

# Matematika a szemészetben

**Varsányi Balázs**

PTE Szemészeti Klinika

**BME Matemaikai Modellalkotás Szeminárium**

**2012. december 4.**

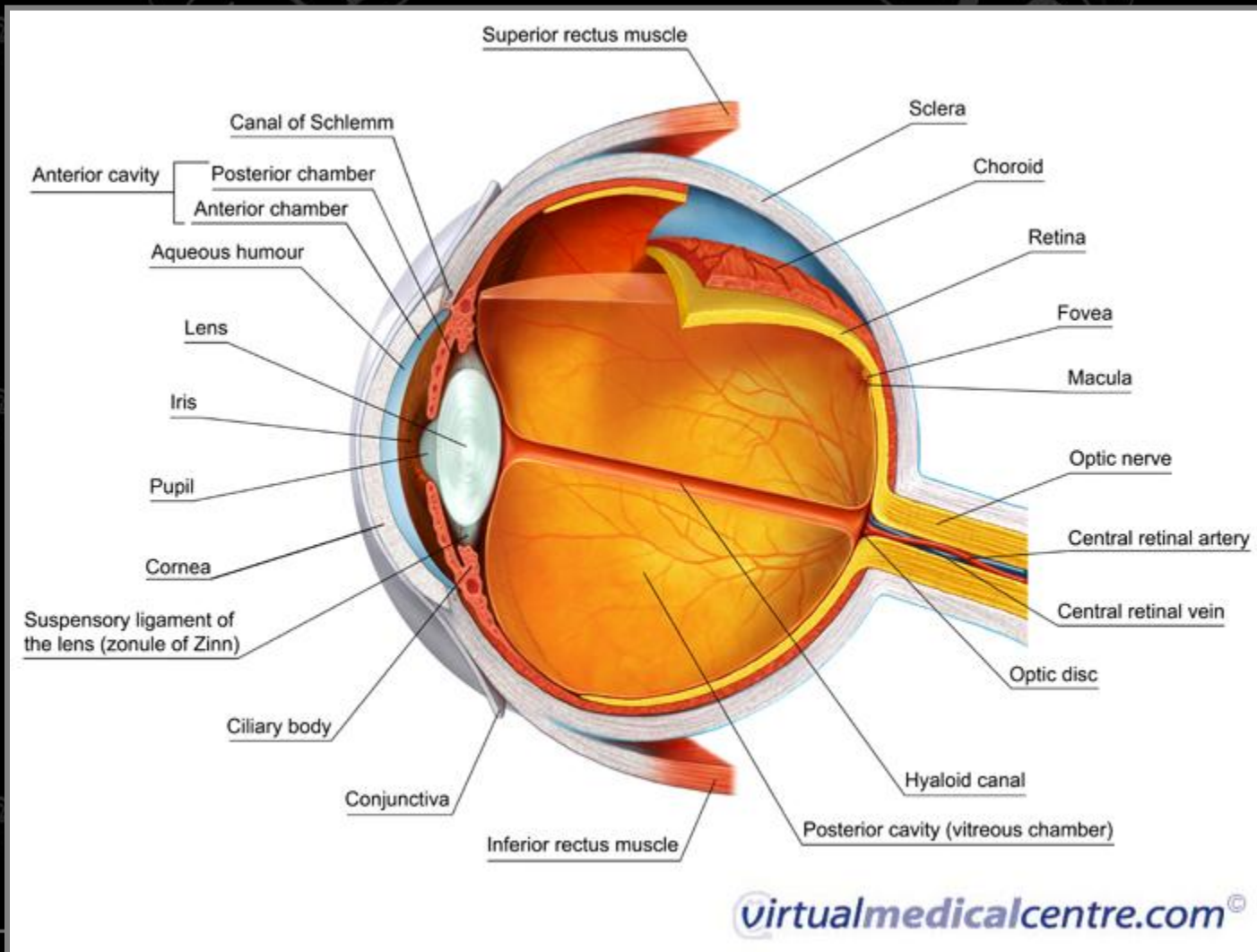


# Étlap

- Bevezetés a szemészetbe
- Capsulorhexis – vektorok
- Multifokális elektroretinográfia
- Optikai koherencia tomográfia – fraktálok
- Genetikai kapcsoltság
  
- Új utak
  - OCT : árnyékolás
  - szürkehályog-műtétek: robbantáselmélet



# A szem anatómiája



# Leggyakoribb vaksági okok

## VILÁGSZERTE

- 1.cataracts (47.9%)
- 2.glaucoma (12.3%)
- 3.AMD: *age-related macular degeneration* (8.7%)
- 4.corneal opacity (5.1%)
- 5.*diabetic retinopathy* (4.8%)
- 6.*childhood blindness* (3.9%)
- 7.trachoma (3.6%)
- 8.onchocerciasis (0.8%)



# Szemészeti vizsgálómódszerek

## Funkcionális

- Szubjektív
  - Látóélesség
  - Látótér
  - Színlátás
  - Szemmozgás
- Objektív
  - Elektrofiziológia
    - ERG
    - VEP
  - Reflex-tesztek
    - Pupilla-reflex

## Morfológiai

- „Szubjektív”
  - Réslámpa
  - Szemfenék-tükrözés
- „Objektív”
  - Ultrahang
  - OCT
  - Angiográfia
  - Kerato-refraktometria





# Látóélesség kiértékelése

<u>20 feet (Snellen)</u>	<u>6 meters Snellen)</u>	<u>Decimal</u>	<u>4 meters</u>	<u>logMAR</u>
20/200	6/60	0.1	4/40	+1.0
20/160	6/48	0.125	4/32	+0.9
20/125	6/38	0.16	4/25	+0.8
20/100	6/30	0.2	4/20	+0.7
20/80	6/24	0.25	4/16	+0.6
20/63	6/19	0.32	4/12.5	+0.5
20/50	6/15	0.4	4/10	+0.4
20/40	6/12	0.5	4/8	+0.3
20/32	6/9.5	0.63	4/6.3	+0.2
20/25	6/7.5	0.8	4/5	+0.1
20/20	6/6	1.0	4/4	+0.0
20/16	6/4.8	1.25	4/3.2	-0.1
20/12.5	6/3.8	1.60	4/2.5	-0.2
20/10	6/3	2.0	4/2	-0.3



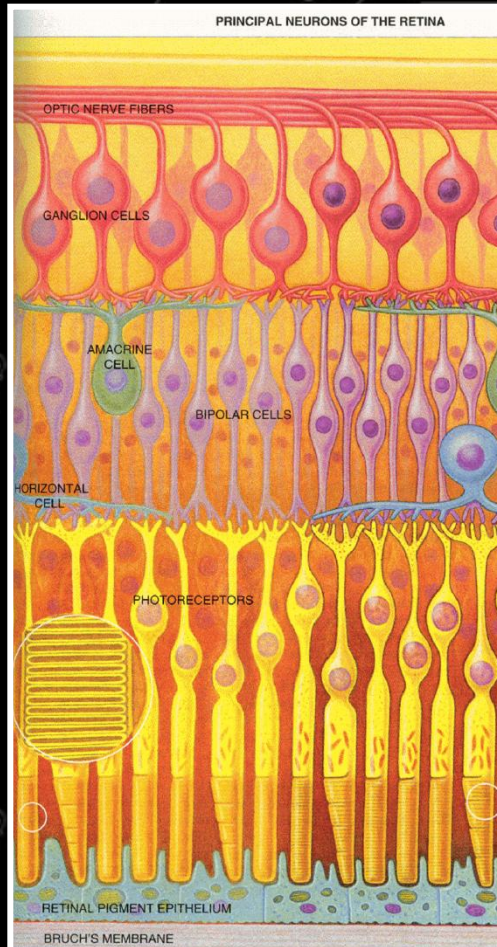


# Szemészeti elektrofiziológia

- Objektív, funkcionális vizsgálómódszer
- A vizuális rendszer különböző elemei elkülönítve vizsgálhatók
- Az egyes rendszerek egymásra épülnek
- ERG, VEP, EOG
- Örökletes és szerzett betegségek diagnosztikája
- Határterület: kooperációk műszaki egyetemekkel, kutatás



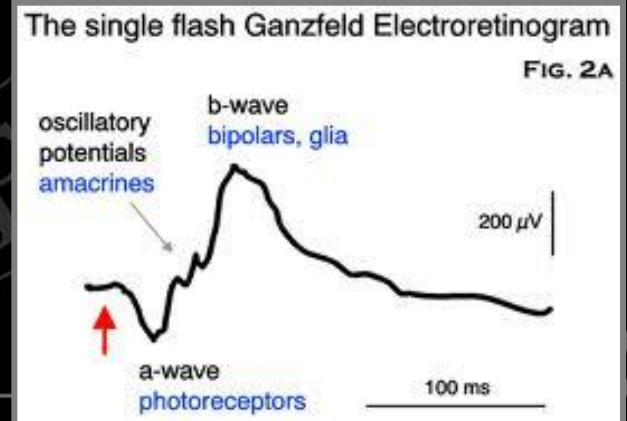
# Szemészeti elektrofiziológia



- RNFL – látóideg rostok: **PERG, VEP**
- Ganglionsejtek: **PERG**
- Amakrin sejtek, Müller-sejtek: **ERG OP**
- Bipoláris sejtek: **ERG b-hullám**
- Fotoreceptorok: **ERG a-hullám**
- Pigmenthám: **EOG**

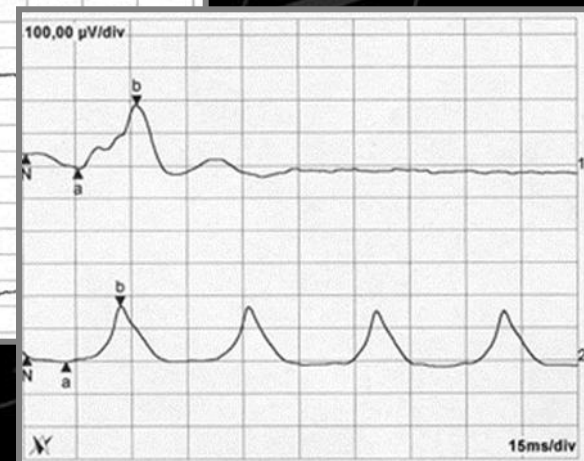
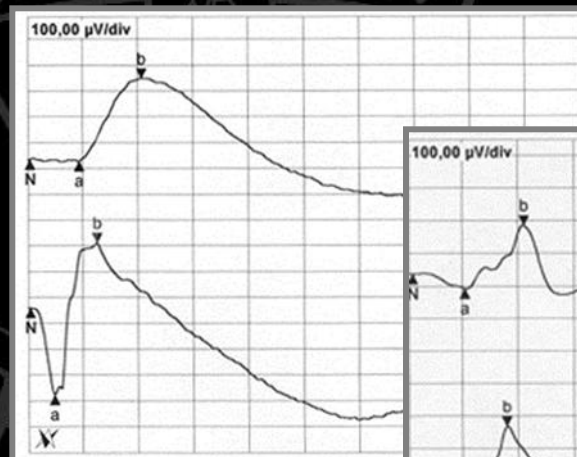
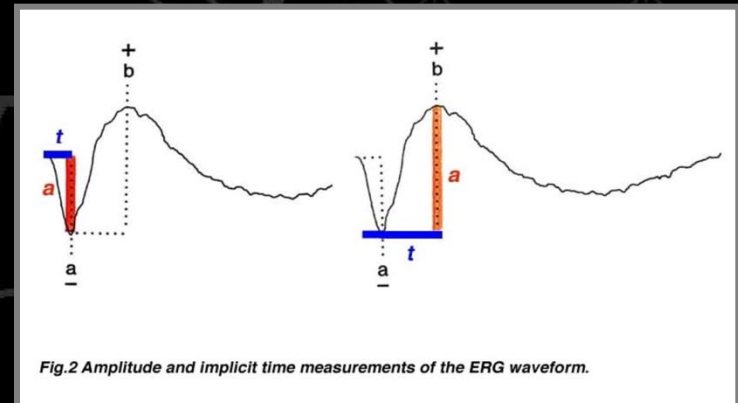
# Elektroretinográfia

- Retina funkciójának objektív vizsgálata

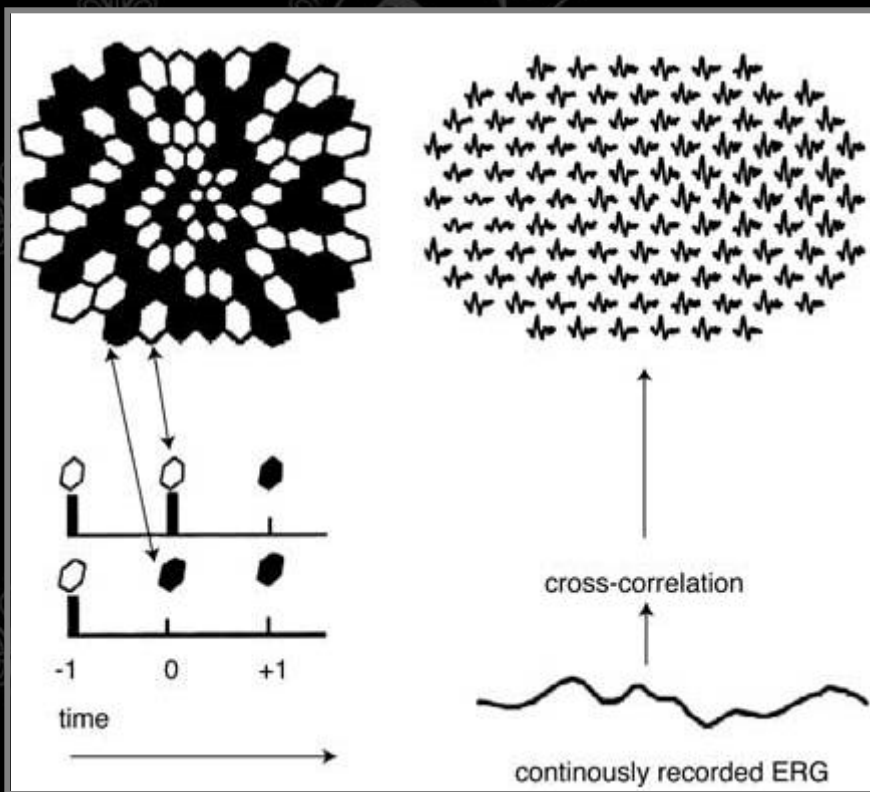


# Ganzfeld elektroretinográfia

- A teljes retina ingerlése
- Lineáris módszer
- Időbeli felbontása  $\sim 1$  ms
- Térbeli felbontása 0



# Multifokális elektroretinográfia



Imaging visual function with the  
multifocal m-sequence technique

Erich E. Sutter

*Vision Research*

Volume 41, Issues 10–11

Pages 1241–1255



# Multifokális ERG

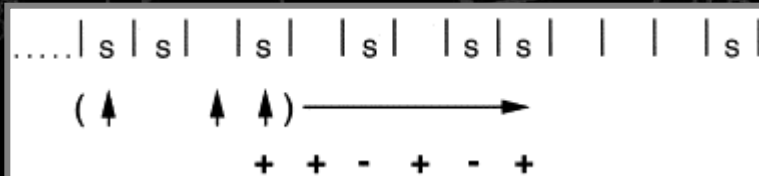
$$K^0 = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n R_i$$

$$K_j^1 = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n R_i * I_{i-j}$$

$$K_{j,k}^2 = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n R_i * I_{i-j} * I_{i-k}$$

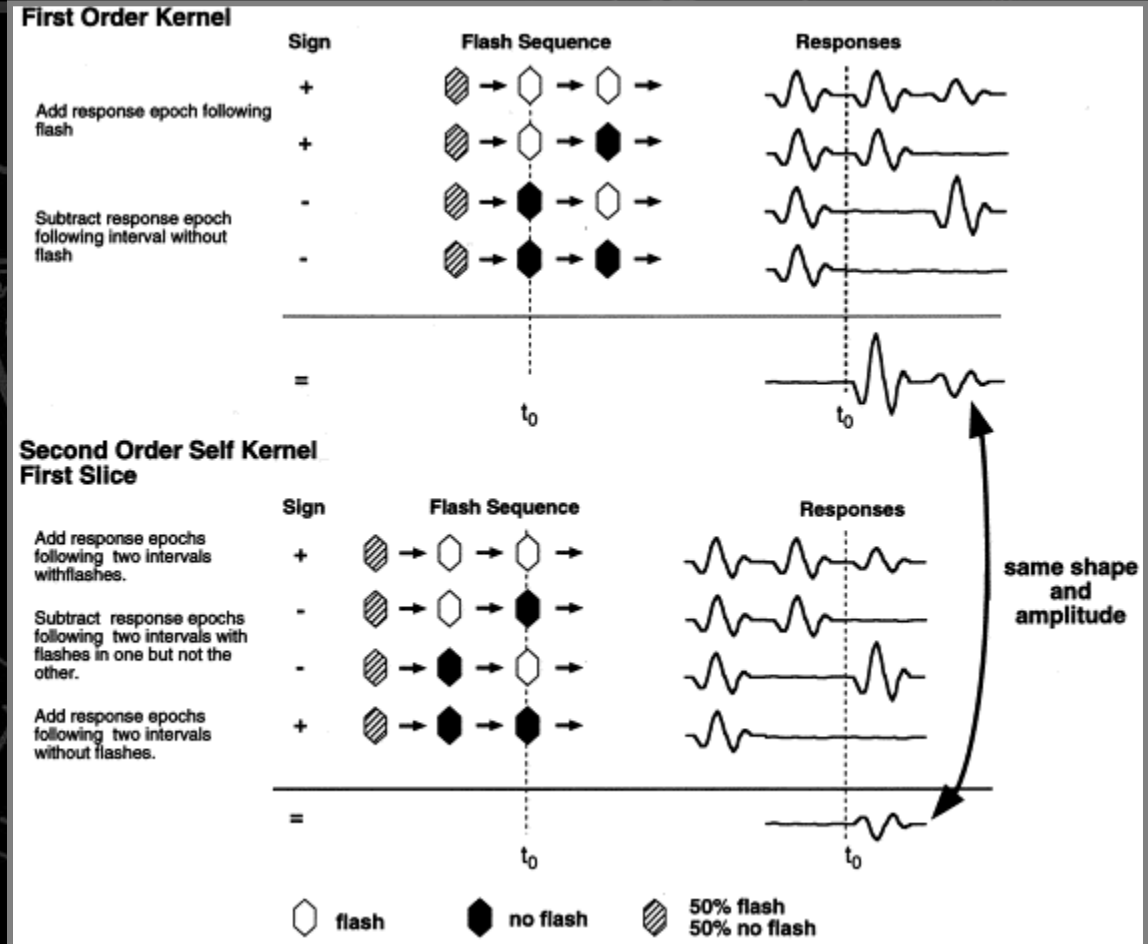
...

$$K_{j,k,\dots,l}^m = \sqrt{\frac{1}{n}} \sum_{i=1}^n R_i * I_{i-j} * I_{i-k} * \dots * I_{i-l}$$



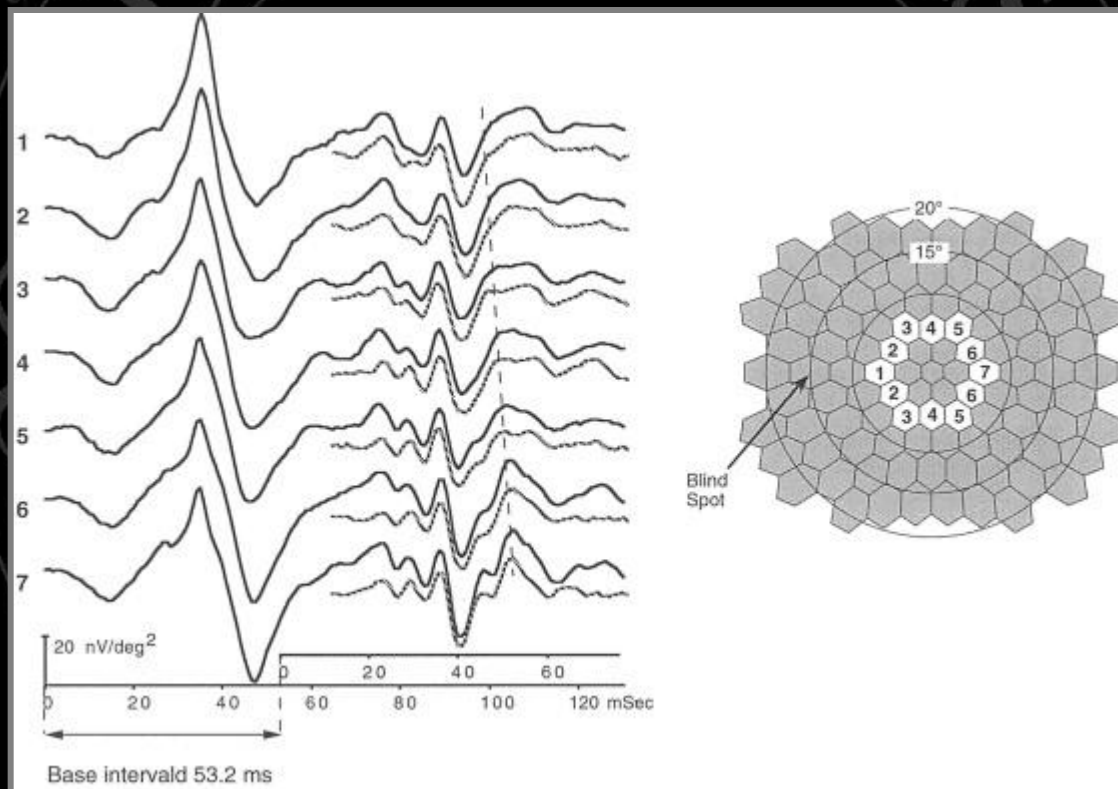
	Kernel	(...)	(..1)	(.1)	(.11)	(1..)	(1.1)	(11.)	(111)
Stimulus Sequence	Slice								
000		+	+	+	+	+	+	+	+
00S		+	-	+	-	+	-	+	-
0S0		+	+	-	-	+	+	-	-
0SS		+	-	-	+	+	-	-	+
S00		+	+	+	+	-	-	-	-
S0S		+	-	+	-	-	+	-	+
SS0		+	+	-	-	-	-	+	+
SSS		+	-	-	+	-	+	+	-

# Multifokális ERG

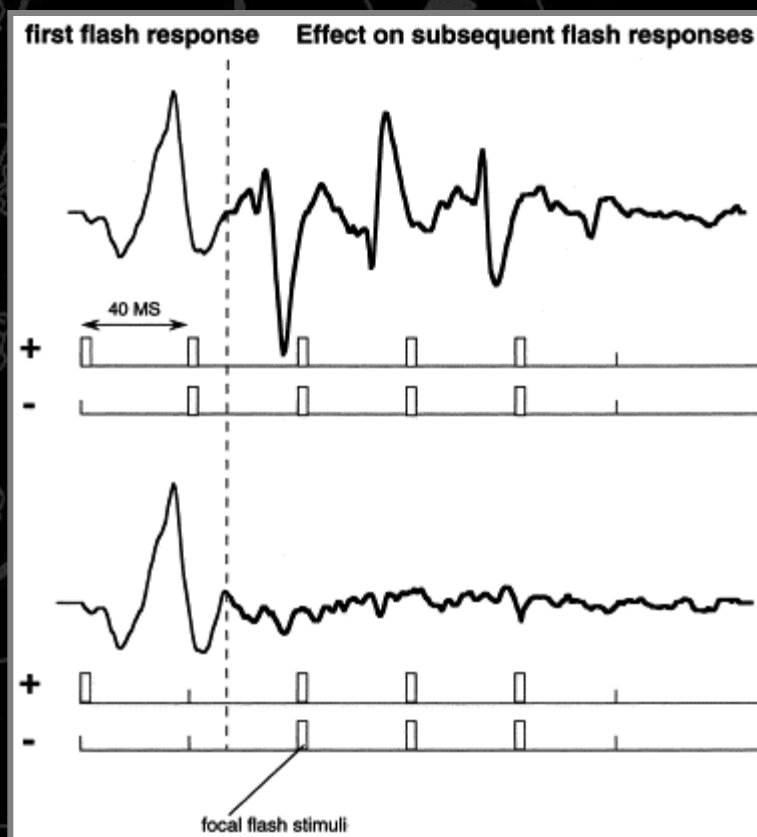




# Multifokális ERG

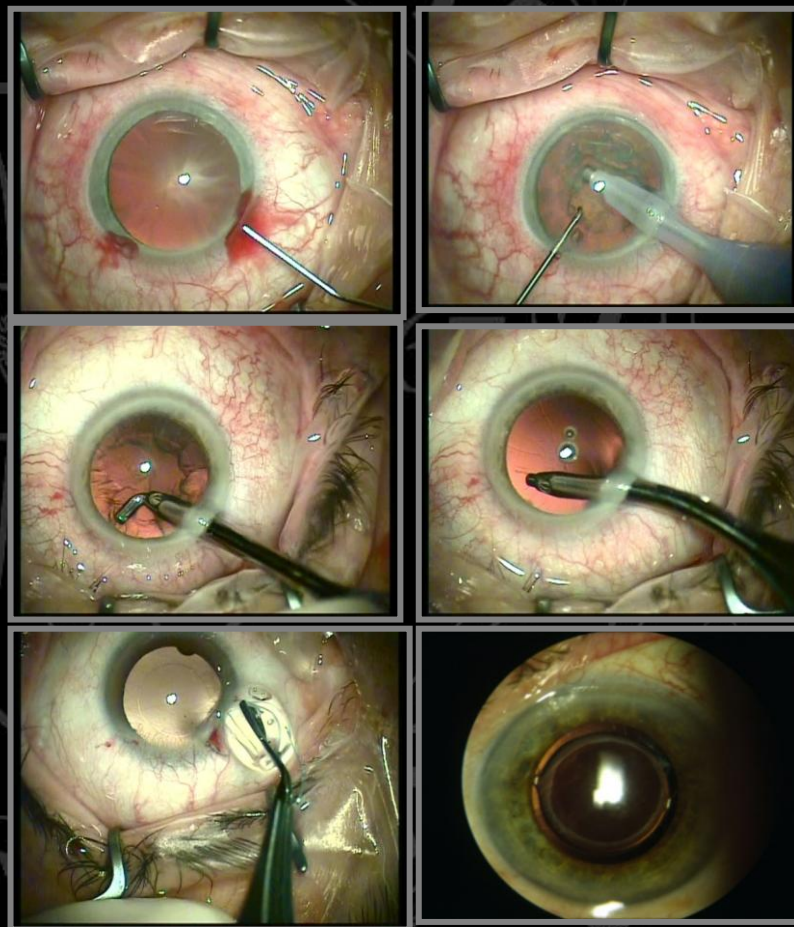


# Multifokális ERG



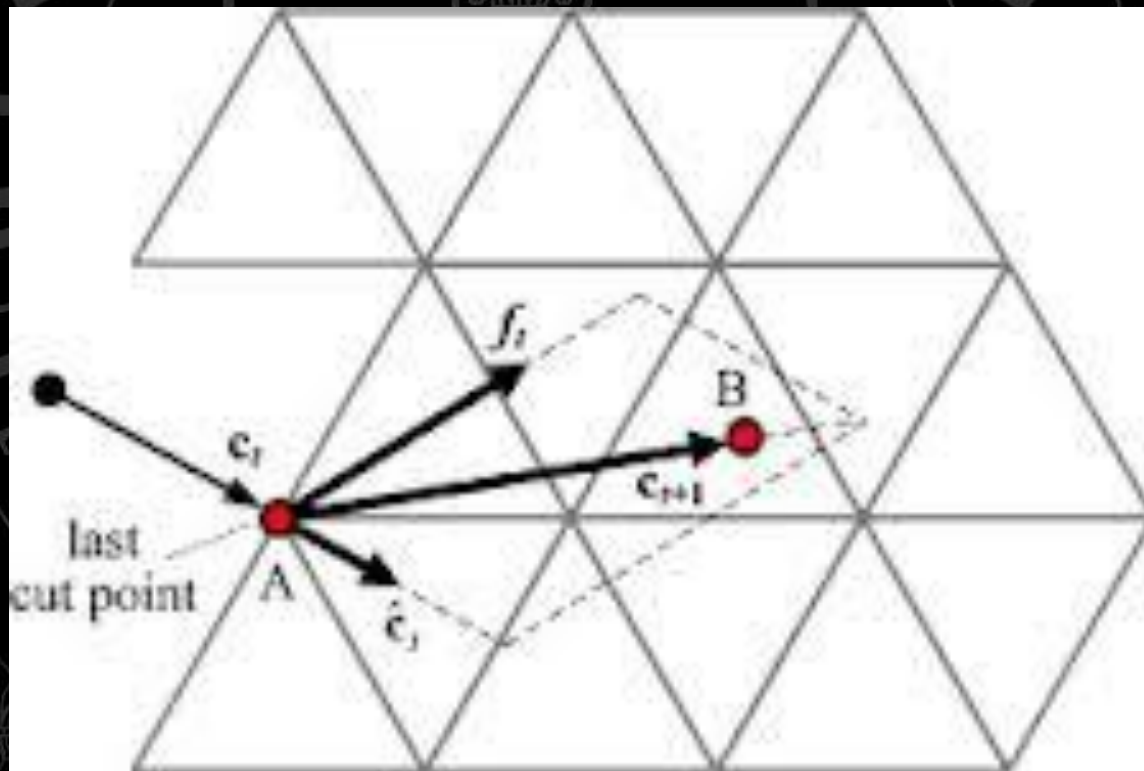
# Szürkehályog-műtétek lépései

- Sebészítés
- Capsulorhexis
- Mag eltávolítása
- Kéreg leszívása
- Műlencse beültetése
- Seb zárása



# Szürkehályog-műtétek

- A capsulrhexis vektorai



# Szürkehályog-műtétek: capsulorhexis

- [http://www.youtube.com/watch?feature=player\\_detailpage&v=sn6fxzXGzEI](http://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=sn6fxzXGzEI)



# Szürkehályog-műtétek: capsulorhexis szimuláció

- [http://www.youtube.com/watch?feature=player\\_detailpage&v=FsNDGuH2dbw](http://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=FsNDGuH2dbw)



# Mik a fraktálok?

- A fraktálok „önhasonló”, végtelenül komplex matematikai alakzatok
- Legalább egy felismerhető (tehát matematikai eszközökkel leírható) ismétlődés tapasztalható
- Az elnevezést 1975-ben Benoît Mandelbrot adta, a latin fractus (vagyis törött; törés) szó alapján, ami az ilyen alakzatok tört számú dimenziójára utal
- Dr. Somfai Gábor és Delia Cabrera DeBuc: fraktálok az OCT képen, diabeteses és kontroll betegekben



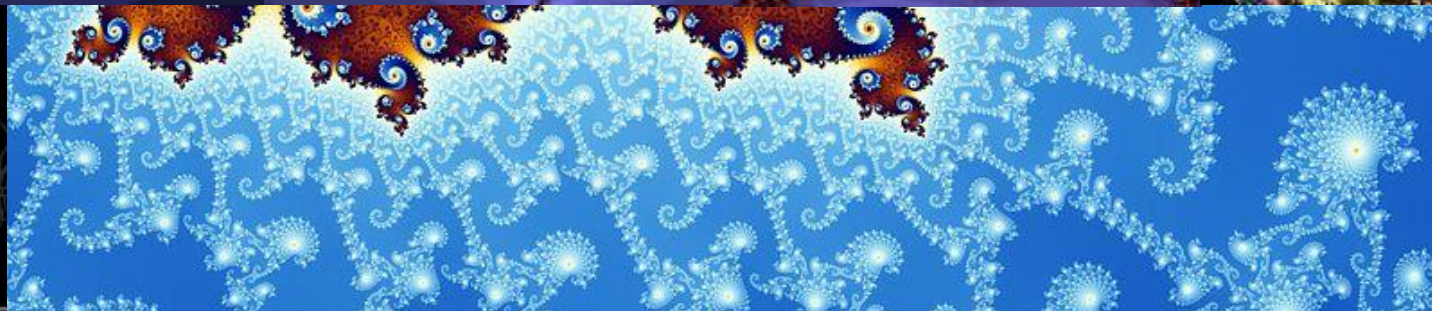
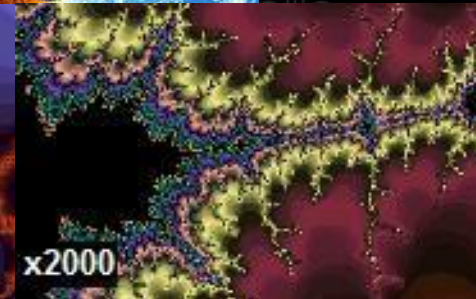
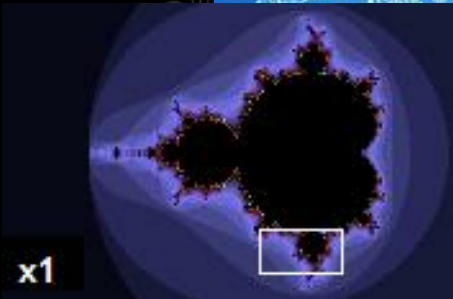
# A fraktál dimenzió

- A geometriában hagyományosan
  - egy görbe egy-,
  - egy felület két-,
  - egy térbeli test háromdimenziós
- Ha közelítőleg kiszámítunk egy fraktális vonalat, akkor a kép egyre jobban kitölti a síkot, és az egy dimenziós vonal egyre közelebb kerül ahhoz, hogy kétdimenzióssá váljon





# Mesterséges fraktálok



# Fraktálok a természetben

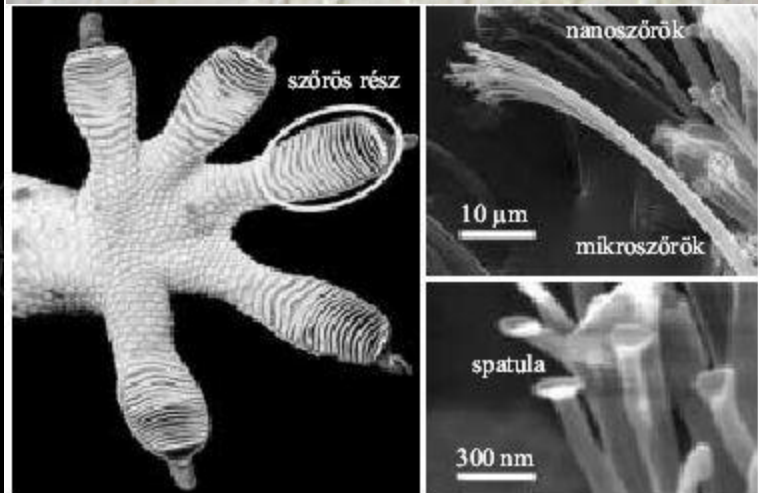
Faágak fraktálszerkezete



Forrás: <http://www.kfki.hu/fszemle/archivum/fsz0506/vicsek0506.html>  
[http://www.miqel.com/fractals\\_math\\_patterns/visual-math-natural-fractals.html](http://www.miqel.com/fractals_math_patterns/visual-math-natural-fractals.html)



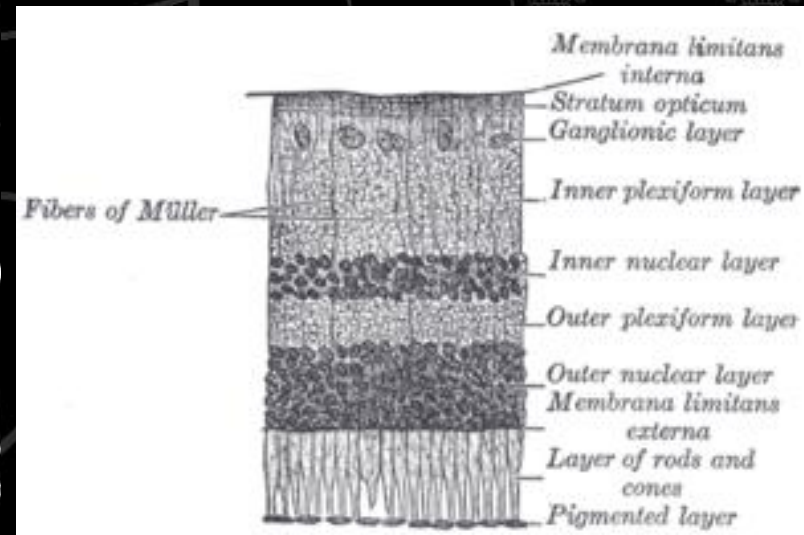
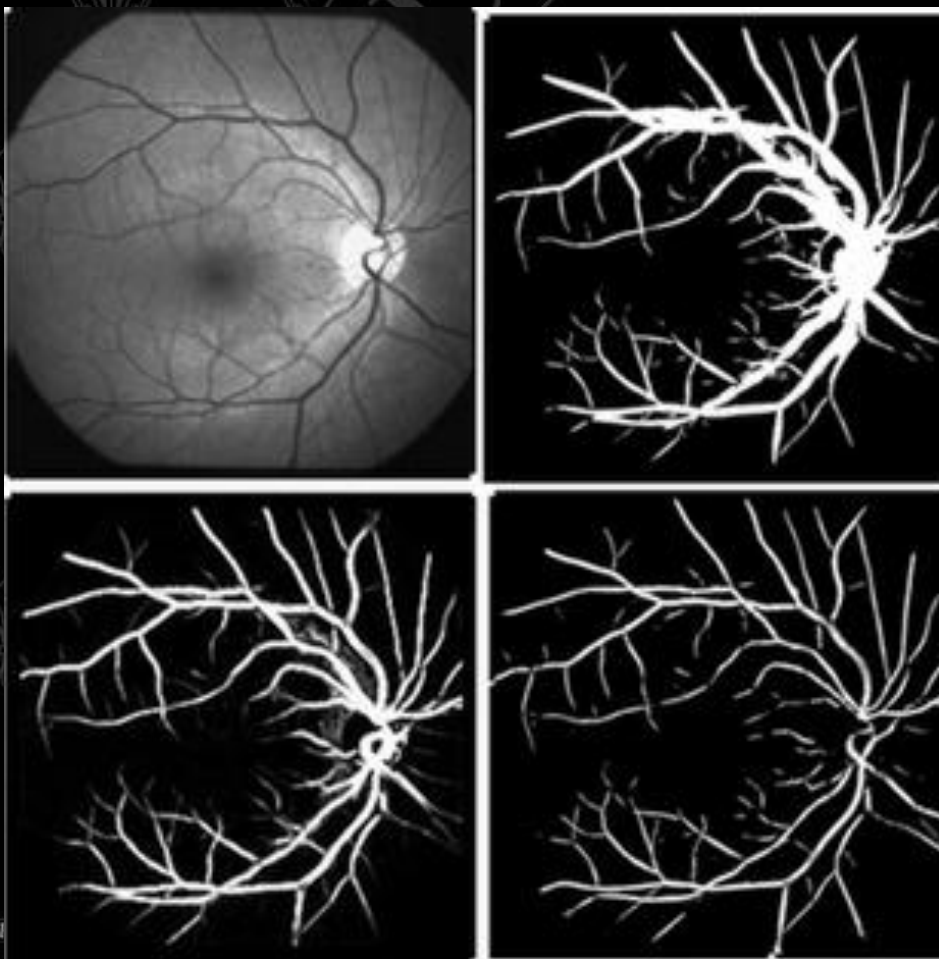
# Fraktálok a természetben



Gekkláb, végén a szőrökkel, illetve azok szerkezete elektronmikroszkóppal vizsgálva.

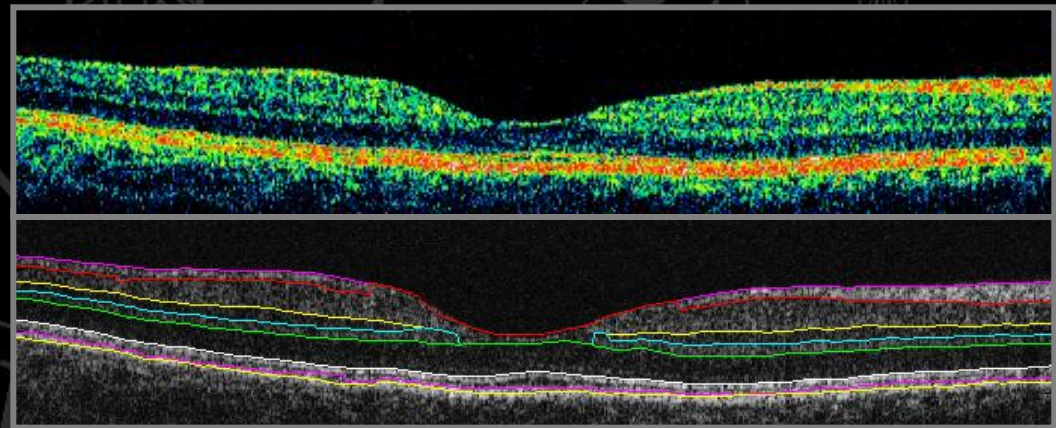


# Fraktálok a természetben



# Célkitűzés

- Annak vizsgálata, hogy az optikai koherencia tomográfiás (OCT) képek fraktáldimenziója milyen érzékenységgel képes a diabeteses retina morfológia elkülönítésére
- OCT Retinal Image Analysis (OCTRIMA) képelemző szoftver



RNFL: idegrost réteg; GCL+IPL: ganglionsejt réteg és belső rostos réteg komplexum; INL: belső magvas réteg; OPL: külső rostos réteg; ONL: külső magvas réteg; RPE: pigmentepithelium

*Cabrera Fernandez et al.,  
Opt Express  
2005;13:10200-10216.*



# Betegek és módszer IV.

- Az erek árnyékainak műtermékeit ér árnyékolási technikával kivonták
- Az átlagos reflektivitási értékek szabványosításakor minden intraretinalis réteg esetén az RPE fényvisszaverését vették alapul.
- A fraktál dimenzió kiszámítása 1D wavelet-alapú algoritmuson alapuló osztályozási módszerrel a képeken azonosított területeken.



# Eredmények

## Fraktál Dimenzió

Intraretinális réteg	Kontroll	DM	MDR	AUROC	Asymptotic CI (95%)		Cutoff Point
					Alsó határ	Felső határ	
<b>RNFL</b>	1.74 ± 0.04	1.71 ± 0.04	1.78 ± 0.10‡	0.209 ± 0.049	0.112	0.306	1.72
<b>GCL+IPL</b>	1.68 ± 0.01	1.63 ± 0.06	1.58 ± 0.05‡	0.769 ± 0.051	0.668	0.869	1.60
<b>INL</b>	1.78 ± 0.01	1.75 ± 0.02	1.76 ± 0.03 †	0.428 ± 0.065	0.301	0.555	1.75
<b>OPL</b>	1.51 ± 0.01	1.54 ± 0.03	1.56 ± 0.04‡	0.306 ± 0.059	0.190	0.422	1.53
<b>ONL+IS</b>	1.78 ± 0.03	1.78 ± 0.02	1.79 ± 0.04 †	0.325 ± 0.061	0.206	0.444	1.78
<b>OS</b>	1.70 ± 0.02	1.70 ± 0.01	1.73 ± 0.04‡	0.220 ± 0.050	0.122	0.318	1.70
<b>RPE</b>	1.68 ± 0.01	1.67 ± 0.01	1.68 ± 0.01‡	0.269 ± 0.057	0.158	0.379	1.68

† 0,001 < p < 0,05 és ‡ p < 0,001

# Eredmények

## Fraktál Dimenzió

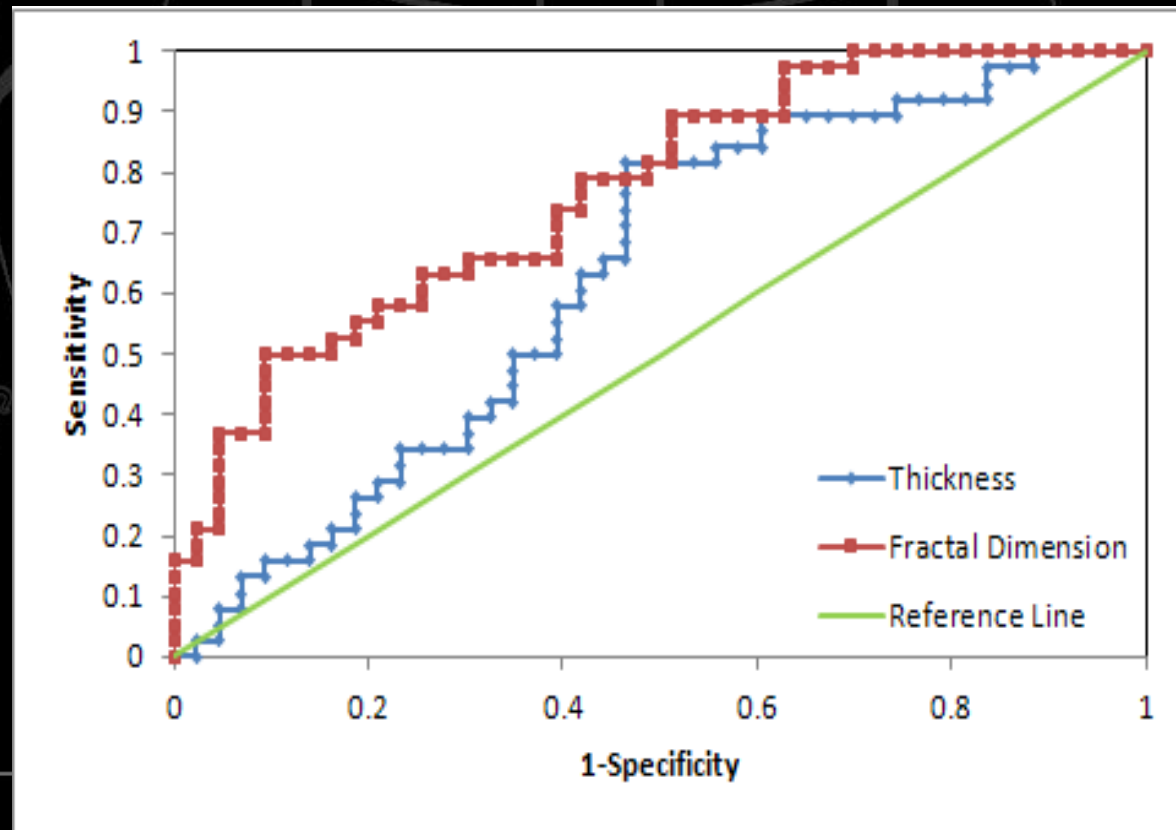
Intraretinális réteg	Kontroll	DM	MDR	AUROC	Asymptotic CI (95%)		Cutoff Point
					Alsó határ	Felső határ	
RNFL	1.74 ± 0.04	1.71 ± 0.04	1.78 ± 0.10‡	0.209 ± 0.049	0.112	0.306	1.72
GCL+IPL	1.68 ± 0.01	1.63 ± 0.06	1.58 ± 0.05‡	0.769 ± 0.051	0.668	0.869	1.60
INL	1.78 ± 0.01	1.75 ± 0.02	1.76 ± 0.03 †	0.428 ± 0.065	0.301	0.555	1.75
OPL	1.51 ± 0.01	1.54 ± 0.03	1.56 ± 0.04‡	0.306 ± 0.059	0.190	0.422	1.53
ONL+IS	1.78 ± 0.03	1.78 ± 0.02	1.79 ± 0.04 †	0.325 ± 0.061	0.206	0.444	1.78
OS	1.70 ± 0.02	1.70 ± 0.01	1.73 ± 0.04‡	0.220 ± 0.050	0.122	0.318	1.70
RPE	1.68 ± 0.01	1.67 ± 0.01	1.68 ± 0.01‡	0.269 ± 0.057	0.158	0.379	1.68

† 0,001 < p < 0,05 és ‡ p < 0,001



# Eredmények

- A vastagság és az FD elkülönítő ereje (DM vs. MDR)



# Megbeszélés II.

Cell Tissue Res (2005) 322: 257–267  
DOI 10.1007/s00441-005-0030-2

REGULAR ARTICLE

Gabriele A. Losa · Christian Castelli

## **Nuclear patterns of human breast cancer cells during apoptosis: characterisation by fractal dimension and co-occurrence matrix statistics**

© Med Sci Monit, 2010; 16(3): MT15-21  
PMID: 20190693

WWW.MEDSCIMONIT.COM  
Diagnostics and Medical Technology

Received: 2009.08.28  
Accepted: 2009.11.30  
Published: 2010.03.01

## **Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography**

Delia Cabrera DeBuc<sup>1ABCDEF</sup>, Gábor Márk Somfai<sup>2ABCDEF</sup>

PECSI TUDOMÁNYEGYETEM - SZEMESZETI KLINIKA

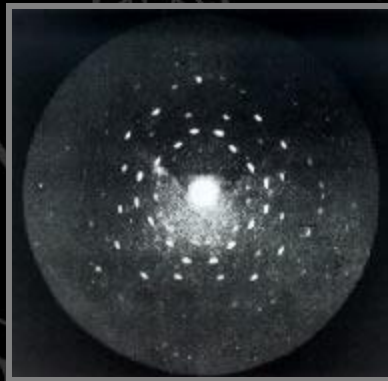
# Megbeszélés

- A retinopathia nélküli és enyhe diabeteses retinopathiás szemek az OCT képek fraktáldimenziójának elemzése által elkülöníthetők lehetnek egymástól.
- A GCL+IPL réteg a legérzékenyebb erre
- A fraktáldimenzió csökkenés oka nem ismert
  - Apoptosis? Castelli et al. Anal Cell Pathol 2001; 23: 1-9.
- Az OCT képek fraktál elemzése további diagnosztikus információt szolgáltat a diabeteses retinopathia korai kimutatásához és a progresszió követéséhez.



# Genetika-történelem

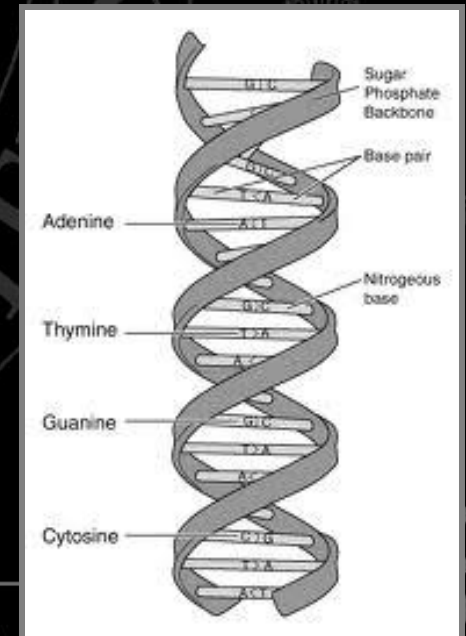
- „Gorcsev Iván, a Rangoon teherhajó matróza még **huszonegy éves** sem volt, midőn elnyerte a **fizikai Nobel-díjat**. Ilyen nagy jelentőségű tudományos jutalmat e **poétikusan ifjú korban** megszerezni példátlan nagyszerű teljesítmény, még akkor is, ha egyesek előtt talán szépséghibának tűnik majd, hogy Gorcsev Iván a fizikai Nobel-díjat a **makao nevű kártyajátékon** nyerte Noah Bertinus professzortól...”



- Lawrence Bragg (25), 1915 – Fizikai Nobel-díj: Röntgen-diffrakció („kristály szerkezet megfigyelése Röntgen-sugárzás segítségével”)

# Genetika-történelem

- Maurice Wilkins & Rosalind Franklin (King's College, London)
  - 1951: A DNS molekula Röntgen-diffrakciós fényképe
- James Watson & Francis Crick (Cavendish, Cambridge – L.Bragg)
  - 1950-1953: különböző DNS szerkezeti modellek
- 1953. április 25, Nature: 3 cikk a DNS-ről
- 1962: Watson, Crick és Wilkins:  
orvosi (élettani) Nobel-díj  
„a nukleinsavak molekuláris szerkezetével  
és az élő anyagok információ-átadásával  
kapcsolatos felfedezéseiért”

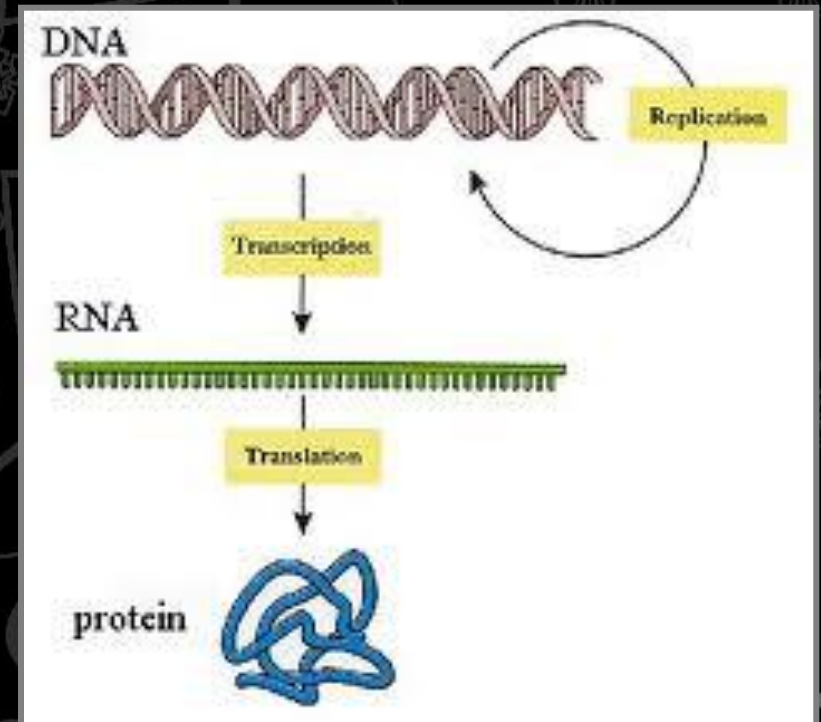


# DNS – RNS – fehérje

- DNS: kódoló / nem kódoló szakaszok
- Gének: szabályozó régiók – exonok – intronok
- DNS – RNS: transzkripció
- RNS – fehérje: transzláció

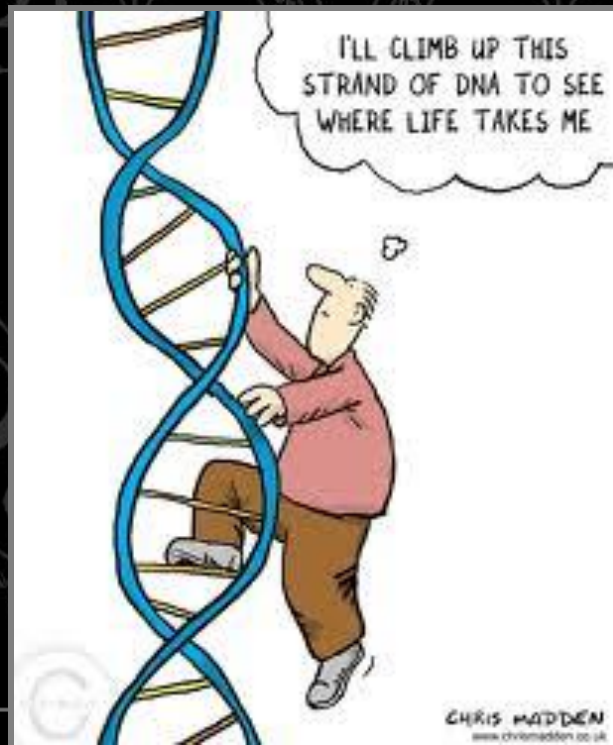


mayoresearch.mayo.edu



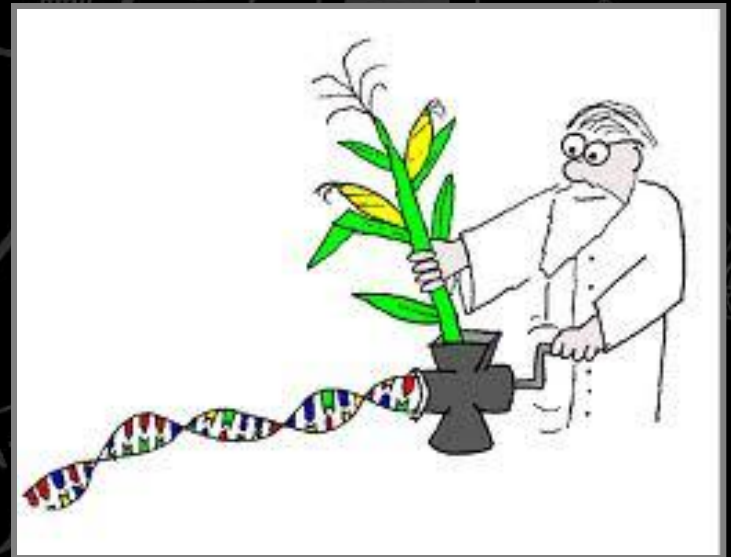
# Genetika

- Mivel foglalkozik?
  - „Öröklődő” betegségek
  - „Szerzett” betegségek kockázati tényezői (risk factors)



# Genetika

- **Diagnosztika**
  - Diagnózis igazolása / genetikai szűrés
- **Tanácsadás**
  - Életmód, családtervezés
- **Pathomechanizmus**
  - Pl. *CFH*, *OPTN*, *TrkB*
- **Terápia**
  - *LCA*
- **Terápia-hatékonyság**
  - *HER2*





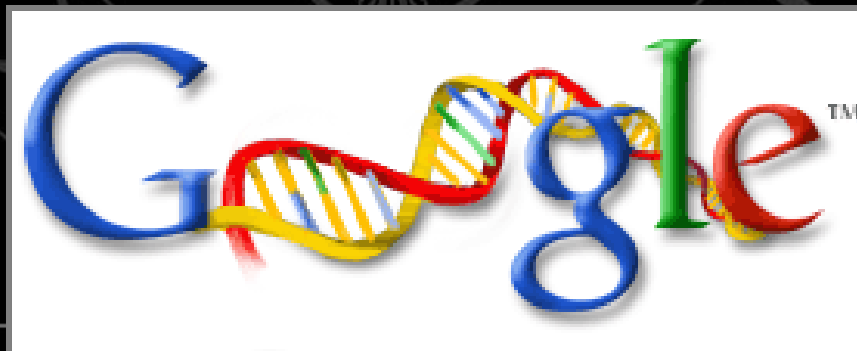
# Genetika

- ‘Megtaláltuk azt a gént, ami azért felelős, hogy azt higgyük, hogy mindenre van egy felelős gén!’
- Human Genome Project (HGP)
- 1990-2006
- Teljes genom: ~3,2 mrd bp
- „Összes” gén: ~30 ezer gén



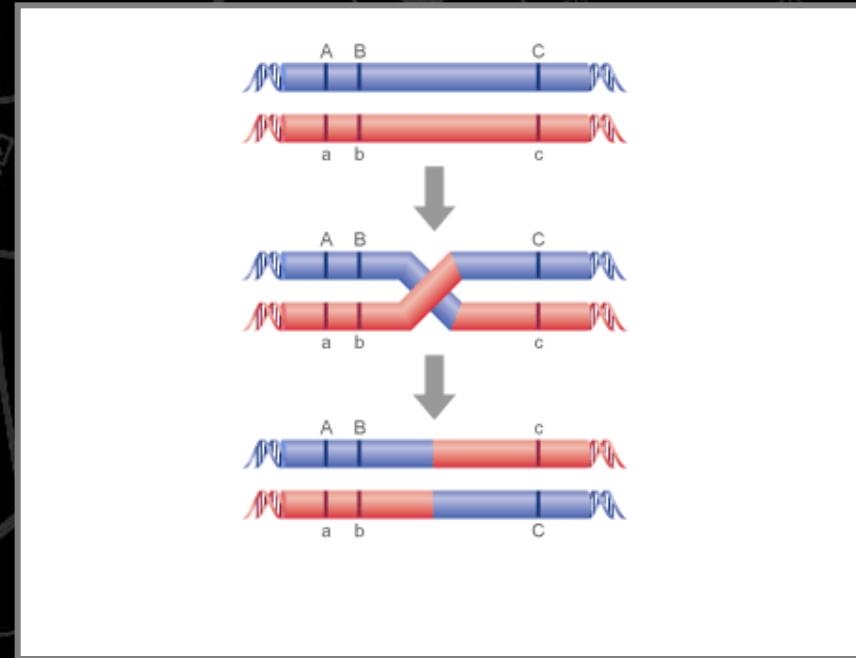
# Genetikai kutatási módszerek

- *Kapcsoltsági vizsgálat (linkage analysis)*
- Genome-wide association studies (GWAS)
- Case-control association studies
- „Jelölt-gének” vizsgálata



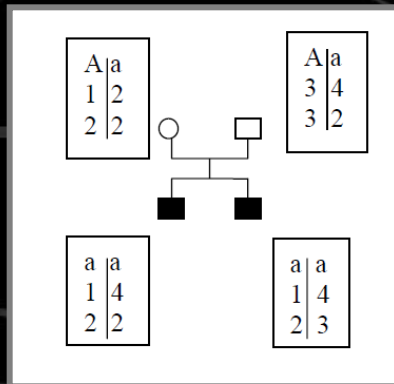
# Linkage analysis – kapcsolásági vizsgálat

- A gaméták keletkezése során az apai és anyai kromatidok homológ területei között véletlenszerű kicserélődés történik. Ez a crossing over a genetikai heterogenitás alapja. Minél közelebb helyezkedik el egymáshoz két DNS terület (két gén) egy adott kromoszómán, annál nagyobb az esélye annak, hogy e kicserélődés során „együtt maradnak”.
- A kapcsolásági vizsgálat során a feltételezett „betegség-gén”, és több, ismert helyen (locuson) elhelyezkedő „marker” öröklésmenetét vizsgálják. Egy autoszómális recesszív betegség vizsgálatába olyan családok mintái kerülhetnek bele, ahol mindkét szülő elérhető és legalább két beteg gyermek van.



# Kapcsoltsági vizsgálat

- Phase1+phase3: R-N
- Phase1+phase4: R-R
- Phase2+phase3: N-N
- Phase2+phase4: N-R



Az anya lehet akár A1-a2 (phase 1), akár A2-a1 (phase 2), az apa ugyanígy A3-a4 (phase 3), vagy A4-a3 (phase 4) haplotípusú. A 2-2 fázis valószínűsége egyenlő.

$$P = P(\text{phase1+3}) * P(\Theta \text{ phase1+3}) + P(\text{phase1+4}) * P(\Theta \text{ phase1+4}) + P(\text{phase2+3}) * P(\Theta \text{ phase2+3}) + P(\text{phase2+4}) * P(\Theta \text{ phase2+4})$$

$$P = 0.25[K\Theta^2(1-\Theta)^2] + 0.25[K\Theta^0(1-\Theta)^4] + 0.25 * [K\Theta^4(1-\Theta)^0] + 0.25 * [K\Theta^2(1-\Theta)^2]$$

- $R = P/P(0.5) = L(\Theta)/L(\Theta=0,5)$ , vagyis az adott rekombinációs frakcióra számolt valószínűség, és a szabad rekombináció valószínűségének (a két locus független egymástól,  $\Theta=0,5$ ) hányadosa.
- A rekombinációs frakció tízes alapú logaritmus az úgynevezett LOD-érték (LOD-score,  $Z = \log_{10} R$ ). Ezen értékeket egy vizsgált családon belül számoljuk ki. Több vizsgált család esetén a LOD értékek összeadódnak.

# Kapcsoltság vizsgálat a 14-es kromoszómán

Marker száma	Marker neve	Genetikai távolság (cM)			LOD-score, $\Theta=0,000$	Max. LOD-score* $\Theta=0,000$
			$\Theta$	Max. LOD-score		
1	D14S261	0,0	0,500	0.000000	$-\infty$	0,60206
2	<i>D14S283</i>	7,5	<i>0,200</i>	<i>0.363606</i>	$-\infty$	<i>1,50515</i>
3	<b><i>D14S275</i></b>	<b>21,9</b>	<b><i>0,250</i></b>	<b><i>0.298240</i></b>	$-\infty$	<b><i>1,80618</i></b>
4	D14S70	32,9	0,500	0.000000	$-\infty$	0,425969
5	D14S288	39,1	0,500	0.000000	$-\infty$	0,90309
6	D14S276	47,0	0,350	0.044440	$-\infty$	0.000000
7	D14S63	59,0	0,400	0.009097	$-\infty$	0,90309
8	<b><i>D14S258</i></b>	<b>65,8</b>	<b><i>0,22</i></b>	<b><i>0.577831</i></b>	$-\infty$	<b><i>2,40824</i></b>
9	D14S74	76,4	0,500	0.000000	$-\infty$	0.000000
10	D14S68	86,3	0,500	0.000000	$-\infty$	0,60206
11	D14S280	95,5	0,410	0.004541	$-\infty$	0,0
12	D14S65	108,1	0,260	0.208944	$-\infty$	1,50515
13	<b><i>D14S985</i></b>	<b>117,1</b>	<b><i>0,200</i></b>	<b><i>0.392325</i></b>	$-\infty$	<b><i>1,931119</i></b>
14	D14S292	124,2	0,260	0.039549	$-\infty$	1,028029

- „Attól, hogy valaki kéményseprő, még lehet kálomista.”
- avagy nem csak egy megoldás létezik...

# Kapcsoltsági vizsgálat

- Elméletileg pozitív LOD-érték kapcsoltságot, negatív pedig a kapcsoltság hiányát jelzi. Az emberi genom kromoszómákba rendeződése (egyfajta természetes kapcsoltság) miatt azonban +3 feletti maximális LOD-értéknél beszélhetünk szignifikáns pozitív eredményről, és -2 alatti maximumnál zárhatjuk ki a kapcsoltságot két locus között. Ezekkel az értékekkel a próba ereje 0,99, szignifikancia szintje pedig 0,001.
- Minél alacsonyabb  $\Theta$  értékhez tartozik a maximális LOD-score, a kapcsoltság annál nagyobb fokú (annál közelebb helyezkedik el a keresett gén az adott markerhez). Legnagyobb fokú kapcsoltság  $\Theta=0$  esetén áll fenn, míg a  $\Theta=0,5$  a szabad rekombinációt jelenti.

# Kapcsoltsági vizsgálatok – családfa-elemzés

