

LUCIANO MOREIRA PINTO

**MODELOS PARA AVALIAR A CORRELAÇÃO ESTRUTURA-FUNÇÃO
ENTRE AS TOMOGRAFIAS DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO DE
TEMPO E ESPECTRAL E AS PERIMETRIAS AUTOMATIZADA
PADRÃO E DE FREQUÊNCIA DUPLICADA EM GLAUCOMA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, Departamento de Oftalmologia,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

São Paulo

2013

LUCIANO MOREIRA PINTO

**MODELOS PARA AVALIAR A CORRELAÇÃO ESTRUTURA-FUNÇÃO
ENTRE AS TOMOGRAFIAS DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO DE
TEMPO E ESPECTRAL E AS PERIMETRIAS AUTOMATIZADA
PADRÃO E DE FREQUÊNCIA DUPLICADA EM GLAUCOMA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Oftalmologia, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.

Coorientador: Dr. Luiz Alberto Soares Melo Jr.

São Paulo

2013

Pinto, Luciano Moreira

Modelos para avaliar a correlação estrutura-função entre as tomografias de coerência óptica de domínio de tempo e espectral e as perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada em glaucoma/Luciano Moreira Pinto. – São Paulo, 2013.

xix, 80f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina.

Título em inglês: Structure-function correlations in glaucoma using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography devices versus standard automated and frequency doubling Matrix perimetries

1. Glaucoma de ângulo aberto 2. Camada de fibras nervosas

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA**

Chefe do Departamento: Professora Dr^a. Denise de Freitas

Coordenador do curso de Pós-graduação: Professor Dr. Mauro Campos

Trabalho realizado no
Departamento de Oftalmologia da
Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina - São Paulo, SP

LUCIANO MOREIRA PINTO

**MODELOS PARA AVALIAR A CORRELAÇÃO ESTRUTURA-FUNÇÃO
ENTRE AS TOMOGRAFIAS DE COERÊNCIA ÓPTICA DE DOMÍNIO DE
TEMPO E ESPECTRAL E AS PERIMETRIAS AUTOMATIZADA
PADRÃO E DE FREQUÊNCIA DUPLICADA MATRIX EM GLAUCOMA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.

Prof^a. Dr^a. Dora Selma Fix Ventura

Prof. Dr. Jayter Silva de Paula

Prof^a. Dr^a. Wilma Lelis Barbosa

Prof. Dr. Tiago dos Santos Prata

Este trabalho foi aceito para publicação com o seguinte nome: Structure-Function Correlations in Glaucoma Using Matrix and Standard Automated Perimetry Versus Time Domain and Spectral Domain OCT Devices - Pinto, LM; Costa, EF; Melo Jr, LAS; Gross, PB; Sato, ET; Almeida, AP; Maia, A; Paranhos Jr, A.

e recebeu o prêmio:

2010 Santen ARVO Travel Award – Pan-American Ophthalmological Foundation.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Maria Rita e Virgílio

À minha esposa, Elaine

À Escola Paulista de Medicina

Ao Departamento de Oftalmologia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Dr. Virgílio Martins Pinto** e **Maria Rita Moreira Pinto** (*in memoriam*), que iluminaram meus caminhos com afeto e dedicação, apoiando e inspirando-me neste longo caminho da Medicina e da Pesquisa.

À minha esposa, **Elaine de Paula Fiod Costa**, pelo amor, amizade e apoio incondicionais, sem os quais seria impossível a realização deste projeto.

Aos meus sogros, **Helenilce de Paula Fiod Costa** e **Júlio Cesar de Costa**, e a minha cunhada, **Heloísa de Paula Fiod Costa**, que me acolheram e apoiaram durante um momento difícil da minha vida.

Ao **Dr. Luiz Alberto Soares Melo Jr.**, coorientador e mestre, com quem tive o privilégio de conviver bem como a oportunidade de enriquecer meus conhecimentos, por seu acolhimento, simpatia e amizade indispensáveis à realização desta pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.**, pelo privilégio de ser seu orientando, pelo exemplo de dedicação e por participar ativamente deste trabalho com paciência e amizade.

Ao **Dr. Sergio Henrique Teixeira**, não só pelo apoio e incentivo na realização deste projeto, mas também pela amizade e por tudo o que aprendi durante os anos de residência e estágio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos tecnólogos, **Andréa Pereira de Almeida, Eduardo Sato, Milene Kavy, Carolina Beraldo, Ricardo Fernandes, Angélica Hatori, Natalia Tamie Baba e Gabriela Tostes**, que se dedicaram e me acompanharam, inclusive durante muitos finais de semana, realizando os diversos exames exigidos na elaboração desta tese.

“Se a aparência e a essência das coisas coincidissem,
a ciência seria desnecessária.”

Karl Marx

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	VII
AGRADECIMENTOS	VIII
LISTA DE FIGURAS	XIII
RESUMO.....	XIX
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>Objetivos</i>	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. <i>Métodos psicofísicos para a avaliação funcional no glaucoma</i>	5
2.1.1. Perimetria automatizada padrão	5
2.1.2. Perimetria de frequência duplicada.....	7
2.1.3. Perimetria de frequência duplicada Matrix.....	8
2.1.4. Perimetria azul-amarelo	9
2.1.5. Perimetria <i>Flicker</i>	10
2.2. <i>Métodos de imagem para a avaliação estrutural no glaucoma</i>	11
2.2.1. Oftalmoscopia confocal de varredura a laser.....	11
2.2.2. Polarimetria de varredura a laser.....	13
2.2.3. Tomografia de coerência óptica	14
2.2.3.1. Domínio de tempo	14
2.2.3.2. Domínio espectral	16
2.3. <i>Modelos de correlação estrutura-função</i>	19
2.3.1. Mapeamento das regiões do campo visual em relação aos setores do disco óptico.....	20
2.3.2. Modelo proposto por Garway-Heath et al.	21
2.3.3. Modelo proposto por Harwerth et al.	22

2.3.3.1.	Modelo de Harwerth et al. modificado por Wheat et al.	25
2.3.4.	Modelo linear proposto por Hood et al.	27
2.3.4.1.	Campo visual e potencial visual evocado multifocal	28
2.3.4.2.	Perimetria automatizada padrão e tomografia de coerência óptica	29
2.3.5.	Modelo proposto por Drasdo et al.	29
2.3.6.	Modelo “Hockey-Stick”	30
3.	MÉTODOS	32
3.1.	<i>Amostra</i>	32
3.2.	<i>Avaliação funcional</i>	34
3.3.	<i>Avaliação estrutural</i>	36
3.4.	<i>Modelos de correlação estrutura-função aplicados</i>	41
3.4.1.	Modelo de Hood et al.	41
3.4.2.	Modelo de Harwerth et al. modificado por Wheat et al.	43
3.5.	<i>Análise estatística</i>	44
4.	RESULTADOS	46
4.1.	<i>Modelo de Hood et al.</i>	47
4.2.	<i>Modelo de Harwerth et al. modificado por Wheat et al.</i>	52
5.	DISCUSSÃO	58
6.	CONCLUSÕES	65
7.	REFERÊNCIAS	66
	ABSTRACT	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Localização esquemática dos pontos testados nas perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix 24-2 sobrepostas à retinografia anérita do olho esquerdo.....	34
Figura 2: Mapa representativo da distribuição dos pontos de sensibilidade testados nas perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix 24-2 e os quadrantes correspondentes na camada de fibras nervosas retinianas.....	35
Figura 3: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma contendo retinografia, gráfico de probabilidades do <i>total deviation</i> da perimetria automatizada padrão e imagens da OCT Stratus.....	36
Figura 4: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma contendo retinografia, gráfico de probabilidades do <i>total deviation</i> da perimetria de frequência duplicada Matrix e imagens da OCT Cirrus.....	38
Figura 5: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma contendo retinografia, limiares de sensibilidade absolutos da perimetria automatizada padrão e imagens da OCT Spectralis.....	39
Figura 6: Gráficos de dispersão das estimativas globais da espessura da CFNR baseadas no modelo de Hood et al. a partir da perimetria automatizada padrão para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	49
Figura 7: Gráficos de dispersão das estimativas globais da espessura da CFNR baseadas no modelo de Hood et al. a partir da perimetria de frequência duplicada Matrix para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	50

Figura 8: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas de células ganglionares retinianas obtidas da perimetria automatizada padrão e das OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis..... 54

Figura 9: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas de células ganglionares retinianas obtidas da perimetria de frequência duplicada Matrix e das OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e campimétricos dos indivíduos saudáveis e daqueles com glaucoma, avaliados no estudo.....	45
Tabela 2: Medidas da espessura da camada de fibras nervosas retinianas em micrômetros com as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	46
Tabela 3: Estimativas da espessura da camada de fibras nervosas retinianas a partir da sensibilidade linear com as perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	47
Tabela 4: Funções referentes às associações entre as estimativas de espessura da camada de fibras nervosas retinianas a partir da sensibilidade linear com as perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix e as medidas realizadas com as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	48
Tabela 5: Correlação estrutura-função entre a espessura da camada de fibras nervosas retinianas medida com as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis e as estimativas obtidas a partir das perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix baseadas no modelo de Hood et al.....	51
Tabela 6: Média das estimativas de células ganglionares retinianas expressas a partir da perimetria automatizada padrão após correção para a severidade da doença para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	52
Tabela 7: Médias das estimativas de células ganglionares retinianas expressas a partir da perimetria de frequência duplicada Matrix após correção para a severidade da doença para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.....	52

Tabela 8: Funções referentes às associações entre as estimativas de células ganglionares retinianas obtidas a partir das perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis com o modelo de Harwerth et al. modificado por Wheat et al.....	53
Tabela 9: Coeficientes de correlação entre as estimativas de células ganglionares retinianas obtidas a partir das perimetrias automatizada padrão e de frequência duplicada Matrix e das OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis com o modelo de Harwerth et al. modificado por Wheat et al.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

antilog (antilogaritmo)

candelas/m² (candelas por metro quadrado)

CFNR (camada de fibras nervosas retinianas)

CGR (células ganglionares retinianas)

CSLO (oftalmoscopia confocal de varredura a laser)

dB (decibel)

EUA (Estados Unidos da América)

FDT (perimetria de frequência duplicada, do inglês *frequency doubling technology perimetry*)

GPAA (glaucoma primário de ângulo aberto)

HRT (*Heidelberg Retina Tomograph*)

Hz (Hertz)

log (logaritmo)

MD (*mean deviation*)

mm (milímetros)

mm² (milímetros quadrados)

nm (nanômetros)

OCT (Tomografia de Coerência Óptica)

OCTs (Tomografias de Coerência Óptica)

PSD (*pattern standard deviation*)

RNFL (*retinal nerve fiber layer*)

SAP (perimetria automatizada padrão, do inglês *standard automated perimetry*)

SD-OCT (tomografia de coerência óptica de domínio espectral)

SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*)

μm (micrometro)

μm^2 (micrometros quadrados)

TD (*Total Deviation*)

TD-OCT (tomografia de coerência óptica de domínio de tempo)

ZEST (*Zippy Estimation by Sequential Testing*)

$^\circ$ (grau)

% (porcentagem)

RESUMO

Objetivo: Investigar a correlação entre as medidas estruturais e funcionais em pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto em diferentes estágios e em indivíduos saudáveis com a utilização de: Tomografias de Coerência Óptica de Domínio de Tempo (TD-OCT) e Domínio Espectral (SD-OCT), Perimetria Automatizada Padrão (SAP) e Perimetria de Frequência Duplicada (FDT) Matrix. **Métodos:** A espessura da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) foi avaliada com a OCT Stratus (protocolo Fast RNFL Scan), Cirrus (protocolo Optic Disc Cube 200x200) e Spectralis (protocolo RNFL). A avaliação funcional foi por meio das perimetrias Humphrey 24-2 e FDT Matrix 24-2. Os limiares de sensibilidade do campo visual e da espessura da CFNR foram divididos em quatro setores. Para determinar a correlação estrutura-função, foram adotados os modelos de Hood et al. (2007) e de Harwerth et al.(2010) modificado por Wheat et al.(2012). **Resultados:** Foram incluídos 79 olhos de 79 indivíduos, sendo 20 indivíduos saudáveis e 19 pacientes com glaucoma leve, 10 moderados e 30 avançados. Os coeficientes de correlação para o modelo de Hood et al. (2007) das medidas da CFNR entre as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis e as perimetrias SAP e FDT Matrix variaram de 0,23 a 0,75. As estimativas da quantidade de células ganglionares determinadas a partir do modelo de Harwerth et al.(2010) modificado por Wheat et al.(2012) para os campos visuais e para as OCTs variaram de 0,73 a 0,94. Os dois modelos apresentaram correlações melhores entre o setor inferior nas OCTs e o setor superior nas perimetrias seguida pelo setor superior nas OCTs e o setor correspondente nas perimetrias, assim como entre as medidas globais. **Conclusão:** As correlações estrutura-função foram similares entre a FDT Matrix e as OCTs de Domínio Espectral e entre a SAP e a OCT de Domínio de Tempo. As correlações mais fortes entre os testes estruturais e funcionais foram encontradas para os setores inferior e superior e para as medidas globais. O fator que mais influenciou essas correlações foi a metodologia aplicada, com correlações mais fortes com o modelo de Harwerth et al.(2010) modificado por Wheat et al.(2012) em relação ao modelo de Hood et al.(2007)

INTRODUÇÃO

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) consiste em uma neuropatia óptica crônica e progressiva caracterizada por alterações morfológicas da cabeça do nervo óptico e da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR)¹ associadas a defeitos no campo visual.² Os danos estruturais e funcionais decorrem, fundamentalmente, da lesão das células ganglionares e de seus axônios.³ Portanto, o diagnóstico, estadiamento e a determinação da progressão da doença implicam em uma avaliação criteriosa do aspecto da lesão na cabeça do nervo óptico e do grau de lesão no campo visual.⁴

A avaliação funcional de indivíduos com glaucoma é determinada principalmente por meio de exames de campo visual. Vários equipamentos estão disponíveis para medir os campos visuais, porém o mais utilizado em estudos de avaliação funcional é a perimetria Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA) com o programa 24-2, estratégia SITA (do inglês, *Swedish Interactive Threshold Algorithm*). Esse teste é uma forma de padrão de perimetria automatizada padrão (SAP, do inglês *Standard Automated Perimetry*) para detectar e monitorar a lesão glaucomatosa funcional.⁵⁻¹⁰ Muitos estudos têm demonstrado que a perimetria de frequência duplicada Matrix (FDT Matrix, Carl Zeiss Meditec, Califórnia, EUA) também apresenta boa sensibilidade e especificidade para a detecção de glaucoma, utilizando medidas de sensibilidade ao contraste com uma grade de estímulos de baixa frequência espacial e alta frequência temporal.¹¹⁻¹⁴ Outros testes funcionais, tanto psicofísicos como eletrofisiológicos também têm sido usados com variados graus de sucesso para determinar o dano funcional.¹⁴⁻²¹

A avaliação do dano estrutural no glaucoma é feita principalmente pelo exame do nervo óptico e da camada de fibras nervosas, tanto por meio do exame clínico como através de métodos computadorizados.²²⁻²⁴ Porém, nos últimos 10 anos, uma variedade de novas tecnologias tem surgido com o objetivo de estimar mudanças estruturais secundárias aos danos das células ganglionares retinianas (CGR).²⁵⁻²⁹ Atualmente, os equipamentos disponíveis para avaliar e fornecer medidas da estrutura da cabeça do nervo óptico e da CFNR incluem a oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT, Heidelberg Retina Tomograph®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha), a polarimetria de varredura a laser (GDx™ *Scanning Laser System*) e a tomografia de coerência óptica (OCT). Estes dispositivos fornecem dados sobre a espessura do debrum neuroretiniano em milímetros quadrados (mm²), da CFNR em micrômetros (μm), e do complexo de células ganglionares maculares (μm).³⁰⁻³²

Vários modelos têm sido propostos para correlacionar as perdas visuais e neuronais causadas pelo GPAA. A maioria destes modelos estabelece uma relação entre as medidas de sensibilidade visual pela SAP e as densidades subjacentes de CGR por meio de análise histológica em modelos experimentais com animais.³³⁻³⁷ Mais recentemente, o desenvolvimento de tecnologias de imagem de alta resolução deu origem a modelos que usam dados de imagem óptica da espessura da CFNR^{29,38-42} ou dos parâmetros de avaliação da cabeça do nervo óptico para quantificar as mudanças estruturais.^{27,31,43-45} Para qualquer uma das abordagens, o modelo é construído por uma suposição sobre a relação entre a percepção visual e o substrato de neurônios da retina, ou seja, a soma das CGR ou de seus axônios, apoiados em dados empíricos.⁴⁶ A partir de tal suposição já foi possível identificar associações entre a espessura da CFNR e estimativas de CGR obtidas a partir de testes funcionais mesmo em indivíduos saudáveis.²⁰ Também já foi possível prever a redução da

espessura da camada de fibras nervosas retiniana a partir da perda progressiva da função de células ganglionares retinianas estimada por teste eletrofisiológico.²¹

Porém, até o presente momento nenhum desses modelos foram aplicados com outras perimetrias disponíveis comercialmente além da SAP nem tampouco foram utilizados para comparar as tecnologias de imagem de diferentes gerações.

1.1. Objetivos

- a) Avaliar o modelo de correlação estrutura-função de Hood et al.²⁹ em indivíduos normais e pacientes com glaucoma em diferentes estágios avaliados com a perimetria automatizada padrão (SAP) e as tomografias de coerência óptica (OCTs) Cirrus e Spectralis e também com a perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.

- b) Avaliar o modelo de correlação estrutura-função de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat, et al.⁴⁸ nesse mesmo grupo de pacientes avaliados com a SAP e as OCTs Cirrus e Spectralis e também com a FDT Matrix e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Métodos psicofísicos para a avaliação funcional no glaucoma

A perimetria é uma ferramenta clínica útil para a detecção e diagnóstico diferencial de afecções oculares e neurológicas e para acompanhar mudanças no estado das vias visuais ao longo do tempo. Tradicionalmente, a avaliação psicofísica do glaucoma é realizada com um limiar padrão que consiste em detectar um pequeno alvo branco sobre um fundo uniforme correspondente às várias regiões do campo visual.⁴⁹⁻⁵² No entanto, com a melhor compreensão dos tipos de células ganglionares e dos sítios primários do dano glaucomatoso, novas abordagens surgiram para a detecção de danos funcionais. Existem evidências de que as células ganglionares apresentam subpopulações com propriedades distintas, que são os sistemas magnocelular, parvocelular, e koniocelular. Com base nestas propriedades, testes para detecção e acompanhamento da perda de visão decorrente do glaucoma têm sido elaborados com o objetivo de ativar os diferentes sistemas celulares.^{33,53-57}

2.1.1. Perimetria automatizada padrão

Esta é a versão de perimetria estática mais comumente utilizada na prática clínica para o diagnóstico e acompanhamento do glaucoma. Este tipo de perimetria utiliza uma pequena luz branca apresentada em um fundo branco.^{49,58} O Humphrey Visual Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), é uma forma de perimetria automatizada padrão. A estratégia SITA (do inglês *Swedish Interactive*

Threshold Algorithm) é a mais utilizada atualmente, por reduzir o tempo de teste sem prejudicar sua acurácia ou reprodutibilidade.^{5,10,59} Outras estratégias, como o *Full-threshold*, *SITA Fast* e o *FASTPAC* também são utilizadas para detecção do glaucoma porém exigem maior tempo de exame, no caso do *Full-threshold*, e apresentam maior variabilidade, além de subestimar a profundidade do defeito, nos dois outros.⁷⁻⁹

O limiar de sensibilidade corresponde ao estímulo de intensidade mínima que pode ser vista pelo paciente em determinado ponto do campo visual. A SAP utiliza estímulos de tamanho constante, Goldmann III (0,43° em diâmetro) em todas as áreas testadas. A estimativa do limiar de sensibilidade é fornecida em unidades logarítmicas ou em decibéis (dB). O estímulo máximo que um aparelho pode apresentar é de zero dB (10.000 apostilbs na perimetria Humphrey). Quanto maior a atenuação da luz em decibéis, menor a intensidade em apostilbs; isto significa que quanto maior o número registrado em decibéis, mais fraco foi o estímulo visto e melhor é a sensibilidade retiniana nessa área.^{33,52} Os decibéis não são medidas lineares, mas sim logarítmicas, uma unidade logarítmica (10dB) atenua um décimo da intensidade original, permitindo que somente 10% da luz seja transmitida, já duas unidades (20dB) reduz a intensidade luminosa para 1/100 do seu valor original, ou seja, permitindo a passagem de apenas 1% da luz.^{52,60}

As unidades de medida para parâmetros de estrutura e de função são fatores de confusão em estudos de correlação entre testes estruturais e funcionais.⁶¹ Existem evidências de que a sensibilidade perimétrica, quando expressa em uma escala linear, é linearmente relacionada à densidade de células ganglionares na região retiniana testada.^{17,62-64} Isto é, quando a densidade de células ganglionares é reduzida pela metade, a sensibilidade perimétrica em escala linear também é reduzida pela metade. As evidências fisiológicas decorrem de testes com potencial visual evocado multifocal

cuja resposta é dominada pelas células ganglionares. Hood et al.⁶⁵ observaram que a sensibilidade perimétrica linear estava linearmente relacionada à amplitude dos potenciais evocados multifocais. Além disso, Garway-Heath et al.¹⁷ demonstraram que as medidas de sensibilidade lineares perimétricas relacionavam-se a amplitude do eletrorretinograma padrão, o que foi confirmado por Yang e Swanson.⁶⁶ Garway-Heath et al.⁶⁰ também encontraram relações lineares entre essas medidas da perimetria e a área do debrum neuroretiniano e Hood et al.³⁹ com a espessura da CFNR.

2.1.2. Perimetria de frequência duplicada

Esta perimetria baseia-se na teoria de que as células ganglionares do tipo magnocelular são danificadas mais precocemente no curso do glaucoma.^{57,67} Dessa forma, um teste que avalia seletivamente a função desse grupo celular pode também detectar mais precocemente o déficit funcional no glaucoma.^{68,69} A perimetria de frequência duplicada (FDT, do inglês *Frequency Doubling Technology*, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) utiliza a percepção do fenômeno de frequência duplicada na qual barras claras e escuras em um padrão senoidal são apresentadas e rapidamente alternadas do branco para o preto e vice-versa, aparentando haver o dobro do número real de barras. Esse estímulo se propõe a ativar as células My, um subgrupo que corresponde a 15 a 20% das células M, e 1,5 a 5% do total de células ganglionares que se projetam para as camadas magnocelulares do corpo geniculado lateral.¹¹

A perimetria FDT apresenta medidas de sensibilidade ao contraste de baixa frequência espacial em grade de estímulos de 0,25 ciclos por grau e alta frequência temporal de 25 Hz. Muitos estudos têm demonstrado que ela possui boa sensibilidade

e especificidade para a detecção do glaucoma.⁷⁰⁻⁷³ Entretanto, os estímulos, que correspondem a quadrados de 10°, restringem a sua capacidade de localizar espacialmente defeitos do campo visual, de monitorar a progressão de defeitos no campo visual⁷⁴ e de classificar afecções neurooftalmológicas.⁷⁵ Ela utiliza a estratégia *modified binary search* (MOBS) que se baseia na informação adquirida de cada resposta em uma determinada localização para determinar a estimativa final de sensibilidade.⁶⁸

2.1.3. Perimetria de frequência duplicada Matrix

Com o objetivo de aprimorar a resolução espacial da perimetria FDT, Johnson et al.⁷⁶ desenvolveram um protótipo de estímulos quadrados de 4° dispostos em intervalos de 6°, similar ao programa 24-2 usado na perimetria Humphrey. Estudos demonstraram que a redução do tamanho do estímulo de 10° para 4°, a diminuição da frequência espacial de 0,5 ciclos/grau para 0,25 ciclo/grau e da frequência oscilatória temporal para 18 Hz não alteraram a sensibilidade. E, ao mesmo tempo, este protótipo permitiu a melhor localização espacial dos defeitos perimétricos em relação à FDT.⁷⁷ A perimetria Humphrey Matrix® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) utiliza estímulos de 5° localizados em um padrão semelhante aos descritos por Johnson et al.⁷⁶

Além disso, a FDT Matrix apresenta um padrão estendido para pontos mais periféricos, semelhante aos programas 30-2 e 24-2 na SAP e estímulos de 2° para testar a sensibilidade dos 10° centrais do campo visual. A sensibilidade a estímulos oscilatórios é reduzida em maculopatias relacionadas à idade⁷⁸ e na coriorretinopatia serosa central,⁷⁹ o que permite a localização de defeitos de campo visual presentes

nessas doenças. A FDT Matrix utiliza uma estratégia diferente da FDT, a *Zippy estimation by sequential testing* (ZEST),¹¹ que utiliza uma função de densidade de probabilidade que traça uma distribuição esperada da sensibilidade, supondo que não se sabe sobre a estimativa da sensibilidade visual final para cada indivíduo. Esta abordagem permite que a sensibilidade de campos visuais normais e anormais seja estimada com eficiência similar.

O tempo de duração do teste do Matrix, aproximadamente seis minutos, é ligeiramente maior que o utilizado na FDT convencional, 4,5 minutos.¹¹

2.1.4. Perimetria azul-amarelo

A perimetria computadorizada de comprimento de onda curto ou perimetria azul-amarelo (SWAP) é uma modificação da SAP disponível no campo visual Humphrey® (Humphrey-Zeiss, Dublin, Califórnia, EUA) e no Perímetro Octopus® (Interzeag AG, Genebra, Suíça). Este exame utiliza uma luz de comprimento de onda curto azul 440 nm (nanômetros) de tamanho de 1,8°, projetada durante um período de 200 milissegundos em um fundo amarelo com luminância de 100 candelas/m².^{56,80,81} O SWAP foi desenvolvido de acordo com estudos que sugeriram que pacientes com glaucoma pré-perimétrico muitas vezes apresentavam defeitos da visão de cores de comprimento mais curto.^{53,54,82}

A via testada pelo comprimento de onda curto é mediada pelas células ganglionares biestratificadas. Estas células fazem sinapses em dois níveis na camada plexiforme interna e projetam-se para as camadas coniocelulares do núcleo geniculado lateral.⁸³ Podem constituir entre 1% e 7% da população total de células ganglionares, dependendo da excentricidade, ou seja, da distância em relação à fóvea.⁵⁷ Muitos

estudos sugeriram que a SWAP seria capaz de detectar glaucoma em estágios mais precoces que a perimetria branco no branco.^{55,56,80,81,84-87} Isto, porque, supostamente, as células biestratificadas estão em menor quantidade o que faria com que lesões a elas relacionadas fossem mais facilmente detectadas. Entretanto, em um estudo prospectivo, longitudinal que acompanhou pacientes suspeitos de glaucoma, a perimetria SAP pareceu ser pelo menos tão sensível quanto a SWAP para prever a conversão para glaucoma.⁸⁸ Este foi o motivo pelo qual não usamos a SWAP no presente estudo. Pearson et al.⁸⁹ encontraram defeitos glaucomatosos de magnitude semelhante para as perimetrias azul-branco e vermelho sobre branco, apesar de o número de células avaliadas ser aproximadamente cinco vezes maior para o estímulo vermelho do que para o azul. Portanto o número de células subjacente ao estímulo nas normais não é o único fator a ser levado em consideração na detecção do glaucoma.

2.1.5. Perimetria *Flicker*

As células magnocelulares parecem ser ativadas em resposta a estímulos oscilatórios rápidos.⁹⁰ Por esse motivo a perimetria *Flicker*, assim como a FDT, têm recebido atenção como um teste para detecção precoce do glaucoma. A perimetria oscilatória foi implementada com o perímetro de nome comercial Medmont M600® (Medmont Pty Ltd., Victoria, Austrália).¹⁹ O estímulo oscilatório tem taxa e nível de contraste fixos enquanto a luminância é variável para se obter o limiar. Entretanto o indivíduo é orientado a responder somente se perceber o estímulo oscilatório e não a qualquer estímulo luminoso. Este exame é mais resistente a efeitos de opacidade de meios, como catarata, e é menos influenciado pela idade do que a SAP. Uma

desvantagem deste teste é que muitos pacientes não conseguem responder somente ao estímulo oscilatório.^{14,19}

2.2. Métodos de imagem para a avaliação estrutural no glaucoma

A avaliação estrutural da cabeça do nervo óptico e da camada de fibras nervosas retiniana é de fundamental importância no diagnóstico, estimativa e seguimento do dano glaucomatoso. A alteração estrutural muitas vezes pode preceder às perdas funcionais e ser um marcador precoce de progressão da doença.⁹¹ Apesar de o exame “padrão ouro” para avaliação estrutural ser a estereofotografia de papila, a quantificação de mudanças estruturais é difícil pela natureza subjetiva do teste. Durante as últimas duas décadas, muitas tecnologias têm sido utilizadas para fornecer medidas quantitativas e objetivas da topografia do disco óptico e da espessura da CFNR peripapilares.⁹² Os resultados destas tecnologias podem prever o desenvolvimento do glaucoma, além de detectar e medir sua progressão estrutural. Um estudo nesta área destacou a habilidade destes equipamentos em medir as taxas de mudanças estruturais e a relação com métodos convencionais de determinar a progressão da doença.⁹³

2.2.1. Oftalmoscopia confocal de varredura a laser

A oftalmoscopia confocal de varredura a laser (CSLO, do inglês *Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy*) é uma ferramenta que proporciona uma imagem tridimensional quantitativa composta do segmento posterior e do nervo óptico. É

disponível comercialmente como HRT® (Heidelberg Retina Tomograph®; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) e funciona por meio da emissão de um feixe de 670 nm do laser de diodo para examinar sequencialmente a superfície da retina nas direções horizontal e vertical em múltiplos planos focais, gerando um conjunto de 64 planos coronais, cada um com 384 × 384 pixels. Esses conjuntos são reorganizados para permitir medidas da altura da topografia da superfície retiniana e do nervo óptico.^{27,28,94} Os parâmetros estereométricos gerados pela CSLO incluem a área do debrum, medida do perfil da escavação, razão escavação/disco linear, a variação da altura da retina ao longo da linha de contorno e espessura da CFNR. Estes parâmetros são gerados automaticamente pelo programa do dispositivo após a identificação pelo usuário da margem do disco óptico (linha de contorno), e alguns necessitam de um plano de referência gerado automaticamente pelo programa do CSLO 50 µm abaixo da superfície retiniana. Todas as estruturas dentro da linha de contorno e acima do plano de referência são consideradas debrum neuroretiniano, e abaixo do plano de referência, a escavação.^{31,92,95}

Os parâmetros estereométricos, a análise discriminante e a análise de regressão de Moorfields (MRA, do inglês Moorfields Regression Analysis) têm demonstrado capacidade de discriminar entre pacientes saudáveis e aqueles com glaucoma inicial diagnosticados por estereofotografia de papila.^{28,95} A MRA divide o nervo óptico em seis setores e classifica cada setor, bem como o nervo óptico como um todo, dentro dos limites da normalidade, limítrofe, ou fora dos limites normais com base na comparação com um banco de dados normativo específico para idade e etnia.⁹⁵ As avaliações do HRT® do nervo óptico são capazes de distinguir olhos normais de olhos com defeitos glaucomatosos no campo visual, com uma gama de sensibilidades de 51 a 97% e especificidades de 75 a 95%.⁹⁵⁻⁹⁹ Além disso, o *Ocular Hypertension*

Treatment Study (OHTS), que acompanhou pacientes hipertensos oculares utilizando o HRT®, observou que muitos dos parâmetros deste equipamento foram associados com o desenvolvimento de glaucoma. Os parâmetros mais preditivos foram: média da altura do contorno, área do debrum e profundidade média da escavação.¹⁰⁰ O HRT original foi substituído pelo HRT II, que apresenta campo de visão e número de cortes axiais maiores além de diferenças no programa que facilitaram o manuseio do equipamento. O HRT III é uma atualização do programa do HRT II, mantendo o mesmo aparelho.¹⁰¹

2.2.2. Polarimetria de varredura a laser

A polarimetria de varredura a laser é um oftalmoscópio confocal com um polarímetro integrado que mede o retardamento de um feixe de laser próximo ao infravermelho que atravessa a CFNR e é depois refletida pelas camadas mais externas da retina.¹⁰² Este retardamento consiste na diferença de velocidade entre o feixe de luz que atravessa perpendicularmente os microtúbulos da CFNR e aquele que passa paralelamente.¹⁰² A polarimetria de varredura a laser é representada pelo GDx® (GDx® Scanning Laser System – Laser Diagnostic Technologies, San Diego, Califórnia, EUA) e permite avaliar quantitativamente e objetivamente a CFNR com sensibilidade e especificidade entre 72 e 78%, e 56 e 92%, respectivamente.^{15,103-107}

Entretanto artefatos de imagem, como alteração da birrefringência corneana, podem diminuir a acurácia do aparelho na prática clínica.¹⁰⁸ A introdução de um novo equipamento com compensador de polarização corneana variável (GDxVCC®, Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) diminuiu esse problema e aumentou a acurácia diagnóstica.³⁰ A utilidade do GDxVCC®, entretanto, é limitada pela presença dos padrões de retardamento atípico. Isso resulta de baixos sinais consequentes da

dispersão luminosa no olho. Medeiros et al.¹⁰⁹ demonstraram que a presença destes artefatos pode alterar a detecção da perda progressiva da CFNR. A versão mais recente do aparelho (GDxPro®, Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) é uma modificação no GDxVCC® e apresenta compensação corneana aprimorada (ECC, do inglês, *enhanced corneal compensation*) que elimina os padrões de retardamento atípico.^{30,110}

O programa do GDxVCC® foi atualizado recentemente com um guia de análise de progressão. Este programa compara as imagens adquiridas durante o seguimento do paciente e informa uma análise resumida para progressão levando em consideração a variabilidade esperada do teste. Já foi demonstrada a capacidade de identificar uma proporção significativa da progressão do glaucoma com uma sensibilidade de 50% e especificidade de 96% em comparação com a estereofotografia do disco óptico e campos visuais.¹¹¹

Uma limitação significativa da polarimetria de varredura a laser é a impossibilidade de correlacionar exames entre as gerações desse instrumento. Exames da CFNR obtidos com a GDxVCC® e GDxPro® não são permutáveis. Assim, uma nova linha de base deve ser estabelecida, no caso da conversão para a GDxPro®.¹¹²

2.2.3. Tomografia de coerência óptica

2.2.3.1. Domínio de tempo

A OCT é uma técnica frequentemente utilizada no glaucoma para geração de imagens clínicas da CFNR.¹¹³⁻¹¹⁵ A primeira geração desta técnica foi a OCT de domínio de tempo (TD-OCT, do inglês *time-domain optical coherence tomography*) representada comercialmente pelo equipamento Stratus OCT® (Carl Zeiss, Dublin, Califórnia, EUA).^{26,116} Esta técnica utiliza interferometria de baixa coerência para analisar a interação entre a luz refletida das camadas da retina e a de um espelho móvel. A luz emitida pelo aparelho é refletida pelo espelho montado sobre um braço de referência e pelas camadas da retina. A posição e intensidade da reflexão de luz na retina são mapeadas ao longo de uma linha. Esta única linha é conhecida como A-scan. Muitos destes A-scan adquiridos lado a lado ao longo de uma linha de varredura proporcionam um corte transversal das camadas da retina, a partir do qual a espessura de um tecido ou camada pode ser medida diretamente. A CFNR é uma das camadas de maior refletividade, uma vez que a estrutura das fibras é perpendicular à direção do feixe de luz, e também por ser uma das camadas mais anteriores da retina. Isto permite que ela seja segmentada e medida com precisão por algoritmos de computador.^{15,26,117}

Um protocolo de varredura circular centrado na cabeça do nervo óptico com um diâmetro fixo de 3,4 mm (milímetros) é utilizado para quantificar a espessura da CFNR. Com este diâmetro é possível posicionar o círculo numa área em que a espessura da CFNR é mais estável. Originalmente essa dimensão foi escolhida arbitrariamente por ficar fora da margem do disco óptico, mesmo no caso de discos grandes. Ainda assim ela evita a atrofia peripapilar e ao mesmo tempo é próxima o suficiente do nervo óptico para permitir a determinação da espessura da CFNR peripapilares.^{15,26,117,118}

Os valores de espessura podem ser calculados tanto globalmente ao redor do círculo como setorialmente, em quadrantes ou outros setores menores, como horas de

relógio. Os valores globais mostraram ter boa reprodutibilidade e as medidas setoriais são um pouco menos reprodutíveis, mas significantes o suficiente para serem usadas no diagnóstico e para fornecerem informações sobre defeitos localizados na CFNR.¹¹⁹ A comparação com um banco de dados normativo, montado a partir do exame de pacientes normais, auxilia na identificação de defeitos focais ou difusos. Estas medidas têm sido estabelecidas como um dos melhores preditores do glaucoma.^{114,120-124}

A TD-OCT depende do tempo de chegada da luz refletida para avaliar a espessura tecidual, o que limita a sua velocidade de aquisição de imagens. A TD-OCT adquire 400 *A-scans* por segundo com resolução axial de 8 a 10 μm . No protocolo de aquisição rápida da espessura da CFNR, três imagens de 256 *A-scans* são obtidas de cada vez. Entretanto, com a TD-OCT, a imagem da centralização do círculo peripapilar não é adquirida simultaneamente com a imagem do *scan*. Dessa forma, a variabilidade no posicionamento do círculo pode afetar as medidas globais e especialmente as medidas setoriais da CFNR.^{113,117,125}

2.2.3.2. Domínio espectral

A Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral (SD-OCT, do inglês *spectral domain optical coherence tomography*) utiliza a interferometria de baixa coerência para detectar a luz refletida pelas camadas da retina, lançando mão de um espectrômetro e de uma câmera de alta velocidade. Baseia-se na premissa matemática da transformação de Fourier, que descreve a decomposição de uma função periódica em várias funções oscilatórias sinusoidais simples. Cada frequência de luz representa uma profundidade de tecido diferente, sendo atribuída para as várias camadas da retina. Esse princípio permite a mensuração de todas as frequências

luminosas simultaneamente, ao invés de sequencialmente como é feito para a TD-OCT.¹¹⁸ Isso permite a realização de *scans* com maior velocidade e resolução em relação à TD-OCT. Com a SD-OCT também é possível produzir imagens com resolução axial mais alta (5 a 7 μm) em relação a TD-OCT (8 a 10 μm).^{126,127} Além disso, permite a formação de composições tridimensionais do nervo óptico em uma área de diâmetro de aproximadamente 3,4 mm definida pelo equipamento. Essas mudanças reduziram os artefatos de movimento¹²⁶ e a variabilidade da estimativa da CFNR.¹²⁸⁻¹³⁰

A segmentação em todo o conjunto de dados tridimensionais também pode fornecer um mapa da CFNR em toda a área digitalizada, semelhante ao mapa fornecido pela polarimetria de varredura a laser, porém menos sujeita a artefatos. Este mapa de espessura pode ser utilizado para identificar afinamento difuso ou defeitos focais em cunha e também compara os dados da espessura com um banco de dados de pacientes saudáveis permitindo que a progressão dessas alterações seja monitorizada de forma mais objetiva.¹¹⁵ Os dispositivos comercialmente disponíveis no Brasil são o Cirrus OCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), o Spectralis OCT® (Heidelberg Engineering, Vista, Califórnia, EUA), RT-Vue® (Optovue, Fremont, Califórnia, EUA), 3D-OCT® (Topcon, Paramus, Nova Jersey, EUA) e o RS-3000® (Nidek, Aiki, Japão).

O Cirrus OCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA) consiste em uma plataforma com resolução axial de 5 μm e velocidade de 27.000 *A-scans* por segundo. Permite realizar *scans* sobre a mesma área por intermédio do registro de uma imagem que é reconstituída nos exames de seguimento de um mesmo paciente. Para análise do disco óptico da CFNR possui o protocolo 200 x 200 *optic disc cube*.¹³¹ A partir deste protocolo é produzido um mapa de toda a área digitalizada, onde é posicionado

automaticamente um círculo de aproximadamente 3,4 mm de diâmetro. Este mapa mostra onde a CFNR desvia-se da normalidade a partir de um banco de dados de mais de 300 pacientes.¹³¹

O Spectralis OCT® (Heidelberg Engineering, Vista, Califórnia, EUA) possui um sistema de rastreamento a laser que utiliza a mesma tecnologia da CSLO, auxiliando o posicionamento do *scan* da SD-OCT. Possui resolução axial de 7 µm e velocidade de 40.000 *A-scans* por segundo. Um feixe de laser faz uma imagem de fundo e rastreia essa imagem, funcionando como guia para o segundo feixe. Este sistema de rastreamento e posicionamento em tempo real permite um alinhamento altamente preciso da OCT e da imagem de fundo. Graças a ele, é possível adquirir até 100 *scans* na mesma localização, facilitando a remoção de artefatos de ruído.¹³² e produzindo imagens altamente reproduzíveis.¹³³ Para a análise do glaucoma possui um *scan* circular posicionado manualmente que captura 16 imagens. A média destas imagens é comparada com um banco de dados normativo de indivíduos saudáveis.³²

O RT-View® apresenta resolução axial de 5 µm e velocidade de 26.000 *A-scans* por segundo.¹³¹ O aparelho produz um mapa da espessura da CFNR, um círculo peripapilar com a média geral de espessura, a média por quadrantes e em 16 setores e também analisa o disco óptico.³² Todas essas medidas são comparadas com um extenso banco de dados ajustados para a idade, etnia e tamanho do disco. Possui, outrossim, um programa de segmentação macular, para análise do complexo de células ganglionares, composto pelas três camadas mais internas da retina, além de a membrana limitante interna.³²

O 3D-OCT® possui resolução axial de 6 µm e velocidade de 18.000 *A-scans* por segundo. A imagem proveniente de uma câmera de 3,15 megapixel pode ser integrada às imagens da OCT.¹³¹ Para a análise da espessura da CFNR peripapilares, fornece

um scan circular automaticamente posicionado em torno do disco óptico e possui ainda um módulo para sua análise.³²

O RS-3000® tem uma das mais altas velocidades de *scan* (53.000 *A-scans* por segundo). O equipamento constroi um mapa da CFNR em torno do disco óptico e extrai deste mapa um círculo. Ambos são comparados com um banco de dados normativo para detectar alterações. O equipamento ainda analisa o disco óptico e também o complexo de células ganglionares da mácula, assim como o RTVue®.³²

2.3. Modelos de correlação estrutura-função

Os desafios mais importantes no diagnóstico do glaucoma são a detecção do dano precoce e de sua progressão no decorrer do tempo. Tanto testes estruturais como funcionais são importantes na avaliação do dano precoce e progressão. Entretanto alguns estudos demonstraram que um dano significativo das CGR pode ocorrer antes que seja possível detectar perda funcional com os testes atualmente disponíveis.^{2,134} Apesar de existirem controvérsias com relação a esse último ponto, ele motivou o desenvolvimento de uma serie de estudos correlacionando testes estruturais e funcionais.

Em um primeiro momento os estudos correlacionaram a perda de células ganglionares expressa em porcentagem por análise histológica e os defeitos do campo visual em decibéis.^{2,34} Em um segundo momento, a estimativa de perda de CGR no glaucoma foi determinada a partir da sensibilidade do campo visual, levando-se em consideração a distância do ponto testado em relação à fóvea.³⁶ Além disso, foi observado que essa correlação foi melhor expressa quando a perda neuronal foi descrita em escala logarítmica do que em porcentagem.¹³⁵

Entretanto, Garway-Heath et al.⁶⁰ observaram que os valores de sensibilidade no campo visual expressa em escala linear correlacionava-se melhor com os valores da espessura do debrum neuroretiniano medida pelo oftalmoscopia confocal de varredura a laser (HRT). Paralelamente, Hood et al.⁶⁵ observaram que essa correlação também melhorava quando a perda de sensibilidade no campo visual e a espessura da CFNR medida com OCT eram expressas em escala linear.

Entretanto alguns fatores podem influenciar a relação aparente entre a espessura da CFNR e a função visual medida pela perimetria.⁴⁰ As medidas da função visual podem ser reduzidas a zero (ausência de percepção luminosa) sem que a espessura da CFNR seja zero.⁴⁰ Esta camada apresenta um componente residual que persiste mesmo na ausência de sensibilidade luminosa.⁴⁰ Outro fator está relacionado à escala de medidas adotadas nos métodos de estrutura e função.^{17,63} Os exames de imagem fornecem medidas do disco óptico em milímetros quadrados (mm²) e da CFNR em µm, geralmente em referência a valores normativos, enquanto as perimetrias registram a sensibilidade em decibéis.

Diversos modelos de correlação estrutura-função basearam-se nos princípios apresentados; a seguir alguns deles são descritos detalhadamente.

2.3.1. Mapeamento das regiões do campo visual em relação aos setores do disco óptico

Muitos estudos produziram mapas relacionando as regiões do campo visual com os setores do disco óptico. O mais utilizado deles deriva dos trabalhos de Garway-Heath et al.,⁴⁶ não obstante a existência de muitos outros.^{47,50,136-139} Garway-Heath et al.⁴⁶ utilizaram fotografias anérita da CFNR de pacientes que apresentavam defeitos

localizados ou cujas estriações desta camada eram visíveis. O arranjo espacial desses defeitos foi relacionado aos pontos testados no campo visual Humphrey® programa 24-2 pela sobreposição com essas fotografias.

A posição topográfica dos defeitos da CFNR de cada um dos 52 pontos do campo visual, excluindo os dois pontos correspondentes a mancha cega, foi determinada em graus em relação ao disco óptico. É importante observar que esse mapa, que foi aplicado em muitos estudos subsequentes,^{17,64,140,141} e que a correspondência dos pontos do campo visual em relação a CFNR representa valores aproximados.⁴⁶ Além disso, o estudo de Garway-Heath et al.⁴⁶ demonstrou que a posição relativa da cabeça do nervo óptico em relação à fóvea influenciou na trajetória dos feixes da CFNR.

Estudos subsequentes, como o de Jansonius et al.,¹³⁸ desenvolveram um modelo matemático para descrever a trajetória da CFNR a partir de 27 retinografias. Turpin et al.,¹³⁹ por sua vez, criaram um algoritmo a partir de dados do HRT III® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Ambos encontraram resultados semelhantes ao de Garway-Heath et al.⁴⁶ e descreveram uma grande variabilidade na trajetória dos feixes da CFNR, o que pode comprometer a correlação estrutura-função em alguns olhos.

2.3.2. Modelo proposto por Garway-Heath et al.⁶⁰

A proposta do modelo de Garway-Heath et al.⁶⁰ foi avaliar a relação entre a diferença de sensibilidade à luz medida em decibéis e a área do debrum neurorretiniano, e comparar a escala convencional em decibéis com uma nova escala, a intensidade de luz recíproca. Ela baseia-se na premissa de que a área de um corte

transversal do debrum neuroretiniano é composta pelos axônios das CGR e outros elementos, como a glia e vasos sanguíneos. Dessa forma, a área do debrum refletiria o número de CGR, apesar de ainda não ter sido estabelecida uma relação exata entre elas. Contudo, considerando a medida da área transversal, seria esperada uma relação linear entre a área do debrum e o número de axônios das CGR. E, da mesma forma, uma relação linear entre a área do debrum e o estímulo luminoso medido em uma escala linear, a recíproca da intensidade luminosa.⁶⁰

Pacientes saudáveis e outros com glaucoma leve foram avaliados pela SAP e pelo HRT. O campo visual foi dividido em setores correspondentes aos setores predefinidos pelo programa do HRT. Além disso, a média da sensibilidade luminosa diferencial do campo visual foi expressa em duas escalas: em valores de decibéis e como a recíproca de intensidade luminosa (1/decalamberts). O Lambert é a unidade de medida da intensidade de luz da mira do campo visual, em que 1 decibel = $10 \log(1/\text{Lambert})$. Logo, diferente do decibel que é uma escala logarítmica, a recíproca da intensidade luminosa é linear.⁶⁰ Os autores observaram que a perda de sensibilidade e a diminuição do debrum neuroretiniano eram ainda mais bem correlacionadas à recíproca da intensidade luminosa (1/decalambert). Os resultados desse estudo reforçaram a hipótese de que existe uma relação linear entre a área do debrum neuroretiniano e a recíproca da intensidade da luz. Isso sugere que não há nenhuma reserva funcional, mas uma perda contínua de sensibilidade luminosa em relação à perda do debrum neuroretiniano.⁶⁰

2.3.3. Modelo proposto por Harwerth et al.⁴⁷

O modelo de Harwerth et al.⁴⁷ tem como base os dados da perimetria SAP e a análise histológica da retina de macacos.³⁴ Dez macacos com glaucoma unilateral induzido por disparos de laser de argônio na malha trabecular, foram treinados para realizar a perimetria SAP com bons parâmetros de confiabilidade. Análises histológicas foram realizadas quando estes macacos apresentaram defeitos significativos na perimetria e a porcentagem da perda de CGR comparada com alterações na sensibilidade do campo visual correspondentes.

Esses resultados foram compatíveis com estudos histológicos envolvendo a retina de seres humanos em que foi estabelecida uma correlação não linear entre as CGR e a sensibilidade do campo visual.^{2,134} Em linhas gerais, perdas de CGR inferiores a 50% provocaram apenas pequenas reduções na sensibilidade. Desta forma, as perdas funcionais não foram proporcionais às estruturais, apesar de nos casos de neuropatias mais avançadas os resultados terem sido mais consistentes. Estes resultados foram extremamente importantes por que sugeriram que outros fatores deveriam ser incluídos na interpretação da perda de CGR e da sensibilidade do campo visual, como: escalas mais apropriadas para a sensibilidade e para as células ganglionares e a avaliação da excentricidade como fator independente.³⁶

Assim como em outros modelos descritos, Harwerth et al.³⁵ consideraram importante que as unidades de medidas de sensibilidade e densidade de CGR estivessem na mesma escala (logarítmica ou linear). Quanto à excentricidade, apesar de ser um fator de variabilidade tanto na densidade de CGR¹⁴²⁻¹⁴⁵ quanto na sensibilidade do campo visual,^{34,51,146} este parâmetro não foi abordado em estudos experimentais iniciais. Por exemplo, no estudo experimental de Harwerth et al.,³⁴ os controles normais apresentaram sensibilidade perimétrica maior próxima à fóvea e cerca de cinco vezes menor na média periferia. A variabilidade na sensibilidade

também foi menor nas regiões centrais do campo em relação as periféricas. De forma semelhante ocorreu com as CGR, em que a concentração na região macular foi cerca de dez vezes maior em relação à média periferia.

As relações empíricas entre a sensibilidade visual em decibéis e a densidade de CGR, também em decibéis, foram lineares para cada excentricidade retiniana, medida em graus de arco a partir da fixação. Como os parâmetros da função linear variaram com a excentricidade, o modelo precisou de equações, (1) e (2), para determinar a inclinação e o coeficiente linear em função da excentricidade. E outras equações (3) e (4) para prever a densidade de CGR a partir da sensibilidade visual. Essas equações são:

$$m = [0,054(1,34e)] + 0,9 \quad (1)$$

$$b = [-1,5 (1,34e)] -14,8 \quad (2)$$

$$gl = \{[(s - 1) - b]/m\} + 4,7 \quad (3)$$

$$gc = \sum 10^{(0,1 gl)} \quad (4)$$

A primeira equação corresponde à inclinação (m) a uma excentricidade (e) e a segunda equação corresponde ao coeficiente linear (b). A constante de 1,34, nas duas primeiras fórmulas, corresponde à proporção entre o comprimento axial de humanos/macacos de acordo com o eixo visual e a distância retiniana. A sigla gl corresponde ao número de CGR em decibéis em uma determinada área retiniana correspondente à sensibilidade (s) de determinado ponto na SAP. A constante -1 corresponde à correção entre as estratégias *full-threshold* e SITA, e a constante 4,7 representa a conversão da densidade de CGR na CGR totais presentes em uma área de retina que corresponderia à área de 6 x 6 graus do campo visual. Para obter o

número total de CGR em uma determinada área retiniana, gl , os números de CGR são convertidos em escala linear e somados ponto a ponto correspondentes a esta área (gc).¹⁴⁷

O número de axônios de CGR determinado a partir da espessura da CFNR medida com a TD-OCT foi definido em duas fórmulas:

$$d = (-0,007ag) + 1,4$$

$$a = mh*px*21,2*d$$

Onde d é a densidade de axônios por micrometro ao quadrado (μm^2) de acordo com a idade do paciente (ag) em anos. A letra a , corresponde a um setor da CFNR com uma espessura média (mh) em μm multiplicado por um certo número de pixels (px), em que 21,2 representa uma constante para um comprimento padrão de $scan$ de 10,87 mm dividido por 512 pixels por $scan$. Para esta análise, o mapa de regiões correspondentes da SAP e da OCT foi dividido em dez setores.

Estudos experimentais também compararam as alterações visuais entre a perimetria SAP^{148,149} e a perimetria de frequência espacial.¹⁵⁰ Foi observado que as reduções de sensibilidade foram menores na SAP em relação à perimetria de frequência espacial nos defeitos de campo mais iniciais. Além disso, os defeitos de campo visual precoce manifestavam-se com escotomas mais profundos nas frequências espaciais mais altas em relação às frequências mais baixas.¹⁵⁰

2.3.3.1. Modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

O modelo de Harwerth et al.⁴⁷ descrito anteriormente estimou a densidade de CGR a partir de medidas da SAP e da OCT em olhos normais de indivíduos ao longo de décadas da vida. Dessa forma, as variações na população neuronal dependentes da idade foram incluídas como parâmetros para a avaliação de alterações causadas pelo glaucoma. Wheat et al.⁴⁸ testaram o modelo desenvolvido por Harwerth et al.⁴⁷ em indivíduos controles normais e em pacientes com vários graus de glaucoma.

Para esta análise os autores dividiram o mapa de correspondência entre a SAP e a OCT em somente três setores diferente do previamente descrito. Os autores calcularam também a estimativa de perda de CGR em decorrência do glaucoma, por meio da fórmula:

$$\text{Perda de CGR glaucoma} = \text{CGR observadas} - \text{idade} - \text{CGR esperadas}$$

Apesar de a perda neuronal calculada por medidas funcionais e estruturais serem diretamente proporcionais ao estágio da doença, Wheat et al.⁴⁸ observaram que o declive das perdas neuronais na SAP era mais íngreme quando comparadas às perdas na OCT. Dessa forma, os autores propuseram um fator de correção pelo *Mean Deviation* (MD) da SAP para as estimativas na OCT para todos os estágios da doença:

$$(\text{sc}) = 0,28 \times \text{SAPMD} - 0,18$$

Onde (sc) é a correção final aplicada à estimativa da OCT em decibéis, incorporada ao modelo descrito. Com isso, as correlações entre a SAP e a OCT mostraram-se boas.

2.3.4. Modelo linear proposto por Hood et al.⁴⁰

O modelo linear simples proposto por Hood et al.⁴⁰ descrito e aplicado em três diferentes estudos^{29,39,40} parte de três premissas importantes. A primeira é de que a espessura da CFNR medida com a OCT (R) é composta por dois elementos: os axônios das CGR (s_0) e um elemento residual (b). Para se obter uma estimativa fidedigna do elemento residual, pacientes com glaucoma severo e com neuropatia óptica isquêmica foram estudados. Esse elemento inclui células gliais e vasos sanguíneos, de forma que:

$$R = s_0 + b$$

A segunda premissa é de quando a sensibilidade medida com campo visual SAP diminui somente os axônios das CGR (s_0) diminuem, de forma que o elemento residual permanece constante. A terceira considera que a relação entre a perda dos axônios das CGR é linear em relação à sensibilidade do campo visual quando esta é expressa em uma escala linear, e não em decibéis.

Assim, a espessura da CFNR mensurada pela OCT obedece às seguintes fórmulas:

$$R = s_0T + b, \quad T \leq 1,0$$

$$R = s_0 + b, \quad T \geq 1,0$$

Onde T é a sensibilidade relativa e é igual a $10^{0,1 \times D}$, D é o valor em decibéis do gráfico chamado *total deviation*. O elemento residual foi estimado a partir de um estudo envolvendo 24 pacientes com neuropatia óptica isquêmica há pelo menos cinco meses.¹⁵¹ Perdas de sensibilidade na SAP piores que -10 dB foram incluídas na estimativa. O valor da mediana da espessura residual foi de 45,5 μm para as regiões

arqueadas. Este valor foi semelhante ao descrito por Sihota et al.,¹⁵² 44,9 μm , que avaliaram pacientes com glaucoma sem percepção luminosa.

Considerando uma possível variação do elemento residual entre indivíduos, Hood et al.¹⁵¹ avaliaram o comportamento da espessura da CFNR em indivíduos com neuropatia óptica isquêmica unilateral. Os autores estimaram que a espessura residual correspondia a aproximadamente 33% (um terço) da espessura total e encontraram valores entre 42,4 e 47,5 μm que, por sua vez, aproximaram-se do valor da mediana descrito (45,5 μm).

O comportamento da espessura da CFNR também foi avaliado por Hood et al.¹⁵³ em indivíduos saudáveis. De acordo com o modelo, a espessura da CFNR não deveria variar com a sensibilidade do campo visual e, portanto, ser constante. Entretanto, foi observado que tanto a espessura quanto a sensibilidade variaram de forma independente, reforçando que a fórmula que considera a sensibilidade relativa (T) não se aplica a indivíduos saudáveis.

2.3.4.1. Campo visual e potencial visual evocado multifocal

Em seus primeiros estudos, Hood et al.⁶⁵ introduziram a hipótese de uma correlação linear entre defeitos no campo visual e alterações do potencial visual evocado multifocal (PVE mf). Este teste é baseado no eletrorretinograma multifocal (ERG mf) em que cada uma das respostas está associada a uma região da retina ou do campo visual. Nesse estudo foram encontradas respostas proporcionais, lineares, entre os dois aparelhos, ou seja, uma perda de 50% das CGR levaria a uma redução pela metade na sensibilidade do campo visual e na resposta do PVE mf.⁶⁵ Outros autores^{154,155} também descreveram em pacientes com atrofia óptica, incluindo o

glaucoma, reduções na sensibilidade do PVE mf em regiões compatíveis com defeitos no campo visual que se correlacionavam de modo linear.

2.3.4.2. Perimetria automatizada padrão e tomografia de coerência óptica

Em 2007, Hood et al.⁴⁰ aplicaram o modelo linear em 15 pacientes com glaucoma assimétrico, em que o melhor olho do paciente era normal ou bem próximo do normal. A SAP foi utilizada para a avaliação funcional e a TD-OCT para determinar a espessura da CFNR. Os dados da SAP e da TD-OCT foram divididos em seis setores, de acordo com o modelo proposto por Garway-Heath et.al.⁶⁰ Os limiares da SAP em cada localização do gráfico *total deviation* foram convertidos em escala linear. A seguir foram determinadas as médias aritméticas desses valores para cada setor.

Para avaliar o modelo proposto, foram usados apenas os setores arqueados temporais superior e inferior. Estes setores foram escolhidos por estarem totalmente contidos no programa 24-2, possuírem uma proporção significativa da espessura da CFNR e mostrarem os sinais mais precoces de glaucoma. Os autores encontraram correlações de 0,82 entre o setor arqueado superior da SAP o setor inferior da OCT e de 0,70 entre o setor arqueado inferior da SAP e o setor correspondente da OCT. O método de correlação utilizado foi o coeficiente de correlação linear de Pearson, assumindo uma distribuição normal.⁴⁰

2.3.5. Modelo proposto por Drasdo et al.¹⁵⁶

Estes autores propuseram um modelo para estimar a densidade de células ganglionares a partir da sensibilidade de pontos da SAP. Primeiramente, desenvolveram um mapa da distribuição das CGR de acordo com os pontos do campo visual central a partir de dados histológicos sobre o deslocamento lateral dos corpos das CGR em relação aos cones foveais.¹⁵⁷ Em seguida, este mapa foi usado para desenvolver o modelo relacionando, a densidade das CGR com a sensibilidade perimétrica.¹⁵⁶ A sensibilidade foi expressa com a escala linear em Lamberts e considerado um fator de correção de perda de células ganglionares pela idade. Este fator de correção foi justificado com base em um estudo de Curcio e Drucker¹⁵⁸ que encontrou uma diminuição de 25% nas CGR no grupo entre 34 e 76 anos e uma média de perda de 6.500 CGR por ano.

Este modelo encontrou uma correlação linear entre a densidade de CGR e a sensibilidade perimétrica, quando esta variou entre zero e 29 dB. Em sensibilidades maiores que 29 dB a correlação não foi linear. Considerando a região macular, esta não-linearidade significa que uma diminuição importante das CGR causaria apenas perdas perimétricas moderadas.¹⁵⁶

2.3.6. Modelo “Hockey-Stick”

Anderson e Knighton⁵² observaram que a relação entre a sensibilidade e a densidade de células ganglionares foi linear com uma inclinação de 0,16 na região macular e de 1 em regiões de excentricidades maiores. Similarmente, Swanson et al.³⁷ reproduziram os achados empíricos de Garway-Heath et al.⁶² correlacionando a sensibilidade do campo visual com o número de células ganglionares expresso em escala logarítmica, porém utilizando estimativas normais de sensibilidade⁵¹ e contagem

histológica de CGR.¹⁴⁴ Os resultados mostraram um padrão de duas linhas ou, como chamado no estudo, de ajuste *hockey-stick*. Esse gráfico apresentou uma notável semelhança com curvas de somação espaciais que preveem uma menor inclinação para locais de teste mais próximos da fixação e um declive mais acentuado na periferia.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

A mudança na inclinação pode ser explicada pelo tamanho do estímulo de teste (Goldmann tamanho III) em relação à área crítica de percepção do estímulo visual (área de Ricco). A área crítica corresponde ao maior tamanho de estímulo para que uma relação de um para um (1:1) seja válida. Quando a área de estímulo é maior do que a área crítica, a sensibilidade muda menos com o tamanho do estímulo e a relação de 1:1 não se sustenta mais. Na mácula, a área crítica é menor do que a área do estímulo visual. A explicação mais aceita para a menor inclinação na relação tamanho do estímulo e sensibilidade na mácula, está na quantidade de axônios.¹⁶² Outra explicação também sugerida é que as diferenças na detecção do estímulo visual ocorreriam pela presença de diferentes filtros espaciais corticais.¹⁶³

3. MÉTODOS

3.1. Amostra

Indivíduos sem afecções oculares significativas e pacientes com glaucoma foram selecionados neste estudo transversal observacional para avaliar a correlação entre estrutura e função no glaucoma por meio de OCTs de domínio de tempo e domínio espectral versus SAP e FDT Matrix. Foi obtido consentimento informado de todos os indivíduos por um formulário aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica completa, incluindo acuidade visual com a melhor correção, biomicroscopia em lâmpada de fenda, gonioscopia, tonometria de aplanção de Goldmann, biomicroscopia de fundo sob midríase medicamentosa, estereofotografia com o retinógrafo Visucam Pro NM 2 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), SAP utilizando a estratégia SITA e o programa 24-2 e FDT Matrix estratégia ZEST e o programa 24-2. Todos os exames foram realizados em um intervalo de até seis meses para os indivíduos sem alterações oculares e até três meses para os pacientes com glaucoma. Ambos os olhos do mesmo paciente foram examinados. Se ambos os olhos preenchessem os critérios de elegibilidade, apenas um olho era randomizado para ser incluído no estudo.

Os indivíduos saudáveis deveriam ter acuidade visual melhor corrigida de 20/40 ou melhor, erro refrativo entre ± 6 dioptrias esféricas e ± 3 dioptrias cilíndricas, pressão intraocular igual ou menor que 21 mmHg, medida pela tonometria de aplanção de Goldmann, ausência de alterações maculares ou qualquer outra doença retiniana que pudessem interferir no resultado dos exames deste estudo, disco óptico de aparência

normal baseada no exame clínico e estereofotografia além de SAP sem alterações sugestivas de doenças e ausência de histórico de qualquer doença ocular significativa.

Os pacientes com glaucoma deveriam ter, além de experiência prévia com a SAP, acuidade visual com a melhor correção de 20/200 ou melhor, erro refrativo entre ± 6 dioptrias esféricas e ± 3 dioptrias cilíndricas, ausência de alterações maculares ou qualquer outra doença retiniana, presença de sinais de neuropatia óptica glaucomatosa no exame clínico e/ou na estereofotografia e SAP alterada.

Campo visual alterado foi definido como: presença de GHT (do inglês *glaucoma hemifield test*) fora dos limites da normalidade, PSD (do inglês *patern standard deviation*) com nível de probabilidade menor que 5% ou pela presença de defeito de campo visual no gráfico de desvio do modelo. Para a SAP, foi considerado defeito de campo visual um agrupamento de pelo menos 3 pontos contíguos com probabilidade menor que 5%, com pelo menos 1 deles com probabilidade menor que 1%.¹⁶⁴ Para a FDT Matrix, esse defeito foi definido pela presença de pelo menos 1 ponto com nível de probabilidade menor que 1%. A confirmação de campo visual alterado deveria ser obtida com pelo menos mais um exame.

Foram considerados sinais de neuropatia óptica glaucomatosa a presença de assimetria de razão escavação/disco entre os olhos de pelo menos 0,2 não explicável pela assimetria de tamanho do disco, defeito localizado do debrum neurorretiniano, razão escavação/disco maior que 0,6 em seu diâmetro vertical, hemorragia peripapilar ou defeito localizado ou difuso da CFNR.

Foram excluídos do estudo olhos com opacidade de meios que impedissem a realização de qualquer um dos exames deste estudo ou com perimetria não confiável, definida por alto índice de respostas falso-positivas (mais que 10%), falso-negativas (mais que 10%) ou alto índice de perdas de fixação (maior que 20%).

Todos os exames foram realizados em intervalos de até três meses para pacientes com glaucoma ou até seis meses para indivíduos saudáveis.

3.2. Avaliação funcional

A sensibilidade do campo visual foi determinada utilizando-se a SAP e a FDT Matrix. A SAP foi realizada com o Humphrey Visual Field Analyzer II (modelo 750, Carl Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), e o programa 24-2 estratégia SITA-standard, com o estímulo Goldmann tamanho III (com diâmetro de 0,43°). A FDT foi realizada com o FDT Matrix, programa 24-2 com o estratégia ZEST. O estímulo da FDT Matrix consiste em um quadrado de 5° com uma grade vertical de frequência espacial de 0,5 ciclos/grau alternada a uma frequência de 18Hz.

A sensibilidade no campo visual é convencionalmente expressa em decibéis. Na SAP a escala em decibéis corresponde a 10 vezes o logaritmo (log) da recíproca da intensidade do estímulo luminoso medido em Lamberts (L), ou seja, $dB = 10 \log_{10} (1/L)$.

⁶² Na FDT Matrix, as sensibilidades são expressas como a recíproca do contraste de Michelson (C), com 20 dB por unidade logarítmica, ou seja, $dB = 20 \log_{10} (1/C)$.¹¹

As localizações esquemáticas dos pontos testados nas perimetrias SAP e FDT Matrix e a correspondência destes pontos agrupados em setores, de acordo com os quadrantes da CFNR e nervo óptico, são mostradas nas Figuras 1 e 2. Esse mapa de correspondência foi baseado no mapa proposto por Garway-Heath et al.¹⁷ originalmente descrito para a SAP, porém adaptado aos pontos de sensibilidade da FDT Matrix. Além disso, este mapa incorporou os setores temporal-superior e temporal-inferior, descritos por Hood et al.⁽³⁶⁾ como setores arqueados, aos setores

superior e inferior, respectivamente, resultando em esquema dividido em quatro quadrantes.

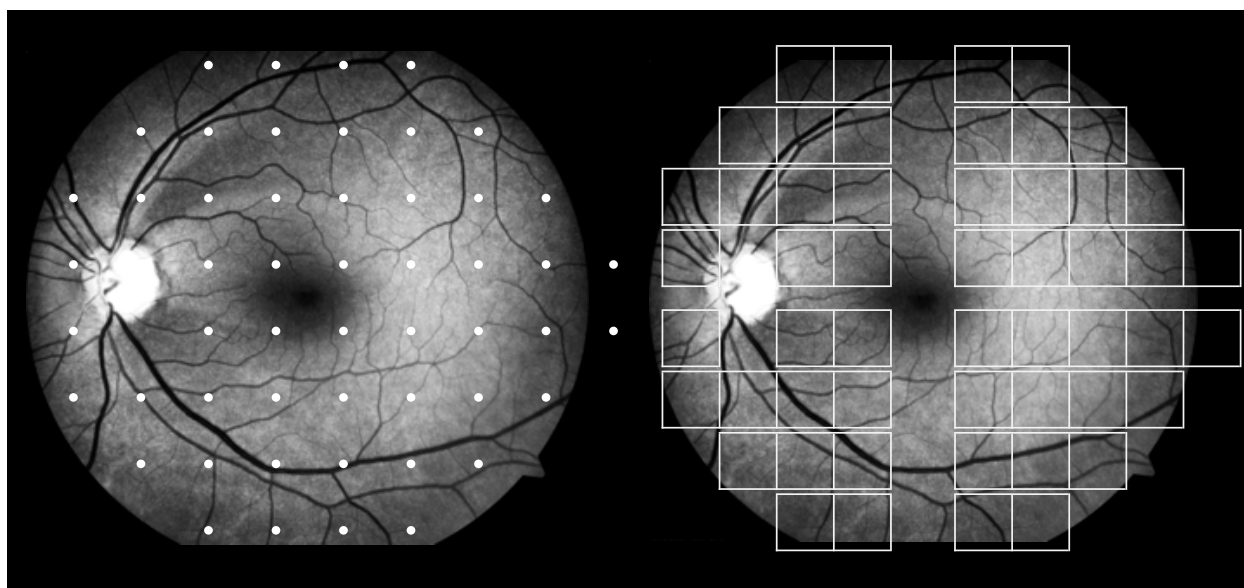


Figura 1: Localização esquemática dos pontos testados na perimetria automatizada programa 24-2 (figura à esquerda) e da perimetria de frequência duplicada Matrix programa 24-2 (figura à direita) sobrepostas à retinografia anérita do olho esquerdo.

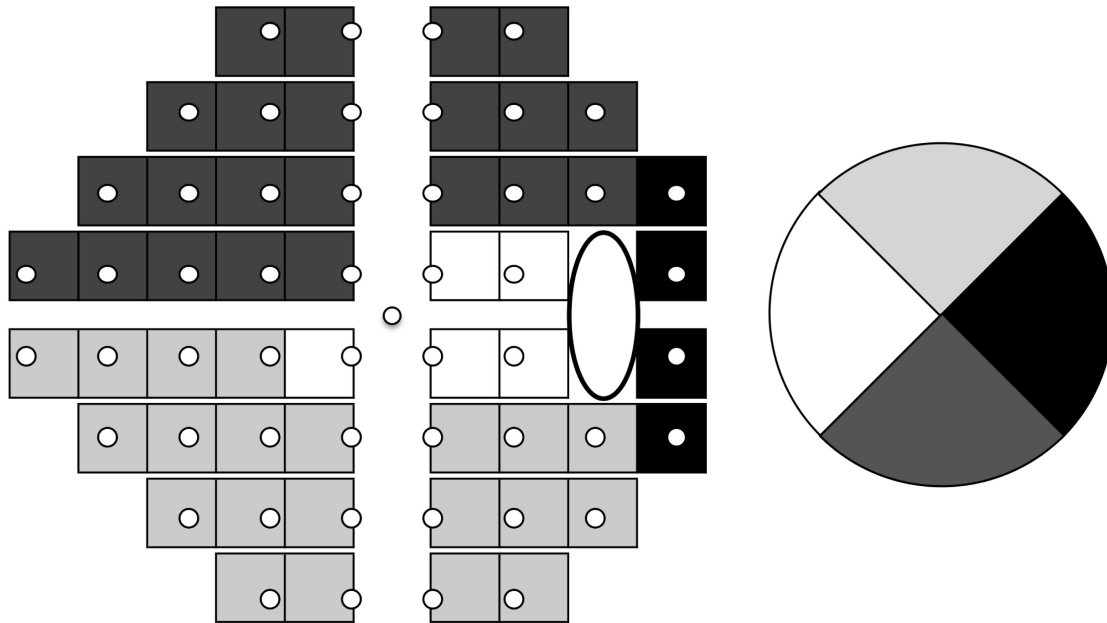


Figura 2: Mapa representativo da distribuição dos pontos de sensibilidade testados na perimetria automatizada padrão (SAP) programa 24-2 e perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix programa 24-2 divididas em quatro setores (figura à esquerda) e os quadrantes correspondentes na camada de fibras nervosas retinianas (figura à direita). Na figura à esquerda os círculos pequenos representam as localizações dos estímulos da SAP e os quadrados representam os estímulos da FDT Matrix.

3.3. Avaliação estrutural

Dados estruturais da TD-OCT foram obtidos por meio do Stratus OCT® (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, Califórnia, EUA), utilizando o software versão 5.0.1. As medidas foram adquiridas a partir de três *scans* circulares consecutivos de 3,4 mm de diâmetro, cada um composto de 256 *A-scans*, centralizados no disco óptico (Figura 3). As margens da CFNR determinadas automaticamente a partir dos 768 pontos de dados obtidos por um algoritmo de computador. Somente *scans* com sinal de força maior ou igual a oito (de um máximo de dez) foram incluídos.

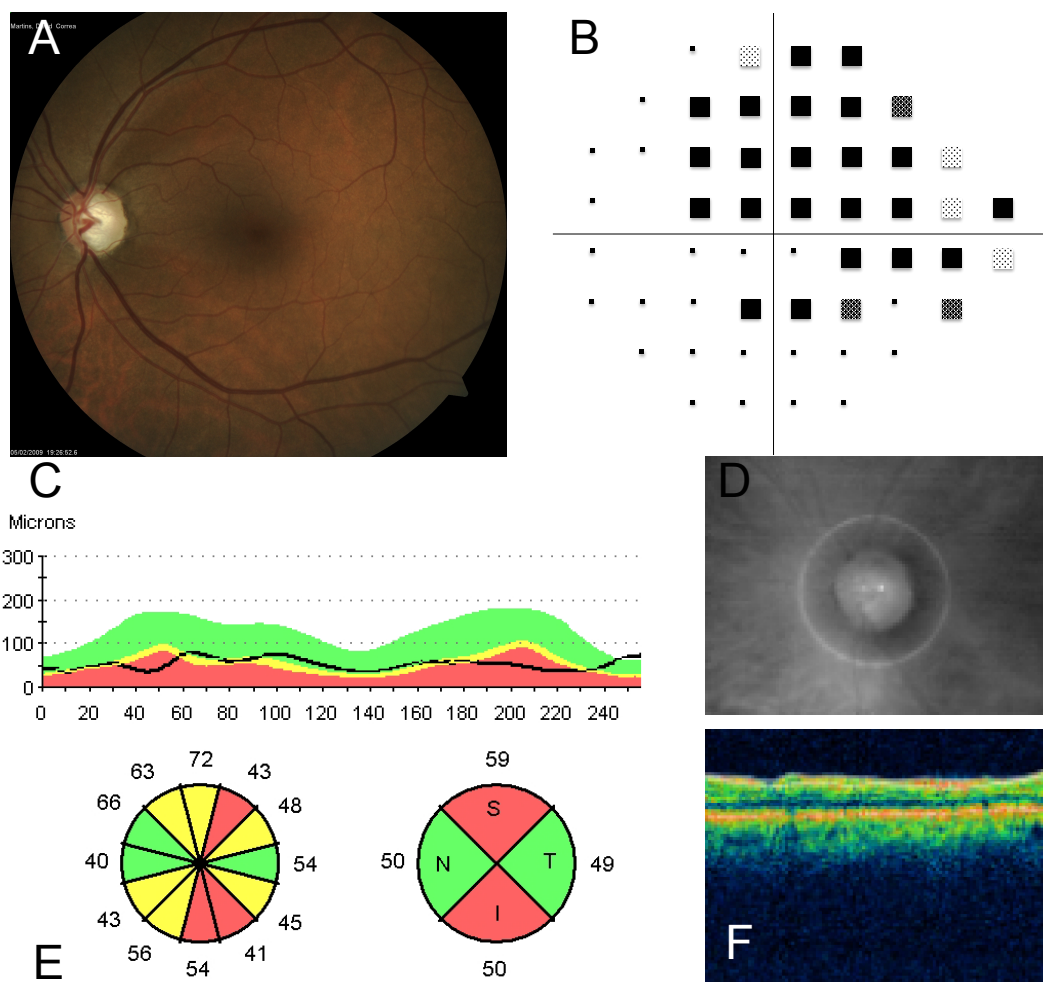


Figura 3: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma: (A) retinografia apresentando defeito em cunha da camada de fibras nervosas superior e inferior; (B) desenho esquemático do gráfico de probabilidades do *total deviation* da perimetria automatizada padrão. Inferiormente estão as imagens da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) peripapilares obtidas com a TD-OCT e disponíveis no impresso do aparelho: (C) mapa de espessura da CFNR mostrando presença de afinamento superior e inferior; (D) imagem do fundo de olho mostrando o posicionamento do *scan*; (E) espessura média da CFNR em setores e quadrantes mostrando CFNR fora dos limites da normalidade superior e inferiormente; (F) imagem da CFNR fornecida pelo aparelho. Foram utilizados neste estudo os mapas da espessura média da CFNR por quadrantes (E).

Dados da SD-OCT foram obtidos a partir de dois equipamentos: Cirrus e Spectralis OCT. As medidas com a Cirrus OCT® (programa na versão 5.0.0.326) foram determinadas por meio da estratégia *Optic Disc Cube 200x200* e a espessura da CFNR de um círculo posicionado automaticamente sobre o centro do disco óptico. Os limites da CFNR foram delineados a partir dos 256 *A-scans* que compõem o círculo por um algoritmo de computador (Figura 4). Apenas os *scans* com qualidade maior ou igual a oito (de um máximo de dez) foram incluídos. As medidas do Spectralis OCT® foram obtidas pelo programa de versão 5.1.3 e assistência com rastreador de movimento e posição ocular (do inglês, *eye-tracking*). O *scan* do aparelho consiste em um círculo de 3,4 mm posicionado manualmente no centro do disco óptico. A CFNR foi delimitada automaticamente por um algoritmo de computador a partir da média de 15 imagens (Figura 5). Os *scans* incluídos tinham sinal de força maior que 20 dB (de um máximo de 30 dB).

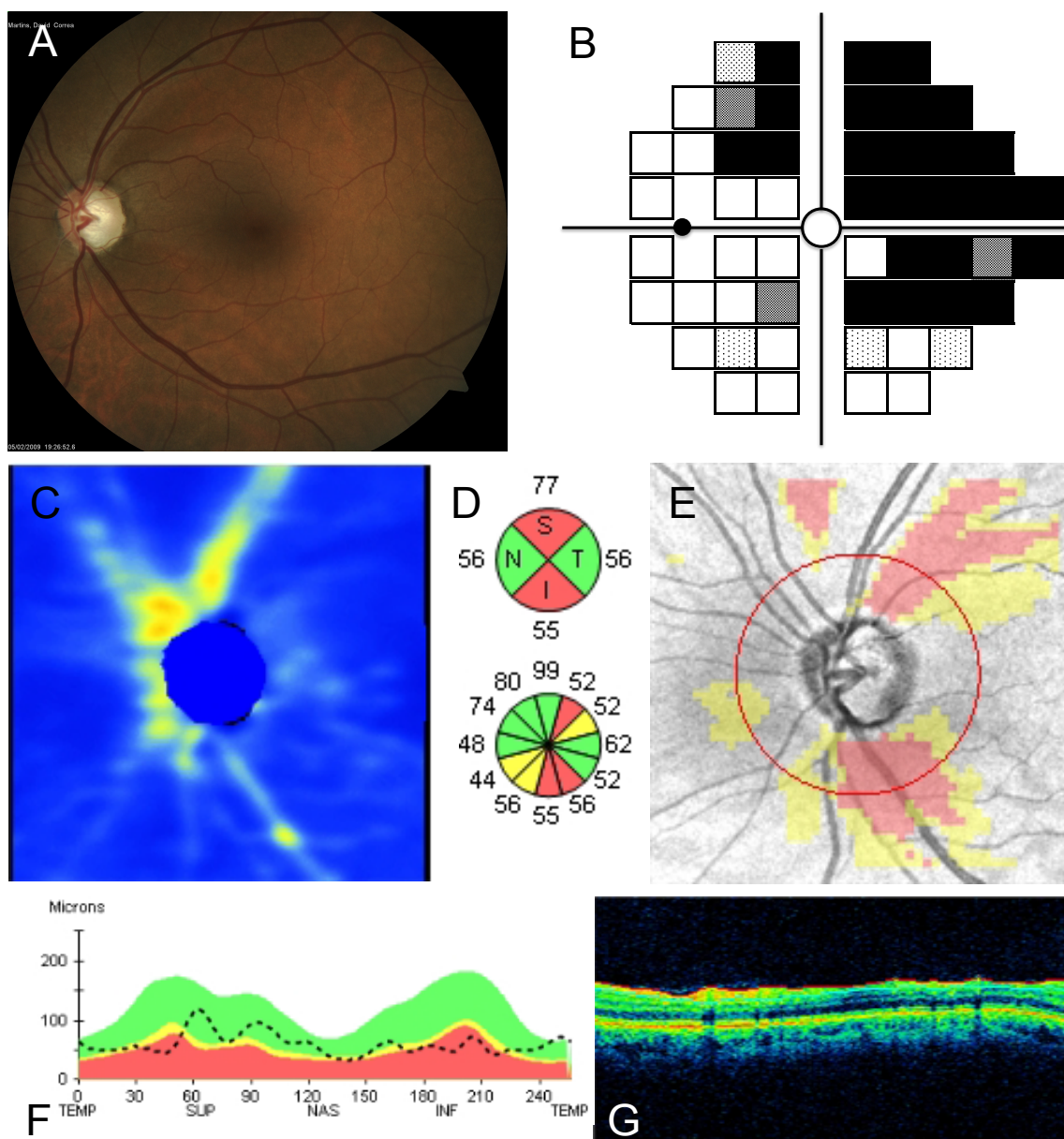


Figura 4: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma: (A) retinografia; (B) gráfico de probabilidades do *total deviation* da perimetria de frequência duplicada Matrix. Inferiormente estão as imagens da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) obtidas com a Cirrus SD-OCT: (C) mapa de espessura da CFNR, incluindo a área de 6 x 6 graus que mostra afinamento da CFNR superior e inferior; (D) espessura média da CFNR em quadrantes e setores; (E) imagem do fundo de olho incluindo círculo de medida da CFNR peripapilares com regiões fora do limite da normalidade superior e inferiormente; (F) mapa de espessura da CFNR peripapilares mostrando afinamento superior e inferior; (G) imagem da CFNR fornecida pelo aparelho.

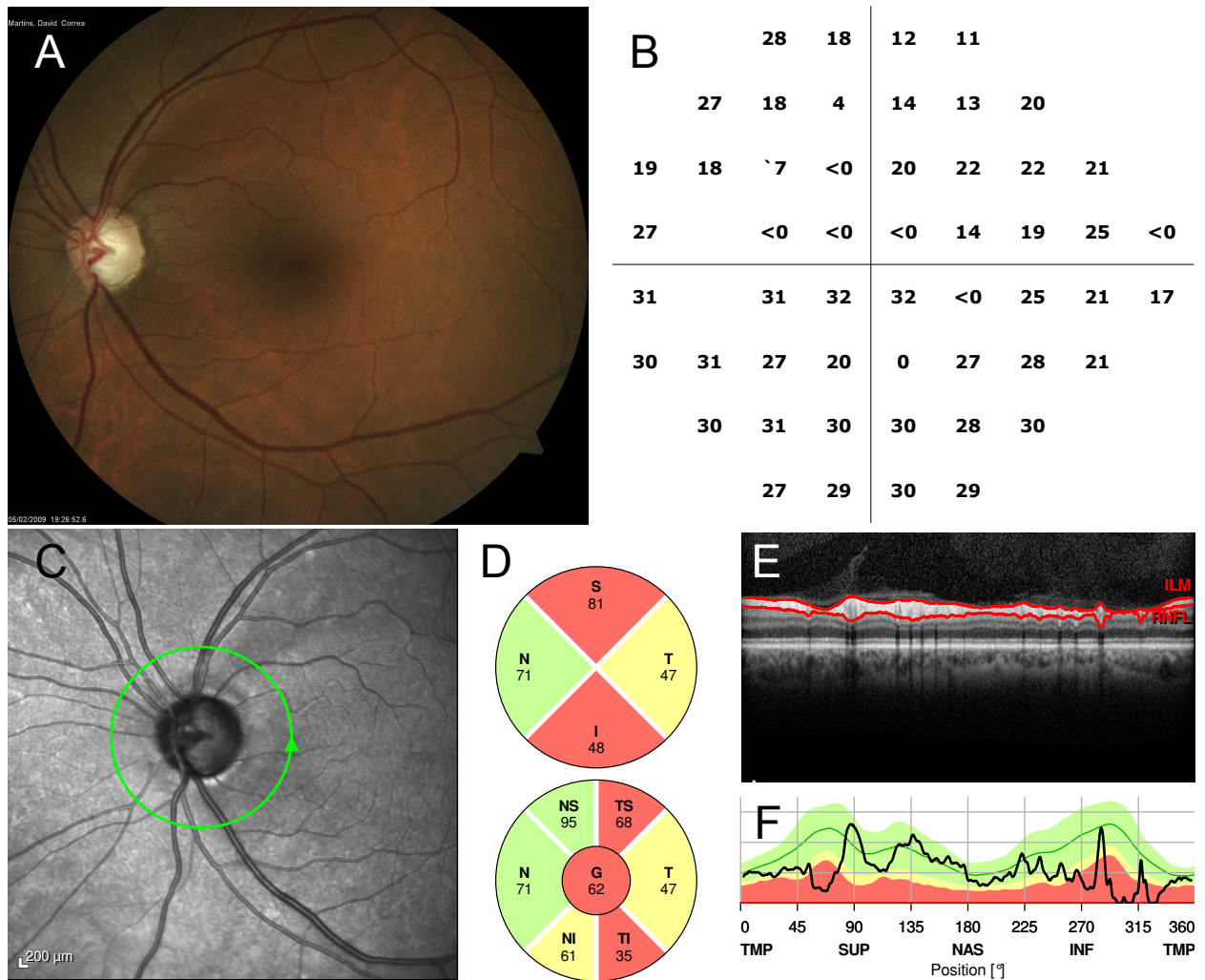


Figura 5: Ilustração dos exames do olho esquerdo de um paciente com glaucoma: (A) retinografia apresentando defeito em cunha da camada de fibras nervosas superior e inferior; (B) desenho esquemático mostrando os limiares de sensibilidade da perimetria automatizada padrão. Inferiormente estão as imagens da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) obtidas com a Spectralis SD-OCT e disponíveis no impresso do aparelho: (C) imagens do nervo óptico e CFNR obtidas com câmera infravermelha e círculo representando o posicionamento do *scan* peripapilar; (D) espessura média da CFNR em quadrantes e setores mostrando regiões fora do limite da normalidade superior e inferiormente; (E) imagem da CFNR fornecida pelo aparelho; (F) mapa de espessura da CFNR peripapilares mostrando presença de afinamento superior e inferior. Foram utilizados neste estudo os mapas da espessura média da CFNR por quadrantes (D).

As imagens de todas as OCTs foram divididas em quatro regiões utilizando software disponibilizado por cada equipamento: temporal (316° a 45° para o olho direito e 136° a 225° para o olho esquerdo), superior (6° a 135°), nasal (136° a 225° para o olho direito e 316° a 45° para o olho esquerdo) e inferior (226° a 315°).

3.4. Modelos de correlação estrutura-função aplicados

3.4.1. Modelo de Hood et al.⁴⁰

O modelo descrito por Hood et al.⁴⁰ baseia-se no fato de que a CFNR (R) possui dois componentes: os axônios das CGR (s_o) e um elemento residual (b) composto por células gliais e vasos retinianos. Conforme a sensibilidade do campo visual diminui, o valor de s_o também diminui, porém b permanece constante (equações 1 e 2). O componente residual b foi determinado para as três OCTs baseado em critérios de gravidade para ambos os campos visuais, MD pior do que -10 dB na SAP e estágio 4 ou 5 do Sistema de Estadiamento de Brusini II para o FDT Matrix.¹⁶⁵ A espessura do complexo de CGR (s_o) foi calculada a partir da diferença entre a espessura da CFNR média dos indivíduos com olhos normais e do componente residual b .^{29,39,40}

Os pacientes com estágios 4 e 5 no Sistema de Estadiamento de Brusini II devem apresentar MD menor que -12 dB ou PSD maior do que 12 dB. Além disso, devem apresentar defeito arqueado ligando a mancha cega à rafe mediana ou defeito em anel mantendo uma ilha de sensibilidade central. Os defeitos mais avançados (estágio 5) apresentam apenas ilha de visão temporal.

$$R = s_o + b, \text{ quando } T \geq 1.0 \quad (1)$$

$$R = s_o T + b, \text{ quando } T < 1.0 \quad (2)$$

A letra T correspondente a perda de sensibilidade visual relativa em escala linear e foi determinada a partir do valor de sensibilidade do gráfico do *total deviation* (equação 3) Quando a sensibilidade é normal ou acima do normal ($T \geq 1$) a sensibilidade do campo visual é independente da espessura da CFNR (equação 1).⁴⁰

$$T = 10^{(\text{dB}/10)} \text{ para a sensibilidade da SAP} \quad (3)$$

Para a FDT Matrix, como as sensibilidades são expressas como a recíproca do contraste de Michelson (C), com 20 dB por unidade logarítmica, ou seja, $\text{dB} = 20 \log_{10}(1/C)$,¹¹ a seguinte adaptação foi feita a equação 4:

$$T = 10^{(\text{dB}/20)} \text{ para a sensibilidade da FDT Matrix} \quad (4)$$

O mapa de correspondência foi adotado conforme a média da sensibilidade de cada um dos 52 pontos do campo visual calculada de acordo com os quatro setores representadas na Figura 2. O resultado é apresentado em conjunto com o intervalo de predição de 95%, seguindo a metodologia descrita por Hood et al.⁴⁰ no qual a regressão linear é utilizada para estimar a espessura da CFNR a partir da sensibilidade medida com a SAP.

3.4.2. Modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

No modelo de Harwerth et al.^{41,47} a quantidade de células ganglionares retinianas (CGR) em decibéis em um dado ponto é dependente da excentricidade em relação à fóvea (e) e da sensibilidade do ponto testado do campo visual (s). A letra (m) corresponde à inclinação e a (b) corresponde ao coeficiente linear para cada uma das excentricidades testadas.

A excentricidade (equações 1 e 2) foi obtida pelo cálculo da distância em arcos de grau de cada um dos pontos com campo visual em relação à fixação.³⁴

$$m = \{[0,054 \times (e \times 1,34)] + 0,9\}; \quad (1)$$

$$b = \{[-1,5 \times (e \times 1,34)] - 14,8\}; \quad (2)$$

$$\text{CGR} = \{[(s-1) - b] / m\} + 4,7; \quad (3)$$

Para determinar a quantidade de células ganglionares para a região correspondente a cada um dos pontos do campo visual (6x6 graus), deve-se converter essa área em mm^2 . Como 1 mm equivale a 3,5 graus, 1,7142 mm é igual a 6 graus. Portanto, uma área de 6x6 graus apresenta $2,9387\text{mm}^2$. O valor 4,7 (equação 3) corresponde ao logaritmo de 2,94 multiplicado por 10.⁴⁷

Como a disposição dos pontos é muito semelhante entre a FDT Matrix e a SAP, influenciando pouco na análise dos dados por quadrantes, foram adotadas as mesmas excentricidades para os dois campos visuais.

A estimativa de axônios da CGR (a) a partir das medidas de espessura da CFNR da OCT é uma transformação linear a partir da área da CFNR (μm^2) e da

densidade de axônios ($a/\mu\text{m}^2$). A área é determinada a partir da medida de espessura da OCT e a densidade de axônios (d) é uma função da idade do indivíduo e do estágio da doença (equação 4). A área da CFNR é calculada a partir da espessura ou altura (h_x) de cada quadrante multiplicada pelo comprimento de arco (l) do scan (equação 5).

Na formula original desenvolvida para a TD-OCT, as estimativas de axônios de CGR foram feitas por meio da contagem do número de pixels da imagem gerada pela TD-OCT. Por esse motivo, foi desenvolvida uma constante para converter o número de pixels em comprimento em micrometros em que cada pixel correspondia a $21,2 \mu\text{m}$. Se foram adotadas as medidas de comprimento de arco e da altura média do *scan* no setor testado, ambas em micrômetros, a necessidade do fator de correção pode ser dispensada (equação 5).

$$d = (-0.007 \times \text{idade}) + 1,4 \quad (4)$$

$$a = (h_x \times l) \times d \quad (5)$$

O fator de correção para a estimativa de perda neuronal (sc) em função da idade descrito por Wheat et al.⁴⁸ é mostrado na equação 6:

$$sc = \log_{10}(a) \times 10 - (0,28 \times \text{SAP MD}) + 0,18 \quad (6)$$

3.5. Análise estatística

Como essas variáveis poderiam apresentar correlações lineares ou não-lineares, adotou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Este teste consiste em uma medida de correlação não-paramétrica que avalia uma função monotônica arbitrária entre duas variáveis sem fazer nenhuma suposição sobre a distribuição de

suas frequências, ou seja, não requer a suposição que a relação entre elas é linear. As correlações quando menores que 0,3 foram classificadas como fracas; quando iguais ou maiores que 0,3 e menores que 0,6 foram classificadas como moderadas, e acima de 0,6 foram classificadas como fortes.

Para determinar as funções mais adequadas para prever o relacionamento entre as variáveis deste estudo foram utilizados testes de modelos com polinômios fracionários.

Diferenças com relação à espessura da CFNR foram avaliadas usando o teste ANOVA (análise de variância). O teste t de Student foi utilizado para avaliar a diferença de idade entre indivíduos normais e pacientes com glaucoma.

Os gráficos foram elaborados utilizando o programa de computador GraphPad Prism (versão 5.00, GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). A análise estatística foi realizada com o programa STATA (versão 10.0, StataCorp, College Station, Texas, EUA). Para o teste de correlação de Spearman, valores de p menores que 0,01 foram considerados estatisticamente significantes. Nos modelos fracionários, foi adotado p menor que 0,05 como ponto de corte.

4. RESULTADOS

Setenta e nove olhos de 79 indivíduos foram incluídos no estudo: 20 indivíduos sem alterações oculares e 19 com diagnóstico de glaucoma leve, 10 com glaucoma moderado e 30 pacientes com glaucoma avançado, severo ou terminal, de acordo com os critérios de Mills et al.¹⁶⁶ A média de idade foi de 61,7 anos (variando de 38 a 85 anos) para os dois grupos, maior entre os pacientes com glaucoma em relação a indivíduos normais ($p=0,0036$). O MD médio foi de -5,62 dB (variando de -32,33 a 1,41 dB) para a SAP e -5,31 dB (variando de -24,79 a 4,99 dB) para a Matrix FDT. A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas dos indivíduos saudáveis e daqueles portadores de glaucoma.

As médias e o desvio-padrão (DP) da espessura da CFNR para as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis são apresentadas na Tabela 2. Os maiores valores de espessura em todos os setores avaliados foram com a Spectralis OCT® ($p<0,0001$). Dentre os setores as maiores espessuras foram encontradas nos setores superior e inferior em todas as OCTs.

Tabela 1: Dados demográficos e campimétricos dos indivíduos saudáveis e daqueles com glaucoma avaliados no estudo.

Variáveis	Grupo controle (n=20)	Grupo com glaucoma (n=59)
Idade, média em anos (DP)	55,5 (8,27)	63,9 (11,45)
Sexo (Feminino/Masculino)	14/6	33/26
Raça (Branco/não-branco)	12/8	32/27
MD da SAP, média em dB (DP)	-0,58 (0,95)	-7,33 (7,51)
MD da FDT Matrix, média em dB (DP)	-0,19 (2,93)	-7,05 (6,79)

n= número de olhos; DP = desvio-padrão; SAP = perimetria automatizada padrão; MD = *mean deviation*; dB = decibel; FDT = perimetria de frequência duplicada

Tabela 2: Medidas da espessura da camada de fibras nervosas retinianas em micrômetros realizadas com as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis.

Setores	Stratus Média (DP)	Cirrus Média (DP)	Spectralis Média (DP)
Total, μm	76,05 (19,86)	77,20 (14,73)	82,2 (19,27)
Superior, μm	90,84 (27,90)	94,51 (19,67)	100,68 (25,56)
Temporal, μm	56,65 (15,90)	57,19 (11,56)	63,56 (13,15)
Inferior, μm	92,54 (33,78)	92,04 (27,39)	95,23 (32,88)
Nasal, μm	63,24 (17,20)	65,05 (11,21)	69,18 (19,36)

DP = desvio-padrão; μm = micrômetro

4.1. Modelo de Hood et al.⁴⁰

De forma semelhante, as médias de espessura reais das OCTs descritas (Tabela 2), as espessuras estimadas a partir da SAP e FDT Matrix pelo modelo de Hood et al.⁴⁰, também foram maiores para a Spectralis OCT e nos setores superior e inferior (Tabela 3). Além disso, as estimativas a partir da FDT Matrix mostraram valores maiores para todos os setores avaliados.

Tabela 3: Estimativas da espessura da camada de fibras nervosas retinianas (μm) a partir da sensibilidade expressa em escala linear com perimetria automatizada padrão e perimetria de frequência duplicada Matrix para as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis.

Setores	Stratus média (DP)	Cirrus média (DP)	Spectralis média (DP)
SAP			
Total, μm	79,20 (14,36)	79,88 (9,85)	84,52 (13,72)
Superior, μm	95,07 (17,16)	98,83 (12,61)	102,27 (15,06)
Temporal, μm	67,65 (10,32)	62,87 (4,95)	72,84 (9,49)
Inferior, μm	94,63 (26,40)	95,81 (21,20)	95,63 (26,40)
Nasal, μm	63,21 (8,79)	64,32 (4,20)	69,36 (9,55)
FDT Matrix			
Total, μm	85,20 (17,11)	84,00 (11,73)	90,25 (16,34)
Superior, μm	104,51 (21,89)	105,76 (16,09)	110,55 (19,21)
Temporal, μm	70,59 (12,79)	64,28 (6,14)	75,54 (11,77)
Inferior, μm	103,30 (30,34)	102,77 (24,37)	104,30 (30,34)
Nasal, μm	64,31 (8,89)	64,85 (4,25)	70,56 (9,67)

SAP = perimetria automatizada padrão; FDT = perimetria de frequência duplicada; DP = desvio-padrão

A análise de regressão polinomial para as estimativas da espessura da CFNR, a partir da SAP, mostrou que as associações foram não-lineares para as OCTs Stratus e Spectralis e linear para a OCT Cirrus. (Tabela 4). As associações entre a FDT Matrix e as três OCTs foram lineares (Tabela 4). O coeficiente de correlação de Spearman para essas variáveis mostrou que as correlações variaram de 0,2 a 0,71 para a SAP e de 0,22 a 0,76 para a FDT Matrix (Tabela 5). Os setores temporal e nasal apresentaram correlações fracas ou moderadas, com os menores valores de coeficientes em relação aos outros setores e variando de 0,2 a 0,49 para a SAP e de 0,22 a 0,42 para FDT Matrix. As melhores correlações foram encontradas entre o setor inferior das OCTs e a

região superior dos campos visuais (0,71 para a SAP e 0,76 para a FDT Matrix), seguido pelo setor superior das OCTs e da região correspondente no campo visual (0,63 para a SAP e 0,61 para a FDT Matrix), assim como entre as estimativas globais (0,66 para ambas as perimetrias).

Comparando as perimetrias, as correlações encontradas foram discretamente melhores para FDT Matrix do que para a SAP. E, avaliando as correlações entre as OCTs os melhores resultados foram encontrados com a OCT Spectralis (0,71 para a SAP e 0,76 para a FDT Matrix).

Tabela 4: Funções referentes às associações entre as estimativas de espessura da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) obtidas a partir da perimetria automatizada padrão e perimetria de frequência duplicada Matrix e a espessura da CFNR medida com as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis para o modelo de Hood et al.⁴⁰

	Stratus	Cirrus	Spectralis
SAP	$y = 91,79 - 64.580x^{-2}$ (p=0,005)	$y = 51,26 + 0,37x$ (p=0,124)	$y = 97,25 - 75.855x^{-2}$ (p=0,002)
FDT Matrix	$y = 50,38 + 0,41x$ (p=0,619)	$y = 53,88 + 0,36x$ (p=0,910)	$y = 51,25 + 0,44x$ (p=0,407)

SAP = perimetria automatizada padrão; FDT = perimetria de frequência duplicada Matrix; y = estimativa da espessura da camada de fibras nervosas a partir da sensibilidade perimétrica; x = medida da espessura da camada de fibras nervosas retinianas com OCT

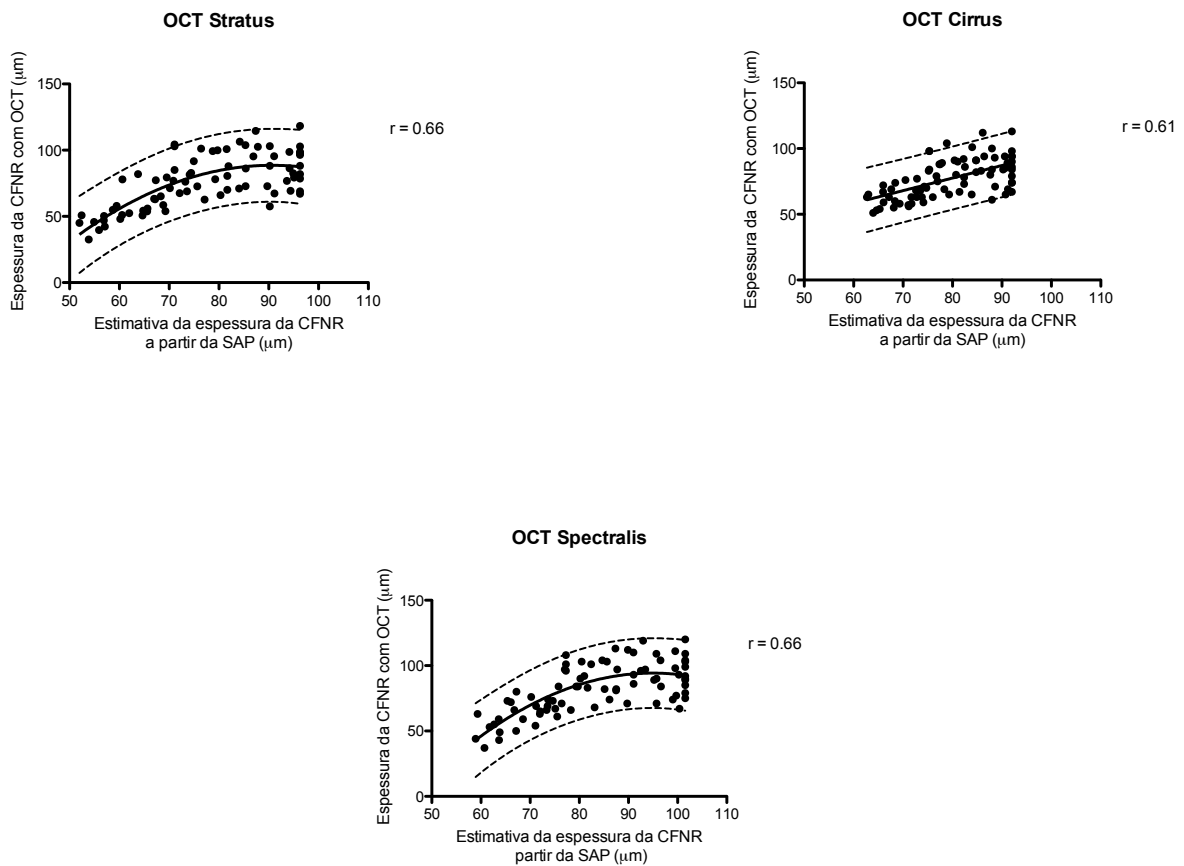


Figura 6: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas totais da espessura da camada de fibras nervosas retinianas no modelo de Hood et al.⁽³⁶⁾ O eixo da abscissa representa as estimativas totais da espessura da camada de fibras nervosas retinianas, em micrômetros (μm), obtidas a partir da sensibilidade linear relativa da perimetria automatizada padrão (SAP). O eixo da ordenada apresenta a espessura da camada de fibras nervosas retinianas, em micrômetros (μm), para as tomografias de coerência óptica (OCT) Stratus, Cirrus e Spectralis. As linhas sólidas representam a linha de regressão e as linhas pontilhadas representam o intervalo de predição de 95%. Os valores de (r) correspondem aos coeficientes de correlação de Spearman.

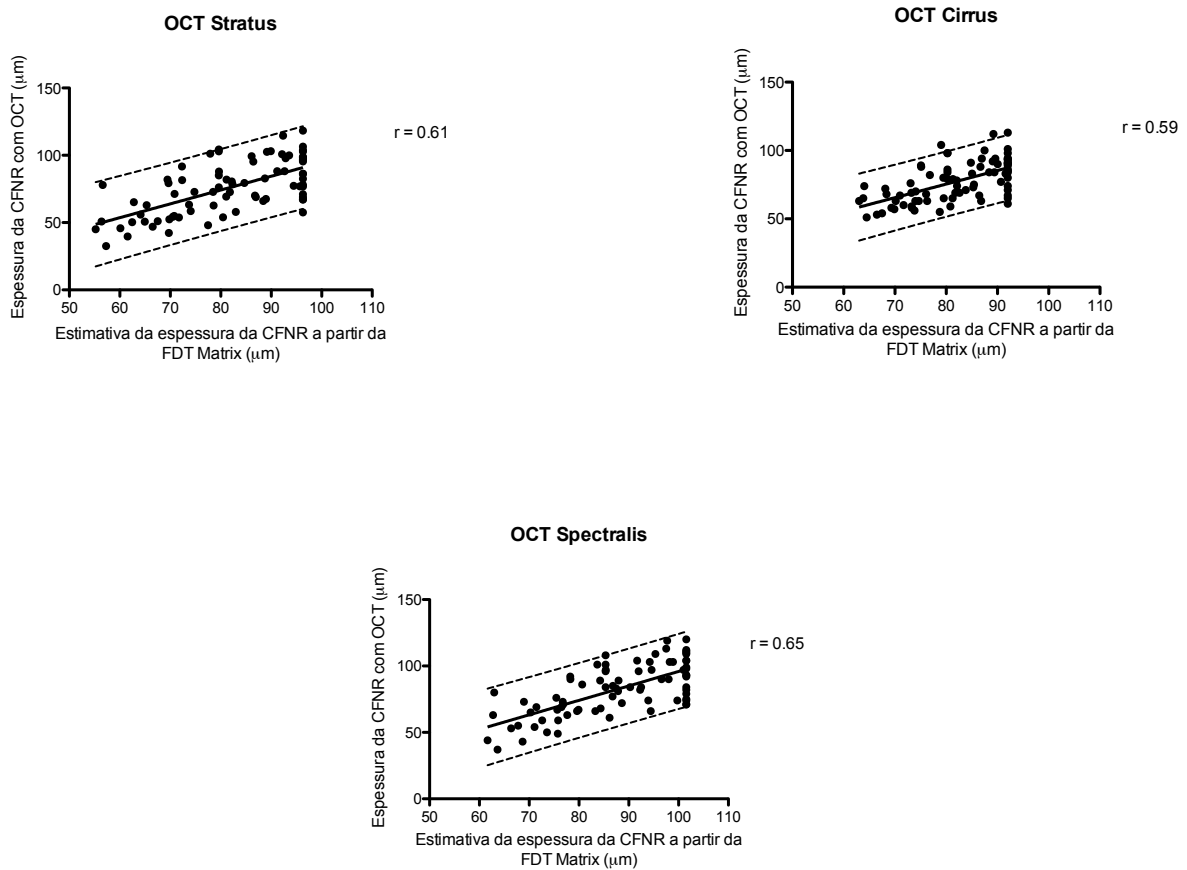


Figura 7: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas totais da espessura da camada de fibras nervosas retinianas no modelo de Hood et al.⁴⁰ O eixo da abscissa representa as estimativas totais da espessura da camada de fibras nervosas retinianas, em micrômetros (μm), obtidas a partir da sensibilidade linear relativa perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix. O eixo da ordenada apresenta a espessura da camada de fibras nervosas retinianas, em micrômetros (μm), para as tomografias de coerência óptica (OCT) Stratus, Cirrus e Spectralis. As linhas sólidas representam a linha de regressão e as linhas pontilhadas representam o intervalo de predição de 95%. Os valores de (*r*) correspondem aos coeficientes de correlação de Spearman.

Tabela 5: Coeficientes de correlação de Spearman e intervalos de confiança (entre parênteses) para as estimativas de espessura da camada de fibras nervosas retinianas medida com as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis e as estimativas obtidas a partir da perimetria automatizada padrão e Perimetria de Frequência Duplicada Matrix baseadas no modelo de Hood et al.⁴⁰

Setores (OCT- Perimetria)	SAP			FDT Matrix		
	Stratus	Cirrus	Spectralis	Stratus	Cirrus	Spectralis
Total	0,66 (0,46 a 0,80)	0,61 (0,4 a 0,77)	0,66 (0,46 a 0,8)	0,61 (0,46 a 0,76)	0,59 (0,37 a 0,75)	0,65 (0,45 a 0,79)
Superior- Inferior	0,62 (0,41 a 0,77)	0,62 (0,4 a 0,77)	0,59 (0,36 a 0,75)	0,58 (0,35 a 0,74)	0,61 (0,39 a 0,76)	0,58 (0,35 a 0,74)
Temporal- Nasal	0,38 (0,1 a 0,81)	0,2 (-0,09 a 0,46)	0,3 (0,02 a 0,53)	0,44 (0,17 a 0,65)	0,32 (0,03 a 0,55)	0,40 (0,12 a 0,61)
Inferior- Superior	0,68 (0,5 a 0,81)	0,63 (0,41 a 0,77)	0,72 (0,54 a 0,83)	0,7 (0,5 a 0,82)	0,68 (0,49 a 0,81)	0,75 (0,59 a 0,85)
Nasal- Temporal	0,49 (0,24 a 0,68)	0,33 (0,04 a 0,56)	0,48 (0,23 a 0,68)	0,33 (0,04 a 0,56)	0,22 (-0,06 a 0,48)	0,39 (0,11 a 0,61)

SAP = perimetria automatizada padrão; FDT = perimetria de frequência duplicada

4.2. Modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

A contagem total do número de CGR realizada para a SAP a partir do modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ bem como dos setores superior, temporal, nasal e inferior é mostrada na Tabela 6. Todas as estimativas foram calculadas após correção para a gravidade da doença determinada a partir do MD da SAP. O setor com menor número de CGR foi o temporal, seguido pelo setor nasal para todas as OCTs. A OCT com maior número de CGR foi a Spectralis. As estimativas das OCTs Cirrus e Stratus foram semelhantes em todos os setores.

Tabela 6: Média das estimativas de células ganglionares retinianas divididas por micrômetro elevado à segunda potência (μm^2) e em decibéis (dB) para a perimetria automatizada padrão (SAP) e para as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis, segundo o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

Regiões	SAP CGR/ μm^2 (dB)	Stratus CGR/ μm^2 (dB)	Cirrus CGR/ μm^2 (dB)	Spectralis CGR/ μm^2 (dB)
Total	791.377 (58,30)	613.916 (57,03)	619.576 (57,25)	660.610 (57,41)
Superior	257.408 (52,64)	183.972 (51,71)	190.470 (52,09)	202.184 (52,28)
Temporal	57.568 (46,43)	112.301 (49,72)	112.453 (49,91)	123.796 (50,29)
Inferior	256.834 (53,50)	190.763 (51,57)	188.646 (51,88)	195.524 (51,84)
Nasal	219.567 (52,51)	125.270 (50,20)	127.962 (50,50)	138.035 (50,56)

SAP = perimetria automatizada padrão; CGR = células ganglionares retinianas; dB = decibéis

A contagem do número de CGR para FDT Matrix também foi calculada após correção para a gravidade da doença, determinada a partir do MD da FDT Matrix (Tabela 7). O setor com menor número de CGR foi o temporal, seguido pelo setor nasal para todas as OCTs. As estimativas para as OCTs foram semelhantes e ligeiramente maiores na OCT Spectralis.

Tabela 7: Média das estimativas de células ganglionares retinianas (CGR) divididas por micrômetro elevado à segunda potência (μm^2) e em decibéis (dB) para a perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix e para as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis, segundo o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

Regiões	FDT Matrix Corpos de CGR/ μm^2 (dB)	Stratus Axônios de CGR/ μm^2 (dB)	Cirrus Axônios de CGR/ μm^2 (dB)	Spectralis Axônios de CGR/ μm^2 (dB)
Total	515.374 (55,99)	615.679 (57,07)	624.475 (57,25)	658.571 (57,42)
Superior	176.181 (50,70)	183.884 (51,72)	191.755 (52,10)	199.604 (52,20)
Temporal	34.234 (43,68)	112.535 (49,76)	111.892 (49,93)	123.069 (50,26)
Inferior	166.594 (51,21)	193.414 (51,73)	192.207 (51,96)	197.834 (51,94)
Nasal	138.329 (49,90)	125.150 (50,24)	128.900 (50,55)	137.154 (50,63)

FDT = Perimetria de Frequência Duplicada; CGR = células ganglionares retinianas; dB = decibel

A análise de regressão polinomial revelou que as correlações para esse modelo foram não-lineares entre a SAP e as OCTs Stratus e Cirrus e lineares entre a SAP e a OCT Spectralis (Tabela 8). Todas as associações foram lineares para a FDT Matrix (Tabela 8). Os coeficientes de correlação entre as OCTs e as estimativas neurais da SAP foram fortes para todos os setores, variando de 0,73 a 0,92 (Tabela 9). Os coeficientes com valores mais altos foram para as estimativas totais e entre a região inferior das OCTs e a região superior nos campos visuais. As correlações foram semelhantes entre as OCTs e ligeiramente mais fortes para FDT Matrix em relação à SAP.

Tabela 8: Funções referentes às associações entre as estimativas de células ganglionares retinianas obtidas com a perimetria automatizada padrão e a perimetria de frequência duplicada Matrix e as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis a partir do modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

	Stratus	Cirrus	Spectralis
SAP	$y = 182.700 + 0,99x^{1/2}$ ($p=0,008$)	$y = 124.800 + 1,076x^{1/2}$ ($p=0,027$)	$y = 153.800 + 0,96x$ ($p=0,054$)
FDT Matrix	$y = -29.540 + 0,89x$ ($p=0,198$)	$y = -79.220 + 0,96x$ ($p=0,264$)	$y = -49.930 + 0,86x$ ($p=0,104$)

SAP = perimetria automatizada padrão; FDT = perimetria de frequência duplicada; y = estimativa de células ganglionares retinianas obtidas a partir da sensibilidade perimétrica; x = estimativa de células ganglionares retinianas obtida a partir da tomografia de coerência óptica

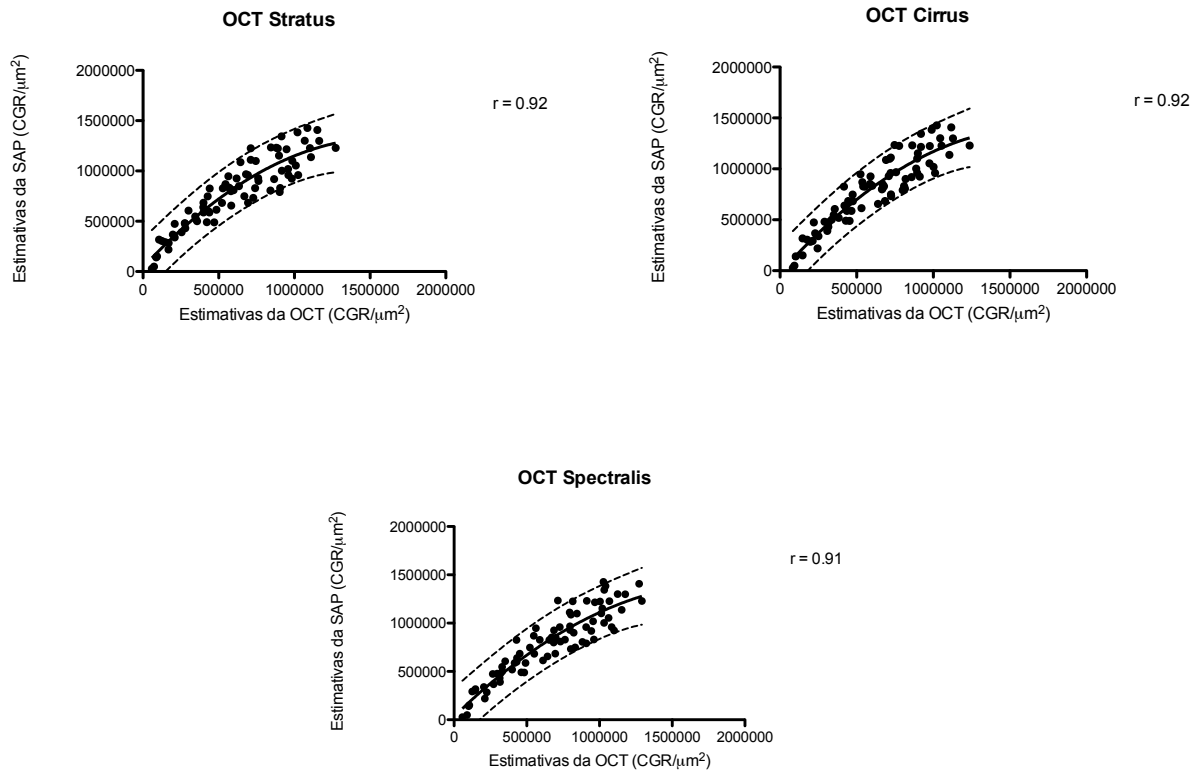


Figura 8: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas totais de células ganglionares retinianas, segundo o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ O eixo da abscissa representa as estimativas totais das células ganglionares divididas por micrômetros quadrados (μm^2), obtidas a partir da sensibilidade da perimetria automatizada padrão (SAP). O eixo da ordenada apresenta as estimativas de células ganglionares divididas por micrômetros quadrados (μm^2), para as tomografias de coerência óptica (OCT) Stratus, Cirrus e Spectralis. As linhas sólidas representam a linha de regressão e as linhas pontilhadas representam o intervalo de predição de 95%. Os valores de (r) correspondem aos coeficientes de correlação de Spearman.

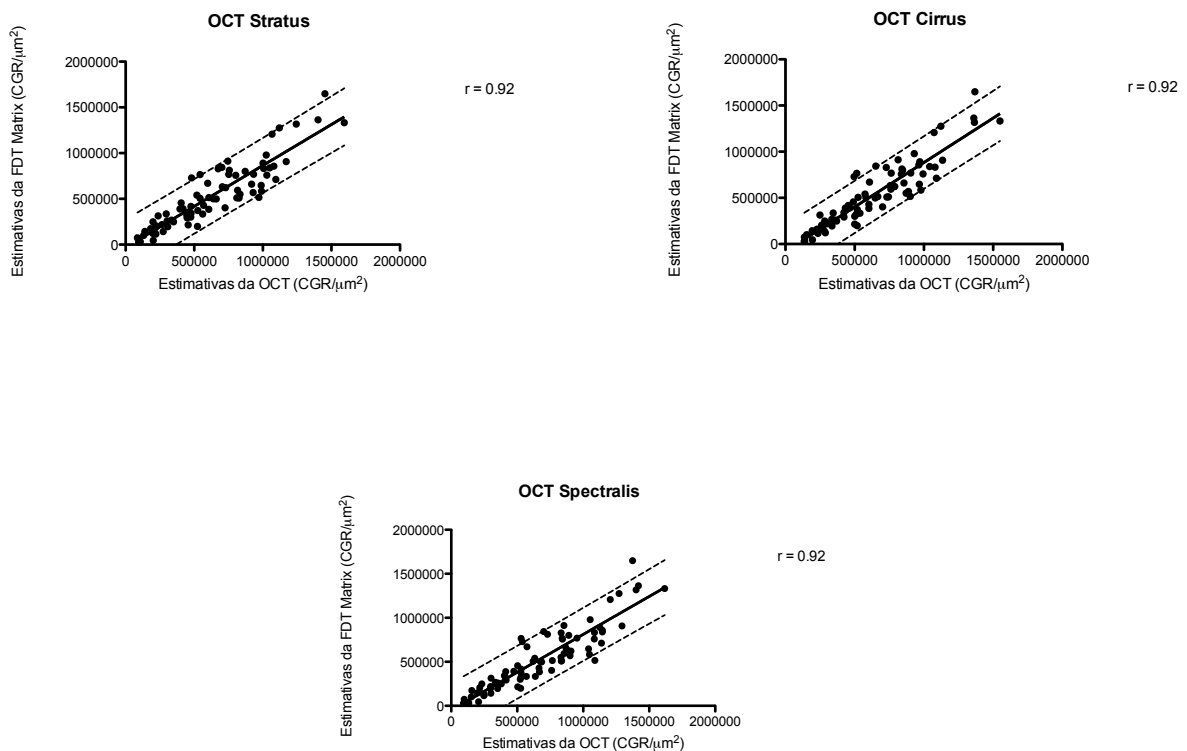


Figura 9: Gráficos de dispersão baseados nas estimativas totais de células ganglionares retinianas, segundo o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ O eixo da abscissa representa as estimativas totais das células ganglionares divididas por micrômetros quadrados (μm^2), obtidas a partir da sensibilidade da perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix. O eixo da ordenada apresenta as estimativas de células ganglionares divididas por micrômetros quadrados (μm^2), para as tomografias de coerência óptica (OCT) Stratus, Cirrus e Spectralis. As linhas sólidas representam a linha de regressão e as linhas pontilhadas representam o intervalo de predição de 95%. Os valores de (r) correspondem aos coeficientes de correlação de Spearman.

Tabela 9: Coeficientes de Correlação de Spearman para as estimativas de células ganglionares retinianas obtidas a partir da perimetria automatizada padrão (SAP) e da perimetria de frequência duplicada (FDT) Matrix e as tomografias de coerência óptica Stratus, Cirrus e Spectralis calculadas com o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸

Setores (OCT- Perimetria)	SAP			FDT Matrix		
	Stratus	Cirrus	Spectralis	Stratus	Cirrus	Spectralis
Total	0,91 (0,84 a 0,95)	0,92 (0,85 a 0,95)	0,9 (0,84 a 0,95)	0,91 (0,85 a 0,95)	0,91 (0,85 a 0,95)	0,92 (0,86 a 0,95)
Superior- Inferior	0,85 (0,75 a 0,92)	0,87 (0,78 a 0,93)	0,86 (0,76 a 0,92)	0,9 (0,82 a 0,94)	0,91 (0,84 a 0,95)	0,89 (0,81 a 0,94)
Temporal- Nasal	0,73 (0,56 a 0,84)	0,74 (0,57 a 0,85)	0,74 (0,58 a 0,85)	0,79 (0,65 a 0,88)	0,81 (0,68 a 0,89)	0,8 (0,88 a 0,96)
Inferior- Superior	0,9 (0,83 a 0,94)	0,91 (0,84 a 0,95)	0,91 (0,85 a 0,95)	0,92 (0,85 a 0,95)	0,93 (0,87 a 0,96)	0,93 (0,88 a 0,96)
Nasal- Temporal	0,8 (0,67 a 0,89)	0,8 (0,67 a 0,89)	0,79 (0,65 a 0,88)	0,8 (0,67 a 0,88)	0,84 (0,72 a 0,91)	0,81 (0,68 a 0,89)

SAP = perimetria automatizada padrão; FDT = perimetria de frequência duplicada

5. DISCUSSÃO

A correlação entre as alterações estruturais e funcionais no glaucoma é importante para o entendimento de sua história natural bem como para determinar a gravidade dessa doença, considerada a segunda causa de cegueira no mundo.¹⁶⁷ Em busca de um diagnóstico precoce e de uma análise de progressão mais precisa foram desenvolvidos modelos que tentaram correlacionar dados de testes estruturais e funcionais.

Os estudos de Garway-Heath et al.^{60,62} a partir de retinografias de pacientes com glaucoma resultaram em um modelo de correspondência anatômica dos pontos do campo visual no programa 24-2 em relação à CFNR e à cabeça do nervo óptico. O modelo de Hood et al.⁴⁰ mostrou que a perda de sensibilidade mensurada pela SAP pode estimar a perda estrutural observada na TD-OCT quando ambas são expressas em escala linear e leva-se em conta a presença de uma CFNR residual quando a sensibilidade da SAP é zero.⁴⁰ O modelo de Harwerth et al.⁴⁷ também correlacionou SAP e TD-OCT, desta vez utilizando dados experimentais de estudos prévios^{34-36,38} para estimar a quantidade de CGR nos dois métodos. Wheat et al.⁴⁸ incluiu neste modelo fatores de correção para idade e severidade da doença.

Outras tecnologias além da SAP e TD-OCT procuraram contribuir para a análise de dados funcionais e estruturais. Perimetrias como a SWAP, a FDT e a FDT Matrix testaram subtipos de células ganglionares específicas com o objetivo de aumentar a sensibilidade do teste, especialmente nos estágios mais precoces da doença.^{16,87} A introdução da SD-OCT trouxe melhoras significativas na resolução e da velocidade de aquisição de imagens em relação à TD-OCT,^{126,127} reduzindo artefatos e aumentando sua reprodutibilidade.¹²⁹

Para estabelecer as correlações entre os diferentes equipamentos, os pontos dos campos visuais foram agrupados em quatro setores, baseando-se no modelo de Garway-Heath et al.⁶⁰ e comparados aos setores correspondentes das OCTs como mostra a Figura 2. Foram observadas correlações mais fortes entre o setor superior nos campos visuais e o setor inferior nas OCTs, bem como para as medidas globais. Uma correlação ligeiramente superior foi encontrada entre o setor inferior da OCT Spectralis e o setor superior na FDT Matrix.

A divisão em quatro setores foi adotada segundo o padrão disponível para análise da CFNR nas três OCTs. Assim, os setores arqueados temporal-superior e temporal-inferior do modelo de Garway-Heath et al.⁶⁰ foram incorporados aos setores superior e inferior, respectivamente. No estudo de Wheat et al.⁴⁸ os pontos do campo visual foram divididos em apenas três setores, setor nasal e hemicampos superior e inferior, sendo que o setor nasal foi excluído da análise dos autores. Hood et al.^{29,39,40,153} avaliaram somente os setores arqueados pelo fato de todos os pontos correspondentes a esses setores estarem representados no programa 24-2 da SAP, o que implicaria teoricamente em melhores correlações com a TD-OCT.^{29,39,40,153}

Outros estudos aplicaram o modelo de Hood et al.⁴⁰ utilizando as SD-OCTs Cirrus¹⁶⁸ e RT-Vue.¹⁶⁹ Nesses estudos, dos seis setores propostos por Garway-Heath et al.⁶⁰ as melhores correlações encontradas foram entre os setores temporal-inferior seguido do temporal-superior assim como entre as medidas globais.^{168,169} Apesar de encontrarem resultados concordantes com o estudo original de Hood et al.,⁴⁰ esses relataram correlações fracas entre os testes estruturais e funcionais, atribuindo este resultado ao pequeno número de pacientes com glaucomas moderado e avançado.^{168,169} A população do presente estudo apresentou grande heterogeneidade, incluindo indivíduos saudáveis e pacientes com glaucoma leve a avançado; o maior

número de pacientes com doença glaucomatosa avançada pode ter influenciado na melhora da correlação estrutura-função.^{170,171}

Este estudo avaliou e correlacionou as medidas estruturais da CFNR realizadas com as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis com as medidas funcionais obtidas com a SAP e FDT Matrix, utilizando os modelos de Hood et al.⁴⁰ e Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ Foi demonstrado que a estrutura da CFNR medida com as OCTs esteve consistentemente relacionada à sensibilidade do campo visual com todos os métodos utilizados. Avaliando a TD-OCT e duas SD-OCTs, foram encontradas correlações similares entre os diferentes equipamentos, sendo ligeiramente mais fortes com a OCT Spectralis em relação às OCTs Cirrus e Stratus. Esses melhores resultados podem ter decorrido da reprodutibilidade e resolução superiores desse equipamento em relação às outras tecnologias.¹³³

Outros estudos compararam as correlações estrutura-função entre a TD-OCT e as SD-OCT, utilizando metodologias diferentes da aplicada neste estudo. Leung et al.¹⁷² avaliaram o MD e a medida global da CFNR e observaram que não houve diferença significativa na correlação estrutura-função entre as OCTs Cirrus e Stratus. Takagishi et al.¹⁷³ também avaliaram a relação estrutura-função utilizando as OCTs Stratus e Cirrus com a sensibilidade visual em decibéis medida com a SAP e encontraram correlações significantes para todos os setores, exceto para o nasal; e similares entre as OCTs Stratus e Cirrus.

As correlações estrutura-função também foram semelhantes entre SAP e FDT Matrix, porém um pouco melhores no setor superior da FDT Matrix. Outros estudos avaliaram tais correlações e descreveram resultados variados. Hirashima et al.¹⁷⁴ não encontraram associações significativas entre os índices globais (MD e PSD) da FDT Matrix e as medidas globais da CFNR com a OCT RTvue-100. Outros estudos

relataram correlações leve a moderada entre os índices globais da SAP e da FDT com a maioria dos parâmetros do HRT.^{13,175} Além disso, Lamparter et al.¹⁷⁶ avaliaram a relação estrutura-função entre a perimetria *flicker*, FDT Matrix, SAP e HRT e registraram a sensibilidade linear, usando o mesmo método de antilog [$10 * \log(1/\text{Lambert})$] para os três campos visuais. Os coeficientes de correlação de Spearman entre as sensibilidades globais do campo visual e a área do debrum foram de 0,44 com a perimetria *flicker*, e 0,35 e 0,32 com a FDT Matrix e a SAP, respectivamente.

Foi observado neste estudo que os métodos de correlação estrutura-função de Hood et al.⁴⁰ e Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.,⁴⁸ que foram elaborados para serem usados com a SAP e a TD-OCT, também pode ser aplicados para a FDT Matrix e as SD-OCTs. Para utilizar o método de Hood et al.⁴⁰ com a FDT Matrix, foi introduzida uma mudança no cálculo do antilog em relação à descrição original. O antilog específico da FDT Matrix baseou-se em sua escala logarítmica, que corresponde a 20 vezes o log da recíproca do contraste de Michelson [$20 * \log(1/\text{Contraste de Michelson})$]¹¹ No método de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.,⁴⁸ as estimativas de CGR foram calculadas a partir da espessura da CFNR disponibilizada no impresso do aparelho, e não do número de pixels, como no estudo original realizado com a TD-OCT,⁴⁷ dispensando a adoção da constante que determina a densidade de CGR por pixel.

Não existe consenso se as relações entre estrutura e função são melhor expressas através de funções lineares ou não-lineares. Neste estudo, por não inferir como seriam essas relações, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, que se aplicaria para ambas as possibilidades. Além disso, foi utilizada a análise de regressão polinomial para avaliar as associações entre as variáveis geradas a partir dos modelos de Hood et al.⁴⁰ e Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ Quando

aplicado o modelo de Hood et al.,⁴⁰ as relações foram lineares entre a SAP e a OCT Cirrus e entre a FDT Matrix e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis. Funções não-lineares representaram melhor as relações entre a SAP e as OCTs Stratus e Spectralis. As relações observadas com o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ foram lineares entre a SAP e as OCTs Spectralis e entre a FDT e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis. Funções não-lineares representaram melhor as relações entre a SAP e as OCTs Stratus e Cirrus.

Bowd et al.⁴⁴ comparando as medidas lineares da CFNR com HRT, GDx VCC e TD-OCT com as medidas em decibéis da função visual obtidas com a SAP, sugeriram que a TD-OCT proporcionou uma melhor correlação estrutura-função em relação ao HRT II e a GDx VCC. Mas também observaram que as medidas da CFNR expressas em escala linear e as medidas do campo visual expressas em escala logarítmica apresentaram correlações fracas ou modestas e não foram melhor expressas por meio de regressão linear ou logarítmica.

O fator que mais influenciou a correlação entre os testes estruturais e funcionais foi a metodologia aplicada. Em geral, foram encontradas correlações de moderadas a fortes para o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ e baixas a moderadas para o modelo de Hood et al.⁴⁰ Essas correlações poderiam melhorar no modelo de Hood et al.⁴⁰ se as estimativas fossem também determinadas para as regiões arqueadas, que apresentaram as melhores correlações.^{40,169,177} Outros estudos descreveram a correlação entre a sensibilidade perimétrica e as estimativas de células ganglionares como uma função linear dependente da excentricidade do ponto testado em relação à fóvea.^{36,37} É possível que o cálculo de funções lineares com inclinações diferentes, de acordo com a excentricidade, pudesse aumentar a força das correlações obtidas com o método de Hood et al.⁴⁰ Não obstante as boas correlações encontradas,

o modelo de Harwerth et al.⁽⁴²⁾ modificado por Wheat et al.⁴⁸ pode precisar de modificações no cálculo da densidade de axônios para as OCTs de domínio espectral OCTs.⁴⁷

Este estudo foi o primeiro a utilizar os métodos de Hood et al e Harwerth et al, desenvolvidos originalmente para a SAP, com a FDT Matrix. É importante ressaltar que mesmo que os limiares apresentados pelos aparelhos sejam similares,¹² SAP e FDT apresentam não apenas estímulos diferentes como também unidades de medida distintas. A unidade decibel adotada nas perimetrias é relativa a um nível de referência e não uma medida absoluta.⁶¹ Por exemplo, a sensibilidade da SAP, chamada de sensibilidade luminosa diferencial, está relacionada à luminância do estímulo em relação ao brilho do fundo onde a imagem é projetada.⁶¹ Já a FDT Matrix apresenta seus limiares expressos em termos de atenuação de contraste.¹² No caso da SAP, a referência é o estímulo máximo que o aparelho apresenta, e no caso da FDT Matrix, a referência é o contraste máximo que o estímulo apresenta.¹² A diferença de unidade entre os aparelhos poderia interferir nas correlações encontradas, principalmente com o método de Harwerth, já que não foi adotado nenhum fator de correção específico com este método.

Outro elemento importante a ser considerado é a correspondência anatômica dos pontos da FDT Matrix em relação à CFNR. Como não existem estudos avaliando a correspondência destes pontos em relação aos setores da CFNR e nervo óptico, foi necessário inferir a disposição dos mesmos a partir da correspondência anatômica dos pontos da SAP,⁴⁶ tomando por base a distância dos pontos da FDT Matrix entre si medida em graus. Quanto às OCTs, não foram consideradas diferenças com relação às diferentes propriedades dos aparelhos com relação a captura dos dados e dos

algoritmos de segmentação da CFNR, o que pode ter interferido nas correlações encontradas.

Seria interessante aplicar a metodologia objeto deste estudo para avaliar pacientes suspeitos de glaucoma. Este grupo de pacientes, que inclui hipertensos oculares e pacientes com nervo óptico suspeito porém sem alterações campimétricas sugestivas de glaucoma compõem uma parte importante do espectro da doença e um desafio para seu diagnóstico. A avaliação desse grupo poderia fornecer dados para avaliar fatores de risco para desenvolver a doença e explorar elementos relacionados a uma possível dissociação entre os testes estruturais e funcionais. Um estudo prospectivo também poderia avaliar fatores de risco para conversão desses suspeitos em doentes. Um estudo com uma casuística maior incluindo pacientes em diferentes estágios da doença permitiria avaliar também as correlações nas diferentes fases da doença e determinar as funções que melhor representam as associações entre os testes estruturais e funcionais. Outros estudos também poderiam ser propostos para adaptar a metodologia empregada neste estudo e comparar a relação estrutura-função utilizando as medidas do complexo de células ganglionares maculares ou do debrum neural do disco óptico com as medidas da camada de fibras nervosas retinianas.

6. CONCLUSÕES

a) Foram encontradas correlações moderadas a fortes com o modelo de Hood et al.⁴⁰ entre a SAP e as OCTs Cirrus e Spectralis para os setores superior e inferior, assim como entre as medidas globais. Este modelo apresenta portanto boa aplicabilidade tanto para a OCT Cirrus quanto para a OCT Spectralis. Foi elaborada uma adaptação do modelo de Hood et al.⁴⁰ baseada na escala logarítmica da sensibilidade medida com a FDT Matrix utilizando a fórmula $T = 10^{(dB/20)}$ onde T é a sensibilidade em escala linear e decibéis é a sensibilidade expressa em decibéis da FDT Matrix. A adaptação deste modelo traduziu-se em correlações moderadas a fortes para a FDT Matrix e as OCTs Stratus Cirrus e Spectralis entre os setores superior e inferior assim como entre as medidas globais, em concordância com os resultados descritos por Hood et al.⁴⁰

b) Foram encontradas correlações fortes entre a SAP e as OCTs Cirrus e Spectralis com o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ para todos os setores avaliados. Admite-se portanto que este modelo pode ser aplicado para as OCTs Cirrus e Spectralis. Foram encontradas correlações fortes com o modelo de Harwerth et al.⁴⁷ modificado por Wheat et al.⁴⁸ entre a FDT Matrix e as OCTs Stratus, Cirrus e Spectralis em todos os setores avaliados. Estas correlações foram discretamente superiores com a FDT Matrix em relação à SAP, significando que este modelo apresenta boa aplicabilidade com a FDT Matrix.

7. REFERÊNCIAS

1. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:635–49.
2. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453–64.
3. Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology* 1979;86:1803–30.
4. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135–46.
5. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:268–72.
6. Bengtsson B, Heijl A. Inter-subject variability and normal limits of the SITA Standard, SITA Fast, and the Humphrey Full Threshold computerized perimetry strategies, SITA STATPAC. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:125–9.
7. Wild JM, Pacey IE, Hancock SA, Cunliffe IA. Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1152–61.
8. Sekhar GC, Naduvilath TJ, Lakkai M, Jayakumar AJ, Pandi GT, Mandal AK, et al. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. *Ophthalmology* 2000;107:1303–8.
9. Sharma AK, Goldberg I, Graham SL, Mohsin M. Comparison of the Humphrey Swedish interactive thresholding algorithm (SITA) and full threshold strategies. *J Glaucoma* 2000;9:20–7.
10. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Sensitivity and specificity of the Swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 2002;109:1052–8.
11. Anderson AJ, Johnson CA, Fingeret M, Keltner JL, Spry PGD, Wall M, et al. Characteristics of the normative database for the Humphrey matrix perimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1540–8.

12. Artes PH, Hutchison DM, Nicoleta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Threshold and variability properties of matrix frequency-doubling technology and standard automated perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2451–7.
13. Bozkurt B, Yilmaz PT, Irkec M. Relationship between Humphrey 30-2 SITA Standard Test, Matrix 30-2 threshold test, and Heidelberg retina tomograph in ocular hypertensive and glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:203–10.
14. Matsumoto C, Takada S, Okuyama S, Arimura E, Hashimoto S, Shimomura Y. Automated flicker perimetry in glaucoma using Octopus 311: a comparative study with the Humphrey Matrix. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:210–5.
15. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1993–2003.
16. Soliman MAE, de Jong LAMS, Ismaeil A-AA, van den Berg TJTP, de Smet MD. Standard achromatic perimetry, short wavelength automated perimetry, and frequency doubling technology for detection of glaucoma damage. *Ophthalmology* 2002;109:444–54.
17. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213–20.
18. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:201–51.
19. Landers J, Sharma A, Goldberg I, Graham S. A comparison of perimetric results with the Medmont and Humphrey perimeters. *British Journal of Ophthalmology* 2003;87:690–4.
20. Redmond T, Anderson RS, Russell RA, Garway-Heath DF. Relating retinal nerve fiber layer thickness and functional estimates of ganglion cell sampling density in healthy eyes and in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2153–62.
21. Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ, Savatovsky E, Luna G, Shif O, et al. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cell Function Precedes Structural Loss by Several Years in Glaucoma Suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2346–52.
22. Heijl A, Bengtsson B. Diagnosis of early glaucoma with flicker comparisons of serial disc photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2376–84.
23. Berger JW, Patel TR, Shin DS, Piltz JR, Stone RA. Computerized stereochronoscopy and alternation flicker to detect optic nerve head contour change. *Ophthalmology* 2000;107:1316–20.
24. Radcliffe NM, Sehi M, Wallace IB, Greenfield DS, Krupin T, Ritch R. Comparison of Stereo Disc Photographs and Alternation Flicker Using a Novel

- Matching Technology for Detecting Glaucoma Progression. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:629–34.
25. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1564–71.
 26. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:89–95.
 27. Bathija R, ZANGWILL L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7:121–7.
 28. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557–63.
 29. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:688–710.
 30. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3146–53.
 31. Reddy S, Xing D, Arthur SN, Harizman N, Dorairaj S, Ritch R, et al. HRT III glaucoma probability score and Moorfields regression across the glaucoma spectrum. *J Glaucoma* 2009;18:368–72.
 32. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Spectral-domain optical coherence tomography for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol [Internet]* 2011;22:115–23.
 33. Bartz-Schmidt KU, Weber J. Comparison of spatial thresholds and intensity thresholds in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1993;17:171–8.
 34. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL3, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242–50.
 35. Harwerth RS, Crawford MLJ, Frishman LJ, Viswanathan S, Smith EL III, Carter-Dawson L. Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:91–125.
 36. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, Barnes G, Holt WF, Crawford MLJ. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3152–60.
 37. Swanson WH, Felius J, Pan F. Perimetric defects and ganglion cell damage: interpreting linear relations using a two-stage neural model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:466–72.

38. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL3. The Relationship between Nerve Fiber Layer and Perimetry Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:763–73.
39. Hood DC. Relating retinal nerve fiber thickness to behavioral sensitivity in patients with glaucoma: application of a linear model. *J Opt Soc Am A* 2007;24:1426–30.
40. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3662–8.
41. Harwerth RS, Wheat JL. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;246:305–14.
42. Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4437–43.
43. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:775–82.
44. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2889–95.
45. See JL, Nicolela MT, Chauhan BC. Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. *Ophthalmology* 2009;116:840–7.
46. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809–15.
47. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:249–71.
48. Wheat JL, Rangaswamy NV, Harwerth RS. Correlating RNFL thickness by OCT with perimetric sensitivity in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2012;21:95–101.
49. Fankhauser F, Koch P, Roulier A. On automation of perimetry. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1972;184:126–50.
50. Wirtschafter JD, Becker WL, Howe JB, Younge BR. Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors. *Ophthalmology* 1982;89:255–67.
51. Heijl A, Lindgren G, Olsson J. Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1544–9.

52. Anderson DR, Knighton RW. Perimetry and acuity perimetry. In: Shields MB, Pollack IP, Kolker AE, editors. *Perspectives in Glaucoma*. Thorofare, NJ, USA: Slack, Inc; 1988. pages 59–70.
53. King-Smith PE, Lubow M, Benes SC. Selective damage to chromatic mechanisms in neuro-ophthalmic diseases I. Review of published evidence. *Doc Ophthalmol* 1984;58:241–50.
54. Heron G, Adams AJ, Husted R. Foveal and non-foveal measures of short wavelength sensitive pathways in glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmic Physiol Opt* 1987;7:403–4.
55. Sample PA, Boynton RM, Weinreb RN. Isolating the color vision loss in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1988;106:686–91.
56. Casson EJ, Johnson CA, Shapiro LR. Longitudinal comparison of temporal-modulation perimetry with white-on-white and blue-on-yellow perimetry in ocular hypertension and early glaucoma. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1993;10:1792–806.
57. Dacey DM. Physiology, morphology and spatial densities of identified ganglion cell types in primate retina. *Ciba Found Symp* 1994;184:12–28; discussion 28–34, 63–70.
58. Bebie H, Fankhauser F, Spahr J. Static perimetry: strategies. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54:325–38.
59. Wild JM, Pacey IE, O'Neill EC, Cunliffe IA. The SITA perimetric threshold algorithms in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1998–2009.
60. Garway-Heath DF, Viswanathan AC, Westcott MC, Kamal D, Fitzke F, Hitchings RA. Relationship between perimetric light sensitivity and optic disk neuroretinal rim area. *Perimetry update* 1999;:381–9.
61. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. “Structure-function relationship” in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:369–80.
62. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1774–82.
63. Reus NJ, Lemij HG. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:840–5.
64. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1823–9.
65. Hood DC, Greenstein VC, Odel JG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM, et al. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear

- relationship. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1672–81.
66. Yang A, Swanson WH. A new pattern electroretinogram paradigm evaluated in terms of user friendliness and agreement with perimetry. *Ophthalmology* 2007;114:671–9.
 67. Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984;357:219–40.
 68. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:413–25.
 69. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137:863–71.
 70. Yamada N, Chen PP, Mills RP, Leen MM, Lieberman MF, Stamper RL, et al. Screening for glaucoma with frequency-doubling technology and Damato campimetry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1479–84.
 71. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of glaucoma detection with frequency-doubling perimetry. *Am J Ophthalmol* 2000;129:740–5.
 72. Casson R, James B, Rubinstein A, Ali H. Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. *British Journal of Ophthalmology* 2001;85:360–2.
 73. Paczka JA, Friedman DS, Quigley HA, Barron Y, Vitale S. Diagnostic capabilities of frequency-doubling technology, scanning laser polarimetry, and nerve fiber layer photographs to distinguish glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2001;131:188–97.
 74. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:213–25.
 75. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1277–83.
 76. Johnson CA, Cioffi GA, Van Buskirk EM. Frequency doubling technology perimetry using a 24-2 test pattern. *Optom Vis Sci* 1999;76:571–81.
 77. Spry PG, Johnson CA. Within-test variability of frequency-doubling perimetry using a 24-2 test pattern. *J Glaucoma* 2002;11:315–20.
 78. Mayer MJ, Spiegler SJ, Ward B, Glucs A, Kim CB. Preliminary evaluation of flicker sensitivity as a predictive test for exudative age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3150–5.
 79. Vingrys AJ, Pesudovs K. Localized scotomata detected with temporal modulation perimetry in central serous chorioretinopathy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:109–16.

80. Sample PA, Weinreb RN. Color perimetry for assessment of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1869–75.
81. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1993;111:645–50.
82. Heron G, Adams AJ, Husted R. Central visual fields for short wavelength sensitive pathways in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:64–72.
83. Martin PR, White AJ, Goodchild AK, Wilder HD, Sefton AE. Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *Eur J Neurosci* 1997;9:1536–41.
84. Sample PA, Weinreb RN. Progressive color visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2068–71.
85. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993;111:651–6.
86. Johnson CA. Diagnostic value of short-wavelength automated perimetry. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:54–8.
87. Spry PGD, Johnson CA, Mansberger SL, Cioffi GA. Psychophysical investigation of ganglion cell loss in early glaucoma. *J Glaucoma* 2005;14:11–9.
88. van der Schoot J, Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. The Ability of Short-Wavelength Automated Perimetry to Predict Conversion to Glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:30–4.
89. Pearson P, Swanson WH, Fellman RL. Chromatic and achromatic defects in patients with progressing glaucoma. *Vision Res* 2001;41:1215–27.
90. Johnson CA. The Glenn A. Fry Award Lecture. Early losses of visual function in glaucoma. *Optometry and Vision Science* 1995;72:359–70.
91. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714–20; discussion 829–30.
92. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S17–S32.
93. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vasile C, Sample PA, Weinreb RN. Agreement between stereophotographic and confocal scanning laser ophthalmoscopy measurements of cup/disc ratio: effect on a predictive model for glaucoma development. *J Glaucoma* 2007;16:209–14.

94. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Int Ophthalmol* 1989;13:25–9.
95. Miglior S, Guareschi M, Albe E, Gomarasca S, Vavassori M, Orzalesi N. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003;136:26–33.
96. Ford BA, Artes PH, McCormick TA, Nicolela MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 2003;110:1145–50.
97. Mardin CY, Hothorn T, Peters A, Junemann AG, Nguyen NX, Lausen B. New glaucoma classification method based on standard Heidelberg Retina Tomograph parameters by bagging classification trees. *J Glaucoma* 2003;12:340–6.
98. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366–75.
99. Zangwill LM, Chan K, Bowd C, Hao J, Lee TW, Weinreb RN, et al. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3144–51.
100. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, Berry CC, Cioffi GA, Coleman AL, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1188–97.
101. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:141–8.
102. Knighton RW, Huang X, Zhou Q. Microtubule contribution to the reflectance of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:189–93.
103. Weinreb RN, ZANGWILL L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1583–9.
104. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The sensitivity and specificity of nerve fiber layer measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1997;123:62–9.
105. Kogure S, Iijima H, Tsukahara S. A new parameter for assessing the thickness of the retinal nerve fiber layer for glaucoma diagnosis. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:93–8.
106. Fabre K, Michiels I, Zeyen T. The sensitivity and specificity of TOP, FDP and GDX in screening for early glaucoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2000;275:17–23.
107. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of scanning laser

- polarimetry in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1298–304.
108. Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. The effect of atypical birefringence patterns on glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:223–7.
 109. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Susanna RJ, Weinreb RN. Impact of atypical retardation patterns on detection of glaucoma progression using the GDx with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol* 2009;148:155–63e1.
 110. Toth M, Holló G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89:1139–42.
 111. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA, et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 2010;117:462–70.
 112. Mansouri K, Leite MT, Medeiros FA, Leung CK, Weinreb RN. Assessment of rates of structural change in glaucoma using imaging technologies. *Eye* 2011;25:269–77.
 113. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440–3.
 114. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005;139:39–43.
 115. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:139–43.
 116. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–81.
 117. Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM, Ritch R. Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:362–71.
 118. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Kagemann L, Wojtkowski M, et al. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high-density scanning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3154–60.
 119. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115:661–4.
 120. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark, P. C., Hertzmark E, et al.

- Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:464–70.
121. Wollstein G, Paunescu LA, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalevich A, Hartl I, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:229–37.
 122. Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and optic disk algorithms with optical coherence tomography to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141:105–15.
 123. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;144:724–32.
 124. Hougaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J Glaucoma* 2007;16:302–6.
 125. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Kagemann L, et al. Optical coherence tomography scan circle location and mean retinal nerve fiber layer measurement variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2315–21.
 126. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:426–58.
 127. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:29–45.
 128. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009;93:775–81.
 129. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1264–70, 1270.e1.
 130. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR, Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011;118:241–1.
 131. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol* 2010;149:18–31.
 132. Hangai M, Yamamoto M, Sakamoto A, Yoshimura N. Ultrahigh-resolution versus speckle noise-reduction in spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2009;17:4221–35.
 133. Menke MN, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D Fourier-Domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5386–91.

134. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741–8.
135. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, Crawford MLJ. Scaling the structure--function relationship for clinical perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:448–55.
136. Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:568–74.
137. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3712–7.
138. Jansonius NM, Nevalainen J, Selig B, Zangwill LM, Sample PA, Budde WM, et al. A mathematical description of nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. *Vision Res* 2009;49:2157–63.
139. Turpin A, Sampson GP, McKendrick AM. Combining ganglion cell topology and data of patients with glaucoma to determine a structure-function map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3249–56.
140. Shafi A, Swanson WH, Dul MW. Structure and function in patients with glaucomatous defects near fixation. *Optom Vis Sci* 2011;88:130–9.
141. Racette L, Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. The impact of the perimetric measurement scale, sample composition, and statistical method on the structure-function relationship in glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:676–84.
142. Rolls ET, Cowey A. Topography of the retina and striate cortex and its relationship to visual acuity in rhesus monkeys and squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 1970;10:298–310.
143. Drasdo N. Receptive field densities of the ganglion cells of the human retina. *Vision Res* 1989;29:985–8.
144. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5–25.
145. Wassle H, Grunert U, Rohrenbeck J, Boycott BB. Retinal ganglion cell density and cortical magnification factor in the primate. *Vision Res* 1990;30:1897–911.
146. Heijl A, Lindgren G, Olsson J. Perimetric threshold variability and age. *Arch Ophthalmol* 1988;106:450–2.
147. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:853–9.
148. Harwerth RS, Smith EL3, DeSantis L. Behavioral perimetry in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:31–40.

149. Harwerth RS, Smith EL3, DeSantis L. Mechanisms mediating visual detection in static perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3011–23.
150. Harwerth RS, Smith EL3, DeSantis L. Experimental glaucoma: perimetric field defects and intraocular pressure. *J Glaucoma* 1997;6:390–401.
151. Hood DC, Anderson S, Rouleau J, Wenick AS, Grover LK, Behrens MM, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model. *Ophthalmology* 2008;115:904–10.
152. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2006–10.
153. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Raza AS, Kardon RH. A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4254–66.
154. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:937–50.
155. Klistorner A, Graham SL. Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:2283–99.
156. Drasdo N, Mortlock KE, North RV. Ganglion Cell Loss and Dysfunction: Relationship to Perimetric Sensitivity. *Optometry and Vision Science* 2008;85:1036–42.
157. Drasdo N, Millican CL, Katholi CR, Curcio CA. The length of Henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision Res* 2007;47:2901–11.
158. Curcio CA, Drucker DN. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol* 1993;33:248–57.
159. Wilson ME. Invariant features of spatial summation with changing locus in the visual field. *J Physiol* 1970;207:611–22.
160. Fellman RL, Swanson WH. Clinical Importance of Spatial Summation in Glaucoma. In: Heijl A, editor. *Perimetry Update 1988/89*. Berkeley: Kugler & Ghedini; 1989. pages 313–24.
161. Redmond T, Garway-Heath DF, Zlatkova MB, Anderson RS. Sensitivity loss in early glaucoma can be mapped to an enlargement of the area of complete spatial summation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6540–8.
162. Robson JG, Graham N. Probability summation and regional variation in contrast sensitivity across the visual field. *Vision Res* 1981;21:409–18.
163. Pan F, Swanson EA, Dul MW. Evaluation of a two-stage neural model of

- glaucomatous defect: an approach to reduce test-retest variability. *Optom Vis Sci* 2006;83.
164. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. 2nd ed. St. Louis: Mosby and Co; 1999.
 165. Brusini P. Frequency doubling technology staging system 2. *J Glaucoma* 2006;15:315–20.
 166. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:24–30.
 167. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012;96:614–8.
 168. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Medeiros FA. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma* 2012;21:49–54.
 169. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Leite MT, Sample PA, Medeiros FA. Structure-function relationship in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2011;129:864–71.
 170. Miglior S, Riva I, Guareschi M, Di Matteo F, Romanazzi F, Buffagni L, et al. Retinal sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;144:733–40.
 171. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:258–63.
 172. Leung CK-S, Cheung CY-L, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009;116:1257–63, 1263.e1–2.
 173. Takagishi M, Hirooka K, Baba T, Mizote M, Shiraga F. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography, and visual field sensitivity. *J Glaucoma* 2011;20:383–7.
 174. Hirashima T, Hangai M, Nukada M, Nakano N, Morooka S, Akagi T, et al. Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;
 175. Iester M, Traverso CE, De Feo F, Sanna G, Altieri M, Vittone P, et al. Correlation between frequency doubling technology and heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma* 2005;14:368–74.

176. Lamparter J, Russell RA, Schulze A, Schuff AC, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Structure-Function Relationship Between FDF, FDT, SAP, and Scanning Laser Ophthalmoscopy in Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7553–9.
177. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4104–9.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the correlation between structure-function measurements in glaucoma using time- and spectral-domain optical coherence tomography (OCT), standard automated perimetry (SAP), and matrix frequency-doubling technology perimetry (FDT) with two different models.

Methods: An observational cross-sectional study was conducted including a total of 79 eyes of 20 healthy individuals and 19 early, 10 moderate and 30 advanced primary open-angle glaucoma patients. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was assessed with the Stratus OCT Fast RNFL Scan, Cirrus OCT Optic Disc Cube 200x200 and Spectralis OCT RNFL protocol. Functional damage was assessed with a 24-2 Humphrey SAP and 24-2 Matrix FDT. Visual field threshold and OCT RNFL data were divided into four sectors. Two different published structure-function models were applied (simple linear and nonlinear neural models).

Results: Correlation coefficients for the simple linear model of RNFL measurements between Stratus, Cirrus and Spectralis OCTs and SAP and Matrix FDT ranged from 0.23 to 0.75. The retinal ganglion cell quantities determined from the neural model for visual fields and for the OCTs showed correlation coefficients ranging from 0.73 to 0.94. Both models showed better correlations between the inferior sector on OCTs and superior sectors on both perimeters followed by superior sector on OCTs and the corresponding sector on perimeters as well as between overall estimates.

Conclusions: Structure-function correlations were found to be similar between FDT Matrix and spectral-domain OCTs and for SAP and time-domain OCT. The best correlations between structural and functional tests were found for the inferior and superior sectors and for the overall estimates.