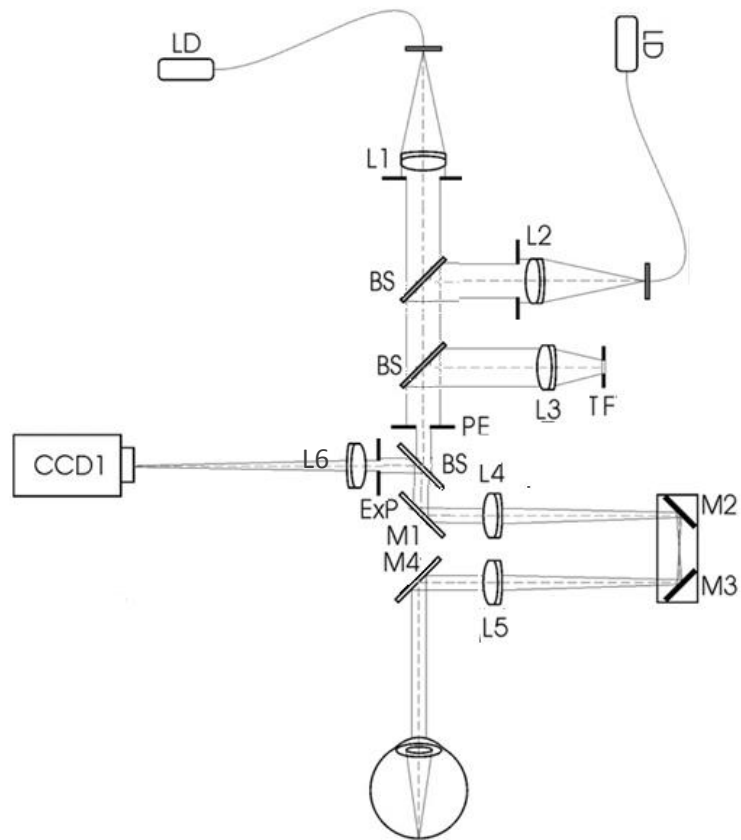


Fig 23 . Esquema complet del muntatge experimental

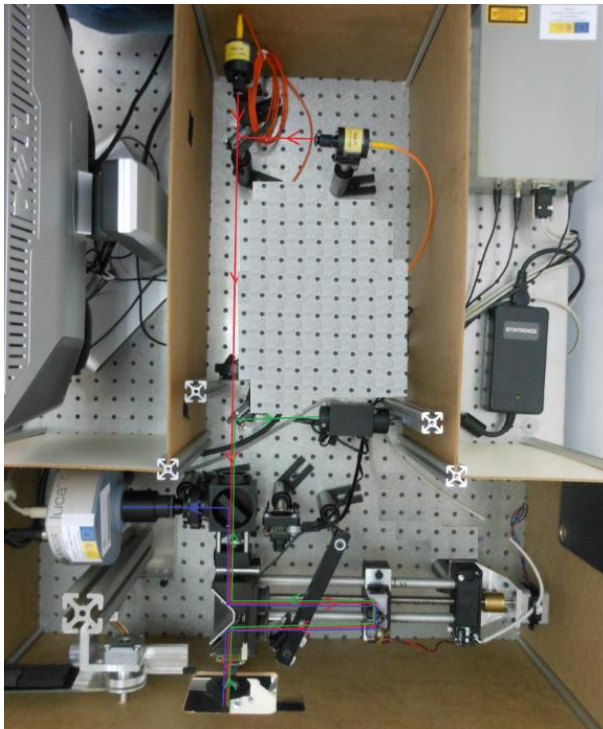


Fig 24. Imatges del muntatge experimental de doble pas. A l'esquerra l'interior: marcat en vermell el primer pas, en blau el segon pas i en verd el test de fixació.

5. MÈTODE EXPERIMENTAL

En aquest apartat s'exposa el disseny de l'estudi, s'explica el protocol de mesures per la validació del sistema experimental, es detallen les consideracions per seleccionar la mostra, s'explica el protocol de mesures aplicat i, finalment, es descriu l'anàlisi estadístic.

5.1 DISSENY DE L'ESTUDI

El disseny d'aquest estudi està basat en dos parts ben diferenciades. La primera consisteix en la validació del nou sistema experimental, que després ens servirà per fer les mesures de la difusió amb diferents longituds d'ona.

La segona part consisteix en l'estudi clínic en sí, realitzat a un grup de pacients amb diferent grau de cataractes nuclears i un grup control.

5.2 VALIDACIÓ DEL SISTEMA

La validació del sistema experimental consta de tres apartats. Es va començar amb la validació de l'algorisme de càlcul de l'OSI que utilitza el sistema de doble pas experimental. Després es va validar el sistema experimental comparant-lo amb els resultats de l'OQAS al utilitzar la llum de 780nm i, finalment, es va comprovar les diferències obtingudes en el sistema experimental per les dues longituds d'ona diferents que utilitzarà.

Per la validació del sistema de doble pas policromàtic experimental es va prendre OQAS com a instrument de referència. L'OQAS treballa amb un font d'il·luminació infraroja de 780 nm mentre que el sistema experimental ho fa a 780 i 630 nm, permetent així poder comparar els resultats obtinguts pels dos instruments amb la longitud d'ona comuna.

5.2.1 Validació del algorisme de càlcul d'OSI utilitzat pel sistema experimental de doble pas

L'OQAS ens proporciona un valor OSI que obté a partir del tractament d'imatge que té integrat el propi sistema. En el cas de l'instrument experimental, els algorismes per tal de realitzar el tractament de les imatges i el càlcul del valor d'OSI han estat escrits en llenguatge JAVA en l'entorn del software de domini públic ImageJ v.1.47.

El primer que es va fer va ser comparar si el valor proporcionat per OQAS coincideix amb el que obtenim quan es tracten les mateixes imatges de l'OQAS amb els algorismes que utilitza el sistema experimental. És a dir que es va validar l'algorisme de càlcul d'OSI utilitzat pel sistema de doble pas experimental a partir de les imatges que proporciona el instrument comercial OQAS.

En aquest cas aquesta comprovació es va fer amb 2 ulls reals de 2 pacients diferents del grup de control, ja que els ulls artificials pràcticament no presenten difusió i per tant el seu valor OSI és zero.

El pacient es posicionava a la mentonera de l'OQAS i havia de mirar el test de fixació. Gràcies a la càmera de control de pupil·la es podia alinear l'ull del pacient amb el sistema. L'OQAS té automatitzada la correcció de l'ametropia del pacient, així que es trobava el millor enfoc de forma automàtica. Per cada mesura s'adquirien 6 imatges de doble pas consecutives i una de

fons. Després es va comparar el valor OSI que ens dona l'OQAS, amb el valor OSI obtingut quan tractem les imatges amb el programa Image J i es fan els càlculs amb el software del sistema experimental.

5.2.2 Validació del sistema experimental

Per la validació del sistema experimental es va utilitzar un ull artificial (Figura 25), que està format per un doblet acromàtic de 25mm de diàmetre i amb una distància focal de 50mm. El primer pas va ser caracteritzar-lo amb l'OQAS, per després comparar els resultats obtinguts quan fem les mesures amb el sistema experimental.



Fig 25. Imatges de l'ull artificial utilitzat per la validació del sistema

L'ull artificial es posicionava a la mentonera de l'instrument utilitzant un suport per mantenir-lo fix una vegada s'havia alineat. Es van fer un total de 5 mesures, sempre traient i tornant a posicionar l'ull després de cada una, adquirint per cada mesura 6 imatges de doble pas consecutives i una de fons. D'altra banda es va fer el mateix procés amb aquest ull artificial, però en aquest cas utilitzant el sistema de doble pas experimental amb la font làser de 780 nm.

D'aquesta manera es van poder comparar els resultats i comprovar si el sistema experimental funciona correctament. En aquest cas es comparen les corbes de la MTF obtingudes pels dos instruments.

A part de comparar les corbes de les MTF que proporcionen els dos sistemes al fer les mesures amb l'ull artificial, sembla que també seria lògic fer-ho amb els valors OSI, però no es fa ja que el sistema experimental utilitza una altra càmera que proporciona més sensibilitat i informació sobre posicions més excèntriques, fent que hi puguin haver variacions entre el que proporciona l'OQAS i el que obtenim amb el sistema experimental.

5.2.3 Comparació dels resultats obtinguts per les dues longituds d'ona del sistema experimental

A la última part de la validació es comparen els resultats obtinguts per l'ull artificial amb el sistema experimental quan s'utilitzen les dues fonts d'il·luminació (780 i 630 nm).

En tots els casos les mesures van ser preses per la mateixa persona i es va mantenir les mateixes condicions d'il·luminació.

Com s'ha comentat els instruments per la captació d'imatges (OQAS i experimental) tenen la seva pròpia base de dades i algorismes de càlcul. En ambdós casos el primer pas es fer la mitjana de les 6 imatges obtingudes per cada mesura i a la imatge resultant se l'hi extreu una imatge de fons que consisteix en una captura en la que es col·loca un ocluser en la posició de l'ull. A partir de les imatges netes es va passar a calcular les corbes de la MTF per poder-les comparar. Totes les dades van ser bolcades a un full de càlcul pel seu posterior tractament estadístic.

5.2.4 Variables de la validació

Les variables utilitzades per la validació del sistema són: els valors OSI dels dos sistemes de doble pas (OQAS i experimental), les corbes de la MTF de l'ull artificial obtingudes amb l'OQAS per 780 nm així com les obtingudes amb el sistema experimental tan per 780 nm com per 630nm i la raó de Strehl^{2D}.

5.3 ESTUDI CLÍNIC

Una vegada validat l'instrument de doble pas experimental, es va realitzar un estudi clínic per estudiar la diferència de difusió intraocular present en pacients amb diferents tipologies de cataractes per les longituds d'ona de 630 i 780 nm.

Es va seguir un model de d'estudi observacional transversal de sèrie de casos consecutius amb un grup control.

L'estudi clínic va ser aprovat pel comitè ètic de l'Hospital Universitari Mutua de Terrassa. A tots els pacients, tan del grup estudi com del grup control se'ls hi va explicar en que consistia l'estudi i la possibilitat de participar-hi. Si hi accedien, se'ls hi donava perquè firmessin el consentiment informat (veure annex I). Als pacients participants se'ls hi va administrar una gota de Tropicamida 1% (midriàtic i cicloplègic) a cada ull, per tal d'assegurar que el pacient sempre tingués una pupil·la major als 4 mm de diàmetre de la PS de l'instrument. Llavors eren acompanyats de la consulta oftalmològica de Mutua de Terrassa a les instal·lacions del CD6 on es feien les proves exploratòries.

En el cas del grup control es van analitzar els dos ulls per cada pacient, mentre que per als pacients provinents de l'Hospital Mutua de Terrassa s'analitzaven només els ulls que tenien cataractes, de manera que alguns pacients se'ls hi feien mesures dels dos ulls i d'altres només d'un.

El diagnòstic de la tipologia i gradació de les cataractes es va consultar a la història clínica dels pacients (utilitzant una puntuació per creus, on una creu es el grau més lleu de cataractes i tres creus el més elevat), així com els valors de la refracció obtinguts per l'autorefractòmetre i les agudeses visuals, per saber així si els pacients podien ser inclosos a l'estudi abans de portar-los al CD6. Totes aquestes dades van ser recollides en un formulari per escrit (veure annex II) juntament amb els resultats de les proves exploratòries (refracció, AV, mesures amb OQAS i sistema doble pas experimental). Les histories clíniques pertanyien a diferents oftalmòlegs del Servei de Oftalmologia de l'Hospital.

5.3.1 Mostra

Selecció de la mostra

A continuació es detallaran els criteris d'inclusió i exclusió de la mostra per als dos grups analitzats, grup control i grup pacients.

Criteris inclusió/exclusió

La mostra del grup de pacients està formada per pacients amb cataractes de diversa gradació atesos pel Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Mutua de Terrassa entre els mesos de març, abril i maig del 2013. La mostra del grup de control va ser extreta del CD6 (Centre de Desenvolupament de sensors, Instrumentació i Sistemes) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) i d'altres voluntaris.

Van ser exclosos de l'estudi els pacients menors de 18 anys, els pacients amb antecedents de cirurgia refractiva i/o ocular prèvia, cursant patologia corneal i/o de la superfície ocular, patologies retinals com DMAE o retinopatia diabètica. També es va restringir per agudesa visual (AV), excloent els pacients amb AV menor a 0.1 i per refracció, excloent esfera superior a 5D i/o astigmatisme major de 3D.

El grup control està format per voluntaris majors de 50 anys amb els mateixos criteris d'exclusió que el grup de pacients, afegint el fet de no presentar cataractes i tenir una AV superior a 0.8 en escala decimal.

Mostra seleccionada

De la mostra seleccionada que detallarem a continuació parlarem d'ulls participants en l'estudi i no de pacients, si bé per els pacients del grup control es van fer mesures d'ambdós ulls, en el cas dels pacients provinents de la Mutua de Terrassa només es mesurava l'ull que tenia cataractes.

Es van mesurar un total de 51 ulls dels pacients de la Mutua i 12 dels pacients del grup control. Dels pacients de la Mutua se'n van excloure 25 per els següents motius: 9 per no trobar el millor enfocament amb el sistema experimental, eren pacients de la primera sessió on la metodologia seguida encara no estava perfeccionada (explicat a l'apartat de 5.3.3 Protocol de mesura); 6 per presentar altres tipus de cataractes que no fossin nuclears o nuclears mixtes; 4 per errors en la mesura, ja sigui per falta en la mesura d'un fons o falta de la mesura en una de les dues longituds d'ona utilitzades; 2 per no superar l'examen refractiu; i finalment 4 ulls amb cataractes graduades amb 1 sola creu (cataracta lleu) ja que no era una mostra prou representativa d'aquest grup, tenint en compte que els altres grups constaven d'un mínim de 10 ulls. A taula 1 es mostra la selecció de la mostra de l'estudi.

En un primer moment estava pensat comptar amb les tres tipologies de cataractes (nuclear, cortical i subcapsular), però en veure que d'aquests darrers dos grups gairebé no es tenien suficients casos i que podrien comportar-se de forma diferent. Així doncs, es va decidir basar-se en un sol tipus de cataractes, les nuclears i nuclears mixtes que són les més comuns representant un 51% del total de cataractes en la població (Abraham et al. 2006).

Ulls pacients participants (cataractes nuclears)		Ulls control participants	
Ulls amb cataractes mesurats	51	Ulls control mesurats	12
ulls on no es va trobar el millor enfoc	9	Exclosos per possible inici de cataracta	1
Ulls amb altres tipus de cataractes (no nuclears)	6	TOTAL ULLS control	11
Errors en la mesura	4		
Ulls que no superen l'examen refractiu	2		
Ulls amb cataractes nuclears d'una creu (lleus)	4		
TOTAL ULLS cataractes nuclears	26		

Taula 1 . Selecció d'ulls participants a l'estudi

Pel que fa al grup control només es va excloure un ull que no podríem assegurar que no tingués cataractes, ja que el valor OSI obtingut amb l'OQAS era de 2,8 i es considera un valor d'OSI normal per l'edat del subjecte un valor com a màxim de 1,7 (Kamiya et al. 2012).

5.3.2. Protocol de mesura

Les mesures es van fer en 8 sessions, 6 per als pacients que venien de l'Hospital Mutua de Terrassa i dos sessions per fer les mesures als pacients del grup control.

A les instal·lacions del (CD6, els pacients eren sotmesos a un examen refractiu, la mesura de les AV i finalment les mesures de la difusió intraocular primer amb l'OQAS i després amb el sistema experimental.

El primer que es feia abans de començar amb les mesures de la difusió intraocular va ser entrar les dades del pacient a cada un dels instruments. A continuació el pacient es posicionava a la mentonera de l'instrument i havia de mirar el test de fixació. Gràcies a la càmera de control de pupil·la es podia alinear l'ull del pacient amb el sistema.

L' OQAS té automatitzada la correcció de l'ametropia del pacient trobant el millor enfoc de forma automàtica. Un cop trobat l'enfoc es realitzava la mesura començant per l'UD en el cas d'analitzar els dos ulls, obtenint per cada mesura 6 imatges i un fons.

Amb el sistema experimental de doble pas la correcció de l'ametropia no està automatitzada. És per això que en les proves prèvies que s'havien fet abans de començar a fer les mesures als pacients de l'estudi, s'agafava de forma manual la imatge que proporcionava major intensitat com la imatge de millor enfoc (el mateix criteri que utilitza l'OQAS).

Per tant, el protocol que es va definir per al sistema experimental consistia en buscar primer el millor enfocament de forma manual amb la font de llum de 780nm, basant-se amb el valor de la refracció i així s'obtenia una primera imatge amb el corresponent fons. La segona mesura i el corresponent fons es feia amb la llum de 630 nm, enfocant una altra vegada la imatge, ja que degut a l'aberració cromàtica no tenen el mateix punt d'enfocament les diferents longituds d'ona. Finalment es feia una mesura tenint enceses les dos fonts d'il·luminació simultàniament i enfocades per la longitud d'ona de 630nm .

Aquest protocol va ser el que es va seguir per fer les mesures als pacients de la primera sessió, però a partir d'aquí es va canviar el protocol ja que es va comprovar que quan els pacients tenen

cataractes molt avançades és fa molt complicat determinar el punt de millor enfoc i els valor d'OSI obtinguts podrien estar sobreestimats.

El nou protocol seguit per les mesures del sistema experimental incorpora un escombrat per diferents enfocaments quan tenim les dos font d'il·luminació enceses. L'escombrat té un rang de 3,00D fent passos de 0,50D entre una mesura i la següent. D'aquesta manera es pot determinar posteriorment de forma gràfica quin és el millor enfocament i quin valor OSI li correspon. Considerem la posició de millor enfocament en la que trobem el menor valor OSI.

A la Figura 26 és mostra un exemple de les mesures preses a un pacient. Marcat en color blau tenim els resultats per la llum de 630nm i en verd els de 780nm. S'observa com el valor d'OSI descriu una funció quadràtica quan la presentem en funció del desenfocament. De manera que, ajustant a una corba polinòmica de grau dos i calculant el mínim de la funció podem determinar quin és el millor enfocament i l'OSI que li correspon. En aquest cas, per 630nm trobem el millor enfocament a +0,77D i un OSI de 1,9, per 780nm tenim el millor enfocament a + 1,37D i un OSI de 2,4.

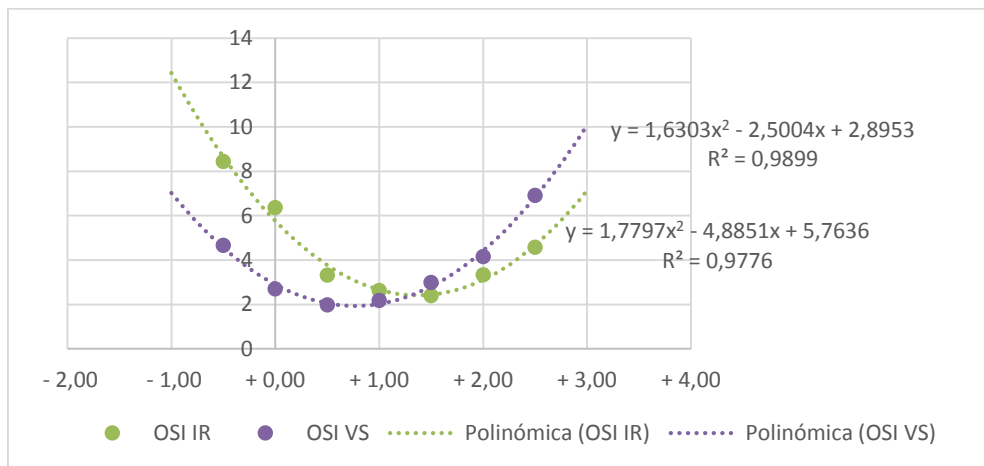


Fig 26 . Exemple d'un pacient on es pot observar en verd els valor OSI a 780nm i en blau els valors OSI a 630nm per diferents enfocaments. Al ajustar-ho a la corba podem trobar el punt de millor enfocament i l'OSI que li correspon.

5.3.3 Variables de l'estudi

Les variables de l'estudi són: la classificació de les cataractes segons la gradació de l'oftalmòleg, l'agudesa visual, l'edat i els valors OSI de la difusió intraocular per l'OQAS i pel sistema experimental amb les longituds d'ona 780 i 630 nm.

També s'analitzen les noves variables anomenades OSI 780nm AJUSTAT i OSI 630nm AJUSTAT, que fan referència a aquests valors d'OSI que trobem al buscar el millor enfocament de forma gràfica.

5.4 ANÀLISI ESTADÍSTIC

Anàlisi descriptiu: Les variables categòriques es descriuen utilitzant valors absoluts i percentatge. Per les variables contínues s'analitzen la mitjana i la desviació estàndard quan sigui una

distribució normal. Es comprova la normalitat de les variables quantitatives tant gràficament com a través del test Kolmogorov-Smirnov.

Anàlisi bivariat: Per la comparació de les mitjanes entre més de dos categories s'utilitza la prova del anàlisi de la variància (ANOVA) i el Post-Hoc amb la prova de Bonferroni.

Totes les proves de significació seran bilaterals i tots els intervals de confiança es presentaran amb un grau de confiança del 95%. Per l'anàlisi estadístic s'utilitza el programa SPSS versió 17 o superior.

6. RESULTATS

En aquest apartat es mostren els resultats obtinguts. Es comença pels resultats de la validació de l'instrument de doble pas experimental policromàtic i a continuació els de l'estudi clínic realitzat en pacients amb cataractes de l'Hospital Mutua de Terrassa.

6.1. VALIDACIÓ DEL SISTEMA

Els resultats obtinguts en la validació del sistema experimental estan dividits en tres apartats. El primer per la validació de l'algorisme de càlcul d'OSI, el segon es valida el sistema experimental comparant-lo amb els resultats de l'OQAS al utilitzar la llum de 780nm i, finalment, es comproven les diferències obtingudes en el sistema experimental per les dues longituds d'ona diferents que utilitzarà.

En tots el casos les imatges obtingudes amb els dos sistemes de doble pas es van tractar amb el programa ImageJ, per la posterior extracció de dades. Com s'ha explicat, per cada mesura els sistemes fan 6 captures d'imatges consecutives amb un temps d'exposició per cadascuna de 200 ms. Posteriorment es va calcular la mitjana de nivell de grisos de les sis imatges obtenint la imatge bruta. El mateix procediment es va fer amb les sis imatges capturades amb el mateix temps de exposició i la mateixa intensitats de la font Laser però amb un ocluser col·locat al davant de la mentonera per obtenir la imatge de fons. Finalment s'obtenia una única imatge neta (Figura 27) de doble de pas en restar la imatge de fons a la imatge bruta. Aquesta imatge resultant és la mesura que es va utilitzar pels posteriors càlculs dels paràmetres comentats.

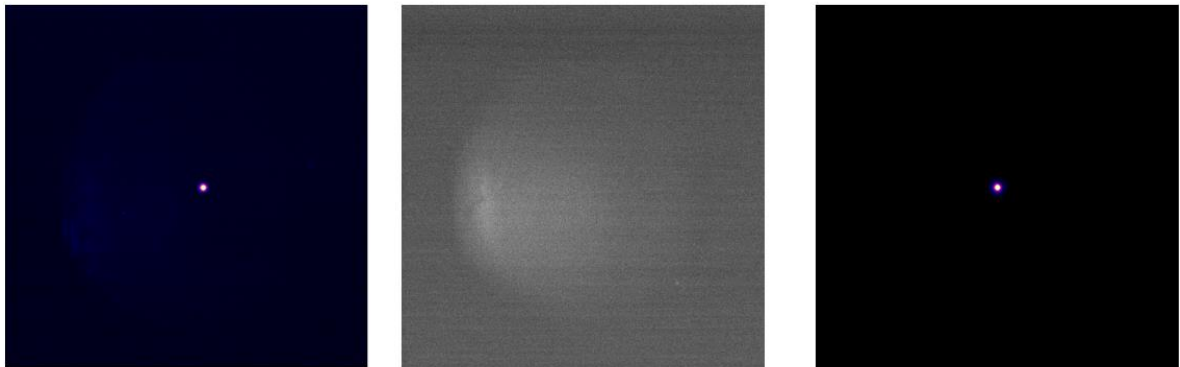


Fig 27. D'esquerra a dreta: mitjana de les 6 imatges obtingudes en una mesures (Imatge bruta), fons obtingut, imatge resultant després de treure el fons (imatge neta).

6.1.1 Validació de l'algorisme de càlcul d'OSI utilitzat pel sistema experimental

En la Figura 28 es mostren les imatges de les PSFs de dos ulls reals i els corresponents valors d'OSI obtinguts. A la part esquerra de les imatges trobem el valor OSI que calcula automàticament l'OQAS i a la dreta el valor OSI obtingut quan, a partir de les mateixes imatges, s'aplica l'algorisme de càlcul OSI que utilitza el sistema de dobles pas experimental.

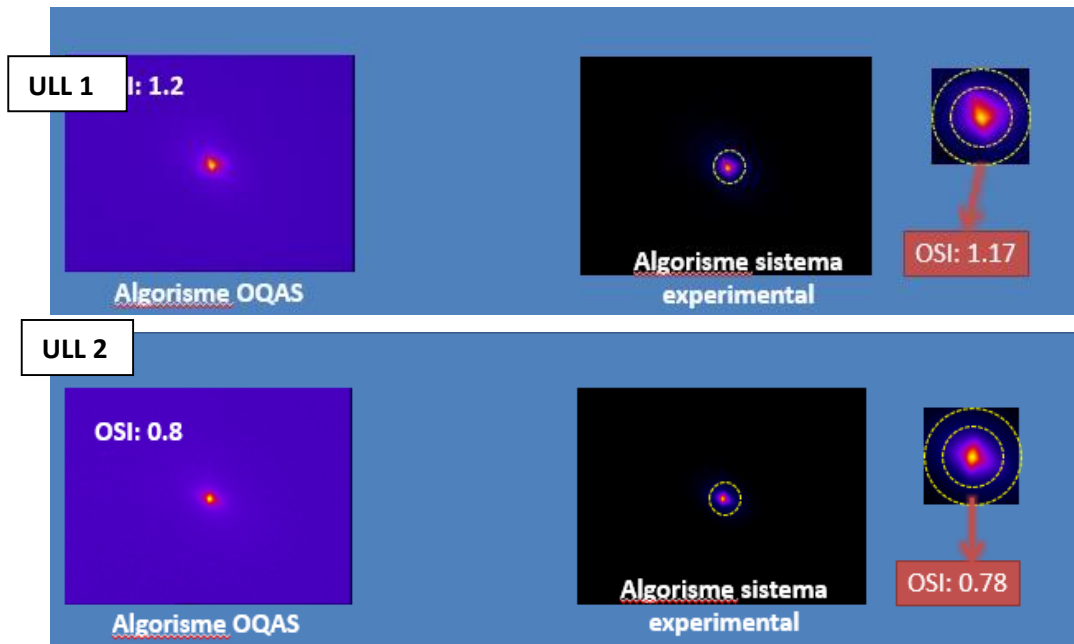


Fig 28. Resultats dels càlculs del valor OSI per dos ulls reals i emprant els dos algorismes.

Per l'ull 1, l'OQAS va calcular un OSI de 1,2 i l'algorisme del nou sistema experimental va obtenir un valor de 1,17. Per l'ull 2, l'OQAS va calcular un OSI de 0,8 i l'algorisme del nou sistema un valor de 0,78

Per tan, l'algorisme de càlcul del sistema experimental proporciona el mateix valor OSI que l'OQAS, per tant podem dir que està validat.

6.1.2 Validació del sistema experimental

A continuació es mostren els resultats obtinguts quan es va mesurar l'ull artificial amb els dos sistemes de doble pas (OQAS i experimental). Es van fer 5 mesures (Figura 29) independents per cada cas alternant les mesures entre els dos instruments i per tant ajustant el centrat cada vegada.

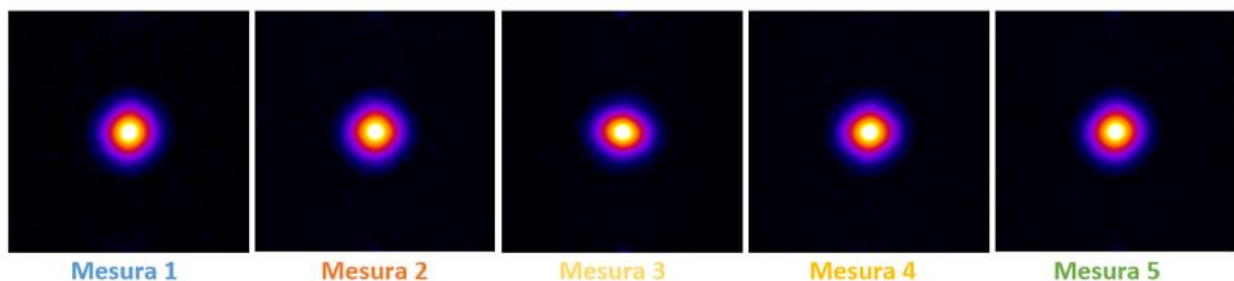


Fig 29. Imatges de les 5 mesures fetes a l'ull artificial amb el sistema de doble pas experimental.

A partir de les imatges de les 5 mesures es van obtenir les gràfiques de la MTF. A la Figura 30 podem observar les corbes de les MTF de cada una de les mesures tan amb l'OQAS (OQ) com pel sistema experimental amb llum de 780nm (IR).

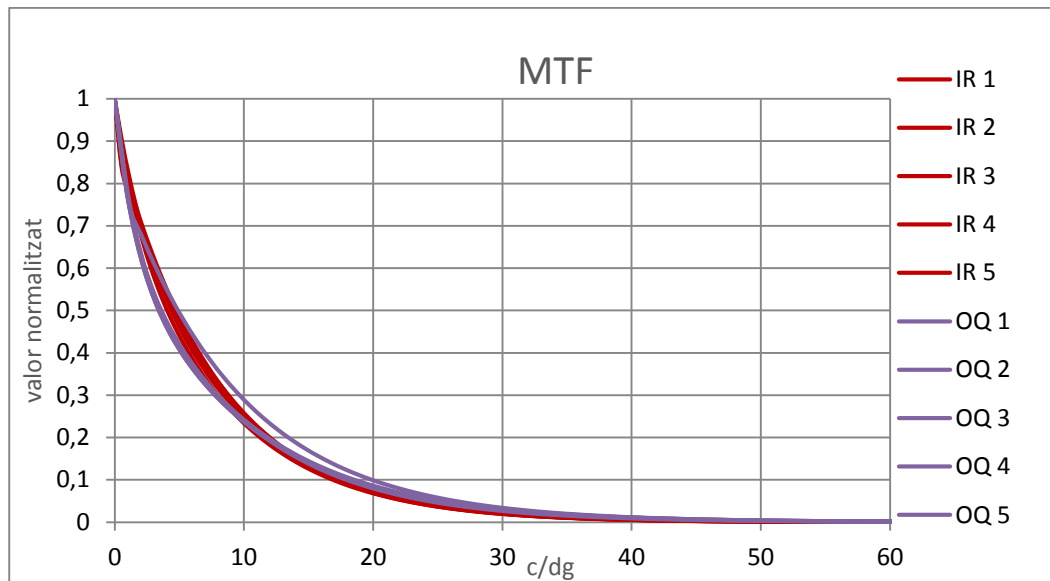


Fig 30. Representació gràfica de la MTF de les 5 mesures obtingudes amb el sistema experimental amb la font làser de 780 nm (vermell) i les 5 mesures obtingudes amb l'instrument OQAS (lila)

Les diferències que s'obtenen entre les 5 mesures de cada instrument són molt petites, és a dir que tan l'OQAS com el sistema experimental proporcionen una bona repetibilitat de les mesures. Si comparem les mitjanes d'aquestes 5 mesures podrem veure que efectivament les corbes entre els dos instruments són coincidents, s'han calculat les raons de Strehl^{2D} d'ambdues funcions obtenint per OQAS un valor de 0,31 i pel sistema experimental de 0,31. D'aquesta manera hem comprovat que ambdós sistemes de doble pas proporcionen la mateixa qualitat òptica (Figura 31).

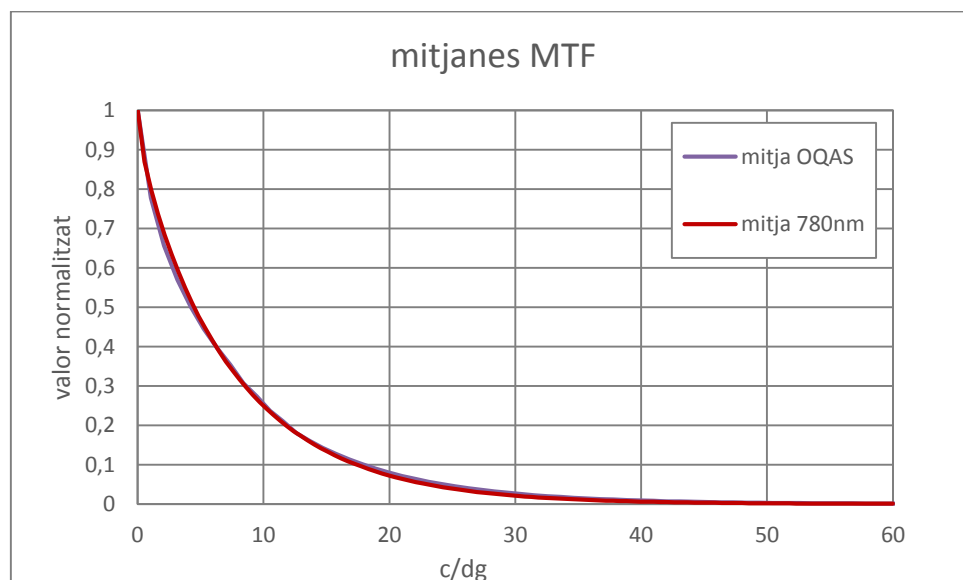


Fig 31. Comparació de mitjanes de les corbes MTF de l'ull artificial mesurat amb l' OQAS (lila) i el sistema experimental a 780nm(vermell).

6.1.3 Comparació dels resultats obtinguts per les dues longituds d'ona del sistema experimental

La última part de la validació es tracta d'una comprovació per veure les diferències que es troben al prendre mesures en un ull artificial quan utilitzem el sistema experimental amb les dues longituds d'ona que pot utilitzar (780 i 630nm).

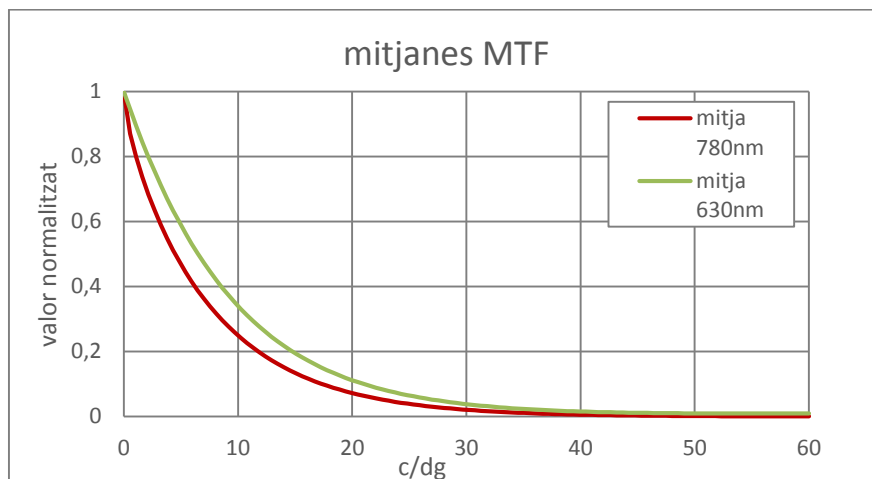


Fig 32 . Comparació resultats obtinguts amb el sistema experimental per l'ull artificial

Si ens fixem en les corbes de la MTF obtingudes al fer servir el sistema experimental amb les dues longituds d'ona (Figura 32), veiem que la font d'il·luminació de 630nm proporciona una major qualitat òptica que la de 780nm amb una raó Strehl^{2D} 0,31 per 780nm i una raó Strehl^{2D} de 0,33 per 630m.

6.2. ESTUDI CLÍNIC

6.2.1 Descripció de la mostra

Per al grup control es van avaluar els resultats de 11 ulls (6 pacients), dels quals 4 són de dones (36,4%) i 7 d'homes (63,6%), d'edats compreses entre els 50 i 58 anys amb una mitjana i desviació estàndard (Sd) de 55±2,8 anys. A la Taula 2 hi trobem els paràmetres descriptius del grup control:

	Mínim	Màxim	Mitjana	Sd
Edat (anys)	50	58	54,82	2,89
AV decimal	0,90	1,00	0,98	0,04
Rx Esfera (D)	-3,25	1,50	-0,09	1,42
Rx Cilindre (D)	-1,00	0,00	-0,39	0,41

Taula 2. Paràmetres descriptius del grup control

Es van avaluar els resultats de 26 ulls amb cataractes nuclears (22 pacients), dels quals 16 són de dones (61,5%) i 10 d'homes (38,5%), d'edats compreses entre els 60 i 86 anys amb una mitjana d'edat i desviació estàndard de 72,7±7,8 anys. A la Taula 3 podem veure les següents

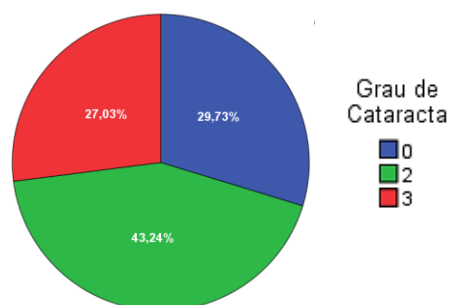
característiques de la mostra: l'edat, agudesa visual decimal (AV decimal), el valor de la refracció esfèrica (Rx Esfera) i el cilindre (Rx Cilindre) expressat en diòptries.

	Mínim	Màxim	Mitjana	Sd.
Edat (anys)	60	86	72,65	7,90
AV decimal	0,10	0,70	0,34	0,16
Rx Esfera (D)	-5,00	5,00	0,09	2,80
Rx Cilindre (D)	-3,00	-0,25	-1,23	0,80

Taula 3. Paràmetres descriptius de la mostra

A la Taula 4 podem veure com estava distribuïda la mostra segons el grau de cataracta nuclear que presentava cada pacient (incloent tan el grup de control com el de pacients. Per al grup de pacient, el grau de cataracta està en funció de la valoració dels oftalmòlegs de la Mutua de Terrassa, tenint tres graus de severitat (una creu per les cataractes lleus, dos creus per les moderades i tres per les severes). Per fer-ho més entenedor el grup control es representa amb el número 0, els pacients amb 2 creus amb el número 2 i els de 3 creus amb el número 3.

GRUP	Freqüència	Percentatge
0	11	29,7
2	16	43,2
3	10	27,0
Total	37	100,0



Taula 4. Distribució de la mostra segons el grau de cataractes nuclears. El 0 fan referència als ulls que formen part del grup control, el 2 són els ulls marcats amb dues creus per als oftalmòlegs i el 3 els que van ser marcats amb 3 creus.

6.2.2 Descripció de les variables de l'estudi:

A la taula 5 es presenten els resultats d'OSI per cada una de les variables de difusió estudiades i s'indica el número d'ulls (N), el valor mínim, el valor màxim, la mitjana i la desviació estàndard.

	N	Mínim	Màxim	Mitjana	Sd.
OSI OQAS	29	0,50	7,40	2,77	1,99
OSI 780 nm	37	1,12	14,41	5,41	3,35
OSI 780 nm AJUST	37	0,89	14,41	5,11	3,50
OSI 630 nm	37	0,59	12,15	4,90	3,11
OSI 630 nm AJUST	37	0,60	13,07	4,40	3,31

Taula 5. Anàlisi descriptiva de les variables de l'estudi

On les variables estudiades són els valors OSI obtinguts amb l'OQAS (OSI OQAS), els obtinguts amb els sistema experimental al utilitzar les dos fonts d'il·luminació amb diferent longitud d'ona (OSI 780nm i OSI 630nm) i els valor d'OSI obtinguts quan es fa l'ajust per trobar el millor enfoc del sistema experimental (OSI 780nm AJUST i OSI 630nm AJUST). No tenim resultats del valor

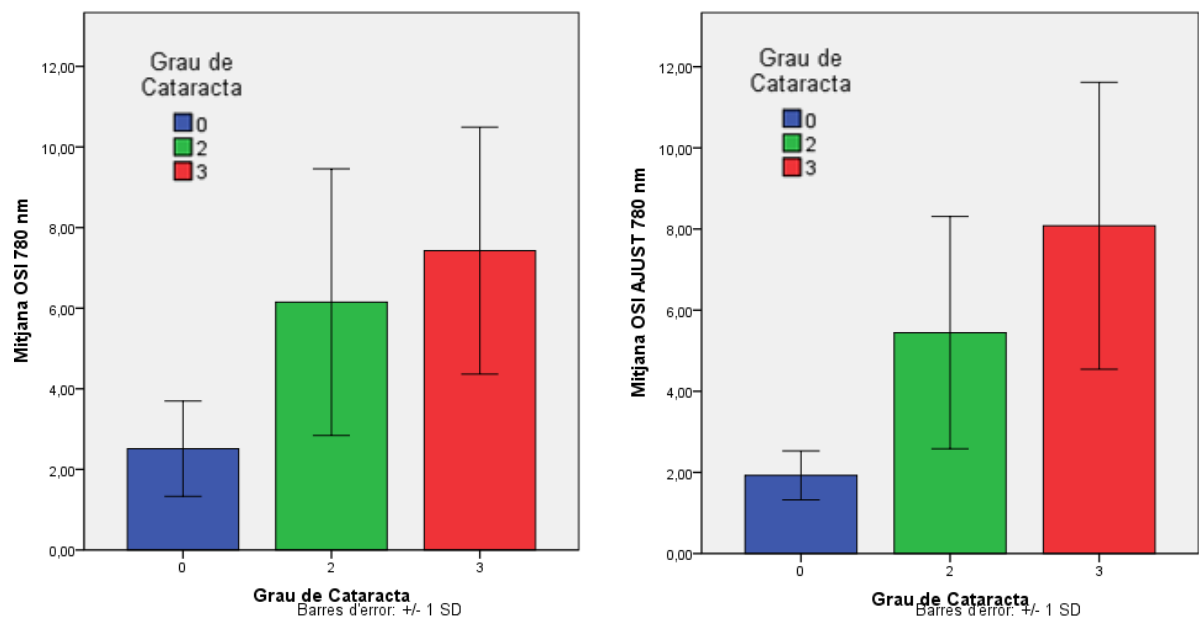
OSI OQAS de tots els pacients ja que en alguns casos la intensitat que arribava al sensor era tan baixa que no es podia fer la mesura.

S'ha comprovat que la mostra té una distribució normal de les variables quantitatives, tan gràficament com amb el test Kolmogorov-Smirnov.

6.2.3 Comprovació de la millora que suposa l'autoenfocament amb l'OSI AJUST

Abans de començar a analitzar els resultats obtinguts, es va haver de decidir amb quins paràmetres del sistema experimental treballaríem, és per això que es comprova quan s'obté una millor classificació pels tres grups de cataractes (control, grau dos i grau tres) si al utilitzar el paràmetre OSI o el paràmetre OSI AJUST. Aquesta comprovació es va fer per les dues longituds d'ona amb les que treballa el sistema experimental.

A la Figura 33 s'han representat les mitjanes dels valors OSI i valors OSI AJUST obtinguts pels tres grups de cataractes i per les dues longituds d'ona. De color blau veiem les mitjanes del valor OSI del grup control, de color verd veiem del valor OSI del grup de dos creus de cataractes nuclears i en color vermell dels valors OSI del grup de tres creus. S'observa que les barres corresponents als graus 2 i 3 de cataractes estan més ben diferenciades quan utilitzem l'OSI AJUST per les dues longituds d'ona, permetent una millor classificació dels graus de severitat.



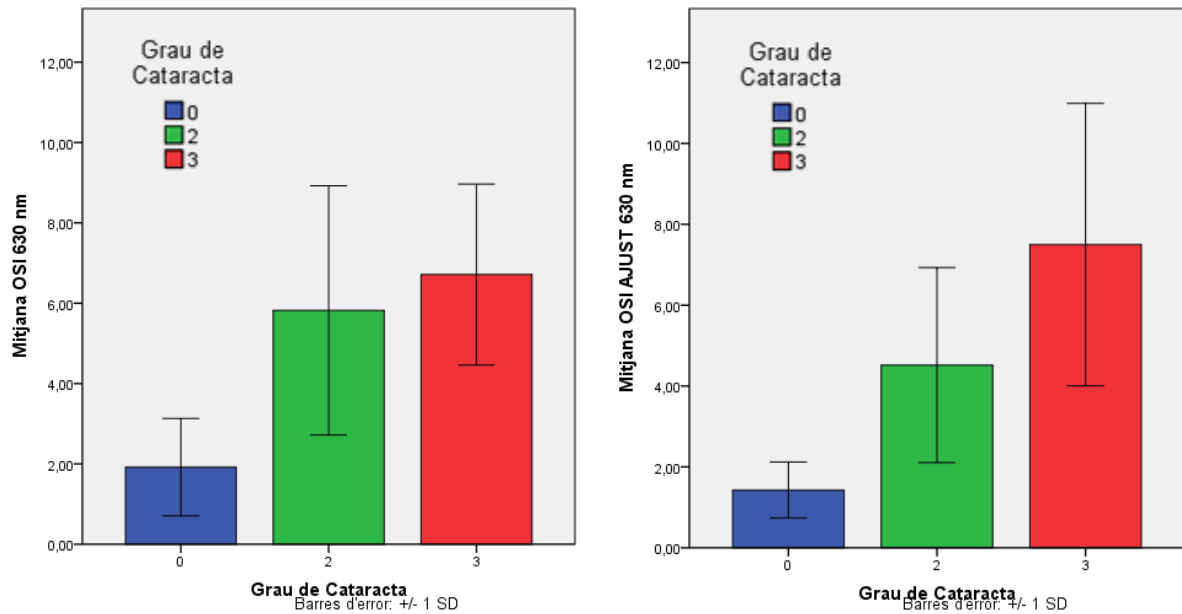


Fig 33. Gràfics de barres on es mostra la mitjana i la desviació estàndard (SD) per cadascun dels grups depenent del paràmetre OSI escollit. A la part superior per la longitud d'ona de 780nm i en la part inferior per 630nm. A la part esquerra els OSI i a la dreta els OSI ajustats.

A la Taula 6 s'hi troben els valors numèrics de les gràfiques anteriors.

Grup	N	Mitjana (Sd)			
		OSI 780nm	OSI AJUST 780nm	OSI 630nm	OSI AJUST 630nm
0	11	2,5 (1,18)	1,8 (0,63)	1,9 (1,21)	1,4 (0,67)
2	16	6,1 (3,30)	5,4 (2,86)	5,8 (3,10)	4,5 (2,41)
3	10	7,4 (3,06)	8,0 (3,53)	6,7 (2,25)	7,5 (3,49)

Taula 6. Taula on es mostra el nombre d'ulls (N) ,la mitjana i la desviació estàndard per cadascun dels grups depenent del paràmetre OSI escollit

De la Figura 33 i dels valors de la Taula 6 s'aprecia que els valors OSI AJUST permeten una millor classificació dels 3 grups, diferenciant millor els 2 grups que tenen cataractes (grup 2 i 3),

A la Taula 7 es mostren els resultats de l'estadístic (F) i el grau de significació (Sig.) trobats fent l'anàlisi de la variància (ANOVA) pels tres grups (0, 2 i 3) amb els valors d'OSI amb i sense l'ajust d'autoenfocament i per les dues longituds d'ona de 780 i 630 nm. Com que hem obtingut sig<0.05 en tots els casos, podem dir de forma significativa que al menys un dels tres grups de classificació de cataractes és diferent a la resta per tots els valors OSI.

	F	Sig.
OSI 780 nm AJUST	14,314	0,000
OSI 780 nm	9,172	0,001
OSI 630 nm AJUST	16,292	0,000
OSI 630 nm	11,972	0,000

Sig 0,05 (nivell de confiança del 95%)

Taula 7. Resultats del Test ANOVA per als valors OSI a 780 i 630 nm i OSI AJUST a 780 i 630nm dels diferents grups de cataractes inclòs el grup control al sistema experimental.

A la Taula 8 es poden veure els resultats Post-hoc obtinguts amb la prova de Bonferroni efectuada per comprovar quin és el grup diferent o si tots tres presenten diferències significatives entre ells. Els resultats mostren que hi ha diferències estadísticament significatives entre els grups 0 i 2 i els grups 0 i 3 quan utilitzem els valors OSI. Quan s'utilitzen els valors OSI AJUST hi ha diferències significatives entre tots els grups.

Variable dependent	(I) Grau de Cataracta	(J) Grau de Cataracta	Sig.
OSI 780 nm	0	2	0,006
	2	3	0,785
	3	0	0,001
OSI 780 nm AJUST	0	2	0,004
	2	3	0,047
	3	0	0,000
OSI 630 nm	0	2	0,001
	2	3	1,000
	3	0	0,000
OSI 630 nm AJUST	0	2	0,007
	2	3	0,014
	3	0	0,000

Sig 0,05 (nivell de confiança del 95%)

Taula 8. Resultats de la prova Bonferroni pels valors als valors OSI a 780 i 630 nm i OSI AJUST a 780 i 630nm dels diferents grups de cataractes amb el sistema experimental

Per tan, els valors OSI amb l'ajust teòric per trobar el millor enfocament ens permeten discriminar millor els diferents graus de severitat de les cataractes nuclears que el OSI. Sent el de 630nm el que aporta una millor classificació dels grups de cataractes.

Aquest resultat fa que es decideixi utilitzar l'OSI AJUST com a paràmetre per al sistema experimental i a partir d'ara sempre quan es parli d'OSI del sistema experimental s'estarà fent referència a l'OSI AJUST.

6.2.4 Classificació dels grups clínics segons el paràmetre OSI per l'OQAS i pel sistema experimental.

Per aquest apartat dels resultats es van avaluar els dos instruments utilitzats en l'estudi (OQAS i sistema experimental) i es comproba que permeten classificar de forma efectiva els diferents grups de cataractes.

A l'esquerra de la Figura 34 es representa les mitjanes dels valor OSI per cada grup de cataractes. De color blau veiem les mitjanes del valor OSI de l'OQAS per cada un dels graus de cataractes i en color verd les mitjanes dels valors OSI del sistema experimental.

S'observa que els valors OSI obtinguts amb el sistema experimental per 780nm sempre són més elevats que els obtinguts per l'OQAS i que a mesura que augmenta el grau de cataractes aquesta

diferència és més pronunciada. A la dreta de la figura 33 es pot observar com aquest augment es manté quan es normalitzen els valors OSI dels dos instruments pel grup control.

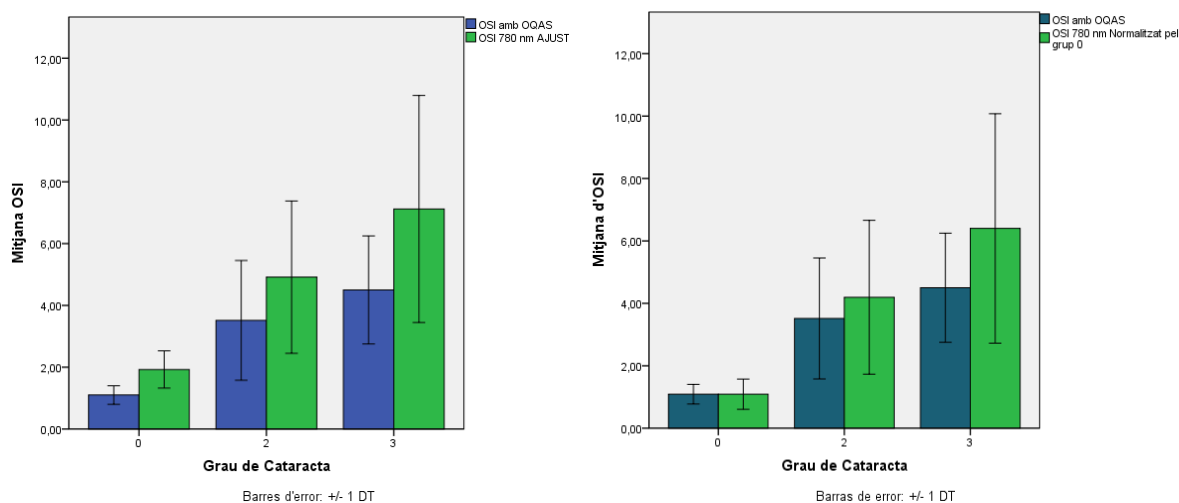


Fig 34. Esquerra gràfic de barres on estan representades les mitjanes del valor OSI de cada sistema (OQAS i experimental) per cadascun dels graus de severitat de les cataractes nuclears. Dreta, en blau es representen els mateixos valors mentre que en verd a la variable OSI780 se li ha restat un valor de 0,71.

A la taula 9 hi trobem els valors numèrics de la gràfica anterior (esquerra).

Grup	OSI OQAS		OSI AJUST 780nm	
	N	Mitjana (Sd)	N	Mitjana (Sd)
0	11	1,1 (0,3)	11	1,8 (0,63)
2	13	3,5 (1,94)	16	5,4 (2,86)
3	5	4,5 (1,74)	10	8,0 (3,53)

Taula 9. Mitjanes dels valors OSI i la corresponent desviació estàndard (desv.Std) per cada un dels grups de cataractes i pels dos sistemes utilitzats: OQAS i sistema experimental.

Es torna a realitzar un test ANOVA per avaluar de forma estadística si existeixen diferències significatives ($\text{sig} < 0,05$) entre els valors d'OSI dels diferents grups amb cataractes inclòs el grup control i per als dos sistemes: OQAS i sistema experimental.

	F	Sig.
OSI amb OQAS	11,805	0,000
OSI 780 nm AJUST	14,314	0,000

Sig 0,05 (nivell de confiança del 95%)

Taula 10. Resultats del Test ANOVA per als valors OSI dels diferents grups de cataractes inclòs el grup control per a l' OQAS i el sistema experimental.

Com es pot veure a la taula 10 es troben diferències significatives, amb un nivell de confiança del 95%, alhora de classificar els graus de cataractes en funció del valor OSI, tan per l'OQAS com pel sistema experimental. Es pot dir de forma significativa que al menys un dels tres grups de

classificació de cataractes es diferent a la resta utilitzant tan el sistema experimental com l'OQAS. Per comprovar quin és el grup diferent o si per al contrari tots tres presenten diferències significatives entre ells es realitzen les comprovacions Post-hoc amb la prova de Bonferroni.

A la Taula 11 es poden veure els resultats obtinguts amb la prova de Bonferroni. Es mostra que hi ha diferències estadísticament significatives entre els grups 0 i 2 i els grups 0 i 3 quan utilitzem l'OQAS per classificar els diferents grups. Quan s'utilitza el sistema experimental hi ha diferències significatives entre tots els grups.

Variable dependent	(I) Grau de Cataracta	(J) Grau de Cataracta	Sig.
OSI amb OQAS	0	2	0,002
	2	3	0,667
	3	0	0,001
OSI 780 nm AJUST	0	2	0,004
	2	3	0,047
	3	0	0,000

Taula 11. Prova Bonferroni per als valors OSI dels diferents grups de cataractes sense incloure el grup control per a l'OQAS i el sistema experimental

Per tant, el sistema experimental ens permet discriminar millor els diferents graus de severitat de les cataractes nuclears que l'OQAS.

6.2.5 Dependència de la longitud d'ona en la difusió intraocular

En aquest apartat de resultats ens centrarem en la comparació i possible relació entre les mesures fetes amb el sistema experimental quan utilitzem la font d'il·luminació de 780nm (la mateixa que utilitza el OQAS) i quan utilitzem la de 630nm.

Per avaluar les possibles diferències d'OSI al utilitzar les dues longituds d'ona, s'ha realitzat la diferència entre l'OSI obtingut a 780nm i l'OSI obtingut a 630nm per a cada ull estudiat, de manera que obtenim valors positius per als ulls en que l'OSI a 780nm sigui major que a 630nm. A la figura 35 es mostren aquestes diferències per a tots el casos del grup de pacients i control. De color blau trobem representat els ulls del grup control, en verd els ulls del grup amb 2 creus de severitat i en vermell els ulls del grup amb tres creus de severitat de cataractes.

A la taula 12 hi trobem les mitjanes de la diferència d'OSI per cada un dels grups, la desviació estàndard i els valors màxims i mínims.

	DIFERÈNCIA OSI 780nm – 630nm		
	Mitjana (Sd)	màxim	mínim
0	+ 0,50 (0,68)	+ 1,36	-0,82
2	+ 0,93 (1,88)	+ 3,88	-2,81
3	+0,58 (1,65)	+3,22	-1,36

Taula 12. Valors de la mitjana de la diferència del valor OSI a 780nm menys el valor OSI a 630nm per cada un dels grups de cataractes, el màxim i el mínim.

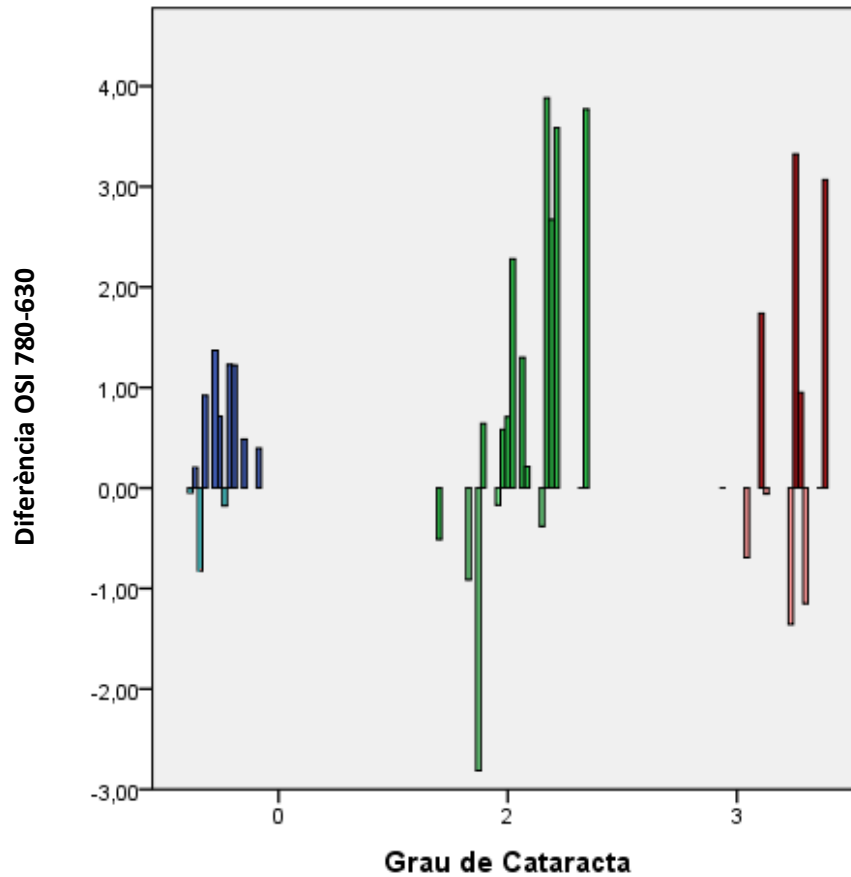


Fig 35. Representació de la diferència d'OSI entre 780 i 630nm de cada un dels ulls analitzats, classificats per els diferents graus de cataractes. Donant valors positius quan OSI 780nm > OSI 630nm i valors negatius quan OSI 780nm < OSI 630nm.

Aquests resultats ens mostren que, de mitjana, per tots els grups s'ha trobat un valor OSI més elevat a 780 nm que a 630 nm (valors positius). D'altra banda, dins d'un mateix grup hi ha molta variació ja que trobem ulls que es comporten d'una manera molt diferenciada, on fins i tot s'ha obtingut valor OSI més gran per 630 nm que per 780 nm (Valors negatius). Per tant, tot i que l'OSI mesurat a 780 nm és més gran que el mesurat a 630 nm per tots els grups, no s'aprecia un patró ben definit.

El fet de que l'OSI sigui més gran com major es el grau de severitat de les cataractes fa que el valor de la diferencia sigui major per aquests grups. Per tal d'eliminar aquest factor es realitza la ràtio de l'OSI a 780 entre el mesurat a 630. A la Figura 36 es mostren els resultats obtinguts per a cada grup. A l'esquerra de la Figura 36 es mostra el quocient per a cada cas separats en els diferents grups. A la dreta es mostra la mitjana per a cada grup i es representen, com a barres d'error, de desviació estàndard dins de cada grup. S'observa que a mesura que augmenta el grau de severitat de les cataractes la raó OSI(780):OSI(630) disminueix, fent-se cada vegada més pròxim a 1.

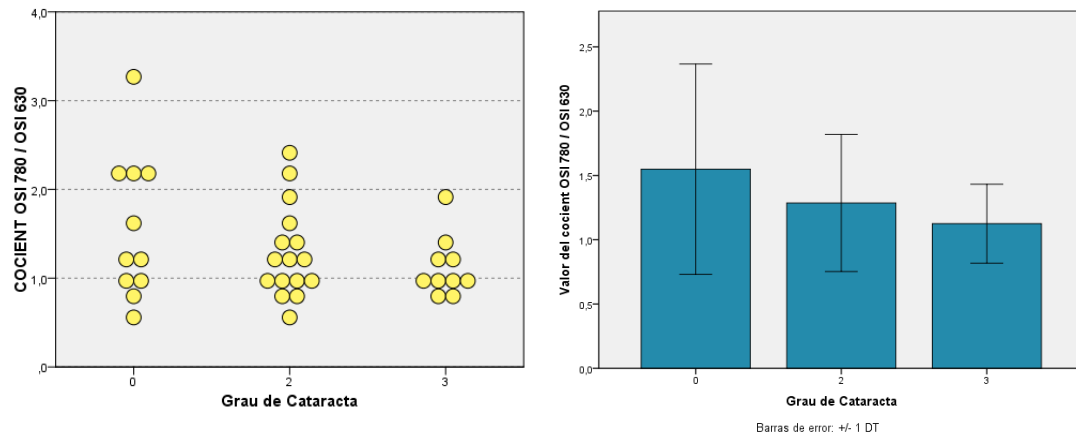


Fig 36. A l'esquerra es mostren el quocient de l'OSI a 780nm entre el de 630nm per cada cas, separats en els diferents grups. A la dreta les barres del gràfic mostren les mitjanes dels quocients de cada grup i la desviació estàndard.

7. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

S'ha dividit aquest capítol en dos apartats. El primer apartat s'analitzen les diferències entre els resultats obtinguts pel sistema experimental i per l' OQAS alhora de mesurar l'OSI a 780nm. En el segon apartat està dedicat a analitzar les diferències obtingudes en l'OSI quan utilitzem les dues longituds d'ona (780 i 630nm), relacionant els valors obtinguts amb estudis recents.

7.1 DIFERÈNCIES ENTRE EL SISTEMA EXPERIMENTAL I L'OQAS

Un dels canvis més importants que es va realitzar al sistema experimental és la utilització d'una càmera CCD refrigerada que proporciona major sensibilitat, augmenta el rang i ens permet tenir més informació de zones més excèntriques de la PSF.

El fet d'utilitzar una càmera amb major sensibilitat ens ha donat dos variacions respecte a l'OQAS. La primera consisteix en que els valors d'OSI obtinguts amb el sistema experimental són de forma sistemàtica més grans. Probablement la major sensibilitat fa que la relació d'intensitats entre el pic i la corona no sigui exactament la mateixa i també s'ha de tenir en compte que per tenir informació més excèntrica s'ha utilitzat un objectiu de menor distància focal i, per tant, la resolució de les imatges proporcionades per l'instrument experimental és menor que per l'aparell OQAS. No obstant es comprova que amb els valors d'OSI obtinguts, es classifiquen els diferents graus de cataractes de manera similar que amb l'instrument OQAS.

Com que amb aquesta càmera obtenim informació en més camp, per a futurs treballs seria d'interès estudiar un càlcul de l'OSI per a regions més externes de la imatge, el que segurament permetrà tenir un mètode més robust i menys afectat per les aberracions en la mesura de la difusió intraocular.

La segona és el fet d'utilitzar una càmera amb més sensibilitat fa que la poca llum que retorni després de passar pel sistema de doble pas pugui ser detectada millor que en l' OQAS. Per tant, el sistema experimental permet mesurar l'OSI en pacients que el sistema de doble pas tradicional no podria.

Aquest fet es veu reflectit en les dades, amb l' OQAS es van poder fer les mesures de l'OSI de 29 ulls, quan amb el sistema experimental es van poder fer de tots 37 ulls.

7.2 DEPENDÈNCIA DE LA LONGITUD D'ONA EN LA MESURA DE LA DIFUSIÓ INTRAOCULAR

L'altre canvi, i el motiu principal d'aquest estudi, va ser la utilització de dues longituds d'ona diferenciades per la mesura de la difusió intraocular. Per una banda 780nm que és la mateixa que utilitza l' OQAS i per l'altra la de 630nm.

Com s'ha observat en l'apartat de resultats 6.2.5, s'ha trobat que s'obtenen majors valors de difusió intraocular per la longitud d'ona de 780nm. Aquests resultats coincideixen amb els d'altres estudis (Coppens et al. 2006) (H. S. Ginis et al. 2013b) on es descriu que a partir de 600nm hi ha un augment de la difusió. També d'acord amb el treball de Ginis i col·laboradors, en el present estudi s'ha vist que tot i que l'OSI mesurat a 780nm és més gran que el mesurat a 630nm pels diferents grups de cataractes estudiats, existeix molta variabilitat entre individus. Al mateix estudi troben que les propietats del fons de l'ull són susceptibles d'afectar la difusió intraocular

tenint en compte aspectes com són l'espectre de transmissió de l'hemoglobina. Remarquen que per longituds d'ona superiors a 600nm és a partir d'on la mesura de la difusió intraocular es veuria afectada per les propietats de reflectància del fons d'ull (Figura 37).

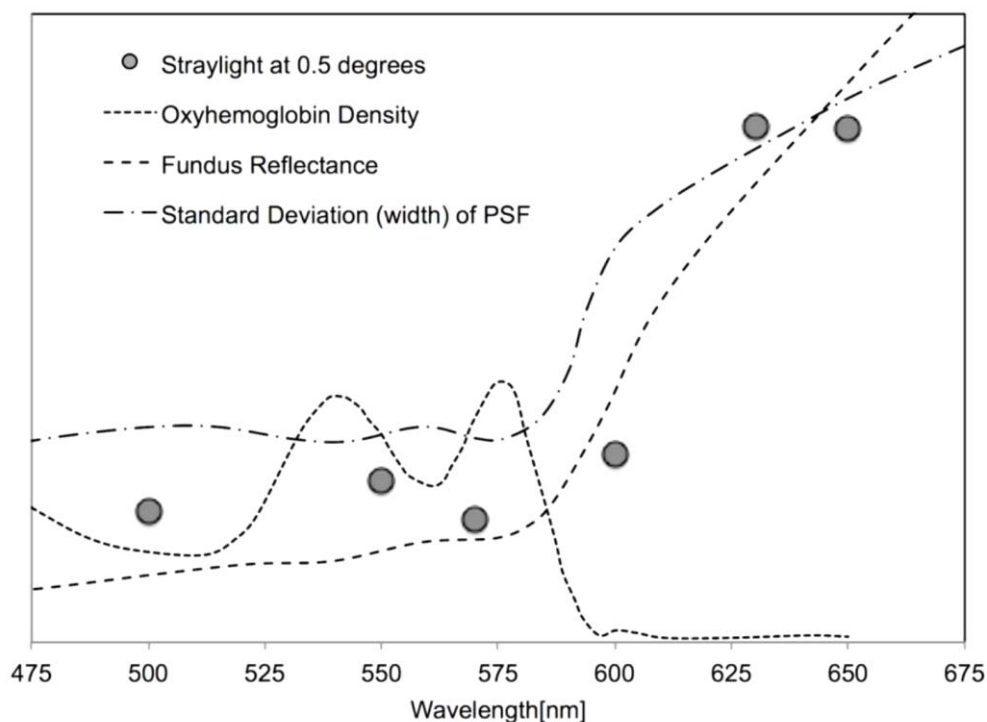


Fig 37. Influència de les propietats del fons d'ull respecte la longitud d'ona. H. S. Ginis et al. 2013b.

Un altre paràmetre que s'estudia en el recent article és la pigmentació de l'iris com explicació a la variabilitat entre individus. No obstant els resultats que hem obtingut mostren que fins i tot en un mateix pacient aquesta pot variar entre els dos ulls, donant valors amb signe oposat. Això ens porta a pensar que és possible que hi hagi d'altres paràmetres relacionats amb la variació de l'OSI quan es mesura a diferents longituds d'ona.

Finalment, cal remarcar que en la literatura encara no s'havia descrit cap estudi que utilitzés la tècnica de doble pas per avaluar la possible dependència de la longitud d'ona amb la presència de cataractes en pacients. En el present estudi, s'ha vist que a mesura que augmenta el grau de cataractes les diferències obtingudes en la difusió entre les dues longituds d'ona són menors. Per tan, sembla que al augmentar la difusió es disminueix la dependència de la longitud d'ona, tal com s'havia descrit en estudis teòrics (Engels 2011).

Està prevista la continuació del nostre estudi amb una mostra més gran de pacients, per tal de poder realitzar anàlisi estadístics en pacients amb cataractes de grau 1, en els quals es recolliran també dades com el color d'ulls, i imatges OCT per contemplar paràmetres que poden afectar a la mesura de la difusió.

7.3 CONCLUSIONS

S'ha comparat la qualitat òptica dels sistema experimental amb la d'un sistema de referència (OQAS) i s'ha demostrat que quan es treballa amb la mateixa longitud d'ona les corbes de la MTF obtingudes en un ull artificial són pràcticament iguals. Permeten d'aquesta manera validar els sistema experimental.

S'ha validat l'algorisme que utilitza el sistema experimental per calcular el valor OSI, utilitzant imatges de l'OQAS i el valor OSI que aquest proporciona com a referència.

El fet d'implementar canvis en el sistema experimental com és una càmera CCD refrigerada amb més sensibilitat, fa que encara que la llum que retorni després de passar pel sistema de doble pas sigui poca, pot ser detectada millor que amb l'OQAS. Per tant el sistema experimental permet mesurar l'OSI en pacients que els sistema clàssic no podia. La eficàcia demostrada per la càmera fa pensar en la possibilitat d'experimentar amb noves mètriques sobre aquestes imatges que incloguin zones més excèntriques de la imatge i per tant menys afectades per les aberracions.

S'han avaluat les diferències entre els valors OSI per les dues longituds d'ona i els resultats obtinguts, permetent confirmar que hi ha diferències en el valors de la difusió obtinguts amb la tècnica del doble pas entre les longituds d'ona de 630 nm i 780 nm. S'obtenen majors valors de difusió intraocular per la longitud d'ona de 780nm en els diferents grups, però observant que a mesura que augmenta el grau de difusió les diferències entre els valors d'OSI per les dues longituds d'ona disminueix. No obstant, valdria la pena estudiar d'altres paràmetres com poden ser la pigmentació de l'iris o la reflectància del fons d'ull que podrien afectar a la mesura de la difusió.

Finalment, s'ha observat que es poden classificar lleugerament millor els diferents grups de cataractes quan s'utilitza la font de llum de 630nm, però a nivell clínic aporta poc avantatges en comparació a la molèstia que suposa al pacient fer les mesures amb llum visible. A més les mesures fetes a 780nm (com són les que utilitza el sistema comercial, l'OQAS) també són eficaces per l'avaluació de la difusió intraocular i la classificació de les cataractes.

8. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Abraham, A., Condon, N. & West, E., 2006. The New Epidemiology of Cataract. *Ophthalmol Clin N Am*, 19, pp.415–425.
- Abrahamsson, M. & Sjöstrand, J., 1986. Impairment of contrast sensitivity function (CSF) as a measure of disability glare. *Investigative Pphthalmology & Visual Science*, 27(7), pp.1131–1136.
- Aguirre, R.C., Barraza, J.F. & Colombo, E.M., 2006. Adding a veiling luminance is not sufficient to explain the effects of glare on simple reaction times. *Journal of Vision*, 6(6), p.719. Available at: <http://www.journalofvision.org/content/6/6/719.abstract>.
- Artal, P et al., 1995. Odd aberrations and double-pass measurements of retinal image quality. *Journal of the Optical Society of America A*, 12(2), pp.195–201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869151>.
- Artal, Pablo et al., 2011. An Objective Scatter Index Based on Double-Pass Retinal Images of a Point Source to Classify Cataracts A. Lo, ed. *PLoS ONE*, 6(2), p.7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3033912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Benedek, G.B. et al., 1987. Quantitative detection of the molecular changes associated with early cataractogenesis in the living human lens using quasielastic light scattering. *Current Eye Research*, 6(12), pp.1421–1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3427992>.
- Van Den Berg, T.J. & Ijspeert, J.K., 1992. Clinical assessment of intraocular stray light. *Applied Optics*, 31(19), pp.3694–3696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725342>.
- Van Den Berg, T.J., Ijspeert, J.K. & De Waard, P.W., 1991. Dependence of intraocular straylight on pigmentation and light transmission through the ocular wall. *Vision Research*, 31(7-8), pp.1361–1367. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989\(91\)90057-C](http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989(91)90057-C).
- Van den Berg, T.J.T.P. et al., 2007. Straylight Effects with Aging and Lens Extraction. *American Journal of Ophthalmology*, 144(3), pp.358–363.
- Cerviño, A. et al., 2010. *Dispersión itraocular: Principios, deteminación y utilidad clínica.*, Valencia, España: Ulleye.
- Chenault, V.M., Ediger, M.N. & Ansari, R.R., 2002. In vivo assessment of diabetic lenses using dynamic light scattering. *Diabetes technology therapeutics*, 4(5), pp.651–659. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12450448.
- Chylack, L.T. et al., 1993. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Archives of ophthalmology*, 111(6), pp.831–836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512486>.
- Coppens, J.E. et al., 2006. Wavelength dependence of intraocular straylight. *Experimental Eye Research*, 82(4), pp.688–692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293245>.
- Datiles, M.B. et al., 2008. Clinical Detection of Precataractous Lens Protein Changes Using Dynamic Light Scattering. *Arch Ophthalmol*, 126(12), pp.1687–1693.

- Dhadwal, H.S. & Wittpenn, J., 2000. In vivo dynamic light scattering characterization of a human lens: cataract index. *Current Eye Research*, 20(6), pp.502–510. Available at: [http://www.informaworld.com/openurl?genre=article&doi=10.1076/0271-3683\(200006\)20:6;1-Y;FT502&magic=crossref](http://www.informaworld.com/openurl?genre=article&doi=10.1076/0271-3683(200006)20:6;1-Y;FT502&magic=crossref).
- Díaz-Doutón, F. et al., 2006. Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(4), pp.1710–1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565413>.
- Dierks, K. et al., 1998. Protein size resolution in human eye lenses by dynamic light scattering after in vivo measurements. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 236(1), pp.18–23.
- Donnelly, W.J. et al., 2004. Quantifying scatter in Shack-Hartmann images to evaluate nuclear cataract. *Journal of refractive surgery Thorofare NJ 1995*, 20(5), pp.S515–S522. Available at: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=16152584>.
- Engels, M., 2011. *The Wavelength Dependence of Intraocular Light Scattering*, USA: Lambert.
- Ford, J.G., 2001. Cataract classification. cataract surgery and intraocular lenses: a 21 century perspective. *American Academy of Ophthalmology*, pp.15–27.
- Ginis, H.S. et al., 2013a. Wavelength Dependence of the Ocular Straylight. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, IOVS-13-11.
- Ginis, H.S. et al., 2013b. Wavelength Dependence of the Ocular Straylight. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, IOVS-13-11.
- Güell, J. et al., 2004. Clinical Instrument for objective Quality, evaluation of ocular optical quality. *CATARACT REFRACT SURG*, 30.
- Guirao A, González C, Redondo M, Geraghty E, Norrby S, A.P., 1999. Average optical performance of the human eye as a function of age in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, pp.203–213.
- Holladay, J.T. et al., 1987. Brightness acuity test and outdoor visual acuity in cataract patients. *Journal of cataract and refractive surgery*, 13(1), pp.67–69.
- Holladay L L, 1927. Action of a light-source in the field of view on lowering. *Optical Society of America*, 14(1), pp.1–15.
- Kamiya, K. et al., 2012. Effect of Aging on Optical Quality and Intraocular Scattering Using the Double-Pass Instrument. *Current Eye Research*.
- Liang, J. et al., 1994. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *Journal of the Optical Society of America A*, 11(7), pp.1949–1957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8071736>.
- Martinez-Roda, J.A. et al., 2010. Comparative Study of Optical Quality and Intraocular Scattering Parameters between Healthy Young and Adult Population. *Abstracts Meeting EMPVO 2010*, (August), p.59.
- Nam, J. et al., 2011. Forward light scatter analysis of the eye in a spatially-resolved double-pass optical system. *Optics Express*, 19(8), pp.7417–7438. Available at: <http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-19-8-7417>.

- Navarro R, Artal P, W.D., 1993. Modulation transfer of the human eye as a function of retinal eccentricity. *J Opt Soc Am A*, 10, pp.201–212.
- Pelli D G, Robson & Wikins, 1988. the design of a new letter chart for measuring contrast sensibility. *Clinical Vision Science*, 2, pp.187–199.
- Perez, G. et al., 2011. Assessing the wavelength dependence of intraocular scattering by a new optical approach. *Acta Ophthalmologica*, 89, p.0. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.4325.x/abstract>.
- Piñero, D.P., Ortiz, D. & Alio, J.L., 2010. Ocular scattering. *Optometry and vision science official publication of the American Academy of Optometry*, 87(9), pp.E682–E696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601914>.
- Puell, M.C. et al., 2004. Normal values for photopic and mesopic letter contrast sensitivity. *Journal of refractive surgery Thorofare NJ 1995*, 20(5), pp.484–488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523961>.
- Santamaría, J., Artal, P & Bescós, J., 1987. Determination of the point-spread function of human eyes using a hybrid optical-digital method. *Journal of the Optical Society of America A Optics and image science*, 4(6), pp.1109–1114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598754>.
- Singh Grewal, D. & Singh Grewal, S.P., 2012. Clinical applications of Scheimpflug imaging in cataract surgery. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 26(1), pp.25–32.
- Tan, A.C. et al., 2008. Lens Opacities Classification System III: cataract grading variability between junior and senior staff at a Singapore hospital. *Journal of cataract and refractive surgery*, 34(11), pp.1948–1952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006743>.
- Thaug, J. & Sjöstrand, Johan, 2002. Integrated light scattering as a function of wavelength in donor lenses. *Journal of the Optical Society of America A*, 19(1), pp.152–157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11778718>.
- Torrents, A., Gispets, J. & Pujol, J, 1997. Double-pass measurements of retinal image quality in monofocal contact lens wearers. *Ophthal Physiol Opt*, 17(4), pp.357–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390380>.
- Vos, J.J., 2003. On the cause of disability glare and its dependence on glare angle, age and ocular pigmentation. *Clinical experimental optometry journal of the Australian Optometrical Association*, 86(6), pp.363–370. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632612>.
- De Waard, P.W. et al., 1992. Intraocular light scattering in age-related cataracts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33(3), pp.618–625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544787>.
- Wikehart, D., 2003. *Biochemistry of the eye* 2n edition., USA: Elsevier.
- Wooten, B.R. & Geri, G.A., 1987. Psychophysical determination of intraocular light scatter as a function of wavelength. *Vision Research*, 27(8), pp.1291–1298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3424677>.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENO INFORMADO**Objetivo del estudio:**

Estudiar la dependencia con la longitud de onda de la difusión intraocular presente en las cataratas con diferentes grados de severidad con el fin de avanzar en el diseño de técnicas objetivas que faciliten el seguimiento de la evolución y el tratamiento de las cataratas.

Procedimiento:

Se comprueba la graduación del paciente y se realizan las medidas habituales de agudeza visual, así como las más específicas de la medida de la difusión intraocular con dos instrumentos de doble paso uno comercial y otro diseñado específicamente para realizar la medida con dos fuentes de luz de diferente longitud de onda (color) una visible y otra infrarroja.

Riesgos:

Ninguno. El material utilizado ha sido diseñado para cumplir con un muy amplio margen la normativa Europea en materia de seguridad. Dado que no existen riesgos no ha sido contratado ningún seguro.

Voluntariedad:

Este procedimiento es voluntario. Si decide no seguir adelante puede retirar su consentimiento firmado con total libertad en todo momento.

Confidencialidad:

Los datos de este estudio serán tratados de forma totalmente confidencial y tendrán un uso exclusivamente científico con acceso restringido al personal que lo lleva a cabo.

Nombre: _____

Apellidos: _____

Después de haber leído y comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que he planteado, doy mi conformidad para participar.

Lugar y fecha. Terrassa, ____ d _____ de 2013

Firma del paciente.

Firma del informador.

FITXA DEL PACIENT

PACIENT Nº		Telèfon:			
COGNOMS:		NOM:			
EDAT:		SEXE:			
OFTALMÒLEG:		DATA:			
DADES FITXA CLÍNICA					
UD:	GRAU CATARACTA:		AV:		
	AUTOREFRAC TÒMETRE:				
	COMENTARIS:				
UE:	GRAU CATARACTA:		AV:		
	AUTOREFRAC TÒMETRE:				
	COMENTARIS:				
DADES EXPERIMENTALS CD6					
SUBJECTIU UD:		SUBJECTIU UE:			
OQAS					
	MTF CUT-OFF	STREHL RATIO	OSI	NºIMATGE	
UD:					
UE:					
DP-EXP Temps d'integració 200ms					
	POS BADAL 780	INT. LASER 780	POS BADAL 630	INT. LASER 630	Nom Fitxer
UD:					
UE:					

Tipus: **N** Nuclear; **NC** Nuclear Mixta; **C** Cortical; **SP** Subcapsular Posterior

Severitat: + incipient; ++ moderada; +++ severa