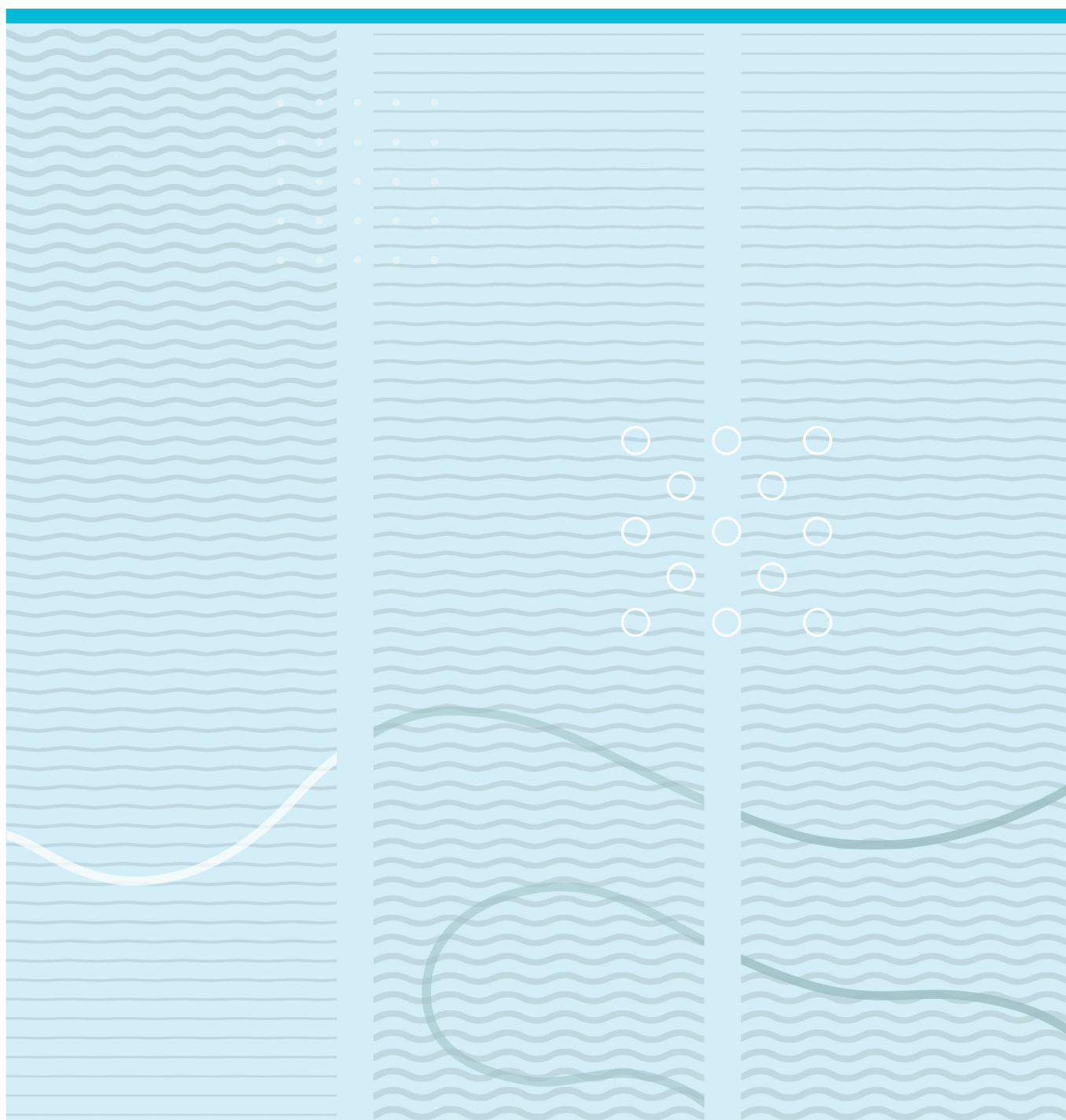


Mette Kjellesvik

Kan systematisk vurdering av serier av fundusfotoer tatt i optometrisk praksis hjelpe i identifiseringen av mistenkt glaukom?

En retrospektiv kaskontroll studie



Høgskolen i Sørøst-Norge
Fakultet for helse- og sosialvitenskap
Institutt for optometri, radiografi og lysdesign
Postboks 235
3603 Kongsberg

<http://www.usn.no>

© 2018 Mette Kjellesvik

Denne avhandlingen representerer 30 studiepoeng

Sammendrag

Formål

Glaukom er blant de vanligste årsakene til blindhet i verden i dag, men synstap kan unngås dersom tilstanden oppdages tidlig og behandles. Formålet med denne studien er å undersøke i hvilken grad serier av fundusfotografier tatt hos optiker gir informasjon som kan bidra til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om glaukom. Studiens sekundære formål er å undersøke bildekvaliteten og i hvilken grad denne påvirker muligheten for å oppdage glaukomforandringer.

Metode

Studien er en retrospektiv kaskontroll studie. Utvalget ble hentet fra pasienter som hadde vært til synsundersøkelse ved Krogh Optikk Lørenskog mellom 01.01.2004-01.02.2018 og ved Krogh Optikk Majorstuen mellom 01.01.2007-01.02.2018. Pasientene som ble rekruttert inn i studien hadde minst to fundusfotoer tatt med minst 1 års mellomrom. Pasientene i kasusgruppen (heretter kalt glaukomgruppen) var henvist til øyelege for mistanke om glaukom og pasientene i kontrollgruppen var henvist på grunn av AMD eller andre aldersrelaterte endringer på netthinnen. For begge gruppene var diagnosen bekreftet av øyelege. Fundusfotoene ble først vurdert for bildekvalitet og kun de fotoene hvor det var mulig å vurdere om det var oppstått strukturelle endringer ble tatt med til videre analyse. Fotoene ble vurdert parvis ved siden av hverandre og i sekvens for strukturelle endringer assosiert med glaukom. Optikeren som utførte denne analysen var blind for om fotoene tilhørte glaukom- eller kontrollgruppen.

Resultater

Det ble gjort deskriptive analyser samt hypotesetesting med kji-kvadrat og Fisher's exact test. Som forventet var det en større andel av glaukomgruppen (60%) som viste endringer som kan tyde på glaukom enn kontrollgruppen (53,8%), men det var forventet at enda flere i glaukomgruppen skulle vise endring. Det var også overraskende at så mange som 53,8% i kontrollgruppen viste endring. Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Det var en større andel av glaukomgruppen (66,7%) enn kontrollgruppen (25%) som viste endring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted og her var forskjellen mellom gruppene større. Heller ikke denne forskjellen var statistisk signifikant, men viste en tydeligere trend. 22% av fundusfotoene ble vurdert til å ha utilstrekkelig bildekvalitet.

Konklusjon

Utvalget i denne studien var lite og man kan ikke konkludere sikkert, men resultatene indikerer at serier av fundusfotoer kan gi informasjon som bidrar til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om glaukom. Det argumenterer for at fotografering av netthinnen bør være del av en standard synsundersøkelse hos optikere, og at en slik vurdering som er foretatt i studien også bør gjennomføres der det er mulig. Funnene viser også at optikere kan benytte dilatering av pupillen oftere for bedre bildekvalitet og innsyn til fundus. Siden utvalget kun er hentet fra to optiske foretninger kan man ikke vite om dette er representativt for optikere i Norge.

Nøkkelord: glaukom, strukturelle endringer på netthinnen, fundusfotografering, bildekvalitet

Abstract

Purpose

Glaucoma is one of the leading causes of blindness in the world. Early detection and treatment can prevent loss of sight. The purpose of this study was to investigate how series of fundus photographs taken in optometric practice can help in the detection of early glaucoma and referral to an ophthalmologist. The secondary purpose was to investigate the image quality and how this affects the probability of detecting early glaucoma changes.

Methods

The study is a retrospective case control study. The selection was made from patients who had an eye examination either at Krogh Optikk Lørenskog between 01.01.2004 and 01.02.2018, or at Krogh Optikk Majorstuen between 01.01.2007 and 01.02.2018. All the recruited patients had at least two fundus photographs taken at least 1 year apart. Patients who had been referred for suspected glaucoma were recruited to the case group (later called glaucoma group) and the control group was made up by patients referred for AMD or other age related retinal changes. For all patients the diagnosis had been confirmed by an ophthalmologist. First, the photos were graded for image quality. Only the photos that were gradable in respect to glaucoma changes were included for further investigations. The photos were then compared side by side and in sequence to see if any structural changes related to glaucoma were detected. The optometrist who did this was blind to which group the patients belonged to.

Results

The statistical analysis consisted of descriptive statistics and the hypothesis testing was done by Chi-square and Fisher's exact test. As suspected, a larger proportion of the glaucoma group (60%) had structural changes than of the control group (53,8%). Still it was suspected that an even larger proportion of the glaucoma group would have changes. It was unexpected that as many as 53,8% of the control group showed changes associated with glaucoma. The difference between the two groups were not statistically significant. When looking at the prevalence of changes at an earlier point than referral, the difference between the two groups were greater, though still not statistically significant. 66,7% of the glaucoma patients showed changes at an earlier point than

referral, while only 25% in the control group did the same. 22% of the fundusphotos were graded to have insufficient image quality.

Conclusion

The small sample is a limiting factor when interpreting the results, but it seems that evaluating series of fundusphotos can contribute to early detection of glaucoma changes and referral to an ophthalmologist. An optometrists' routine examination should include photographing the retina and if possible an evaluation of series of fundusphotographs as done in this study. The results also show that optometrists should dilate the pupils more often to get a better view of the retina and better image quality.

Key words: glaucoma, structural changes to the retina, fundus photography, image quality

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Abstract	5
Innholdsfortegnelse	7
Forord.....	9
1 Innledning	10
1.1 Glaukom	10
1.1.1 Forekomst av glaukom	10
1.1.2 Undersøkelse for glaukom	11
1.2 Strukturelle glaukomforandringer	13
1.2.1 Det retinale nervefiberlaget	13
1.2.2 Det optiske nervehode	14
1.2.3 Parapapillært område.....	15
1.3 Screening for glaukom	16
1.4 Fundusfotografering	16
1.4.1 Bildekvalitet	17
1.5 Målsetting	18
1.5.1 Formål og nytteverdi	18
1.5.2 Forsknings spørsmål	18
1.5.3 Hypoteser	19
2 Metoder	20
2.1 Inklusjonskriterier	20
2.2 Eksklusjonskriterier	21
2.3 Utførelse	21
2.4 Etikk	28
2.5 Analyse	29
2.5.1 Deskriptive analyser	29
2.5.2 Hypotesetesting	29
3 Resultater.....	30
3.1 Analyse av bildekvalitet	30
3.1.1 Forsknings spørsmål: hvor stor andel av fundusfotoene som vurderes i studien er av tilstrekkelig kvalitet til å identifisere endringer i strukturen?	30

3.1.2 Forsknings spørsmål: hvor stor andel av henviste pasienter i studien har serier med fundusfotoer av tilstrekkelig kvalitet for å identifisere endringer i strukturen?	34
3.2 Forskjeller mellom glaukom- og kontrollgruppen	34
3.3 Analyse av strukturelle endringer	35
3.3.1 Forsknings spørsmål: Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom?	36
3.3.2 Forsknings spørsmål: Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom på et tidligere tidspunkt enn da henvisningen fant sted?38	
4 Diskusjon.....	40
4.1 Utvalg	40
4.2 Bildekvalitet	41
4.3 Forskjeller mellom glaukom- og kontrollgruppen	43
4.3.1 Uventet mange med endring i kontrollgruppen	45
4.3.2 Uventet få med endring i glaukomgruppen	46
5 Konklusjon	49
Referanser/litteraturliste	50
Oversikt over tabeller og figurer	53
Vedlegg.....	54

Forord

Det å gjennomføre en mastergrad har vært en utfordrende og lærerik prosess. Jeg setter pris på den nye kunnskapen og en minnerik tid på Kongsberg med mine medstudenter. Når det gjelder selve masteravhandlingen vil jeg først og fremst takke min veileder for prosjektet, førsteamanuensis Per Olof Lundmark ved Institutt for optometri, radiografi og lysdesign avdeling Kongsberg. Takk for konstruktiv veiledning, grundige tilbakemeldinger og anbefalinger i prosessen. Jeg vil også takke optiker Magne Oppen for hjelp med å plukke utvalget til studien og Ellen Panadi Torvik og Karoline Nybø som leste korrektur og kom med nyttige innspill. Jeg må selvfølgelig rette en stor takk til alle som gav sitt samtykke til at jeg fikk bruke deres netthinnebilder i studien.

Jeg vil også benytte anledningen til å takke min arbeidsgiver og mine fantastiske kollegaer som har gjort det mulig for meg å gjennomføre denne mastergraden.

Og til slutt en stor takk til familie og venner som har støttet og motivert meg i prosessen.

Oslo, 22. april 2018

Mette Kjellesvik

1 Innledning

1.1 Glaukom

Glaukom er en tilstand som fører til synstap på grunn av patologiske endringer i det optiske nervehodet (ONH) og netthinnens nervefiberlag (Brown & Fletcher, 1990). Det er en samlebetegnelse på optiske nevropatier som kan ha ulik patofysiologi og klinisk presentasjon. De kan også kreve ulik behandling. Det er derfor ingen definisjon som kan omfatte alle typer. De fleste har til felles at de fører til karakteristiske forandringer på og rundt ONH med synsfeltutfall som korresponderer med disse. Glaukom er ofte assosiert med økt intraokulært trykk fordi dette er den største risikofaktoren for å utvikle glaukom, men det finnes også normaltrykksglaukom. En måte å klassifisere glaukom på er åpenvinklet glaukom og vinkelblokk glaukom. Denne inndelingen tar utgangspunkt i hvilken grad dreneringen av kammervann er hindret. Glaukom kan også klassifiseres i primært eller sekundært glaukom. Primært glaukom er ikke assosiert med andre okulære tilstander, mens ved sekundært glaukom er det en annen tilstand som fører til redusert drenering av kammervann og følgende økt intraokulært trykk. Primært åpenvinklet glaukom er den vanligste formen for glaukom (Kanski, 2003).

1.1.1 Forekomst av glaukom

Glaukom er en av de vanligste årsakene til blindhet i verden i dag (Bettin & Di Matteo, 2013). Tilstanden kan være symptomfri lenge og derfor kan man ha glaukom uten å vite det. Glaukomskaide kan ikke reverseres og dessverre får mange personer med glaukom synstap fordi sykdommen oppdages for sent i forløpet. Dette er ikke bare tilfellet i u-land, men også i-land som Norge med godt helsetilbud. Rundt 50% av glaukomtilfellene vil til enhver tid være uoppdaget (Bettin & Di Matteo, 2013). Studien til Tham et al (2014) konkluderte med at forekomsten av glaukom på verdensbasis vil øke de neste årene. De estimerte en økning i tilfeller fra 64,3 millioner mennesker i 2013 til 111,8 millioner i 2040. Tidlig diagnostisering kan hindre synstap (Abramoff, Garvin, & Sonka, 2010).

1.1.2 Undersøkelse for glaukom

Det er allmenn enighet om at både struktur og funksjon bør undersøkes for å kunne avdekke glaukom. I optometrisk praksis er det vanlig å vurdere funksjonen ved å utføre perimetri. Netthinnens struktur undersøkes ved hjelp av oftalmoskopi, men det er stadig mer vanlig å ha fotodokumentasjon i tillegg. I flere forskningsbaserte retningslinjer for optometrisk praksis anbefales det å fotografere ONH i tillegg til binokulær oftalmoskopi ved undersøkelse for glaukom (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015, Mars) (National Institute for Health and Care Excellence, 2017, November). I National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sine retningslinjer anbefales det å ta bilde av ONH ved diagnosetidspunkt for å ha dokumentert en baseline. I disse retningslinjene anbefales det i tillegg å ta et nytt fundusfoto dersom det oppdages endringer på ONH ved oftalmoskopi. I Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sine retningslinjer anbefales det å legge ved et bilde av ONH i henvisningen til øyelege. Mange optikere har i dag funduskamera i sin praksis, men ikke alle har det inkludert i sin standard synsundersøkelse. Studier viser at man av og til kan se strukturelle endringer før man får synsfeltutfall (Heijl & Bengtsson, 1989; Yoshioka et al., 2015). I studiene The Ocular Hypertension Treatment Study (Kass, 2002) og The European Glaucoma Prevention Study (Miglior et al., 2005) var studiepopulasjonen pasienter med okulær hypertensjon. For en stor andel av de som utviklet glaukom kunne man se endring på ONH som det første tegn på glaukomskaide. Medeiro et al (2009) fant at progressiv skade på ONH var en sterk indikator på at pasienten ville utvikle funksjonelt synstap i fremtiden.

En av de viktigste strukturelle indikatorene på at det er glaukom tilstede er endringer på ONH og i nervefiberlaget (Abramoff et al., 2010). Imidlertid, siden de fysiologiske variasjonene er store kan det være vanskelig å oppdage glaukom ved første gangs undersøkelse, spesielt tidlig i sykdomsforløpet. Da vil det være verdifullt å sammenlikne funn over tid for å se etter endringer som gir mistanke om patologi. Fundusfotoer tatt over flere år kan gi denne type informasjon (Medeiros et al., 2009). I Norge i dag er det langt flere optikere som har et funduskamera enn som har Optical Coherence Tomography (OCT) eller annen avbildningsteknologi. Norges optikerforbunds forskningsutvalg har samlet ulike data fra 203 norske optikere. Blant disse har 158 registrert at de har funduskamera som tilgjengelig utstyr i praksis mens 84 har OCT

tilgjengelig. Det å vurdere serier av fundusfotoer side ved side er det som utgjør gullstandarden for å oppdage glaukomutvikling over tid (Marlow, McGlynn, & Radcliffe, 2014). En av utfordringene med denne metoden er at noen av endringene kan være subtile og vurderingen er subjektiv. En annen metode for å avdekke tidlige glaukomforandringer er å veksle mellom to fundusfotoer med størst mulig grad av strukturell overlapping. Dette kan enten justeres manuelt eller det finnes automatiserte programmer som plasserer og justerer fotoene slik at de blir likest mulig før sammenlikning, såkalt *automatically matched alternation flicker* (AMAF). Fotoene alterneres deretter med en viss hastighet. (Marlow et al., 2014). Uforandrede områder vil da oppleves stabile mens forandringer vil oppleves som raske bevegelser når man veksler mellom de to fotoene (Heijl & Bengtsson, 1989). Siden fundusfotoene ofte er tatt på ulike tidspunkt og av forskjellige klinikere kan det være forskjell på dem med tanke på blant annet kameravinkel, sentrering og lysstyrke. Det kan gjøre det vanskeligere å oppdage endringer (Ahn, Yun, Yoo, Choi, & Lee, 2017) og det er tidkrevende å manuelt sentrere dem over hverandre med strukturell overlapping (Heijl & Bengtsson, 1989). De mer automatiserte metodene øker derfor sannsynligheten for å oppdage subtile endringer og er tidsbesparende. Flere studier ser på hva som er mest spesifikt, sensitivt og minst utsatt for subjektive variasjoner av å sammenlikne fundusfotoer side ved side og å alternere dem over hverandre (samme sted på skjermen) (Yun et al., 2017) (Ahn et al., 2017). En studie konkluderte med at AMAF viste bedre sensitivitet for å oppdage diskblødninger enn sammenlikning av fotoene ved siden av hverandre (Syed et al., 2012). Flickermetoden er også mer sensitiv for å oppdage endringer i parapapillær atrofi enn side ved side metoden (VanderBeek, Smith, & Radcliffe, 2010). I en studie fra 1989 (Heijl & Bengtsson, 1989) ble en manuell flickermetode sammenliknet med side ved side metoden og funnet mer sensitiv for å oppdage endringer på ONH. Studien til Marlow et al (2014) ser på en metode som de kaller subtraksjonsteknikk hvor man sitter igjen med ett enkelt statisk foto hvor man ser uthevet områdene som er ulike på de to fotoene. Strukturen på det ene bildet trekkes fra det andre. Mange studier ser på hvor gode de ulike metodene er på å oppdage progresjon hos pasienter med kjent glaukom eller risikopasienter. Så vidt vi vet er det ingen studier som har undersøkt betydningen av å manuelt vurdere serier av monokulære fundusfotoer for å avdekke tegn på tidlig glaukom. The Ocular Hypertension Treatment

Study brukte stereoskopiske fundusfotografier for å undersøke dette (Gordon & Kass, 2018).

1.2 Strukturelle glaukomforandringer

Strukturelle endringer i forbindelse med glaukom defineres som tap av ganglionceller og nervefibre, fulgt av tap av støttevev og kapillærer. Dette fører til et karakteristisk utseende på det retinale nervefiberlaget (RNFL), ONH og parapapillært område.

1.2.1 Det retinale nervefiberlaget

De retinale nervefibrene følger en bestemt bane på vei mot ONH. Nervefibre fra makula følger en rett linje mot ONH. Det samme gjør i stor grad nervefibrene fra den nasale delen av retina. Nervefibrene fra temporale retina følger en bueformet bane over og under makula for å komme til ONH. Disse krysser aldri den tenkte horisontale skillelinjen som går gjennom makula og ONH. Nervefibrene som kommer fra området nærmest ONH ligger overfladisk i nervefiberlaget, men opptar den sentrale delen av den optiske nerven. Fibrene fra perifere fundus ligger dypere i nervefiberlaget, men når de når den optiske nerven ligger disse ytterst i denne, langs veggen. Sistnevnte nerver er derfor mer utsatt for glaukomskaide enn fibrene fra makula som ligger sentralt i nerven. Når nervefibre dør kan man etter hvert se fravær av disse på netthinnen. Ved tidlig skade kan det se ut som mørke spalter der det er frafall av nervefibre fordi man skimter pigmentepitelet gjennom (Kanski, 2003). Studier har vist at tykkelsen på RNFL målt med OCT korresponderer godt med synligheten av nervefiberlagsdefekten på rød-fritt fundusfotografi (Hwang, Kim, Park, Kim, & Kim, 2006). Flere studier viser at gjennomsnittlig tykkelse på RNFL er lavere hos personer med glaukom sammenliknet med normale øyne (Bowd, Weinreb, Williams, & Zangwill, 2000; Teesalu, Tuulonen, & Airaksinen, 2000). Bowd et al (2000) fant at gjennomsnittlig tykkelse av RNFL sank med 48% for øyne med glaukom sammenliknet med normale øyne. Etter hvert som skaden blir større blir det mørke området større. Ved langtkommen glaukom vil det til slutt være total atrofi av nervefiberlaget som fører til at de store blodårene som går i nervefiberlaget blir synlige (Kanski, 2003).

1.2.2 Det optiske nervehodet

Ved vurdering av ONH i forbindelse med glaukom er det vanlig å vurdere cup/disk-forhold, rim/disk-forhold, ISNT-regelen, endringer i blodkarenes beliggenhet innenfor disken og å se etter blødninger på eller i nærheten av papillen. Cup/disk-forhold defineres som cupens diameter i forhold til diskens i tiendeler og vurderes horisontalt og vertikalt. Rim/disk-forhold vurderes som bredden på den tynneste delen av bremmen i forhold til diameteren på hele disken i tiendedeler langs den meridian som går gjennom den tynneste delen av bremmen (Schacknow & Samples, 2010). Det er store fysiologiske variasjoner når det gjelder størrelse på cup og c/d forhold, men dersom man ser en økning i størrelse på cupen er dette mest sannsynlig tegn på glaukomutvikling. Noen studier indikerer imidlertid at en forstørrelse av cupen og fortynning av nevroretinal papillebrem kan oppstå fysiologisk på grunn av alder, men for de fleste vil denne fysiologiske endringen være minimal. Det kan likevel være lurt å ha denne mulige fysiologiske endringen i tankene når man vektlegger økt diameter på cup i sin diagnose av glaukom (Schwartz, Reuling, & Garrison, 1975). Ved glaukom kan cupen utvide seg konsentrisk eller vi kan se så kalt notching. Notching får vi når tap av nervefibre er lokalisert, ofte til inferior og/eller superior del av optisk disk. Papillebremmen vil ellers være relativt intakt (Kanski, 2003). I et normalt øye vil bredden på papillebremmen variere fra kvadrant til kvadrant og vanligvis følge ISNT-regelen. Det vil si at bremmen er tykkest inferior, deretter superior, nasalt og temporalt. Cupen i et normalt øye som følger ISNT-regelen vil som regel se rund eller horisontalt oval ut. Under utvikling av glaukom vil man se en fortynning av papillebremmen inferior først og deretter superior. Derfor kan en brutt ISNT-regel være et tegn på glaukomutvikling. Imidlertid er det viktig å huske at 20% eller mer av normale øyne har en papille som ikke følger ISNT-regelen og 25% av øyne med glaukom kan ha en papille som oppfyller ISNT-regelen (Schacknow & Samples, 2010). En normal papillebrem har en rosa eller orange farge på grunn av kapillærene den inneholder. Jo tykkere nervefiberlag desto mer blodtilførsel og mer rosa farge. Derfor vil i motsatt fall tap av nervefibre føre til mindre blodtilførsel og et blekere utseende på papillebremmen (Brown & Fletcher, 1990). Blodkarene som kommer ut av ONH kan endre retning eller beliggenhet dersom nervefibre og støttevev blir borte. Diskblødninger (DB) assosieres ofte med glaukom, men kan også forårsakes av flere andre tilstander som glasslegemeløsning, optisk nevropati, diabetes, anemi, hypertensjon og andre vaskulære

avvik på netthinnen (Sowka, Alan og Kabat, 2017). I en studie (Healey, Mitchell, Smith, & Wang, 1998) ble det funnet DB i 13,8% av øyne med primær åpenvinklet glaukom. DB forekommer oftere hos pasienter med normaltrykksglaukom enn pasienter med forhøyet intraokulært trykk. I en studie hvor utvalget kun bestod av pasienter med normaltrykksglaukom ble det funnet DB hos 28% av pasientene (Soares et al., 2004). Flere studier har funnet at glaukompasienter med DB har større risiko for en forverring av sykdommen enn de som ikke har DB (Soares et al., 2004). Rasker (1998) fant at 80-89% av glaukompasienter med DB opplevde forverring av sykdommen i motsetning til kun 32% av de som ikke hadde DB (Rasker, 1998). Diskblødningen som er typisk for glaukom er flamme- eller splintformet med radiær retning og befinner seg som regel over diskavgrensingen. De kan være vanskelig å oppdage dersom de er små og ligger i nærheten av en blodåre. Som regel befinner de seg i et område med nervefiberlagsdefekter og/eller tynning av papillebremmen. DB er forbigående og er synlige kun i alt fra dager til måneder, men kan også komme tilbake (Syed et al., 2012).

1.2.3 Parapapillært område

Parapapillær atrofi refererer til tynning, forskyvning, uregelmessighet og degenerasjon av det retinale pigmentepitelet, de choroidale blodårene, choroidea og sklera i området like utenfor papillen (Schacknow & Samples, 2010). Parapapillær atrofi kan sees hos normale øyne også, men har vist seg å ha en korrelasjon med glaukom. Parapapillær atrofi kan deles inn i en indre sone (beta) og en ytre sone (alfa). I den indre sonen er det choroiretinal atrofi og her kommer sklera og de store choroidale blodårene til syne. Den ytre sonen består av irregulær hypo- og hyperpigmentering av pigmentepitelet (Kanski, 2003). Begge sonene er større og sees oftere hos personer med glaukom enn i normale øyne. Parapapillære endringer samsvarer ofte med endringer på ONH (Jonas & Naumann, 1989). Jonas & Naumann skriver også at en vurdering av parapapillært område er spesielt viktig i øyne med liten diskdiameter. I disse øynene vil andre glaukomforandringer, som økt c/d-forhold og tynning av papillebrem, komme til syne på et senere stadie enn hos øyne med større disk. De fant også at sone Beta hadde en sterkere korrelasjon til de andre glaukomforanringene enn sone Alfa (Jonas & Naumann, 1989).

1.3 Screening for glaukom

Screening er bruk av en eller flere tester for å finne sykdomstilfeller i en populasjon og i følge Verdens Helseorganisasjon (WHO) skal en rekke krav oppfylles for at man skal gjennomføre en screening. Blant annet skal tilfellet man screener for være et viktig helseproblem, diagnostisering og behandling må være gjennomførbart, det må finnes en akseptabel test for undersøkelse og kostnaden av undersøkelse og behandling må kunne forsvares. Per i dag finnes ingen god masse-screeningstest for glaukom (Schacknow & Samples, 2010). En undersøkelse av screening for glaukom gjort i UK (Burr et al., 2007) konkluderte med at screening av en hel befolkning for glaukom alene ikke er kostnadseffektivt, men derimot å screene personer i risikogruppen for glaukom kan være det. Det samme om man screener den eldre delen av befolkningen for flere sykdommer samtidig. Uansett om det ikke skal gjennomføres screening for glaukom i hele befolkningen er det viktig at alle optikere vurderer sine pasienter for glaukom.

1.4 Fundusfotografering

Fundusfotografering er mye brukt for både dokumentasjon og evaluering av netthinnen. Det kan være spesielt nyttig for pasienter med diabetes, AMD og glaukom (Bartling, Wanger, & Martin, 2009). En fordel med fundusfotografering er at man får en objektiv dokumentasjon av utseende på ONH og området rundt. Selve vurderingen av fotoene er subjektiv, men det er likevel en sikrere dokumentasjon av eventuelle endringer over tid enn en subjektiv beskrivelse eller tegning. I 1910 utviklet Gullstrand det funduskameraet vi kjenner i dag (Abramoff et al., 2010). Det første funduskameraet for kommersiell bruk ble utviklet av Nordinson i Upsala i 1926 og etterfølgende funduskameraer var basert på dette (Schacknow & Samples, 2010). De tidligste kameraene var analoge og dilatasjon av pupillen var nødvendig. I dag er det mest vanlig med digitale og så kalte Non-mydriatic funduskameraer som i mindre grad er avhengig av størrelsen på pupillen. Et stereoskopisk funduskamera fotograferer papillen fra to ulike vinkler slik at man får to nesten like fotoer. Ved å betrakte fundusfotoene gjennom et stereoskopisk apparat vil man få et 3-dimensjonalt bilde av netthinnen og ONH (Schacknow & Samples, 2010). Sorthvitt bilder av høy kvalitet gjør det enklere å oppdage små detaljer i RNFL. Ved bruk av digitale funduskameraer kan man velge rødfritt modus, som er mer sensitivt enn

fullfarge bilder for å oppdage glaukomforandringer i nervefiberlaget (Kim, Kim, & Kim, 2014). En utfordring med fundusfotografering er variasjon i ferdighetene til den som tar bildet, kameratype og bildekvalitet.

1.4.1 Bildekvalitet

Hvor stor klinisk verdi et fundusfotografi har er svært avhengig av bildekvaliteten. Ofte er selve fotograferingen og vurderingen av bildet gjort i to prosesser og kanskje til og med av ulike personer. Mangelen på en standard for gradering av bildekvalitet kan gjøre at redusert kvalitet på et fundusfoto først oppdages når strukturen på bildet skal vurderes. Bartling et al (2009) refererer til flere studier der forekomsten av fundusfotoer med lav kvalitet eller teknisk feil varierer fra 3,7-19,7%. I Bartling et al sitt studie fant de at 8,8% av fundusfotoene var av uakseptabel kvalitet. Hensikten med studien var å utvikle samt evaluere en automatisk metode for evaluering av bildekvalitet. I deres studie ble det lagt vekt på billedskarphet og eksponering. Kvaliteten på fotoene ble delt inn i kategoriene «ikke akseptabel», «akseptabel», «god» og «veldig god». Det var ikke definert kriterier for disse kategoriene. Resultatene fra den automatiske evalueringen ble sammenliknet med menneskelige observatørs evaluering og det var god korrelasjon mellom disse. Det ble funnet at den automatiske metoden var mer sensitiv på forskjellen mellom «god» og «veldig god» kvalitet sammenliknet med de menneskelige observatørene. Noe som kan være nyttig spesielt dersom fotoene skal analyseres videre av automatiserte programmer som oppdager patologiske endringer (Bartling et al., 2009). Flere studier ser på ulike automatiserte programmer for evaluering av bildekvalitet. Noen programmer er basert på hvor godt strukturene på netthinnen kommer fram, ofte fokusert på blodårene, mens andre bruker parametere som handler mer om selve fotokvaliteten. Sistnevnte parametere er for eksempel farge, fokus, kontrast, eksponering og jevnhet på lys (Dias, Oliveira, & Cruz, 2012). Pupilledilatasjon vil bidra til bedre innsyn til netthinnen og bedre bildekvalitet (Murgatroyd et al., 2004; Scanlon, Foy, Malhotra, & Aldington, 2006). I Norges optikerforbunds kliniske retningslinjer for rutineundersøkelse står det at dilatering (mydriasis) av pupillen er nødvendig ved lite tilfredsstillende innsyn til fundus (Optikerforbund, 2005a).

1.5 Målsetting

1.5.1 Formål og nytteverdi

Det antas at om lag 50% av glaukometilfeller til en hver tid vil være uoppdaget. I mange tilfeller blir glaukom først oppdaget ved besøk hos optiker, som henviser videre til øyelege for behandling og oppfølging. Optikere bruker i dag flere undersøkelsesmetoder og det finnes et behov for å se på om bilder av netthinnen er til hjelp for å avdekke tidlige tegn på glaukom. Formålet med denne studien er å undersøke i hvilken grad serier av fundusfotoer tatt hos optiker gir informasjon som kan bidra til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om glaukom. Dersom studien viser at vurdering av serier av fundusfotoer i stor grad bidrar med informasjon som fører til beslutning om henvisning til øyelege vil det kunne være et argument for at fotografering av fundus bør være del av en standard synsundersøkelse hos optikere, og at en slik vurdering som er foretatt i studien også bør gjennomføres der det er mulig.

Studiens sekundære formål er å undersøke bildekvaliteten på fundusfotoer tatt i optometrisk praksis og i hvilken grad bildekvaliteten påvirker muligheten for å oppdage endringer. Dersom en stor andel av fundusfotoene vurderes til å ikke være av tilstrekkelig kvalitet kan det antyde at man i større grad bør benytte diagnostika og ha større krav til hvilken bildekvalitet man sier seg fornøyd med.

1.5.2 Forskningsspørsmål

Studiens primære formål er basert på følgende forskningsspørsmål:

- Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom?
- Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom på et tidligere tidspunkt enn da henvisningen fant sted?

Studiens sekundære formål er basert på følgende forskningsspørsmål:

- Hvor stor andel av fundusfotoene som vurderes i studien er av tilstrekkelig kvalitet, definert som grad 4-5 på den brukte graderingsskalaen (se tabell 1 under kapittel 2.3 Utførelse), til å kunne å identifisere endringer i strukturen?
- Hvor stor andel av henviste pasienter i studien har serier med fundusfotoer som er av tilstrekkelig kvalitet, definert som grad 4-5 på den brukte graderingsskalaen (se tabell 1 under kapittel 2.3 Utførelse), for å identifisere endringer i strukturen?

1.5.3 Hypoteser

- I et utvalg av pasienter sett i optometrisk praksis, med digitale fundusfotoer som er tatt i forbindelse med minst 2 rutineundersøkelser separert i tid med minst 1 år og som har en tilstrekkelig bildekvalitet, vil andelen pasienter hvor en systematisk sammenligning av strukturen på fundusfotoene indikerer en mulig glaukomforandring være høyere for de som har blitt henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som har blitt henvist for mistanke om annen patologi.
- I et utvalg av pasienter sett i optometrisk praksis, med digitale fundusfotoer som er tatt i forbindelse med minst 3 rutineundersøkelser separert i tid med minst 1 år og som har en tilstrekkelig bildekvalitet, vil andelen pasienter hvor en systematisk sammenligning av strukturen på fundusfotoene indikerer en mulig glaukomforandring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted være høyere for de som har blitt henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som har blitt henvist for mistanke om annen patologi.

2 Metoder

2.1 Inklusjonskriterier

Studiepopulasjonen bestod av pasienter sett hos 2 avdelinger i Krogh Optikk. Krogh Optikk er en kjede av optiske forretninger som har de fleste butikkene sine i Oslo, Akershus og Vestfold, men også to i Trondheim og en i Bergen. I denne studien ble utvalget hentet fra pasienter sett hos avdelingen på Lørenskog i Akershus og Majorstuen i Oslo. Pasientene som ble plukket ut var henvist til øyespesialist på grunn av mistenkt glaukom, aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen. Diagnosen var bekreftet i epikrise fra øyelege. Pasienter som var henvist for glaukom ble inkludert i kasusgruppen (heretter kalt glaukomgruppen). Pasienter som var henvist for AMD eller andre aldersrelaterte endringer på netthinnen ble valgt som kontrollgruppe fordi de ofte er i samme aldersgruppe som pasienter med glaukom og fordi det også for disse pasientene er viktig å få et godt fundusfoto av den sentrale delen av netthinnen. Kontrollgruppen sin funksjon var å gjøre observatøren som vurderte fundusfotoene for strukturelle endringer blind for om den pasienten hun vurderte hadde glaukom eller ikke. Alle aldre og begge kjønn kunne inkluderes i studien. De som hadde andre diagnoser i tillegg kunne også inkluderes, men pasientene i kontrollgruppen kunne ikke også ha glaukom.

For at det skulle være mulig å vurdere strukturelle endringer måtte hver pasient ha fundusfotoer som var tatt i forbindelse med minst 2 rutineundersøkelser med minst 1 år mellom dem. Planen var å hente utvalget fra perioden 01.01.2009 til 01.02.2018 for pasienter sett hos Krogh Optikk Lørenskog og fra perioden 01.01.2007 til 01.02.2018 for pasienter sett hos Krogh Optikk Majorstuen. Disse periodene ble valgt på bakgrunn av når de ulike avdelingene hadde byttet til digitalt funduskamera. Under utvelgelsen kom det fram at flere av casene fra avdeling Lørenskog ikke oppfylte inklusjonskriteriene fordi kun ett av fundusfotoene var tatt med digitalt kamera. Disse ble likevel inkludert i studien for å få så mange caser som mulig og da ble perioden for pasienter sett hos Krogh Optikk Lørenskog 01.01.2004 til 01.02.2018.

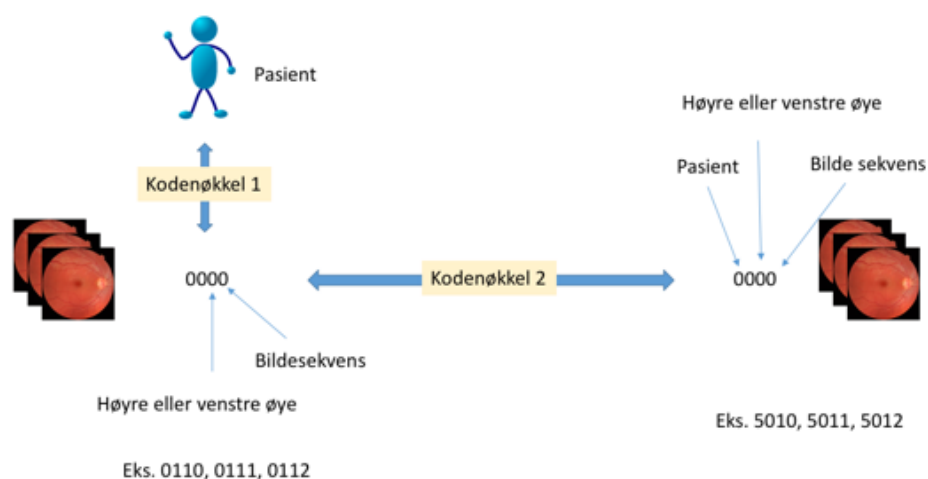
2.2 Eksklusjonskriterier

- Pasienter med allerede diagnostisert glaukom da henvisningen fant sted ble ekskludert fra glaukomgruppen. Informasjonen ble innhentet fra pasientens digitale journal som inneholdt diagnoseinformasjon fra returnerte epikriser.
- Utilstrekkelig bildekvalitet. For studiens primære formål (analyse av strukturelle endringer) ble fundusfotoer med utilstrekkelig bildekvalitet (grad 1-3 på den brukte graderingsskala for bildekvalitet) ekskludert. Se kapittel 2.3 Utførelse for graderingsskala for bildekvalitet.
- Pasienter med AMD og aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen som hadde en utbredelse utenfor det området som ble maskert i forbindelse med analysen ble ekskludert for studiens primære formål. Området som ble maskert var et sirkulært område, sentrert i papillen og med en diameter som tilsvarte 1,5 vertikal diskdiameter.

2.3 Utførelse

En optiker (M.O) som ikke var involvert i prosjektet på noen annen måte var ansvarlig for utvelgelsen av caser. Optikeren gikk gjennom henvisninger og epikriser for å plukke ut de som var henvist for mistenkt glaukom til glaukomgruppen og de som var henvist for AMD eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen til kontrollgruppen. For de henvisningene som så aktuelle ut gikk optikeren inn i pasientens digitale journal for å sjekke om resten av inklusjonskriteriene var oppfylt. Optikeren sjekket om det forelå epikrise fra øyelege, om denne bekreftet diagnosen og om det fantes minst to fundusfotoer tatt med minst 1 års mellomrom knyttet til pasienten. Det ble laget en liste over de casene som oppfylte inklusjonskriteriene og hadde fått diagnosen bekreftet av øyelege. Disse fikk tilsendt et brev og/eller en epost med skriftlig informasjon (vedlegg 5) om studien og at de ville bli kontaktet per telefon med forespørsel om å gi samtykke til at vi fikk bruke deres fundusfotoer i studien. Noen personer svarte på e-posten og disse ble ikke oppringt. Resten ble oppringt av masterstudent etter ca. 2 uker. De pasientene som samtykket til deltakelse ble rekruttert inn i studien. Pasientens navn ble erstattet med et unikt tosifret randomisert ID nummer (kodenøkkel 1 figur 1). Nøkkelen som koblet disse sammen ble oppbevart innelåst (ikke digitalt) og adskilt fra øvrige data fra

rekruttering til endt studie. Den vil bli destruert senest 31.12.18. Fundusfotoграфиene ble eksportert og lagret som TIFFfiler uten pasientinformasjon (photo metadata), med unntak av om bildet var fra høyre eller venstre øye. De ble lagret med et firesifret ID-nummer der de to første sifrene var pasientens randomiserte ID-nummer, det tredje sifferet anga høyre (1) eller venstre øye (2), og det siste sifferet anga rekkefølgen for fotoene hvor 0 indikerte seneste foto.



Figur. 1 Kodenøkkel

Da fundusfotoene var avidentifisert ble de vurdert for bildekvalitet i 100% forstørrelse på en dataskjerm av typen HP Compaq LA2205wg 22-tommers LCD skjerm med oppløsning 1680 x 1050 (90 PPI). Alle fotoene ble vurdert med de samme skjerminnstillingene: oppløsning: «høy» (1680 x 1050), lysstyrke: maks og brightness: 250 cd/m², i et rom med dempet belysning (ca 150-200 lux). Bildebehandlingsprogrammet som ble brukt var ImageJ2 ([https://imagej.net/Open Source](https://imagej.net/Open_Source)). Før vurderingen ble skjermen fargekalibrert ved hjelp av Windows sin egen funksjon for kalibrering av skjerm. Hvert bilde ble gradert på en skala fra 1-5 hvor 1 var dårligst og 5 var best. Graderingskalaen er hentet fra studien til Lamirel et al (Lamirel et al., 2012) og ble noe modifisert for å passe til denne studien. Se kriterier for hver grad i tabell 1 under.

Tabell 1. Graderingsskala bildekvalitet

Gradering	Kriterier
Grad 1	Utilstrekkelig for ethvert diagnostisk formål
Grad 2	Ikke mulig å ekskludere alle store funn. Store funn definert som papilleødem, diskblødning (DB), retinal vaskulær okklusjon, intraokulære blødninger og grad III/IV hypertensive retinopati.
Grad 3	Kun mulig å ekskludere store funn eller kun mulig å ekskludere noen få av subtile funn, men ikke alle. For eksempel god kvalitet i makula, men ikke rundt ONH.
Grad 4	Ikke ideell kvalitet, men likevel mulig å ekskludere subtile funn både rundt makula og rundt ONH. Det legges ikke stor vekt på hvordan bildekvaliteten er i området som ikke skal analyseres for strukturelle endringer, f.eks makula. Eksempler på subtile funn er mikroaneurismer ved diabetes retinopati, makulære endringer ved AMD, endringer i RNFL, endring i C/D-forhold, rim/disk-forhold, blodkarenes beliggenhet ved ONH og endringer i PA.
Grad 5	Ideell kvalitet

I tillegg ble eksponering av disken og parapapillært område samt bildeskarpheit på disken og parapapillært område gradert fra 1-3 med kriterier som nevnt i henholdsvis tabell 2 og tabell 3 under. Resultatene for bildekvalitet ble registrert i et digitalt registreringsskjema (vedlegg 1).

Tabell 2. Gradering av eksponering

Struktur	1= underekspontert	2= optimal eksponering	3= overekspontert
Disk	Overgangen mellom brem og ekskavasjon var usikker på grunn av et mørkt bilde	Overgangen mellom brem og ekskavasjon kunne identifiseres	Overgangen mellom brem og ekskavasjon var usikker på grunn av et lyst bilde.
Parapapillært område	Bildet var for mørkt til at det var mulig å oppdage oppståtte atrofiske områder eller endringer i utbredelsen av etablert atrofi i området nærmest disken	Det var mulig å identifisere hypo- og hyperpigmentering i området nærmest disken	Vurderingen var usikker på grunn av for lyst bilde

Tabell 3. Gradering av bildeskarpheit

Struktur	1= utilstrekkelig skarphet	2= redusert skarphet	3= optimal skarphet
Disk	Vurdering av struktur og kapillærer var ikke mulig på grunn av uklart bilde	Vurdering av struktur og kapillærer var usikker på grunn av uklart bilde	Vurdering av struktur og kapillærer var sikker
Parapapillært område	Vurdering av struktur var ikke mulig på grunn av uklart bilde	Vurdering av struktur var usikker på grunn av uklart bilde	Vurdering av struktur var sikker

For at videre analyse av fundusfotoene skulle være blind ble de aidentifiserte bildene sendt til en ekstern medarbeider (P.L) ved Høgskolen i Sørøst-Norge, som lagret filene med et nytt unikt firesifret ID nummer, hvor de to første tallene erstattet pasientens opprinnelige gitte ID nummer med et nytt unikt tosifret randomisert ID nummer¹, det tredje tallet angav høyre eller venstre øye og det fjerde tallet angav sekvens hvor 0 indikerte seneste bilde. Kodene nøkkelen som koblet sammen første firesifret ID med firesifret ID gitt av ekstern medarbeider (kodenøkkel 2 i figur 1), ble oppbevart av ekstern medarbeider frem til statistisk analyse. Ekstern medarbeider maskerte i tillegg billedinformasjonen sentralt i bildet for å forhindre kjennskap til bakenforliggende henvisningsårsak. Metoden er tidligere beskrevet. Maskeringen ble gjort i samme bildeprogram som analysene for å beholde bildeformateringen intakt. Fundusfotoene ble deretter sendt i retur for analyse av strukturelle endringer.

Fundusfotoene ble vurdert i 100 % forstørrelse på samme datamaskin som vurderingen av bildekvalitet og i samme bildeprogram. Alle fotoene tilhørende en og samme case ble sammenliknet parvis ved siden av hverandre på skjermen og i sekvens, det vil si vekselvis på samme sted på skjermen. Før vurderingen ble alle fotoene justert til 100% forstørrelse og beskåret til ca. 840 x 840 skjerm piksler som tilsvarer størrelsen på to bilder som fikk plass ved siden av hverandre på skjermen og som tillot vekselvis sammenligning på samme sted på skjermen med høy grad av strukturell overlapp. Fotoene ble sentrert i papillens geometriske sentrum. I løpet av tidsperioden bildene er hentet fra har avdelingene hatt ulike typer funduskameraer. For at fotoene skulle være

¹ Hentet fra en liste med unike randomiserte nummerkombinasjoner fra 00 til 99 generert i Excel.

sammenliknbare måtte dette tas hensyn til. Fundusfotoene som var tatt med Nikon D80 (10,2MP: 2896 x 1944 px) ble justert til en forstørrelse på 155 % før bildet ble beskåret for å kompensere for en lavere oppløsning sammenliknet med Nikon D7000 (16,2MP: 4496 x 3000 px) på Lørenskog. Fundusfotoer tatt med Nikon D80 ble også sammenliknet med fotoer tatt med Nikon D7100 (24,1MP: 1956 x 1934 px) på Majorstuen. Disse bildene var like store da begge var justert til 100% forstørrelse. Når det gjaldt fotoer tatt med det analoge kameraet på Lørenskog, Sony DXC-950P 3CCD color funduscamera (768 x 576 px), måtte disse justeres til 350% forstørrelse for å kunne sammenliknes med fotoer tatt med Nikon D80. Her ble det gjort en praktisk tilnærming. For å oppnå en best mulig sentrering av papillen ble det benyttet et transparent ark hvor størrelsen på utsnittet var tegnet inn sammen med et kryss i senter omgitt av konsentriske sirkler som guide for å identifisere sentrum av papillen. Transparentet ble lagt over bildet på dataskjermen og bildet ble beskåret langs det markerte utsnittet og med en størrelse som samsvarte med det definerte utsnittet i piksel. Beskårne bilder ble deretter forsøkt forbedret med hensyn til lyshetsgrad og kontrast ut fra en subjektiv vurdering. Deretter ble de lagret med samme firesifret ID-nummer som før, men med endelsen PF (primært formål) for å indikere at disse var justert og brukt i analysen for det primære formålet. Hvert bilde ble også lagret som en rødfri versjon med endelsen RF. For å få rødfri modus på bildet ble det valgt sorthvitt bilde for fargekanalen grønn i bildeprogrammet ImageJ2. Dette fant man ved å trykke på «image» og «split» i menyen. Da fikk man opp tre versjoner av bildet og valgte det som var merket «green».

For å si noe om strukturelle endringer var tilstede ble det gjort vurdering av ONH, eventuelle diskblødninger, parapapillær atrofi og RNFL, i denne rekkefølgen for alle analyser. Under følger beskrivelse av hvordan hver enkelt struktur ble vurdert.

ONH ble vurdert parvis ved siden av hverandre og i sekvens med strukturell overlap ved å sammenlikne fundusfotoene med endelsen PF. De ble vurdert for endring i gradering av cup/disk-forhold, rim/disk-forhold og ISNT-regelen samt endringer i blodkarenes beliggenhet innenfor disken. Cup/disk-forhold defineres som cupens diameter i forhold til diskens i tiendeler og ble vurdert horisontalt og vertikalt. Rim/disk-forhold defineres som bredden på den tynneste delen av bremmen i forhold til diameteren på hele disken

i tiendedeler langs den meridian som går gjennom den tynneste delen av bremmen. Dersom ONH følger ISNT-regelen vil bremmen være tykkest inferior (I) fulgt av superior (S), nasalt (N) og temporalt (T). En endring var definert som høyere c/d forhold og/eller lavere rim/disk forhold i seneste fundusfoto sammenliknet med tidligere foto eller at ISNT-regelen var oppfylt på tidligere fundusfoto, men ikke på det seneste. Blodkarene som kommer ut av ONH kan endre retning eller beliggenhet dersom nervefibrene og støttevev blir borte. En endring var definert som endret beliggenhet av et eller flere blodkar på seneste fundusfoto sammenliknet med tidligere foto. C/d-forhold, rim/disk-forhold, om ISNT-regelen var oppfylt eller ikke og om diskblødning var synlig eller ikke ble notert for hvert fundusfoto i et eget excel-skjema (vedlegg 2).

Vurdering av diskblødninger ble også gjort parvis ved siden av hverandre og i sekvens i både full-farge (PF) og rødfri bildemodus (RF). Diskblødninger ble vurdert som oppståtte blødninger eller endring i antall diskblødninger på disken og i området innenfor en diskdiameter. En diskblødning defineres som en isolert flamme- eller splintformet blødning med radiær retning og som befinner seg over disken eller parapapillært innenfor en diskdiameter fra bremmen. En endring var definert som en eller flere diskblødninger som var synlige i noen av fundusfotoene, men ikke alle.

Parapapillær atrofi ble vurdert parvis ved siden av hverandre og i sekvens i fullfarge (PF). Vurderingen bestod i å se etter oppståtte atrofiske områder (alfa eller beta) eller endringer i utbredelsen av etablert atrofi i området nærmest disken. Alfaatrofi defineres som områder med irregulære hypo- og hyperpigmenteringer uten transparens til underliggende chorioidale blodkar og sklera. Betaatrofi defineres som områder tilgrenset disken med irregulære hypo- og hyperpigmenteringer hvor underliggende chorioidale blodkar og sklera er helt eller delvis synlige. Da det noen ganger er vanskelig å differensiere mellom alfa- og betaatrofi ble disse behandlet likt i vurderingen. En endring ble derfor definert som et atrofisk område (alfa og/eller beta) som var synlig i det seneste fundusfotoet men som ikke var synlig på samme sted i tidligere fundusfotoer, eller som hadde en mindre utbredelse i tidligere fundusfotoer.

Nervefiberlaget ble vurdert parvis ved siden av hverandre og i sekvens i rødfri bildemodus (RF). RNFL ble vurdert for oppståtte nervefiberlagsdefekter eller endringer i utbredelsen av nervefiberlagsdefekter i området innenfor 1 diskdiameter fra ONH. En nervefiberlagsdefekt er definert som et subjektivt identifiserbart område med mindre reflektans (mørkere område) som følger nervefiberlagets fordeling med den smalere delen mot papillen. En endring var definert som en lokal nervefiberlagsdefekt som var synlig i det seneste fundusfotoet men som ikke var synlig på samme sted i tidligere fundusfotoer, eller som hadde en mindre utbredelse i tidligere fundusfotoer.

Det siste fundusfotoet før henvisning ble sammenliknet med hvert av de foregående fundusfotoene for å vurdere endringer for hver av variablene. I tillegg ble hvert bilde i en sekvens av 3 fotoer eller flere sammenliknet med nærmest foregående foto. Dette for å kunne si noe om en eventuell endring fant sted på tidspunktet for henvisningen eller på et tidligere tidspunkt. Alle vurderinger av strukturelle endringer ble utført for et billedpar ad gangen slik det er vanlig å gjøre i en klinisk hverdag. Sammenligning av fotoer i fullfarge ble gjort først for å identifisere endringer i ONH og PA. Eventuelle ulikheter i sentreringen av fotoene ble justert ved å flytte på billedrammen slik at det strukturelle overlappet ble mest mulig optimalt. Deretter ble tilsvarende billedpar åpnet i rødfri bildemodus. Sammenligning i rødfri bildemodus ble gjort for å identifisere endringer i DB og RNFL. Det ble til slutt gjort en global vurdering av alle kriteriene basert på en innebygget algoritme i registreringsskjemaet (se tabell 4 under). Denne algoritmen ble også kontrollert manuelt. Når dette var gjort for første serieanalyse ble prosessen gjentatt dersom forsøkspersonen hadde mer enn to fundusfotoer. Resultatene ble registrert i et eget digitalt registreringsskjema (vedlegg 3). Ved analysering av bildeparene for strukturelle endringer ble de vurdert som ingen endring, mistenkt endring eller endring. For statistiske analyser ble «mistenkt endring» og «endring» slått sammen til en ny variabel «endring med to utfall». Det var to grunner til dette. For det første angir flere kliniske retningslinjer mistenkt strukturell endring som grunnlag for henvisning. For det andre var det nødvendig å ha en dikotom variabel (variabel med kun to utfall) for å kunne bruke Fisher's exact test ved statistiske analyser og dette var igjen nødvendig på grunn av størrelsen på utvalget.

Tabell 4. Global vurdering av strukturelle endringer

0= ingen endring	ikke endring på RNFL og ONH eller kun mistenkt endring på PA og/eller DB.
1= mistenkt endring	mistenkt endring på RNFL og/eller ONH eller endring på PA og/eller DB
2= endring	endring på RNFL og/eller ONH, uansett vurderingsresultatene for PA og DB.

Når alle fotoene var vurdert for kvalitet og strukturelle endringer frigjorde den eksterne medarbeideren (P.L) kodenøkkelen som koblet det første ID nummeret og det andre ID-nummeret sammen. Alle variablene for hver case ble samlet i et egnet Excel-dokument for statistiske analyser (vedlegg 4-1, 4-2 og 4-3). På dette tidspunktet ble det oppdaget at noen fotoer ikke hadde fått ny kode via kodenøkkel 1 (figur 1 kodenøkkel) fordi alle fotoene fra disse personene hadde utilstrekkelig bildekvalitet. Disse ble tildelt et nytt tilfeldig id-nr (som ikke var likt noen av de andre) for å kunne tas med i statistiske analyser.

2.4 Etikk

Ingen forsøkspersoner behøvde å gjennomgå nye undersøkelser i forbindelse med denne studien. Fundusfotoene som ble brukt var allerede tatt som en del av en standard optometrisk undersøkelse og ikke forbundet med spesielt ubehag. I denne studien ble det ikke samlet inn opplysninger fra personen selv, men fra pasientens journal i Krogh Optikks database for avdelingene Lørenskog og Majorstuen. I utvalgsprosessen hadde en optiker som ellers ikke var involvert i studien (M.O) tilgang til pasientenes journaler, men personidentifiserende informasjon ble kun brukt for å koble henvisninger til fundusfotografier, og var ikke en del av analysen. Koblingen skjedde ved hjelp av et randomisert ID nummer. Kodenøkkelen som koblet pasientens navn til dette ID nummeret ble oppbevart innelåst (ikke digitalt) og adskilt fra øvrige data fra rekruttering til etter analyse var utført. Kodenøkkelen vil destrueres senest 31.desember 2018. Før pasientene ble rekruttert inn i studien og mottok et randomisert ID nummer ble det innhentet muntlig samtykke. Pasientene mottok først skriftlig informasjon (se vedlegg 5) og deretter ble de kontaktet for muntlig samtykke. Netthinnens utseende varierer fra person til person, men man kan ikke enkelt identifisere en pasient ut fra et bilde av netthinnen. Studien ble godkjent hos Personvernombudet for forskning, NSD –Norsk senter for forskningsdata AS.

2.5 Analyse

2.5.1 Deskriptive analyser

Det ble utført deskriptiv analyse av henvisninger, fundusfotoer og bildeserier. For henvisningene ble det sett på fordelingene mellom glaukom- og kontrollgruppen, hvor mange av henvisningene som hadde serier av fundusfotoer med tilstrekkelig bildekvalitet, andel med bildeserier for begge øyne eller kun ett øye og andel med komplette bildeserier for begge, ett eller ingen øyne. For fundusfotoene ble det sett på andel som var av dilaterte øyne, andel med tilstrekkelig bildekvalitet, median og modus for bildekvalitet, kameratype og hva som var vanligste årsak til utilstrekkelig bildekvalitet; eksponering eller bildeskarpheit. For bildeseriene ble det sett på andel som ble inkludert for analyse av strukturelle endringer og gjennomsnittlig og maks/min tidslengde.

2.5.2 Hypotesetesting

For å svare på de to forskningsspørsmålene i studiens primære formål ble Kji-kvadrat test benyttet. På grunn av lite tallgrunnlag ble det lagt vekt på utfallet av Fisher's exact test. Det ble undersøkt om andel henvisninger hvor man kunne se strukturelle endringer som tyder på glaukom var større i glaukomgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Det ble også undersøkt om andel henvisninger hvor man kunne se en endring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted var større i glaukomgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Et signifikansnivå på 5% ble regnet som signifikant.

Microsoft Excel versjon 16.10 (2017) og (IBM) SPSS versjon 24 ble benyttet for statistisk analyse.

3 Resultater

46 personer ble kontaktet med forespørsel om deltakelse. 15 av disse var utilgjengelige og 1 person ønsket ikke å delta. 30 personer ble rekruttert inn i studien. 14 av disse var henvist for glaukom og 16 var henvist for AMD eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen. Av de 30 personene som ble rekruttert hadde 18 analyse av strukturelle endringer for begge øyne, 5 hadde kun for ett øye og 7 hadde ikke analyse for noen av øyne. 14 hadde komplette analyser (ingen fotoer ekskludert på grunn av bildekvalitet) for begge øyne, 4 hadde kun for ett øye og 5 hadde ikke komplett analyse for noen av øynene.

3.1 Analyse av bildekvalitet

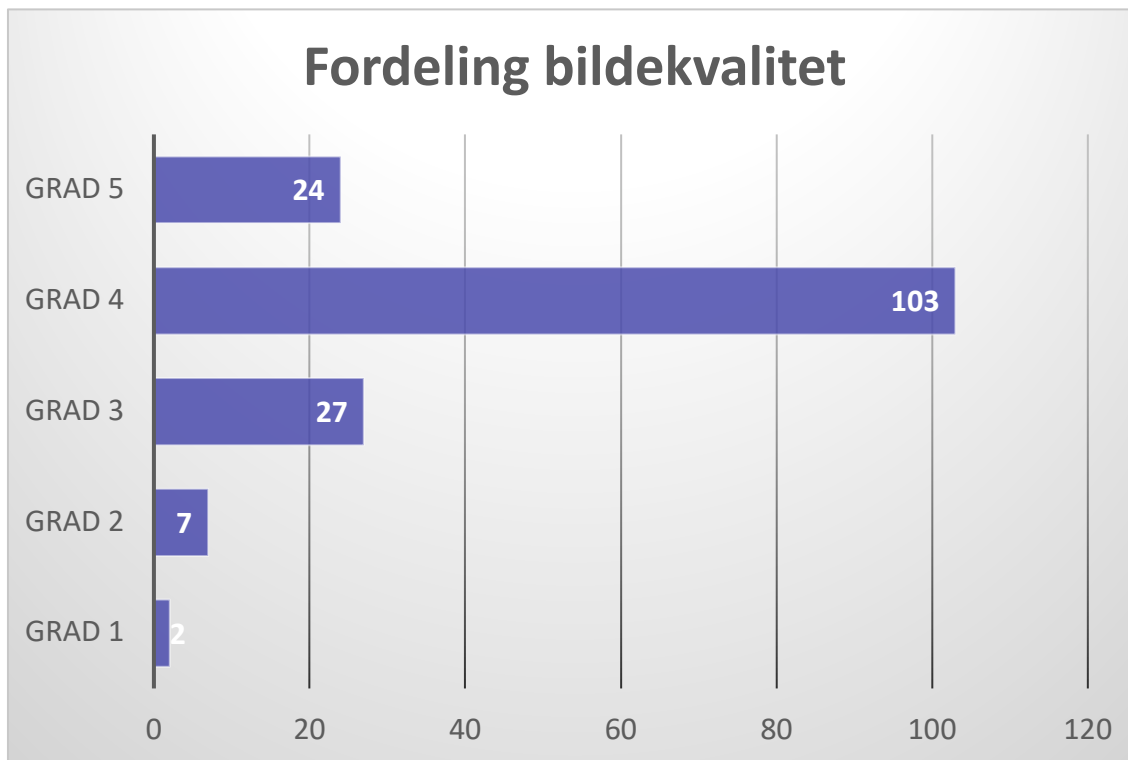
3.1.1 Forskningsspørsmål: Hvor stor andel av fundusfotoene som vurderes i studien er av tilstrekkelig kvalitet til å kunne identifisere endringer i strukturen?

Totalt 163 fundusfotoer ble evaluert for bildekvalitet og 127 av dem (77,9%) ble vurdert til å ha tilstrekkelig bildekvalitet. Altså hadde 36 (22%) utilstrekkelig bildekvalitet. Blant disse 36 fundusfotoene var 13 tatt med analogt funduskamera og resten med digitalt. Av totalt 163 fotoer var kun 16 fotoer tatt med analogt kamera. Alle fotoene ble gradert for bildekvalitet på en skala fra 1-5 der kun grad 4 og 5 ble regnet som tilstrekkelig kvalitet. Median for bildekvalitet var 4. Det var også flest (63,2%) som fikk kvalitetsgrad 4. 100% av fundusfotoene var tatt av udilaterte pasienter. Ser man kun på de 147 fotoene tatt med digitalt funduskamera var 23 (15,6%) av disse av utilstrekkelig kvalitet.

Tabell 5. Karakteristika av fundusfotoene i studien

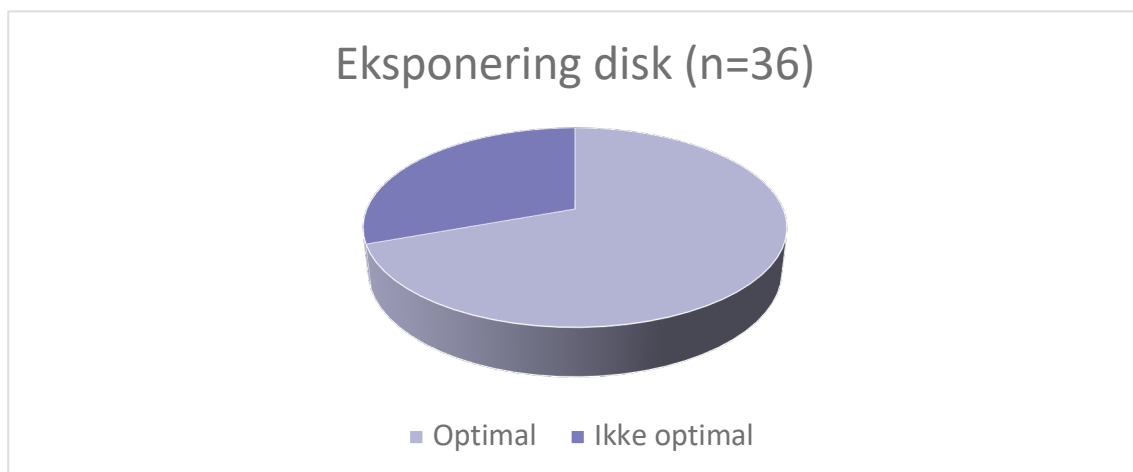
Øye og dilatasjon	Antall (%)	Variasjon	Gjennomsnitt
Høyre øye	81 (49,7)		
Venstre øye	82 (50,3)		
Totalt	163		
Dilatert	0		
Udilatert	163 (100)		
Bildekvalitet		1-5	
Grad 1	2 (1,2)		
Grad 2	7 (4,3)		
Grad 3	27 (16,6)		
Grad 4	103 (63,2)		
Grad 5	24 (14,7)		
Tilstrekkelig bildekvalitet	127 (77,9)		
Utilstrekkelig bildekvalitet	36 (22)		
Bildeseriens tidslengde		1,1-15,8	4,8
Kameratype			
Nikon D80	102 (62,6)		
Nikon D7000	11 (6,7)		
Nikon D7100	34 (20,9)		
Analogt kamera LS	16 (9,8)		

Tidslengden på billedseriene ble angitt i år med en desimal. Tidslengden varierte fra 1,1 til 15,8 år. Snittet var på 4,8.

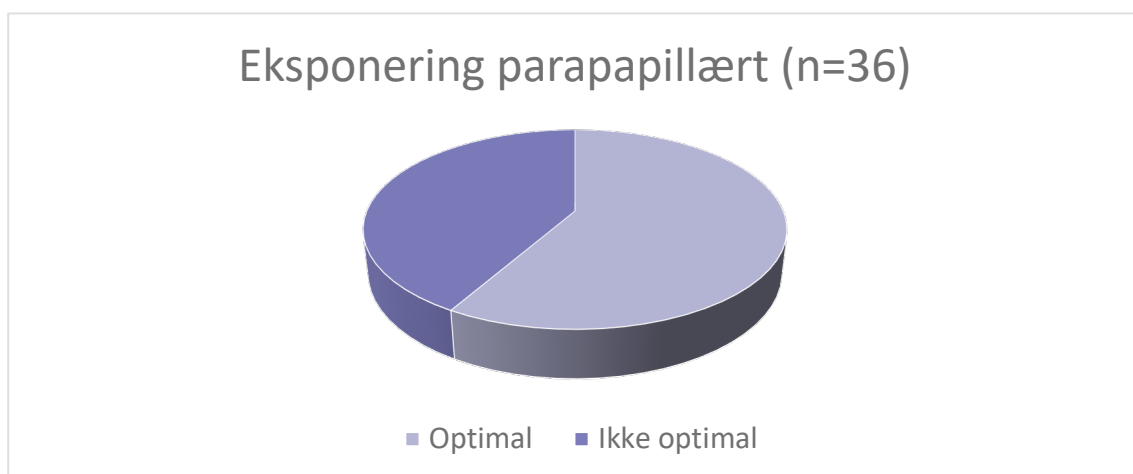


Figur 2. Fordeling bildekvalitet alle fotoer

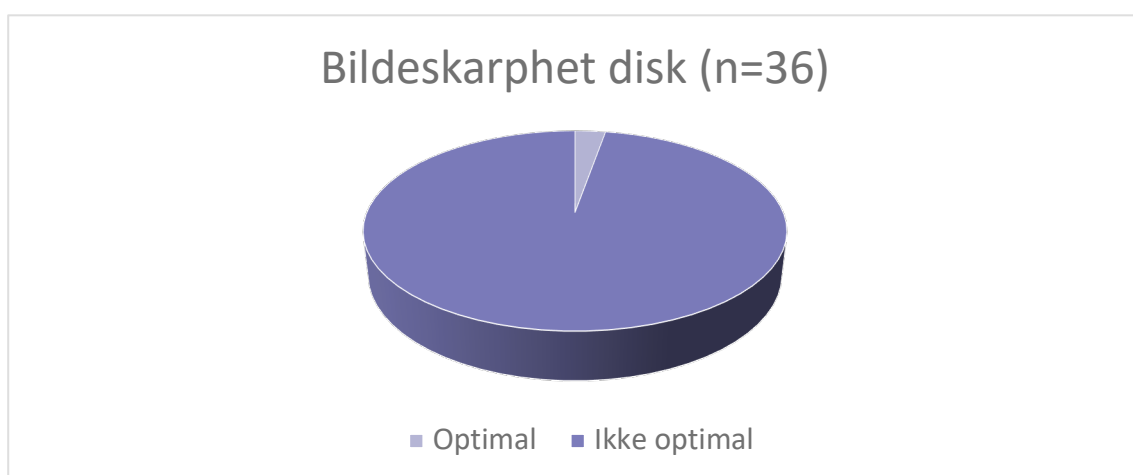
Under følger fire figurer som forteller hva som var årsaken til redusert bildekvalitet. Dette er basert på de fundusfotoene med utilstrekkelig bildekvalitet (n=36). Fotoene er delt inn i optimal og ikke optimal eksponering og bildeskarpheit for ONH (disk) og parapapillært område. Det lyseblå området av sektordiagrammet er andelen som ble vurdert til optimale. Vi kan ut fra dette se at andelen som ble vurdert som optimale er mye mindre når det gjelder bildeskarpheit enn for eksponering.



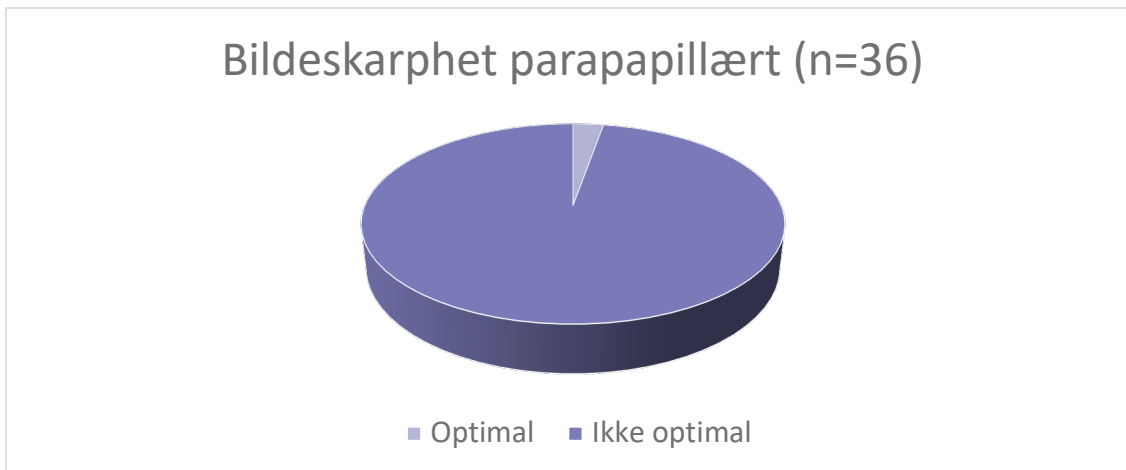
Figur 3. Eksponering disk fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet



Figur 4. Eksponering parapapillært område fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet



Figur 5. Bildeskarpheit disk fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet



Figur 6. Bildeskarpheit parapapillært område fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet

3.1.2 Forskningsspørsmål: hvor stor andel av henviste personer i studien har serier med fundusfotoer som er av tilstrekkelig kvalitet for å identifisere endringer i strukturen?

Av 30 henviste personer var det 23 (76,7%) som hadde serier av fundusfotoer med tilstrekkelig bildekvalitet.

3.2 Forskjeller mellom glaukom- og kontrollgruppen

Når det gjelder tidslengden på bildeserien var snittet på 3,7 i glaukomgruppen og tidslengden varierte fra 1,1-15,8. I kontrollgruppen var snittet på 4,4 og tidslengden varierte fra 1,5-7,2. Forskjellen på gjennomsnittlig tidslengde i de to gruppene var ikke signifikant (se tabell 6).

Tabell 6. Bildeseriens tidslengde. Independent Sample T-test

	Snitt
Glaukom	3,7
Kontroll	4,4

tosidig p-verdi= 0,815

Tabell 7. Fordelig av kameratype mellom glaukom- og kontrollgruppen.

	Nikon D80	Nikon D7000	Nikon D71000	Sony DXC-950P (analog)	Sum
Glaukom	43 (58,9%)	8 (11%)	12 (16,4%)	10 (13,7%)	73
Kontroll	59 (65,6%)	3 (3,3%)	22 (24,4%)	6 (6,7%)	90
Sum	102	11	24	16	163

Fra tabell 7 kan man se at både for glaukom- og kontrollgruppen var flest fotoer tatt med Nikon D80. I glaukomgruppen var 13,7% av fotoene tatt med analogt kamera og i kontrollgruppen var 6,7% tatt med analogt kamera. Som nevnt under kapittel 3.1.1 ble 13 av de 16 analoge fotoene ekskludert for analyse av endringer på grunn av utilstrekkelig bildekvalitet. Av de tre fotoene fra analogt kamera som hadde tilstrekkelig bildekvalitet var en fra glaukomgruppen og 2 fra kontrollgruppen.

3.3 Analyse av strukturelle endringer

Blant de henviste pasientene som hadde serier av fundusfotoer med tilstrekkelig bildekvalitet var det 18 (78,3%) av disse som hadde serieanalyse på begge øyne, mens 5 hadde kun serieanalyse av ett øye. For 14 personer var analysene komplette for begge øyne (60,9%), for 4 var analysen kun komplett for ett øye og 5 hadde ikke komplett analyse for noen av øynene. Ikke komplett analyse vil si at ett eller flere av fotoene fra ett øye ble ekskludert på grunn av utilstrekkelig kvalitet. Tabell 8 under viser fordelingen mellom glaukom- og kontrollgruppen.

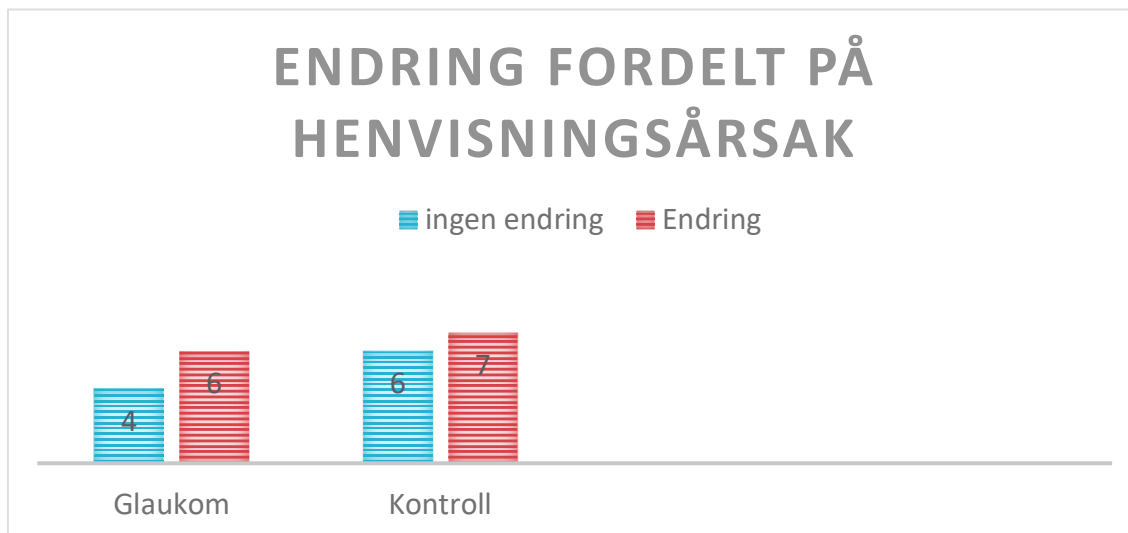
Tabell 8. Karakteristika av henvisninger med serier av fundusfoto av tilstrekkelig kvalitet

Antall øyne	Glaukom	Kontroll	Total
Analyse for begge øyne	6 (60%)	12 (92,3%)	18 (78,3%)
Analyse for kun ett øye	4 (40%)	1 (7,7%)	5 (21,7%)
Totalt	10	13	23

Komplette analyser	Glaukom	Kontroll	Total
Komplette for begge øyne	3 (30%)	11 (84,6%)	14 (60,9%)
Kun komplett for ett øye	3 (30%)	1 (7,7%)	4 (17,4%)
Ikke komplett for noen av øyne	4 (40%)	1 (7,7%)	5 (21,7%)
Total	10	13	23

Det var totalt 58 billedserier og 40 av disse ble vurdert for strukturelle endringer.

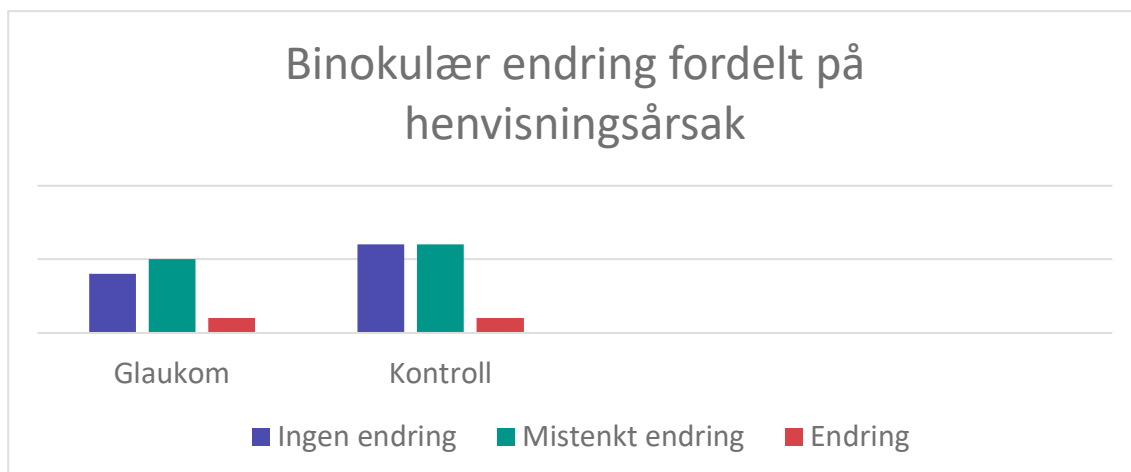
3.3.1 Forsknings spørsmål: Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom?



Figur 7. Antall henvisninger med endring fordelt på henvisningsårsak

Av de 23 personene med serianalyse var det 10 i glaukomgruppen og 13 i kontrollgruppen. I glaukomgruppen var det 4 personer med ingen endring og 6 med endring. I kontrollgruppen var det 6 personer med ingen endring og 7 med endring. Fisher's exact test gir en tosidig p-verdi på 1,0. H0 for Fisher's exact test var at det ikke er noen sammenheng mellom henvisningsårsak og strukturelle endringer som tyder på glaukom. Denne må vi beholde når p-verdien er over 0,05. Vi kan dermed ikke si at det er en sammenheng mellom henvisningsårsak og endring. For å svare på forskningsspørsmålet så var andelen pasienter hvor en systematisk sammenlikning av strukturen på fundusfotoene indikerte en mulig glaukomforandring høyere for de som var henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som var henvist for annen patologi. Men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Figur 8 viser fordelingen for de tre utfallene ingen endring, mistenkt endring og endring for glaukom- og kontrollgruppen, som er de tre graderingene som ble brukt ved vurdering for strukturelle endringer. Her ser vi at i begge gruppene er det en større andel mistenkt endring enn endring. I glaukomgruppen ble 5/10 vurdert som mistenkt endring og i kontrollgruppen ble 6/13 vurdert som mistenkt endring. Kun 1 henvisning i hver gruppe var vurdert som endring.



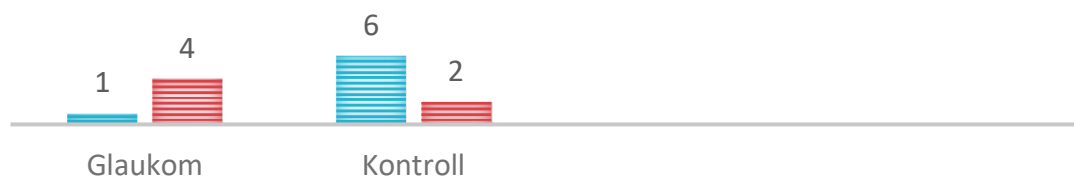
Figur 8. Antall henvisninger med endring (tre utfall) fordelt på henvisningsårsak.

3.3.2 Forsknings spørsmål: Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom på et tidligere tidspunkt enn da henvisningen fant sted?

Av de 23 personene med serieanalyser var det kun 13 hvor det var mulig å si noe om en endring hadde funnet sted på et tidligere tidspunkt enn henvisningen. Av disse var det 5 i glaukomgruppen og 8 i kontrollgruppen. I glaukomgruppen var det 1 som ikke hadde endring før henvisningen og 4 hvor det ble registrert endring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted. I kontrollgruppen var det 6 som ikke hadde endring før henvisningen og 2 som hadde en endring på et tidligere tidspunkt. Det var flere med endring før henvisningen i glaukomgruppen enn i kontrollgruppen. Fisher's exact test gir en tosidig p-verdi på 0,103. H_0 for Fisher's exact test var at det ikke er noen sammenheng mellom henvisningsårsak og om man kan se en endring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted. Denne hypotesen må vi beholde når p-verdien er større enn 0,05. Det vi si at vi ikke kan si at det er en sammenheng mellom henvisningsårsak og endring før henvisning. For å svare på forsknings spørsmålet så var andelen pasienter hvor en systematisk sammenlikning av strukturen på fundusfotoene indikerte en mulig glaukomforandring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted høyere for de som var henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som var henvist for annen patologi. Men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

ENDRING FØR HENVISNING FORDELT PÅ HENVISNINGÅRSÅK

Ikke endring før henvisning Endring før henvisning



Figur 9. Antall henvisninger med «endring før henvisning» fordelt på henvisningsårsak

4 Diskusjon

4.1 Utvalg

Utvalget i studien bestod av 30 personer. En rekke faktorer bidro til at dette tallet ikke var større. For det første var det et retrospektivt studiedesign med begrensede inklusjonskriterier. Dersom utvalget kunne hentes fra en større database (flere optiske forretninger) eller prospektivt over flere år ville man få flere caser som oppfylte kriteriene. Dette var ikke praktisk gjennomførbart i denne studien. En del av casene som ikke ble inkludert oppfylte alle kriterier bortsett fra at det manglet epikrise fra øyelege. Noen av disse hadde sannsynligvis fått diagnosen bekreftet og kunne blitt inkludert dersom det forelå epikrise fra øyelegen. I denne studien ble ikke disse epikrisene etterlyst, men det kan vurderes dersom ett tilsvarende studie skal gjennomføres senere. Norges Optikerforbunds forskningsutvalg har gjennomført en kartlegging av henvisninger og epikriser i optometrisk praksis. De har blant annet kartlagt hvor godt optikers funn samsvarer med diagnosekoder som gis av andre og hvordan epikrisepraksisen fungerer. I 2016 publiserte forskningsutvalget kunnskapen de hadde skaffet etter et år med datainnsamling. De fant at av det totale antall henvisninger som sendes fra optiker mottas omtrent halvparten så mange epikriser. Optikers primære henvisningsdiagnose samsvarte med epikrisens primærdiagnose i 75,2% av tilfellene. Dersom optikers primære henvisningsdiagnose ble sammenliknet med både primær og sekundær epikrisediagnose økte samsvaret til 81,9%. En av de mest frekvente årsakene til manglende samsvar i diagnoser var glaukomhenvisninger, hvor over halvparten var overhenvisninger (Luraas & Lundmark, 2016). Dersom man skal anta at dette er representativt for pasientene som denne studien hentet utvalget fra må man anta at noen av de som manglet epikrise var overhenvisninger, spesielt de som ble henvist for mistenkt glaukom. At optiker kun mottar epikriser på om lag halvparten av de henvisninger de sender kan stemme med erfaringene fra denne studien, men disse dataene ble ikke samlet inn. Det var også en del pasienter med alle kriterier oppfylt, bortsett fra kriteriet om minst to fundusfotoer separert i tid med minst ett år. Begge avdelingene hvor utvalget er hentet fra har i tillegg til funduskamera hatt optomap i flere år og ved noen undersøkelser var dette benyttet som avbildningsteknikk i stedet for fundusfotografering. Det er mange fordeler med Optomap. Blant annet er det mindre

behov for dilatering fordi teknikken som brukes påvirkes mindre av små pupiller og artefakter i øyet som katarakt. Optomap gir et bedre oversiktsbilde enn et funduskamera kan gi, men kan ikke erstatte tradisjonelle funduskameraer. En av årsakene er at fargegjengivelsen på retina ikke er korrekt på grunn av bølgelengden på laseren som brukes og at et optomapbilde har en lavere oppløsning enn et fundusfoto (Liegl et al., 2014; Witmer & Kiss, 2013). Det kan tenkes at en del optikere ikke prioriterer å dilatere for å få et godt fundusfoto dersom de får en god oversikt over netthinnen ved å bruke optomap. Dette kan være interessant å undersøke i en fremtidig studie.

Av de 46 personene som ble kontaktet for samtykke var det 15 personer som av ulike årsaker ikke var mulig å få tak i per telefon eller at informasjonsskriv sendt per post kom i retur. Som nevnt er det en rekke faktorer som bidrar til at utvalget er begrenset. Jeg tror hovedårsaken er at studien er retrospektiv og det er så mange som 15 av 46 aktuelle kandidater som vi mislykkes å få tak i. For noen av disse tilfellene var det fordi kontaktinformasjon ikke var oppdatert. I tillegg vet vi at om lag 50% av glaukomtilfeller til en hver tid vil være uoppdaget så det er et begrenset antall pasienter som har denne diagnosen.

Et lite utvalg blir lettere påvirket av skjevheter resultatene og kan ikke tillegges like stor statistisk signifikans som et større utvalg, men kan likevel indikere en trend.

4.2 Bildekvalitet

Graderingsskalaen for bildekvalitet var hentet fra studien til Lamirel et al (2011) og noe modifisert. Denne skalaen ble valgt fremfor andre som finnes i litteraturen fordi kriteriene for hver gradering var rettet mot generelle funn på netthinnen og ikke spesifikt mot for eksempel diabetes retinopati. Flere av eksemplene på subtile funn som skulle kunne ekskluderes for grad 4 og 5 var relatert til ONH og RNFL, som passet godt til denne studien da det var blant de viktigste strukturene som ble vurdert for endringer. Andre eksempler på subtile funn nevnt i skalaen var mikroaneurismer og makulære endringer ved AMD. Dersom et bilde hadde skygge i makula på grunn av for lav eksponering slik at det ikke var mulig å ekskludere eventuelle makulære endringer kunne bildet likevel graderes til grad 4 dersom det var god kvalitet på og rundt ONH. Dette var en av

modifikasjonene som ble gjort på Lamiral et al sin skala for at den skulle passe til denne studien.

I denne studien var 22% av fundusfotoene av utilstrekkelig kvalitet. Ser man kun på fotoene tatt med digitale funduskameraer var det 15,5% som var av utilstrekkelig kvalitet. Bartling et al (2009) refererer til flere studier der forekomsten av fundusfotoer med lav kvalitet eller teknisk feil varierte fra 3,7-19,7%. I Bartling et al sin studie fant de at 8,8% av fundusfotoene var av uakseptabel kvalitet basert på bildeskarpheit og eksponering. Det er brukt ulike graderingsskalaer i disse studiene. Ser man kun på fotoene tatt med digitalt kamera samsvarer funn i vår studie med tidligere funn. Blant de analoge fotoene var det en høy andel (13 av 16) med utilstrekkelig kvalitet. Et analogt funduskamera som Sony DXC-950 3-CCD bruker en teknologi som omgjør innkommende lys direkte til elektroniske signaler. Teknologien kalles Charged Coupled Device (CCD), men det finnes også liknende teknologier (Q-See University, 2015). Et bilde tatt med et analogt kamera består av kontinuerlige linjer i motsetning til digitale bilder som består av et visst antall piksler, der en piksel er den minste enheten bildet kan deles opp i. Hvor høy oppløsningen er avhenger av hvor stort område en piksel skal dekke. For at et analogt bilde som digitaliseres skal beholde inntrykket av kontinuerlige linjer og bildeskarpheit må man velge så høy oppløsning (antall piksler) og lysstyrke som mulig. Konvertering fra analogt til digitalt ved skanning kan føre til at oppløsningen reduseres og at bildet ser mer uskarpt ut.

I tillegg til å gradere kvaliteten fra 1-5 ble også eksponering av ONH og parapapillært område samt bildeskarpheit av de samme strukturene evaluert. Ser man på resultatet av dette ser det ut til at det er redusert bildeskarpheit som oftest er årsak til at kvaliteten er utilstrekkelig. Imidlertid er det i denne studien ikke lagt vekt på eksponering og skarpheit i makula. Det vil i praksis si at et bilde i denne studien kunne få akseptabel gradering til tross for lav eksponering i makula. Således er det ikke sammenliknbart med andre studier fordi de fleste tar hensyn til hele bakre pol. Trolig hadde flere fotoer blitt ekskludert fra denne studien dersom hele bakre pol skulle ha akseptabel kvalitet. Dette foreligger det ikke tall på. Av de 30 personene som ble inkludert i studien var det 23 som hadde serier av fundusfotoer med tilstrekkelig kvalitet.

Under utvelgelsen kom det fram at flere av casene fra avdeling Lørenskog ikke oppfylte inklusjonskriteriene fordi kun ett av fundusfotoene var tatt med digitalt kamera. Disse ble likevel inkludert i studien for å få så mange caser som mulig og da ble perioden for pasienter sett hos Krogh Optikk Lørenskog 01.01.2004 til 01.02.2018. Dette ble gjort med tanke på at alle fotoene skulle graderes for bildekvalitet og dermed ville de analoge fotoene bli ekskludert for videre analyse dersom kvaliteten ikke var god nok. Det viste seg at det gjaldt for flertallet, 13 av 16 analoge fundusfotoer ble ekskludert for videre analyse. Av de tre fotoene fra analogt kamera som ble inkludert i analyse for strukturelle endringer tilhørte én glaukomgruppen og 2 kontrollgruppen. Det er lite trolig at beslutningen om å ta disse fotoene med har hatt stor innvirkning på resultatet siden det er snakk om kun 3 fotoer og de er fordelt mellom de to gruppene.

Pupilledilatasjon vil bidra til bedre innsyn til netthinnen og bedre bildekvalitet (Murgatroyd et al., 2004; Scanlon et al., 2006). I følge opplysninger fra pasientenes journal var ingen av fundusfotoene i denne studien tatt av dilaterte øyne. Norges optikerforbunds kliniske retningslinjer for undersøkelse av pasienter med primært åpenvinklet glaukom eller pasienter i risikogruppen for dette spesifiserer ikke at det bør utføres dilatert undersøkelse av disse pasientene (Optikerforbund, 2005b). Imidlertid henvises det til retningslinjene for rutineundersøkelse hvor det står at dilatering (mydriasis) av pupillen er nødvendig ved lite tilfredsstillende innsyn til fundus (Optikerforbund, 2005a). I denne studien ble 7 personer ekskludert fordi de ikke hadde serier av fundusfotoer av tilstrekkelig bildekvalitet til å kunne oppdage strukturelle endringer. Det vil si at minst 7 av pasientene i denne studien (23%) burde blitt dilatert for bedre innsyn til fundus og bedre bildekvalitet.

4.3 Forskjeller mellom glaukom- og kontrollgruppen

Det var en større andel av glaukomgruppen som hadde en strukturell endring enn kontrollgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. I glaukomgruppen viste 6/10 (60%) av henvisningene endring som kunne tyde på glaukom. I kontrollgruppen var det 7/13 (54%) som viste endringer. Det var forventet at en større andel av glaukomgruppen skulle vise endringer og at en mindre andel i kontrollgruppen skulle vise

en endring. Det kunne kanskje tenkes at det uventede resultatet var fordi den nye variabelen «endring med to utfall» for kontrollgruppen bestod av flere «mistenkt endring» enn i glaukomgruppen. Men denne forskjellen var veldig liten når man ser på antall henvisninger. Ser man på hvor mange bildepar som fikk vurderingen mistenkt endring (uavhengig av struktur) var dette 8/11 (72,7%) bildepar i kontrollgruppen og 6/10 (60%) i glaukomgruppen. Dette burde derfor ikke ha påvirket resultatet. En annen faktor som kan ha påvirket resultatet er at det var flere i kontrollgruppen (84,6%) som hadde komplette analyser for begge øyne enn i glaukomgruppen (30%). Dersom ett eller flere fotoer i bildeserien ble ekskludert kan det ha vært vanskeligere å oppdage endringer.

Det var en større andel i glaukomgruppen hvor man kunne se en strukturell endring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted enn det var i kontrollgruppen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men indikerer en trend. Fisher's exact test viser en tosidig p-verdi på 0,103. I glaukomgruppen var det 4/5 (80%) som viste strukturelle endringer på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted. I kontrollgruppen var det 2/8 (25%) som hadde strukturelle endringer på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted. Selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant var dette resultatet mer som forventet sammenliknet med resultatet for hypotese 1.

Dersom man sjekket for "endring" fordelt på glaukom- og kontrollgruppen kun for de personene som var inkludert for hypotese 2 (endring før henvisning) var det 100% i glaukomgruppen som viste endring og 75% i kontrollgruppen. Selv om forskjellen var større her var den heller ikke i dette utvalget statistisk signifikant og det var også her uventet mange i kontrollgruppen med endring.

Dersom man ser på variabelen bildeseriens tidslengde og sammenlikner denne for gruppen som var inkludert for hypotese 1 primært formål (mulig å si noe om endring) og hypotese 2 primært formål (mulig å si noe om endring før henvisning) var det noen forskjeller her. For førstnevnte utvalg varierte tidslengden fra 1,5-4,6 år med et snitt på 2,9 år. I sistnevnte utvalg varierte tidslengden fra 2,8-15,8 år med et snitt på 5,9 år. Det kan være en av grunnene til at man ser en større andel henvisninger med endring totalt i dette utvalget. Fundusfotoene er tatt over en lengre tidsperiode.

4.3.1 Uventet mange med endring i kontrollgruppen

Hvorfor hadde 7/13 i kontrollgruppen strukturelle endringer som kan tyde på glaukom? En mulig årsak er at fysiologiske endringer kan likne glaukomforandringer. Det kan være feilbedømming på grunn av at fundusfotoene er tatt med ulike kameraer, av ulike klinikere og fra ulike vinkler. Er det kanskje noen vurderinger som går igjen hos kontrollgruppen? La oss se nærmere på disse momentene. Tradisjonelt har en økning i størrelse på cupen blitt vurdert som en sterk indikator på glaukomutvikling. Imidlertid er det noen studier som indikerer at en forstørrelse av cupen og fortynning av nevroretinal papillebrem kan oppstå fysiologisk på grunn av alder. Her er det motstridende resultater i litteraturen. Uansett vil det være individuelle forskjeller. For de aller fleste vil denne fysiologiske endringen være minimal, mens for noen individer kan den være snakk om en tydelig økning i cupens diameter (Schwartz et al., 1975). Derfor anbefalte Schwartz et al (1975) å ha denne mulige fysiologiske endringen i tankene når man vektlegger økt diameter på cup i sin diagnose av glaukom. Det at også andre tegn på glaukomutvikling, som parapapillær atrofi og redusert synlighet av RNFL, endres med alderen gjør utfordringen med å skille fysiologiske endringer fra patologiske endringer enda større (Garway-Heath, Wollstein, & Hitchings, 1997). I denne studien ble ONH, parapapillært område, diskblødninger og RNFL vurdert for endringer. Endring på ONH og RNFL ble vektlagt mest i algoritmen som beregnet den globale vurderingen. Dersom vi ser på hvilken type strukturelle endringer som forekommer i glaukom- og kontrollgruppen ser vi at i kontrollgruppen er det kun endring eller mistenkt endring på RNFL og parapapillært område og ingen tilfeller av endring på ONH eller diskblødninger. I glaukomgruppen forekommer endring eller mistenkt endring for alle strukturer, men hyppigst er endringer på ONH. Det er også to forekomster av oppståtte diskblødninger i glaukomgruppen. Når det gjelder RNFL var en endring definert som en lokal nervefiberlagsdefekt som var synlig i det seneste fundusfotoet men som ikke var synlig på samme sted i tidligere fundusfotoer, eller som hadde en mindre utbredelse i tidligere fundusfotoer. 4/5 endringer på RNFL er notert som mistenkt endring og kun 1 er notert som klar endring. I den globale vurderingen ville en mistenkt endring på RNFL være nok til å føre til vurderingen endring sammenlagt. Det kan tenkes at bruk av ulike kameraer og ulik

lyshetsgrad på fundusfotoene kan spille mer inn i vurderingen av endring på RNFL enn på de andre strukturene da det er snakk om å vurdere endring av refleksans i et område. I så fall kan man hevde at den strukturelle endringen som forekommer oftest i kontrollgruppen (RNFL) er den som det også er lettest å vurdere som falsk positiv.

Ved bruk av flicker-metoden kan det se ut som en strukturell endring dersom fundusfotoene er tatt med ulik vinkel. Heijl & Bengtsson (1989) fant likevel at det var liten sannsynlighet for at slike bildepar ville bli klassifisert som falske positive. Selv om dette kan spille inn på resultatet av denne studien er det ikke grunn til å tro at dette har skjedd oftere i kontrollgruppen enn i glaukomgruppen.

4.3.2 Uventet få med endring i glaukomgruppen

Hvorfor viste kun 60% i glaukomgruppen strukturelle endringer som kan tyde på glaukom? Noen pasienter med synsfeltutfall har tilsynelatende normal optisk disk (Heijl & Bengtsson, 1989). Det kan også tenkes at ONH og området rundt hadde et glaukomsuspekt utseende, men at denne endringen hadde oppstått før det første fundusfotoet ble tatt. En annen faktor kunne være at pasientene i kontrollgruppen hadde et større tidsspenn fra første til seneste foto. Når vi ser på variabelen bildeseriens tidslengde sammenliknet for glaukom- og kontrollgruppen ser vi at både snittet og variasjonen er høyere i glaukomgruppen. I glaukomgruppen var snittet på 3,7 og tidslengden varierte fra 1,1-15,8. I kontrollgruppen var snittet på 4,4 og tidslengden varierte fra 1,5-7,2. Dette bidrar altså ikke til å forklare hvorfor kun 60% i glaukomgruppen viste endringer da man vil anta at et større tidsspenn gir større sannsynlighet for endringer.

Hva var årsaken til at de som ikke viste strukturelle endringer ble henvist for mistanke om glaukom? Denne informasjonen ble ikke hentet ut fra journalen. Det er i hovedsak tre undersøkelser som brukes for å vurdere om det er grunn til å mistenke glaukom. Det er måling av det intraokulære trykket (IOT), måling av synsfelt (perimetri) og vurdering av ONH (Lockwood, Kirwan, & Ashleigh, 2010; Theodossiades & Murdoch, 1999). Det kan være at disse 4 personene i glaukomgruppen ble henvist på grunnlag av IOT og/eller

synsfeltutfall da dette er tester som er inkludert i en standard synsundersøkelse hos de optikerforetningene som utvalget er hentet fra. Det kan også være at ONH hadde et glaukomsuspekt utseende selv om det ikke var skjedd noen endringer fra første til siste fundusfoto. Studier viser at sannsynligheten for en korrekt henvisning øker dersom årsaken er flere enn ett suspekt funn. I Theodossiades & Murdoch sin studie fra 1999 ble det funnet at over 2/3 av henvisningene som kun var basert på mistenkelig ONH fikk et negativt utfall, altså ikke mistenkt glaukom. Flertallet av henvisningene i studien var basert på kun et mistenkelig funn og viste at både IOT alene og ONH alene var dårlige indikatorer på glaukom. Derimot fikk 2/3 av henvisningene som var basert på kombinasjonen av IOT og ONH et positivt utfall (Theodossiades & Murdoch, 1999). Lockwood et al (2010) fant også at andelen korrekte henvisninger økte når alle tre undersøkelsesmetoder var utført. Den høyeste positive predikative verdien (PPV) ble funnet blant de henvisningene hvor optiker hadde notert IOT og vurdering av ONH (Lockwood et al., 2010). Siden alle henvisningene i min studie hadde fått diagnosen bekreftet i epikrise er det mulig at flere av de var basert på flere enn et mistenkelig funn. En annen opplysning som kan ha bidratt til økt mistanke om glaukom og henvisning til øyelege er en positiv familiehistorie. Flere studier har funnet at glaukom i familien er en viktig risikofaktor for glaukom (Kong, Chen, Chen, & Sun, 2011; Tielsch, Katz, Sommer, Quigley, & Javitt, 1994).

Det må også nevnes at det er muligheter for at observatøren i denne studien kan ha gått glipp av strukturelle endringer i glaukomgruppen.

Det primære formålet med denne studien var å undersøke i hvilken grad serier av fundusfotoer tatt hos optiker gir informasjon som kan bidra til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om glaukom. Andelen som viste en strukturell endring var som forventet høyere for glaukomgruppen enn for kontrollgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant og mindre enn forventet. Flere av henvisningene i glaukomgruppen har sannsynligvis vært begrunnet med andre funn enn strukturelle endringer, men dette er ikke data som ble samlet inn. Det var uventet mange i kontrollgruppen som viste en strukturell endring som kunne tyde på glaukom. Resultatene viser at den strukturelle endringen som forekom oftest i kontrollgruppen var RNFL mens den forekom sjeldnere i

glaukomgruppen. Det kan tenkes at endring på RNFL er lettere å vurdere som falsk positiv og at kravet til hva som ble definert som endring på denne strukturen burde vært strengere. Resultatet var mer som forventet med tanke på om endringen var synlig på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted, da forskjellen der var større mellom glaukom- og kontrollgruppen. Denne forskjellen var heller ikke statistisk signifikant, men den viste en trend som indikerer at dersom en serieanalyse av fundusfotoene hadde blitt utført kunne pasienten kanskje kommet til behandling tidligere. Man kan også si at uavhengig av gruppetilhørighet viser studien at sammenlikning av struktur på fundusfotoer tatt over flere år fører til at optikere kan oppdage endringer på fundus. Uansett diagnose eller om det er fysiologiske endringer man ser så er det en verdifull dokumentasjon i oppfølgingen av pasienter.

Det sekundære formålet med studien var å undersøke bildekvaliteten på fundusfotoer tatt i optometrisk praksis og i hvilken grad bildekvaliteten påvirker muligheten for å oppdage endringer. I denne studien var det 22% av fundusfotoene som ikke var av tilstrekkelig kvalitet til å foreta en vurdering av strukturelle endringer. 7 av 30 henvisninger ble ekskludert fordi de ikke hadde serier av fundusfotoer med tilstrekkelig bildekvalitet. Ingen av fundusfotoene i studien var tatt av dilaterte øyne. Norges Optikerforbunds kliniske retningslinjer sier at dilatering (mydriasis) av pupillen er nødvendig ved lite tilfredsstillende innsyn til fundus.

5 Konklusjon

Utvalget i denne studien var lite og man kan ikke konkludere sikkert, men resultatene indikerer at serier av fundusfotoer kan gi informasjon som bidrar til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om glaukom. Det argumenterer for at fotografering av netthinnen bør være del av en standard undersøkelse hos optikere, og at en slik vurdering som er foretatt i studien også bør gjennomføres der det er mulig. Funnene viser også at optikere kan benytte dilatering (mydriasis) av pupillen oftere for bedre bildekvalitet og innsyn til fundus. Siden utvalget kun er hentet fra to optiske foretninger kan man ikke vite om dette er representativt for optikere i Norge. Imidlertid siden fundusfotoene i studien er samlet inn over en lang tidsperiode er det flere ulike optikere som har tatt disse.

Referanser/litteraturliste

- Abramoff, M. D., Garvin, M. K., & Sonka, M. (2010). Retinal Imaging and Image Analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, 3, 169-208. doi:10.1109/RBME.2010.2084567
- Ahn, J., Yun, I., Yoo, H., Choi, J. J., & Lee, M. (2017). Developing new automated alternation flicker using optic disc photography for the detection of glaucoma progression. *Eye*, 31(1), 119-126. doi:10.1038/eye.2016.204
- Bartling, H., Wanger, P., & Martin, L. (2009). Automated quality evaluation of digital fundus photographs. *Acta Ophthalmologica*, 87(6), 643-647. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01321.x
- Bettin, P., & Di Matteo, F. (2013). Glaucoma: Present Challenges and Future Trends. *Ophthalmic Research*, 50(4), 197-208. doi:10.1159/000348736
- Bowd, C., Weinreb, R. N., Williams, J. M., & Zangwill, L. M. (2000). The Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Ocular Hypertensive, Normal, and Glaucomatous Eyes With Optical Coherence Tomography. *Archives of Ophthalmology*, 118(1), 22-26. doi:10.1001/archoph.118.1.22
- Brown, F. G., & Fletcher, R. (1990). *Glaucoma in Optometric practice*. London: Blackwell scientific publications.
- Burr, J., Mowatt, G., Hernández, R., Siddiqui, M., Cook, J., Lourenco, T., . . . Grant, A. (2007). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. 1-190.
- Dias, J. M. P., Oliveira, C. M., & Cruz, L. A. D. S. (2012). Evaluation of Retinal Image Gradability by Image Features Classification. *Procedia Technology*, 5, 865-875. doi:10.1016/j.protcy.2012.09.096
- Garway-Heath, D. F., Wollstein, G., & Hitchings, R. A. (1997). Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 81(10), 840-845.
- Gordon, M. O., & Kass, M. A. (2018). What We Have Learned From the Ocular Hypertension Treatment Study. *American Journal of Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.016
- Healey, P. R., Mitchell, P., Smith, W., & Wang, J. J. (1998). Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology*, 105(2), 216-223. doi:10.1016/S0161-6420(98)92704-X
- Heijl, A., & Bengtsson, B. (1989). Diagnosis of early glaucoma with flicker comparisons of serial disc photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30(11), 2376-2384.
- Hwang, H. J.-M., Kim, M. T.-W., Park, M. K., Kim, M. D., & Kim, M. H. (2006). Correlation Between Topographic Profiles of Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects as Determined by Optical Coherence Tomography and Red-Free Fundus Photography. *Journal of Glaucoma*, 15(3), 223-228. doi:10.1097/01.ijg.0000212218.96932.f7
- Jonas, J. B., & Naumann, G. O. (1989). Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30(5), 919.
- Kanski, J. J. (2003). *Clinical Ophthalmology*. Edinburgh: Butterworth Heinemann.
- Kass, M. A. (2002). The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.(Archives of Ophthalmology)(Abstract). *JAMA, The Journal of the American Medical Association*, 288(12), 1454.
- Kim, T. J., Kim, Y. K., & Kim, D. M. (2014). Patterns of subsequent progression of localized retinal nerve fiber layer defects on red-free fundus photographs in

- normal-tension glaucoma. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 28(4), 330. doi:10.3341/kjo.2014.28.4.330
- Kong, X., Chen, Y., Chen, X., & Sun, X. (2011). Influence of Family History as a Risk Factor on Primary Angle Closure and Primary Open Angle Glaucoma in a Chinese population. *Ophthalmic Epidemiology*, 2011, Vol.18(5), p.226-232, 18(5), 226-232. doi:10.3109/09286586.2011.595040
- Lamirel, C., Bruce, B. B., Wright, D. W., Delaney, K. P., Newman, N. J., & Biousse, V. (2012). Quality of Nonmydriatic Digital Fundus Photography Obtained by Nurse Practitioners in the Emergency Department: The FOTO-ED Study. *Ophthalmology*, 119(3), 617-624. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.013
- Liegl, R., Liegl, K., Ceklic, L., Haritoglou, C., Kampik, A., Ulbig, M. W., . . . Neubauer, A. S. (2014). Nonmydriatic Ultra-Wide-Field Scanning Laser Ophthalmoscopy (Optomap) versus Two-Field Fundus Photography in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*, 231(1), 31-36. doi:10.1159/000355092
- Lockwood, A. J., Kirwan, J. F., & Ashleigh, Z. (2010). Optometrists referrals for glaucoma assessment: a prospective survey of clinical data and outcomes. *Eye*, 24(9), 1515. doi:10.1038/eye.2010.77
- Luraas, K., & Lundmark, P. (2016). Henvisninger og epikriser i optometrisk praksis: ny kunnskap etter et år med datainnsamling. *Optikerens Tidsskrift for norsk optometri og synsvitenskap*(Nr 3), 51-54.
- Marlow, E. D., McGlynn, M. M., & Radcliffe, N. M. (2014). A novel optic nerve photograph alignment and subtraction technique for the detection of structural progression in glaucoma. *Acta Ophthalmologica*, 92(4), e267-e272. doi:10.1111/aos.12329
- Medeiros, F. A., Alencar, L. M., Zangwill, L. M., Bowd, C., Sample, P. A., & Weinreb, R. N. (2009). Prediction of Functional Loss in Glaucoma From Progressive Optic Disc Damage. *Archives of Ophthalmology*, 127(10), 1250-1256. doi:10.1001/archophthalmol.2009.276
- Miglior, S., Zeyen, T., Pfeiffer, N., Cunha-Vaz, J., Torri, V., & Adamsons, I. (2005). Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 112(3), 366-375. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.030
- Murgatroyd, H., Ellingford, A., Cox, A., Binnie, M., Ellis, J. D., Macewen, C. J., & Leese, G. P. (2004). Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 88(7), 920. doi:10.1136/bjo.2003.026385
- Optikerforbund, N. (2005a, 20.04.17). *Kliniske retningslinjer Kap 1. Rutineundersøkelse*. Retrieved from <http://www.optikerne.no/pages/kliniskeretningslinjer/filer/R01-20170420-Rutineundersøkelse.pdf>
- Optikerforbund, N. (2005b). *Kliniske retningslinjer kapittel 9: undersøkelse av pasienter med primært åpenvinklet glaukom*. Retrieved from <http://www.optikerne.no/pages/kliniskeretningslinjer/filer/R09-20050101-Undersøkelse%20av%20pasienter%20med%20risiko%20for%20åpenvinklet%200glaukom.pdf>
- Q-See University. (2015). *What is the difference between analog and digital*. Retrieved from <https://q-see.com/blogs/q-see/what-is-the-difference-between-analog-and-digital>. Lastet ned 26.04.18
- Rasker, M. T. (1998). Deterioration of visual fields in patients with glaucoma with and without optic disc hemorrhages.(Archives of Ophthalmology 1997;115:1257-1262)(Abstract). *JAMA, The Journal of the American Medical Association*, 279(5), 342E.

- Scanlon, P. H., Foy, C., Malhotra, R., & Aldington, S. J. (2006). The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening (Vol. 141, pp. 603-603).
- Schacknow, P. N., & Samples, J. R. (2010). *The Glaucoma Book A Practical Evidence-Based Approach to Patient Care*. New York: Springer.
- Schwartz, J. T., Reuling, F. H., & Garrison, R. J. (1975). Acquired cupping of the optic nerve head in normotensive eyes. *British Journal of Ophthalmology*, 59(4), 216. doi:10.1136/bjo.59.4.216
- Soares, A. S., Artes, P. H., Andreou, P., Leblanc, R. P., Chauhan, B. C., & Nicolela, M. T. (2004). Factors associated with optic disc hemorrhages in glaucoma. *Ophthalmology*, 111(9), 1653-1657. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.03.023>
- Syed, Z. A., Radcliffe, N. M., De Moraes, C. G., Smith, S. D., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2012). Automated alternation flicker for the detection of optic disc haemorrhages. *Acta Ophthalmologica*, 90(7), 645-650. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02094.x
- Teesalu, P., Tuulonen, A., & Airaksinen, P. J. (2000). Optical coherence tomography and localized defects of the retinal nerve fiber layer. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 78, 49-52. doi:<https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001049.x>
- Theodossiades, J., & Murdoch, I. (1999). Positive predictive value of optometrist - initiated referrals for glaucoma. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 19(1), 62-67. doi:10.1046/j.1475-1313.1999.00410.x
- Tielsch, J., Katz, J., Sommer, A., Quigley, H., & Javitt, J. (1994). Family History and Risk of Primary Open Angle GlaucomaThe Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*, 112(1), 69-73. doi:doi:10.1001/archophth.1994.01090130079022
- VanderBeek, B., Smith, S., & Radcliffe, N. (2010). Comparing the detection and agreement of parapapillary atrophy progression using digital optic disk photographs and alternation flicker. *Incorporating German Journal of Ophthalmology*, 248(9), 1313-1317. doi:10.1007/s00417-010-1376-z
- Witmer, M., & Kiss, S. (2013). Wide-field imaging of the retina. *Survey of ophthalmology*, 58(2), 143-154. doi:<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.07.003>
- Yoshioka, N., Wong, E., Kalloniatis, M., Yapp, M., Hennessy, M. P., Agar, A., . . . Zangerl, B. (2015). Influence of education and diagnostic modes on glaucoma assessment by optometrists. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 35(6), 682-698. doi:10.1111/opo.12247
- Yun, I. S., Rho, S., Jang, S., Ahn, J., Choi, J.-J., & Lee, M. (2017). Agreement of New Automated Matched Alternation Flicker using Undilated Fundus Photography for the Detection of Glaucomatous Structural Change. *Current Eye Research*, 42(3), 424-428. doi:10.1080/02713683.2016.1192194

Oversikt over tabeller og figurer

Tabell 1. Graderingsskala bildekvalitet	23
Tabell 2. Gradering av eksponering	23
Tabell 3. Gradering av bildeskarpheit	24
Tabell 4. Global vurdering av strukturelle endringer	28
Tabell 5. Karakteristika av fundusfotoene i studien	31
Tabell 6. Bildeseriens tidslengde	34
Tabell 7. Fordeling av kameratype mellom glaukom- og kontrollgruppen	35
Tabell 8. Karakteristika av henvisninger med serier av fundusfoto av tilstrekkelig bildekvalitet	36
Figur 1. Kodenøkkel	22
Figur 2. Fordeling bildekvalitet alle fotoer	32
Figur 3. Eksponering disk fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet	33
Figur 4. Eksponering parapapillært område fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet	33
Figur 5. Bildeskarpheit disk fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet	33
Figur 6. Bildeskarpheit parapapillært område fotoer med utilstrekkelig bildekvalitet	34
Figur 7. Antall henvisninger med endring fordelt på henvisningsårsak	36
Figur 8. Antall henvisninger med endring (tre utfall) fordelt på henvisningsårsak	37
Figur 9. Antall henvisninger med «endring før henvisning» fordelt på henvisningsårsak	39

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

” Kan systematisk vurdering av serier av fundusfotoer tatt i optometrisk praksis hjelpe i identifiseringen av mistenkt glaukom?”

Du mottar dette skrivet fordi Krogh Optikk skal gjennomføre en studie av bilder tatt av netthinnen ved synsundersøkelser i noen av våre butikker og vi har et ønske om å inkludere bilder av din netthinne i studien. Vi ønsker med dette å informere deg om studien og hva det innebærer å delta. En stund etter du har mottatt brevet vil du bli kontaktet av Krogh Optikk med forespørsel om å gi ditt samtykke til at vi får bruke dine netthinnebilder uten annen identifiserende informasjon i studien.

Les videre for mer detaljert informasjon.

Bakgrunn og formål

Grønn stær (glaukom) er en vanlig årsak til blindhet i verden. Siden denne tilstanden kan være symptomfri lenge kan man ha grønn stær uten å vite det. I mange tilfeller blir grønn stær først oppdaget ved et besøk hos optiker, som henviser videre til en øyelege for behandling og oppfølging.

Optikeren bruker flere undersøkelsesmetoder og det finnes et behov for å se på om bilder av netthinnen er til hjelp for å avdekke tidlige tegn på grønn stær. Dette vil bli undersøkt i en studie ved Krogh Optikk, hvor allerede tatte bilder av netthinnen vil kobles mot henvisninger til øyelege.

Formålet med studien er å undersøke i hvilken grad serier av netthinnebilder tatt hos optiker gir informasjon som kan bidra til tidlig henvisning til øyelege for mistanke om grønn stær. Dersom studien viser at vurdering av serier av netthinnebilder i stor grad bidrar med informasjon som fører til beslutning om henvisning til øyelege vil det kunne være et argument for at fotografering av netthinnen bør være del av en standard

undersøkelse hos optikere, og at en slik vurdering som er foretatt i studien også bør gjennomføres der det er mulig.

Studien er del av et mastergradsstudium ved Høgskolen i Sørøst-Norge.

Hva innebærer deltakelse i studien?

Deltakelse i studien krever inget annet enn ditt samtykke til at vi får bruke dine netthinnebilder. Opplysningene som skal brukes er allerede hentet inn og lagret i din journal hos Krogh Optikk. De opplysningene som vil hentes ut fra journalen er alder, hvorfor du er henvist til øyelege, bekreftelse av diagnose fra øyelege, dato for synsundersøkelser hos oss, om vi har brukt øyedråper ved undersøkelsen og selve bildene som ble tatt av netthinnen din. Før disse opplysningene lagres i studien blir de aidentifisert.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Kun Krogh Optikk vil ha tilgang til personopplysninger om deg. Informasjon som vil bli analysert vil lagres aidentifisert. Dette betyr at navn, fødselsdato eller annen informasjon som kobler informasjonen til deg erstattes med et tilfeldig ID nummer. I en eventuell publikasjon av resultatene vil du som deltaker ikke kunne gjenkjennes. Nøkkelen som kobler sammen ditt navn med ID-nummeret vil oppbevares innelåst og adskilt fra øvrige data til etter at studien er avsluttet. Koblingsnøkkelen vil slettes etter prosjektslutt og senest 31. desember 2018.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien, og du kan når som helst trekke ditt samtykke uten å oppgi noen grunn.

Dersom du har spørsmål til studien eller ønsker å delta, ta kontakt med optiker/masterstudent Mette Kjellesvik på tlf 41 69 04 15. En stund etter at du har mottatt dette skrevet vil Mette Kjellesvik kontakte deg for å høre om du ønsker å delta. Du vil da få mulighet til å gi et muntlig samtykke. Har du spørsmål til studien kan du også kontakte veileder Per Lundmark ved Høgskolen i Sørøst-Norge på tlf 31 00 89 37.

Studien er godkjent av Personvernombudet for forskning, NSD - Norsk senter for forskningsdata AS.

Med vennlig hilsen

Mette Kjellesvik
Optiker/masterstudent

Rita Aadne Ludvigsen
Fagsjef i Krogh Optikk

Kan systematisk vurdering av serier av fundusfotoer tatt i optometrisk praksis hjelpe i identifiseringen av mistenkt glaukom?

Mette Kjellesvik

BAKGRUNN

Glaukom er en tilstand som fører til synstap på grunn av patologiske endringer i det optiske nervehodet og netthinnens nervefiberlag (Brown og Fletcher, 1990) og er en av de vanligste årsakene til blindhet i verden i dag (Bettin Og Di Matteo, 2013). Tilstanden kan være symptomfri lenge og derfor kan man ha glaukom uten å vite det.

Glaukomskaade kan ikke reverseres og dessverre får mange personer med glaukom synstap fordi sykdommen oppdages for sent i forløpet. Dette er ikke bare tilfellet i u-land, men også i-land som Norge med godt helsetilbud. Rundt 50% av glaukomtilfellene vil til enhver tid være uoppdaget (Bettin Og Di Matteo, 2013).

Studien til Tham et.al fra 2014 konkluderer med at forekomsten av glaukom på verdensbasis vil øke de neste årene. De estimerte en økning i tilfeller fra 64,3 millioner mennesker i 2013 til 111,8 millioner i 2040. Tidlig diagnostisering kan hindre synstap (Abràmoff, Garvin og Sonka, 2010).

Det er allmenn enighet om at både struktur og funksjon bør undersøkes for å kunne avdekke glaukom. I optometrisk praksis er det vanlig å vurdere funksjonen ved å utføre perimetri. Netthinnens struktur undersøkes ved hjelp av oftalmoskopi, men det er stadig mer vanlig å ha fotodokumentasjon i tillegg. I flere forskningsbaserte retningslinjer for optometrisk praksis anbefales det å fotografere optisk nervehode i tillegg til binokulær oftalmoskopi ved undersøkelse for glaukom (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015, Mars). Det anbefales alltid å ta fundusfotografi ved diagnositidspunkt for å ha en baseline. I NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2009, April) sine retningslinjer anbefales det i tillegg å ta et nytt fundusfotografi dersom det oppdages endringer på ONH ved oftalmoskopi. Mange optikere har i dag funduskamera i sin praksis, men ikke alle har det inkludert i sin standard undersøkelse for glaukom. Studier viser at man av og til kan se strukturelle endringer før man får synsfeltutfall (Yoshioka et.al, 2015). En av de viktigste strukturelle indikatorene på at det er glaukom tilstede er endringer på synsnervehodet og i nervefiberlaget (Abràmoff et.al, 2010). Imidlertid, siden de fysiologiske variasjonene er store kan det være vanskelig å oppdage glaukom ved første gangs undersøkelse, spesielt tidlig i sykdomsforløpet. Da vil det være verdifullt å sammenlikne funn over tid for å se etter endringer som gir mistanke

om patologi. Fundusfotoer tatt over flere år kan gi denne type informasjon. I Norge i dag er det langt flere optikere som har et funduskamera enn som har OCT eller annen avbildningsteknologi. Norges optikerforbunds forskningsutvalg har samlet ulike data fra 203 norske optikere. Blant disse har 158 registrert at de har funduskamera som tilgjengelig utstyr i praksis mens kun 84 har OCT tilgjengelig. Så vidt vi vet er det ingen studier som har undersøkt betydningen av å vurdere serier av fundusfotoer for å avdekke tegn på tidlig glaukom.

PROBLEMSTILLING OG FORMÅL

Studiens primære formål er å undersøke i hvilken grad serier av fundusfotoer tatt i optometrisk praksis gir klinisk informasjon som kan bidra til tidlig henvisning til øyespesialist for mistenkt glaukom.

Studiens primære formål er basert på følgende forskningsspørsmål:

- Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom?
- Er det mulig å avdekke glaukomsuspekterte endringer i serier av fundusfotoer som er tatt i optometrisk praksis av pasienter som har blitt henvist for mistenkt glaukom på et tidligere tidspunkt enn da henvisningen fant sted?

Følgende forskningshypoteser vil bli testet:

- I et utvalg av pasienter sett i optometrisk praksis, med digitale fundusfotoer som er tatt i forbindelse med minst 2 rutineundersøkelser separert i tid med minst 1 år og som har en tilstrekkelig bildekvalitet, vil andelen pasienter hvor en systematisk sammenligning av strukturen på fundusfotoene indikerer en mulig glaukomforandring være høyere for de som har blitt henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som har blitt henvist for mistanke om annen patologi.
- I et utvalg av pasienter sett i optometrisk praksis, med digitale fundusfotoer som er tatt i forbindelse med minst 3 rutineundersøkelser separert i tid med minst 1 år og som har en tilstrekkelig bildekvalitet, vil andelen pasienter hvor en systematisk sammenligning av strukturen på fundusfotoene indikerer en mulig glaukomforandring på et tidligere tidspunkt enn henvisningen fant sted være

høyere for de som har blitt henvist for mistanke om tidlig glaukom enn for de som har blitt henvist for mistanke om annen patologi.

Studiens sekundære formål er å undersøke bildekvaliteten på fundusfotoer tatt i optometrisk praksis og i hvilken grad bildekvaliteten påvirker muligheten for å oppdage endringer.

Studiens sekundære formål er basert på følgende forskningsspørsmål:

- Hvor stor andel av fundusfotoene som vurderes i studien er av tilstrekkelig kvalitet, definert som grad 4-5 på den brukte graderingsskalaen (se bildekvalitet under variabler), til å kunne å identifisere endringer i strukturen?
- Hvor stor andel av henviste pasienter i studien har serier med fundusfotoer som er av tilstrekkelig kvalitet, definert som grad 4-5 på den brukte graderingsskalaen (se bildekvalitet under variabler), for å oppdage endringer i strukturen?

Studiens nytteverdi

Dersom studien viser at vurdering av serier av fundusfotoer i stor grad bidrar med klinisk informasjon som fører til beslutning om henvisning til øyespesialist for mistenkt glaukom vil det kunne være et argument for at fundusfotografering bør være del av en standard øyeundersøkelse hos optikere i Norge og at en slik vurdering som er foretatt i studien også bør gjennomføres der det er mulig. Dersom en stor andel av fundusfotoene vurderes til å ikke være av tilstrekkelig kvalitet kan det antyde at man i større grad bør benytte diagnostika og ha større krav til hvilken bildekvalitet man sier seg fornøyd med.

DESIGN

Studien er en retrospektiv kaskontrollstudie.

UTVALG

Målpopulasjonen er alle pasienter sett i optometrisk praksis som er henvist til øyelege på grunn av mistenkt glaukom.

Studiepopulasjonen vil bestå av pasienter sett hos opp til 3 avdelinger i Krogh optikk, med digitale fundusfotoer som er tatt i forbindelse med minst 2 rutineundersøkelser separat i tid med minst 1 år, som er henvist til øyespesialist på grunn av mistenkt glaukom, aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen med diagnosen bekreftet i tilbakevendende epikrise. For pasienter sett hos Krogh optikk Lørenskog vil utvalget hentes fra perioden 01.01.2009 til dags dato. For pasienter sett hos Krogh optikk Majorstuen og Krogh optikk Paleet vil utvalget hentes fra perioden 01.01.2007 til dags dato. Disse periodene er valgt på bakgrunn av når de ulike avdelingene byttet til digitalt funduskamera.

Eksklusjonskriterier

- Pasienter med allerede diagnostisert glaukom da henvisningen fant sted ekskluderes fra kasusgruppen. Informasjonen vil bli innhentet fra pasientens digitale journal som inneholder diagnoseinformasjon fra returnerte epikriser.
- Utilstrekkelig bildekvalitet. For studiens primære formål (analyse av strukturelle endringer) vil bilder med utilstrekkelig bildekvalitet (grad 1-3 på den brukte graderingsskala for bildekvalitet) ekskluderes.
- AMD og aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen som har en utbredelse utenfor det området som vil bli blokkert i forbindelse med analysen. Området som blokkeres er et sirkulært område sentrert i fovea og med en utbredelse som ikke overlapper med et parapapillært område med en bredde som tilsvarer en horisontal papillebredde.

Utvalgsmetoden er en bakoverrettet gjennomgang av henvisninger og epikriser i perioden nevnt for hver enkelt avdeling, for å plukke ut de som er henvist for mistenkt glaukom til kasusgruppen og de som er henvist for AMD eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen til kontrollgruppen, heretter kalt caser. Det blir så sendt ut skriftlig samtykkeskjema til de casene som oppfyller inklusjonskriteriene og har fått bekreftet diagnose fra øyespesialist. Disse blir senere kontaktet per telefon. De Pasientene som samtykker til deltakelse blir rekruttert inn i studien. Pasientens navn vil

erstattes med et unikt tosifret randomisert ID nummer. Nøkkelen som kobler disse sammen vil oppbevares innelåst (ikke digitalt) og adskilt fra øvrige data fra rekruttering til endt studie, hvoretter nøkkelen blir destruert. Fundusfotografier vil bli eksportert og lagret som TIFF filer uten pasientinformasjon (photo metadata), med unntak av om bildet er fra høyre eller venstre øye. De lagres med et firesifret ID-nummer der de to første sifrene er pasientens randomiserte ID nummer, det tredje sifferet angir høyre (1) eller venstre øye (2), og det siste sifferet angir rekkefølgen for bildene hvor 0 indikerer senest bilde.

Størrelsen på utvalget

Det tas sikte på totalt ≥ 40 caser fordelt på minimum 20 caser i hver sammenligningsgruppe.

VARIABLER

Utfallsvariabler:

Strukturelle endringer i forbindelse med glaukom

Strukturelle endringer i forbindelse med glaukom defineres som tap av ganglionceller og nervefibrer, fulgt av tap av støttevev og kapillærer. Operasjonelt defineres strukturelle endringer i forbindelse med glaukom som identifiserte forskjeller i utseende på nervefiberlaget, synsnervehodet og parapapillært område ved sammenligning av fundusfotoer tatt i en serie. Disse vurderes subjektivt ved hjelp av kriteriene gitt nedenfor. Hvert kriterium registreres på en nominal skala der 0=ingen endring, 1= mistenkt endring eller 2= endring. Nivåene mistenkt endring (1) og endring (2) registreres i tillegg med tekst som beskriver hva som utgjør endringen. En global vurdering av alle kriterier tilsammen registreres som 0=ingen endring, og 1= mistenkt endring eller 2= endring på en nominal skala.

Nervefiberlaget (RNFL): Vurderes parvis og i sekvens i rødfri bildemodus med optimalisert kontrast og lyshetsgrad. RNFL vurderes for oppståtte nervefiberlagsdefekter eller endringer i utbredelsen av nervefiberlagsdefekter i området innenfor 1 diskdiameter fra ONH. En nervefiberlagsdefekt defineres som et subjektivt identifiserbart område med mindre reflektans (mørkere område) som følger nervefiberlagets tenkte fordeling med den smalere delen mot papillen. En endring defineres som en lokal nervefiberlagsdefekt

som er synlig i det seneste fundusfotoet men som ikke er synlig på samme sted i tidligere fundusfotoer, eller som har en mindre utbredelse i tidligere fundusfotoer.

Det optiske nervehodet (ONH): Vurderes parvis og i sekvens med optimalisert kontrast og lyshetsgrad. ONH vurderes for endring i gradering av cup/disk-forhold, rim/disk-forhold og ISNT-regelen samt endringer i blodkarenes beliggenhet innenfor disken. Cup/disk-forhold defineres som cupens diameter i forhold til diskens i tiendeler og vurderes horisontalt og vertikalt. Rim/disk-forhold vurderes som bredden på den tynneste delen av bremmen i forhold til diameteren på hele disken i tiendedeler langs den meridian som går gjennom den tynneste delen av bremmen. Dersom ONH følger ISNT-regelen vil bremmen være tykkest inferior (I) fulgt av superior (S), nasalt (N) og temporalt (T). En endring defineres som høyere c/d forhold og/eller lavere rim/disk forhold i seneste fundusfoto sammenlignet med tidligere foto eller at ISNT-regelen følges på tidligere fundusfoto, men ikke på det seneste. Blodkarene som kommer ut av ONH kan endre retning eller beliggenhet dersom nervefibre og støttevev blir borte. En endring defineres som endret beliggenhet av et eller flere blodkar på seneste fundusfoto sammenliknet med tidligere foto.

Parapapillær atrofi (PA): vurderes parvis og i sekvens med optimalisert kontrast og lyshetsgrad. Parapapillær atrofi vurderes for oppståtte atrofiske områder (alfa eller beta) eller endringer i utbredelsen av etablert atrofi i området nærmest disken. Alfa atrofi defineres som områder med irregulære hypo- og hyperpigmenteringer uten transparens til underliggende chorioidale blodkar og sklera. Beta atrofi defineres som områder tilgrenset disken med irregulære hypo- og hyperpigmenteringer hvor underliggende chorioidale blodkar og sclera er helt eller delvis synlige. Da det noen ganger er vanskelig å differensiere mellom alfa og betaatrofi blir disse behandlet likt i vurderingen. En endring defineres derfor som et atrofisk område (alfa og/eller beta) som er synlig i det seneste fundusfotoet men som ikke er synlig på samme sted i tidligere fundusfotoer, eller som har en mindre utbredelse i tidligere fundusfotoer.

Diskblødninger (DB): Vurderes parvis og i sekvens i både full-farge og rødfri bildemodus med optimalisert kontrast og lyshetsgrad. Diskblødninger vurderes som oppståtte

blødninger eller endring i antall diskblødninger på disken og i området innenfor en diskdiameter. En diskblødning defineres som en isolert flamme- eller splintformet blødning med radiær retning og som befinner seg over disken eller parapapillært innenfor en diskdiameter fra bremsen. En endring defineres som en eller flere diskblødninger som er synlige i noen av fundusfotoene.

En global vurdering av alle kriteriene over vil vurderes slik:

0= ingen endring dersom det ikke er endring på RNFL og ONH eller kun mistenkt endring på PA og/eller DB. 1= mistenkt endring dersom det er mistenkt endring på RNFL og/eller ONH eller endring på PA og/eller DB. 2= endring på RNFL og/eller ONH, uansett vurderingsresultatene for PA og DB.

Bildekvalitet

Bildekvalitet defineres som bildets egenskaper hva avser oppløsning, acutance, farge- og luminanskontrast, og lyshetsgrad. Noen strukturelle endringer er synlige selv om bildekvaliteten ikke er optimal, mens andre krever optimal bildekvalitet for at de skal være mulig å oppdage. Operasjonelt defineres bildekvalitet subjektivt ut fra hvilke strukturelle endringer som er mulig å ekskludere. Bildekvalitet graderes fra 1 til 5 på en ordinal skala, hvor 1 er dårligst og 5 er best. Graderingskalaen er hentet fra studien til Lamirel et al (2011) og er noe modifisert med følgende kriterier for hvert nivå:

- **Grad 1.** Utilstrekkelig for ethvert diagnostisk formål
- **Grad 2.** Ikke mulig å ekskludere alle store funn. Store funn definert som papilleødem, diskblødning (DB), retinal vaskulær okklusjon, intraokulære blødninger og grad III/IV hypertensive retinopati.
- **Grad 3.** Kun mulig å ekskludere store funn eller kun mulig å ekskludere noen få av subtile funn, men ikke alle. For eksempel god kvalitet i makula, men ikke rundt ONH.
- **Grad 4.** Ikke ideell kvalitet, men likevel mulig å ekskludere subtile funn både rundt makula og rundt ONH. For eksempel mikroaneurismer ved diabetes retinopati, makulære endringer ved AMD, endringer i RNFL, endring i C/D-forhold, rim/disk-forhold, blodkarenes beliggenhet ved ONH og endringer i PA.
- **Grad 5.** Ideell kvalitet

Påvirkningsvariabler:

Henvisningsårsak

Defineres som den tilstand som er årsaken til henvisning fra optiker til øyespesialist. Operasjonelt defineres henvisningsårsak som "glaukom" eller "AMD eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen" og registreres henholdsvis som 0 eller 1 på en nominal skala. Når det gjelder glaukom vil det letes etter teksten "glaukom", "mistanke om glaukom", "høyt IOT" eller "synsfeltutfall" i henvisningen. For den andre gruppen vil det letes etter tekst som nevner "AMD", "endringer sentralt på netthinnen", "endringer i makula" eller "metamorfopsier ved testing med Amsler". Det vil ikke sees etter ICPC-2 koder da dette ikke nødvendigvis står i henvisningen. Henvisningsårsaken må bekreftes av diagnosen i epikrisen for å regnes som gyldig. Siden det kan være vanskelig å stille diagnosen glaukom spesielt tidlig i sykdomsforløpet vil også de som har fått diagnosen "mistenkt glaukom" rekrutteres inn i studien.

Andre variabler:

Kameraoppløsning

Definert på basis av oppløsning på de tre ulike kameraene som er brukt i datainnsamlingsperioden. Registreres på en nominal skala der 1= Nikon D80 med 10,2 megapiksler (2896 piksel x 1944 piksel) i tidsperiode fra 01.01.2009 til 23.04.2015 på avdeling Lørenskog, i tidsperiode fra 01.01.2007 til 01.11.2014 på Majorstuen og tidsperiode fra 01.01.2007 til 01.08.2014 på Paleet. 2= Nikon D7000 med 16,2 megapiksler (4496 x 3000 piksel) i tidsperiode fra 24.04.2015 til dags dato på avdeling Lørenskog. 3= Nikon D7100 med 24,1 MP (1956 x 1934) i tidsperiodene fra 02.11.2014 til dags dato på avdeling Majorstuen samt tidsperioden fra 02.08.2014 til dags dato på avdeling Paleet.

Billedseriens tidslengde

Defineres som tiden mellom eldste og nyeste fundusfoto for hver case. Registreres i år med én desimal på en kontinuerlig skala.

Dilatasjon

Defineres som bruk av diagnostiske medikamenter for dilatasjon av pupiller i forkant av fundusfotografering og registreres som 1=udilatert eller 2=dilatert. Informasjon om dette hentes fra journalen.

Eksponering av disken

Definert som lyshetsgrad av disken som muliggjør en pålitelig vurdering av utbredelsen av diskens neuroretinale brem i forhold til utbredelsen av diskens ekskavasjon. Graderes som 1 (underekspont) overgangen mellom brem og ekskavasjon er usikker på grunn av et mørkt bilde, 2 (optimal eksponering) overgangen mellom brem og ekskavasjon kan identifiseres, 3 (overekspont) overgangen mellom brem og ekskavasjon er usikker på grunn av et lyst bilde.

Eksponering av parapapillært område

Definert som lyshetsgrad av parapapillært område som muliggjør en pålitelig vurdering for oppståtte atrofiske områder (alfa eller beta) eller endringer i utbredelsen av etablert atrofi i området nærmest disken. Graderes som 1 (underekspont) for mørkt bilde til at det er mulig å vurdere dette, 2 (optimal eksponering) hypo- og hyperpigmentering i området nærmest disken er mulig å identifisere, 3 (overekspont) vurderingen er usikker på grunn av for lyst bilde.

Bildeskarpheit for disken

Definert som detaljer i disken som muliggjør en pålitelig vurdering av overgangen mellom brem og ekskavasjon, samt vurdering av beliggenheten av små blodkar og blødninger. Graderes som 1 (utilstrekkelig skarphet) vurdering av struktur og kapillærer er ikke mulig på grunn av uklart bilde, 2 (reduisert skarphet) vurdering av struktur og kapillærer er usikker på grunn av uklart bilde, 3 (optimal skarphet) vurdering av struktur og kapillærer er sikker.

Bildeskarpheit for parapapillært område

Definert som områder med irregulære hypo- og hyperpigmenteringer med eller uten transparens til underliggende chorioidale blodkar og sklera. Graderes som 1 (utilstrekkelig skarphet) vurdering av struktur er ikke mulig på grunn av uklart bilde, 2 (reduisert skarphet) vurdering av struktur er usikker på uklart bilde, 3 (optimal skarphet) vurdering av struktur er sikker.

DATAINNSAMLING

Studien er retrospektiv og basert på historisk klinisk informasjon for pasienter sett hos Krogh optikks avdelinger på Lørenskog, Majorstuen og Paleet. Utvalgsprosessen utføres av en optiker som ellers ikke er involvert i prosjektet. Prosessen vil bestå i å se gjennom henvisninger til øyespesialist for å identifisere de som er blitt henvist for mistenkt glaukom, AMD eller andre aldersrelaterte endringer sentralt på netthinnen. I databasen til avdelingen på Lørenskog vil optiker se gjennom henvisninger gjort i tidsperioden 01.01.2009 til dags dato og i de andre avdelingene henvisninger gjort i perioden 01.01.2007 til dags dato. Henvisninger for mistenkt glaukom utgjør kasusgruppen i studien mens AMD eller andre aldersrelatert endringer sentralt på netthinnen er valgt som kontrollgruppen fordi det er sannsynlig at man har fundusfotoer av god kvalitet av disse personene. De aktuelle henvisningene vil deretter bli matchet med epikriser fra øyelege for å få bekreftet diagnose. En identifisert og bekreftet henvisning benevnes heretter case. Hvert case kontrolleres så i databasen til funduskameraet i klinikken (Topcon TRC NW6S Non-mydrriatic retinal camera) med formålet å finne fundusfotoer som er tatt i perioden 01.01.2009 og frem til henvisningen på Lørenskog og perioden 01.01.2007 frem og frem til henvisningen hos de andre avdelingene. Dersom mer enn 1 fundusfoto er tatt med mer enn 1 års mellomrom vil pasienten bli kontaktet med forespørsel om å delta i studien. Det er kliniker og masterstudent (M.K) som vil sende ut skriftlig samtykkeskjema og siden kontakte pasienten per telefon for å få muntlig samtykke. Årsak til muntlig kontakt er for å spare tid og gjøre det enklere for pasienten å gi sitt samtykke. Pasientens navn vil erstattes med et unikt tosifret randomisert ID nummer². Henvisningsårsak, kamera, dilatasjon og tiden mellom nyeste og eldre fundusfoto vil bli notert i et digitalt registreringsskjema (vedlegg X). Fundusfotografier vil bli eksportert og lagret som TIFF filer uten pasientinformasjon (photo metadata), med unntak av om bildet er fra høyre eller venstre øye. De lagres med et firesifret ID-nummer der de to første sifrene er pasientens randomiserte ID nummer, det tredje sifferet angir høyre (1) eller venstre (2) øye, og det siste sifferet angir rekkefølgen for bildene hvor 0 indikerer senest bilde. Datainnsamlingen inkluderer ikke direkte eller indirekte

² Hentet fra en liste med unike randomiserte nummerkombinasjoner fra 00 til 99 generert i Excel.

personidentifiserende opplysninger og den kliniske informasjonen er aidentifisert. Studien vil ikke gi nye helseopplysninger for pasientene.

ANALYSE

Analysen av bildekvalitet:

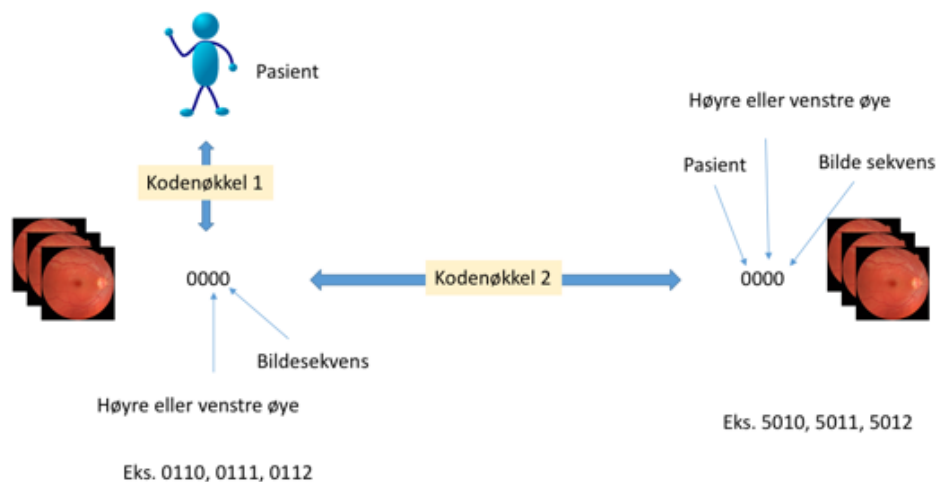
Når bildene er lagret som TIFF filer og aidentifisert som nevnt under datainnsamling vil bildene analyseres for bildekvalitet i 100% forstørrelse på en dataskjerm. All analyse vil bli utført av samme observatør (M.K). Fundusfotoene vil bli vurdert i billedbehandlingsprogrammet ImageJ2 (<https://imagej.net/Open Source>) på en datamaskin av typen HP Compaq LA2205wg 22-tommers LCD skjerm og oppløsning 1680 x 1050 (90,1 PPI). Alle bilder vil bli vurdert med de samme skjerminnstillingene: oppløsning: «høy» (1680 x 1050), lysstyrke: maks og brightness: 250 nits (cd/m²), i et rom med dempet belysning (ca 150-200 luks). Skjermen vil fargekalibreres før vurderingen ved hjelp av Windows egen funksjon for kalibrering av skjerm. Hvert bilde vil graderes på en skala fra 1-5 med kriterier som nevnt i seksjonen for utfallsvariabler. I tillegg vil eksponering av disk og parapapillært område samt bildeskarpheit på disk og parapapillært område graderes fra 1-3 med kriterier som nevnt i seksjonen for andre variabler. Resultatene blir registrert i et digitalt registreringskjema (vedlegg X).

Analysen av strukturelle endringer:

For å gjøre videre analyse av fundusfotoene blind sendes de aidentifiserte bildene til en ekstern medarbeider (P.L) ved Høgskolen i Sørøst-Norge, som lagrer filene med et nytt unikt firesifret ID nummer, hvor de to første tallene erstatter pasientens opprinnelige gitte ID nummer med et nytt unikt tosifret randomisert ID nummer³, det tredje tallet angir høyre eller venstre øye og det fjerde tallet angir sekvens hvor 0 indikerer senest bilde. Kodenekkel som kobler sammen første firesifret ID med firesifret ID gitt av ekstern medarbeider (kodenøkkel 2 i figur 1), oppbevares av ekstern medarbeider frem til statistisk analyse (figur 1). Ekstern medarbeider vil i tillegg blokkere billedinformasjonen sentralt i bildet for å forhindre kjennskap til bakenforliggende henvisningsårsak. Området som blokkeres er et sirkulært område uten billedinformasjon sentrert i fovea og med en utbredelse som ikke overlapper med et parapapillært område

³ Hentet fra en liste med unike randomiserte nummerkombinasjoner fra 00 til 99 generert i Excel.

med en bredde som tilsvarer en vertikal papillebredde. Diameteren justeres dersom området overlapper med nevnte parapapillære område. Fundusfotoene sendes deretter i retur for analyse av strukturelle endringer mot de kriterier som er gitt i seksjonen for variabler.



Figur 1.

Fundusfotoene vil bli vurdert i 100 % forstørrelse på en datamaskin av typen HP Compaq LA 2205wg med 22 –tommers LCD skjerm og oppløsning 1680 x 1050 (90,1 PPI). Bildeprogrammet som vil brukes er ImageJ2 (https://imagej.net/Open_Source). Alle bilder tilhørende en og samme case bli sammenlignet parvis ved siden av hverandre på skjermen og i sekvens, det vil si vekselvis på samme sted på skjermen, etter eventuell justering av lyshetsgrad og kontrast. Før vurderingen vil alle bilder justeres til 100% forstørrelse og beskjæres til ca 840 x 840 skjerm piksler som tilsvarer størrelsen på to bilder som får plass ved siden av hverandre på skjermen og som tillater vekselvis sammenligning på samme sted på skjermen med høy grad av strukturell overlapp. Bildene sentreres i papillens geometriske sentrum. Bilder som er tatt med Nikon D80 (10,2MP) justeres til en forstørrelse på 155 % før bildet beskjæres for å kompensere for en lavere oppløsning sammenlignet med Nikon D7000 (16,2MP) på Lørenskog. Når bilder tatt med Nikon D80 (10,2MP) skal sammenlignes med bilder tatt med Nikon D7100 (24,1 MP) justeres de til en forstørrelse på 67,5%. For å oppnå en best mulig sentrering av papillen

vil det bli benyttet et transparent ark hvor størrelsen på utsnittet er tegnet inn sammen med et kryss i senter omgitt av konsentriske sirkler som guide for å identifisere sentrum av papillen. Transparentet legges over bildet på dataskjermen og bildet beskjæres deretter langs det markerte utsnittet og med en størrelse som samsvarer med det definerte utsnittet i piksel. Beskårne bilder justeres deretter eventuelt for lyshetsgrad og kontrast og lagres med samme firesifret ID-nummer som før, men med endelsen PF (primært formål) for å indikere at disse er justert og brukt i analysen for det primære formålet. Hvert bilde vil også lagres som en rødfri versjon med endelsen RF. For å få rødfri modus på bildet velges sorthvitt bilde for fargekanalen grønn i bildeprogrammet ImageJ2.

Det siste fundusfotoet før henvisning vil bli sammenlignet med hvert av foregående fundusfotoer for å vurdere endringer for hver av variablene beskrevet under utfallsvariabler. I tillegg vil hvert bilde i en sekvens av 3 bilder eller flere sammenlignes med nærmest foregående bilde.

Alle vurderinger av strukturelle endringer vil utføres for et billedpar ad gangen, slik det kan forventes i et klinisk tilfelle. Sammenligning av full-farge bilder gjøres først for å identifisere endringer i ONH og PA. Det innebærer gradering av c/d-forhold, rim/disk-forhold og ISNT-regelen, samt vurdering av endring i blodkarenes beliggenhet og en første vurdering av DB. Vurdering av PA innebærer å se etter oppståtte eller endring i utbredelse av atrofiske områder. I sekvensanalysen vil eventuelle ulikheter i sentreringen av bildene justeres ved å flytte på billedramme slik at det strukturelle overlappet blir mest optimalt. Deretter åpnes tilsvarende billedpar i rødfri bildemodus. Sammenligning i rødfri bildemodus gjøres for å identifisere endringer i RNFL og DB. Det innebærer å se etter endring i utbredelse eller oppståtte nervefiberlagsdefekter og oppståtte eller endring i antall diskblødninger. Resultatene registreres i et eget digitalt registreringsskjema (vedlegg Y). Den globale vurdering av alle kriteriene vil være basert på en innebygget algoritme i registreringsskjemaet. Når dette er gjort for første serieanalyse vil prosessen gjentas dersom forsøkspersonen har mer enn to bilder.

Hver pasient (ID nummer) har sitt eget digitale registreringsskjema (vedlegg Y) for de strukturelle endringene nevnt under utfallsvariabler. Når alle vurderinger er gjort vil disse rådataene overføres til et felles Excel-dokument. Når alle bilder er vurdert for kvalitet og

strukturelle endringer vil ekstern medarbeider frigi kodenøkkel som kobler det første ID nummer og det andre ID-nummeret sammen. Slik vil opplysningene om bildekvalitet, "andre variabler" og alle påvirkningsvariabler (vedlegg) kunne kobles sammen og alle variabler for hver case kan samles i et egnet Excel-dokument for statistiske analyser. Tomme celler (missing data) og ekstremverdier vil bli kontrollert opp mot rådata. Dersom det ikke er mulig å finne en forklaring på disse vil de bli ekskludert fra analysen.

Statistiske analyser

Deskriptiv statistisk analyse av resultatene vil inkludere andeler gitt som prosent med 95% konfidensintervall, gjennomsnitt med standardavvik samt median med kvartiler og maks min verdier.

Analytisk statistisk analyse som sammenligner resultatene for kasus- og kontrollgruppen vil inkludere ikke-parametriske og parametriske tester. Hypotesene vil bli testet med en statistisk signifikansnivå på 5%.

PROSJEKTORGANISASJON

Prosjektansvarlig: Høgskolen i Sørøst-Norge, Institutt for optometri, radiografi og lysdesign

Veileder: Per Lundmark (P.L)

Prosjektleder: Mette Kjellesvik (M.K)

PERSONELL, UTSTYR, RESURSER

Personell som behøves er kun meg som kliniker og en person som ikke er knyttet til prosjektet til å gjennomføre utvalgsprosessen.

Utstyr som trengs: datamaskin og program for vurdering av fundusfoto. Excel og muligens SPSS for analysering av data.

Det blir ikke nødvendig å gå til innkjøp av nytt utstyr.

KOSTNADER OG FINANSIERINGSPLAN

Kostnader vil være relatert til innbinding og kopiering, utsendelse av samtykkeskjema samt tapt arbeidstid. Det tas sikte på at dette vil dekkes av arbeidsgiver Krogh optikk AS.

FRAMDRIFTSPLAN

	2017												2018		
	Jan	Feb	Mar	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Des	Jan	Feb	Mar
Planlegging															
Forberedelse															
Datainnsamling															
Databehandling og analyse															
Rapporteringsfase															

PUBLISERING

Prosjektet ender i en mastergradsavhandling ved Høgskolen i Sørøst-Norge (HSN) og vil fremlegges ved avslutning av studier 2018.

ETIKK

Ingen forsøkspersoner behøver å gjennomgå nye undersøkelser i forbindelse med denne studien. Fundusfotoene som skal brukes er allerede tatt som en del av en standard optometrisk undersøkelse og ikke forbundet med spesielt ubehag. I denne studien vil det ikke samles inn opplysninger fra personen selv men fra pasientens journal i Krogh Optikks database for avdelingene Lørenskog, Majorstuen og Paleet. I utvalgsprosessen vil en optiker som ellers ikke er involvert i studien ha tilgang til pasientenes journaler, men personidentifiserende informasjon vil kun brukes for å koble henvisninger til fundusfotoer (bilde av netthinnen), og vil ikke være en del av analysen. Koblingen vil skje ved hjelp av et randomisert ID nummer. Kodenøkkelen som kobler pasientens navn til dette ID nummeret oppbevares innelåst (ikke digitalt) og adskilt fra øvrige data fra rekruttering til etter analyse er utført. Kodenøkkelen vil destrueres når studien er

avsluttet, seneste 31. desember 2018. Før pasientene rekrutteres inn i studien og mottar et randomisert ID nummer vil det innhentes samtykke. Pasientene vil motta skriftlig informasjon og samtykkeskjema og deretter bli kontaktet for muntlig samtykke. Netthinnens utseende varierer fra person til person, men man kan ikke enkelt identifisere en pasient ut fra et bilde av netthinnen. Det vil bli søkt om godkjenning for prosjektet hos Personvernombudet for forskning, NSD – Norsk senter for forskningsdata AS.

REFERANSER

Abràmoff, M. D., Garvin M. K. og Sonka M. (2010). Retinal imaging and image analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010 Jan 1; 3: side 169–208. doi: 10.1109/RBME.2010.2084567

Bettin P. Og Di Matteo F. (2013). Glaucoma: present challenges and future trends. *Ophthalmic Res* 2013;50: side 197–208 . DOI: 10.1159/000348736

Brown, F. G. og Fletcher, R. (1990). *Glaucoma in Optometric practice*. London: Blackwell scientific publications.

Lamirel C., Bruce B B., Wright W. D., Delaney K. P., Newman N. J. og Biousse V. (2011). Quality of non-mydratic digital fundus photography obtained by nurse practitioners in the emergency department: the FOTO-ED study. *JAAPOS*, 2011 December ; 15(6): 567–572. doi:10.1016/j.jaapos.2011.07.010.

Ganesh Babu, T. R., Shenbaga Devi S. Og Venkatesh R. (2015). Optic nerve head segmentation using fundus images and optical coherence tomography images for glaucoma detection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015 Dec; 159(4): side 607-615. doi: 10.5507/bp.2015.053

Heaven C. J., Cansfield J. og Shaw K. M. (1993). The quality of photographs produced by the non-mydratic fundus camera in a screening programme for diabetic retinopathy: a 1 year prospective study. *Eye* (1993) 7, side 787-790.

Kanski, J. (2003). *Clinical ophthalmology. A systemic approach*. Edinburgh: Butterworth Heinemann

National Institute for Health and Care Excellence. (2009, April). Glaucoma: diagnosis and management: Clinical guideline (CG85). Hentet fra <http://www.nice.org.uk/guidance/CG85>

Tham Y. C, Li X., Wong T. Y, Quigley H. A, Aung, T. og Cheng C. Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 NOV;121(11): side 2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013

Yoshioka N., Wong E., Kalloniatis M., Yapp M., Hennessy M. P., Agar A., Healey P. R., Hayen A. og Zanger B. (2015). Influence of education and diagnostic modes on glaucoma

assessment by optometrists. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 2015, doi: 10.1111/opo.12247

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2015, Mars). Glaucoma referral and safe discharge, SIGN publication no. 144. Hentet fra <http://www.sign.ac.uk>

Schacknow, P N. Og Samples, J R. (2010). *The Glaucoma book. A practical, evidence-based approach to patient care*, London: Springer New York Dordrecht Heidelberg

Nettsider:

Norges optikerforbund. (2017, 08.04). Hentet fra <http://www.optikerne.no/pages/forskning/>