



IRCCS Fondazione G.B. Bietti
per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

Documento di Consenso Italiano:

**Diagnosi precoce
e riduzione della progressione
nel Glaucoma ad angolo aperto**

Gruppo di Lavoro:

Paolo Brusini - Marco Centofanti - Marco Ciancaglini -
Stefano Gandolfi - Michele Iester - Gianluca Manni - Giorgio Marchini -
Enrico Martini - Andrea Perdicchi - Luciano Quaranta -
Luca Rossetti - Gianluca Scuderi - Michele Vetrugno

Coordinatore Redazionale:

Marco Centofanti

Documento di Consenso Italiano:

**Diagnosi precoce e riduzione della progressione
nel Glaucoma ad angolo aperto**

GRUPPO DI LAVORO

Paolo Brusini	<i>S.O.C. di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria «S. Maria della Misericordia», Udine</i>
Marco Centofanti	<i>U.O.S.D. Glaucoma - Fondazione Policlinico «Tor Vergata», Roma IRCCS Fondazione G.B. Bietti, Roma</i>
Marco Ciancaglini	<i>Clinica Oculistica - Università degli Studi dell'Aquila</i>
Stefano Gandolfi	<i>Clinica Oculistica - Università degli Studi di Parma</i>
Michele Iester	<i>Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica Università degli Studi di Genova - Clinica Oculistica</i>
Gianluca Manni	<i>U.O.S.D. Glaucoma - Fondazione Policlinico «Tor Vergata», Roma</i>
Giorgio Marchini	<i>Clinica Oculistica - Università degli Studi di Verona</i>
Enrico Martini	<i>U.O. di Oculistica - Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo, Modena</i>
Andrea Perdicchi	<i>U.O. di Oftalmologia - II Facoltà di Medicina e Chirurgia Ospedale Sant'Andrea - Università «La Sapienza», Roma</i>
Luciano Quaranta	<i>Università degli Studi di Brescia «Centro per lo studio del Glaucoma» - Spedali Civili di Brescia</i>
Luca Rossetti	<i>Clinica Oculistica - Università di Milano - Ospedale San Paolo</i>
Gianluca Scuderi	<i>U.O. di Oftalmologia - II Facoltà di Medicina e Chirurgia Ospedale Sant'Andrea - Università «La Sapienza», Roma</i>
Michele Vetrugno	<i>Dipartimento di Oftalmologia - Università degli Studi di Bari</i>

Writing Committee:

P. Brusini, M. Centofanti, M. Vetrugno

Coordinamento organizzativo



INDICE

Premessa	pag 5
Introduzione	pag 7
Le correlazioni morfo-funzionali	pag 13
Diagnosi e progressione con HRT	pag 23
Diagnosi e progressione con GDx	pag 29
Diagnosi e progressione con OCT	pag 38
Diagnosi e progressione con Perimetria Convenzionale	pag 48
Diagnosi e progressione con Perimetria Non Convenzionale	pag 58
Rallentare la progressione	pag 65
Bibliografia	pag 71

PREMESSA

L'Ofthalmologo dispone attualmente di metodiche d'indagine e di provvedimenti terapeutici che gli consentono di ottenere un quadro piuttosto ben definito e di attuare una gestione altrettanto accorta del paziente in esame.

Tuttavia molti problemi rimangono ancora insoluti, soprattutto alcuni riguardanti la sensibilità e la specificità dei dati forniti dalle strumentazioni oggi disponibili, nonché l'opportunità dei farmaci da adottare.

Risulta pertanto estremamente utile e proficuo per lo specialista potersi avvalere, oltre che della propria esperienza, anche di quella raggiunta da altri qualificati specialisti della patologia. Confrontare i risultati del proprio lavoro con quelli ottenuti da altri, discutere sulle difficoltà incontrate, sugli insuccessi, ma anche sulle ragioni dei successi, rappresenta un momento prezioso ed irrinunciabile.

In questo incontro, l'interesse è stato focalizzato su un aspetto cruciale della malattia glaucomatosa: la diagnosi e la progressione della malattia stessa.

Ci si è chiesto di definire e quantificare il reale contributo apportato dalle più recenti e sofisticate metodiche semeiologiche nella definizione di una diagnosi e nella valutazione del decorso della malattia, quando la sua presenza è stata accertata.

Naturalmente, oggetto della discussione è stata soprattutto la valutazione morfo-funzionale del nervo ottico, struttura che più di ogni altra risulta colpita da questa patologia.

Si è quindi parlato delle più recenti strategie perimetriche e delle apparecchiature che consentono di quantificare con estrema accuratezza i parametri morfologici della testa del nervo ottico e della retina. Strumentazioni di elevata potenzialità, ma delle quali è indispensabile conoscere i limiti soprattutto nella fase diagnostica, in cui l'esperienza clinica dell'oftalmologo gioca sempre il ruolo di protagonista.

Si è assistito quindi ad un vivace scambio di informazioni, di pareri, di critiche e di proposte, ma alla fine si è giunti ad una razionale e condivisa conclusione, mirante a fornire a ciascuno una sostanziale risposta ai numerosi temi affrontati.

Ho seguito con vivo interesse lo svolgersi dei lavori e non posso che esprimere il mio personale compiacimento per l'entusiasmo e la competenza che hanno caratterizzato ogni personale contributo, con l'auspicio che a tali incontri ne seguano altri finalizzati alla soluzione di sempre crescenti problematiche.

Massimo G. Bucci



Direttore Scientifico
IRCCS Fondazione G.B. Bietti, Roma

INTRODUZIONE

I glaucomi sono un gruppo eterogeneo di malattie oculari, accomunate dalla presenza di un danno cronico e progressivo del nervo ottico, con alterazioni caratteristiche dell'aspetto della testa del nervo ottico, dello strato delle fibre nervose retiniche, anche in assenza di altre malattie oculari. In funzione delle caratteristiche anatomiche dell'occhio colpito e dei meccanismi alla base della malattia, si possono classificare i glaucomi in due classi: ad angolo aperto e ad angolo chiuso.

I glaucomi ad angolo aperto sono le forme più numerose:

- Glaucoma primario ad angolo aperto (o glaucoma cronico semplice) nel quale non è identificabile la causa dell'aumento di pressione.
- Glaucoma secondario ad angolo aperto nel quale è riconoscibile la causa che provoca la malattia.
- Glaucoma pseudoesfoliativo, da dispersione di pigmento, e da silicone; in questo caso il trabecolato viene intasato e reso non funzionante da materiali di diversa origine.
- Glaucoma neovascolare in cui si forma un tessuto vascolarizzato che va a coprire e a compromettere la funzione del trabecolato.
- Glaucoma postraumatico conseguente a processi cicatriziali in corrispondenza della radice dell'iride e dell'angolo irido-corneale.
- Glaucoma congenito che generalmente consegue ad una malformazione embriologica dell'angolo irido-corneale.

Il Glaucoma ad angolo chiuso (o stretto) è una forma abbastanza rara, ma può avere manifestazioni acute e violente che compromettono gravemente le strutture oculari. In un occhio anatomicamente predisposto quando l'umore acqueo non riesce ad attraversare il forame pupillare, spinge in avanti l'iride che occludendo l'angolo irido-corneale ne impedisce il deflusso. In tal caso la pressione intraoculare può raggiungere valori molto elevati, accompagnati da dolore intenso, arrossamento, nausea, annebbiamento della vista e grave ischemia dei tessuti interni dell'occhio. Il glaucoma ad angolo chiuso si può presentare anche in forma cronica, condizione in cui, pur non verificandosi una chiusura acuta, apposizioni irido-trabecolari ripetute nel tempo conducono alla formazione di sinechie angolari e scompenso della funzionalità trabecolare con conseguente ipertono oculare e glaucoma.

La tonometria rappresenta uno degli esami cardine per l'inquadramento ed il *follow-up* del glaucoma. Il Tonometro ad appianazione di Goldmann è il *gold standard* per tale misurazione. L'esame del fondo oculare con l'oftalmoscopio consente invece di identificare l'escavazione della papilla ottica. Sono disponibili diversi tipi di oftalmoscopio costituiti essenzialmente da opportuni sistemi di illuminazione e di focalizzazione che sfruttano prismi, specchi, lenti e filtri di vario tipo.

La papilla ottica (o disco ottico) che rappresenta l'origine del nervo ottico, è normalmente ben visualizzabile all'esame oftalmoscopico. Nel glaucoma si verifica una perdita progressiva delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni (fibre nervose retiniche) con conseguente aumento dell'escavazione papillare. Uno degli indici utili al fine di quantificare l'entità del danno è il rapporto *c/d* (rapporto *cup/disc*) e cioè il rapporto tra il diametro dell'escavazione e diametro totale del disco ottico. La papilla danneggiata dal glaucoma spesso ha un'escavazione di dimensioni maggiori in senso verticale (soprattutto nelle fasi precoci della malattia), può presentare delle irregolarità della rima neuroretinica (*deficit focali*), e talvolta si accompagna a delle emorragie papillari «a fiamma». Può essere utile eseguire una fotografia (convenzionale o stereoscopica) che documenta le condizioni della papilla ottica, e consente di fare dei confronti più accurati nel tempo.

L'esame del campo visivo permette di misurare la sensibilità luminosa retinica differenziale. È un esame capace di documentare i danni funzionali provocati dalla malattia e viene eseguito con strumentazioni computerizzate sofisticate che proiettano delle mire luminose su di una cupola posta di fronte al paziente esaminato. I risultati dell'esame possono essere presentati con una mappa in scala di grigi, con i valori numerici di sensibilità di ogni punto testato, oppure attraverso indici statistici che riassumono sinteticamente le caratteristiche dell'esame. In tal modo è possibile eseguire dei confronti molto precisi in rapporto all'evoluzione nel tempo di eventuali danni provocati dalla malattia. Sono attualmente disponibili anche altri esami strumentali sofisticati sia per la diagnosi e la caratterizzazione della malattia che per la valutazione della progressione del danno nel tempo:

- La **pachimetria corneale centrale** misura lo spessore della parte centrale della cornea. Una cornea di spessore ridotto è correlata in pazienti ipertesi oculari al rischio di sviluppo di danni glaucomatosi. È un esame rapido ed indolore eseguito generalmente con una piccola sonda ecografica.

- La **perimetria blu-giallo** (SWAP: *Short Wavelength Automated Perimetry*) è un esame computerizzato del campo visivo eseguito su una cupola illuminata con una luce gialla, e mire luminose di colore blu. Sembraerebbe in grado di evidenziare *deficit* glaucomatosi più precocemente dell'esame standard (W/W) (stimoli bianchi su cupola bianca) stimolando sottopopolazioni di cellule ganglionari retiniche a bassa ridondanza interessate precocemente nel corso della malattia. Questo esame richiede un'ottima capacità di collaborazione da parte dei pazienti e la perfetta trasparenza dei mezzi diottrici. Lo strumento è caratterizzato da grande variabilità delle misure (scarsa ripetibilità); inoltre, in presenza di cataratta, i risultati sono gravemente compromessi.
- La **perimetria a duplicazione di frequenza** (FDT: *Frequency Doubling Test*) viene eseguita presentando in vari settori del campo visivo degli stimoli costituiti da *pattern* quadrangolari costituiti da barre chiare e scure che vengono fatte alternare di fase ad alta frequenza temporale. È un esame rapido, in grado di evidenziare *deficit* più precocemente dell'esame del campo visivo tradizionale essendo in grado di stimolare sottopopolazioni di cellule ganglionari retiniche a bassa ridondanza interessate precocemente nel corso della malattia.
- Il **GDx** (*Polarimetro a scansione laser*) è uno strumento che, sfruttando le proprietà di birifrangenza delle fibre nervose retiniche riesce a valutarne accuratamente lo spessore nella regione peripapillare. Lo strumento confronta i dati ottenuti con quelli di riferimento contenuti in un *database* normativo e permette l'analisi di eventuali variazioni nel tempo.
- L'**HRT** (*Heiderberg Retinal Tomograph*) è un oftalmoscopio laser confocale in grado di eseguire una valutazione topografica della morfologia della testa del nervo ottico. Le informazioni possono essere influenzate dalla capacità dell'operatore di individuare mediante una linea di contorno i margini della papilla ottica e dal posizionamento automatico di un piano di riferimento indispensabile per l'analisi dei dati. Recentemente nuovi algoritmi *software* sono stati introdotti per ovviare a queste problematiche. È inoltre possibile analizzare le variazioni di morfologia nel tempo mediante *software* sofisticati.
- L'**OCT** (*Tomografia a Coerenza Ottica*) è una metodica di *imaging* non invasiva che consente la misurazione *in vivo* dello spessore delle fibre nervose retiniche. L' OCT permette di studiare e quantificare danni a carico dello strato delle fibre nervose retiniche e consente di rilevare cambiamenti nel tempo mediante il confronto statistico di esami consecutivi eseguiti dallo stesso paziente nel tempo.

Il glaucoma ad angolo aperto è una patologia multifattoriale in cui si assiste ad una progressiva sofferenza e morte delle cellule ganglionari retiniche con conseguente assottigliamento, focale o diffuso, dello strato delle fibre nervose ed aumento focale o diffuso dell'escavazione della testa del nervo ottico.

Nella diagnosi e nel management del glaucoma, accanto alle valutazioni funzionali, è importante valutare i cambiamenti morfologici del disco ottico; diagnosi e progressione della malattia si basano infatti sull'identificazione di anomalie e cambiamenti sia funzionali che morfologici, a carico della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL). Secondo molti autori i cambiamenti strutturali precedono generalmente le variazioni funzionali rilevate mediante esame del campo visivo.

L'esame clinico del disco ottico è indispensabile per la diagnosi di glaucoma e per la valutazione di parametri qualitativi non quantificabili con le tecniche di analisi morfologica computerizzata oggi disponibili (es.: pallore, emorragie).

Negli ultimi anni sono state sviluppate una varietà di nuove tecniche di *imaging* computerizzato (HRT, GDx, OCT) basate su varie tecnologie con lo scopo di analizzare e classificare lo stato morfologico di papilla ottica e fibre nervose retiniche e valutarne i cambiamenti nel tempo. Tali tecnologie di *imaging* forniscono misurazioni oggettive altamente riproducibili e dimostrano un grande accordo con le valutazioni cliniche. Tuttavia l'affidabilità diagnostica di queste tecniche di *imaging* non è ancora sufficientemente elevata e ancora oggi la valutazione del disco ottico mediante stereofoto da parte di personale esperto rimane il *gold standard* per la diagnosi di glaucoma.

Il gruppo di lavoro, in base alle più recenti evidenze disponibili in letteratura, si propone di passare in rassegna le varie tecniche di *imaging* con l'obiettivo di valutarne il ruolo nella pratica clinica per la diagnosi e progressione del glaucoma. L'utilizzo delle tecniche di *imaging* è di uso routinario nella pratica clinica mondiale. Tali tecniche permettono al clinico di valutare oggettivamente lo strato delle fibre nervose retiniche peripapillari che, a differenza del disco ottico, non possono essere visualizzate e misurate facilmente. Queste tecniche hanno permesso di dimostrare che la variazione dello spessore delle fibre nervose retiniche peripapillari avviene precocemente in corso di glaucoma e che soggetti affetti da ipertensione oculare con anomalie all'HRT e spessore ridotto del RNFL (misurato con l'OCT e il GDx) presentano un rischio aumentato di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto (POAG). La continua evoluzione delle tecniche di *imaging* ha effetto negativo sugli studi longitudinali che intendono

dimostrare l'utilità di queste tecniche nella rilevazione della progressione del glaucoma. Alcune evidenze suggeriscono che le tecniche di *imaging* potrebbero essere utili anche nella valutazione della progressione del glaucoma. Tuttavia, deve essere considerato che ciascuna tecnica di *imaging* possiede i propri limiti e che, se i risultati non sono correttamente interpretati, l'*imaging* potrebbe anche fornire un elevato numero di falsi positivi e falsi negativi compromettendone l'utilità clinica.

La qualità delle immagini può essere influenzata dalla opacità dei mezzi diottrici, dal movimento oculare, dal diametro della pupilla, dalla miopia e dalle variabili dipendenti dallo strumento. La diagnosi di glaucoma non può essere assolutamente basata sull'esclusivo uso di queste tecniche, ma le informazioni ottenute dagli strumenti di *imaging* dovrebbero essere complementari alle altre valutazioni cliniche. Nonostante lo studio del disco ottico tramite le stereofotografie rimanga il *gold standard* per la valutazione del danno strutturale provocato dal glaucoma, le moderne tecnologie di *imaging* forniscono un contributo significativo alla diagnosi e al *follow-up* del glaucoma.

Considerazioni sullo stato dell'arte:

- La anormalità singola di un qualunque parametro misurato da un qualsiasi esame strumentale per la diagnosi e valutazione della progressione del glaucoma non rappresenta una giustificazione clinica sufficiente a modificare gli atteggiamenti di trattamento del clinico.
- I vantaggi ottenuti da questo tipo di strumentazioni, sia in termini di diagnostica che di progressione, sono ampiamente superati dai loro svantaggi.
- Non è possibile realizzare una diagnosi su un singolo parametro; i risultati elaborati da tali macchine devono essere correttamente interpretati, capiti e valutati.

■ LE CORRELAZIONI MORFO-FUNZIONALI

Messaggi Chiave

- Nell'andamento reale della malattia («storia naturale») struttura e funzione sembrano evolvere in parallelo (evidenze di Livello II).
- Nell'andamento misurabile della malattia più frequentemente evolve prima la struttura, poi la funzione (Livello II).
- Nelle fasi precoci della malattia, la corrispondenza/correlazione fra anomalie strutturali e funzionali MISURABILI non è sufficientemente significativa (Livello II).

Questo capitolo si propone di chiarire 3 aspetti delle correlazioni morfo-funzionali:

1. Valutare l'evoluzione di struttura e funzione nell'andamento reale della malattia.
2. Valutare l'andamento misurabile della malattia in base ad evoluzione di struttura e funzione, utilizzando le tecnologie disponibili.
3. Capire se esiste una corrispondenza/correlazione tra anomalie strutturali e funzionali.

Le informazioni disponibili sulla correlazione struttura-funzione sono supportate da varie acquisizioni confluite in un Documento di Consenso realizzato dal WGA (*World Glaucoma Association*) sulla base del *Meeting* di San Diego del 2003, informazioni che ancora oggi rappresentano lo stato dell'arte⁽¹⁾.

In base a questo documento è stato possibile trarre alcune conclusioni:

Struttura:

- Un metodo che consenta di individuare anomalie del nervo ottico e che permetta di documentarne la struttura dovrebbe essere parte della gestione clinica routinaria del glaucoma.
- L'*imaging* digitale è uno strumento clinico consigliato per migliorare e semplificare la valutazione del disco ottico e delle fibre nervose retiniche nella gestione del glaucoma.
- Diverse tecnologie di *imaging* potrebbero essere complementari e potrebbero essere utili per individuare negli stessi pazienti diverse caratteristiche anormali.

Funzione:

- Una metodologia che permetta di individuare e documentare le anomalie dello stato funzionale dovrebbe essere parte della *routine* di gestione clinica del glaucoma.
- È improbabile che un solo test funzionale sia capace di valutare l'intero spettro di anomalie funzionali (*the whole dynamic range*).
- La perimetria standard computerizzata (SAP, *Standard Automated Perimetry*, bianco su bianco), normalmente impiegata nella pratica clinica, non è ottimale per la diagnosi precoce.
- Stanno emergendo evidenze che testimoniano come la perimetria computerizzata a lunghezza d'onda corta (SWAP, *Short-Wavelength Automated Perimetry*) e probabilmente anche la perimetria a duplicazione di frequenza (FDT) potrebbero rilevare con grande accuratezza il glaucoma più precocemente rispetto alla SAP.
- Le evidenze disponibili non sono attualmente in grado di supportare preferenzialmente uno di questi test strutturali o funzionali per la diagnosi di glaucoma.
- In diversi casi, sia esami strutturali che funzionali potrebbero fornire una conferma definitiva del glaucoma, pertanto entrambi sono necessari per individuare e confermare le fasi iniziali della malattia.

È dunque possibile concludere che i dati provenienti da esami funzionali e da esami strutturali dovrebbero essere sempre valutati in relazione a tutti gli altri dati clinici⁽²⁾. I dispositivi di *imaging* della testa del nervo ottico e delle RNFL forniscono al medico informazioni quantitative. Attualmente, sulla base degli studi di confronto delle varie tecnologie disponibili, non è stato possibile dimostrare la superiorità di un dispositivo di *imaging* rispetto ad altri nell'identificare i pazienti con glaucoma rispetto ai soggetti di controllo. La costante evoluzione della diagnostica per immagini e dei relativi *software*, ha reso l'*imaging* sempre più importante nella pratica clinica, premesso che le informazioni ottenute dai dispositivi di *imaging* siano analizzati in combinazione con altri parametri che definiscono la diagnosi e la progressione del glaucoma⁽³⁾. Queste conclusioni sono confermate anche da una *review* pubblicata su *Ophthalmology* del 2007 che ha dimostrato come non si disponga di una tecnologia che funzioni in assoluto meglio delle altre e che i dispositivi utilizzati per valutare la testa del nervo ottico sono in grado di fornire immagini quantitative, e che tali informazioni sono utili e complementari⁽³⁾.

ANDAMENTO REALE DELLA MALATTIA («STORIA NATURALE»):

COME EVOLVONO STRUTTURA E FUNZIONE?

Uno studio del 2006, in accordo con altri, ha dimostrato come la relazione tra densità delle cellule ganglionari e i dati di sensibilità visiva sia esponenziale, e come le trasformate logaritmiche di entrambe le variabili producano relazioni lineari utili per la previsione di perdite strutturali da misurazioni funzionali. Tuttavia i parametri della relazione lineare (intercetta e pendenza della retta di regressione) variano in base all'eccentricità della regione retinica analizzata, espressione della densità delle cellule ganglionari (RGC) (Figura 1)⁽⁴⁾.

Confronto tra metodi strutturali e metodi funzionali

Gli studi disponibili sull'argomento correlazione funzione/struttura sono evidenze ottenute da studi di buona qualità, caso-controllo o di coorte (Livello II).

Le evidenze sembrano indicare l'esistenza di una relazione lineare tra numero di RGC e sensibilità retinica espressa in scala lineare (decibel *un-logged*) nei 15 gradi al di fuori dell'area centrale (36 dei 52 punti testati in un esame 24-2 Humphrey). La relazione precisa può variare verosimilmente in funzione del tipo di misurazione strutturale e del dispositivo di *imaging* utilizzato per stimare il numero di RGC.

All'interno dei 15 gradi centrali la relazione tra struttura e funzione, a causa della sommatoria degli effetti spaziali, dovrebbe restare non lineare.

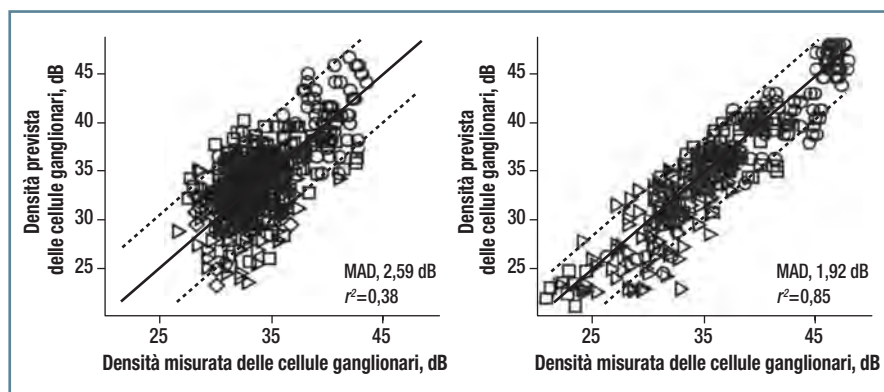


Figura 1. Relazione tra densità delle cellule ganglionari e sensibilità visiva.

(Mod. da: Ronald S et al. Arch Ophthalmol 2006)⁽⁴⁾

L'utilizzo di una scala logaritmica (decibel) per esprimere la sensibilità retinica misurata con i moderni campimetri computerizzati risulta in una relazione curvilinea con le misurazioni strutturali. Questo spiegherebbe l'impressione di una riserva funzionale, con consistenti cambiamenti strutturali corrispondenti a piccoli cambiamenti della sensibilità retinica espressa in decibel nelle fasi precoci della malattia e piccoli cambiamenti strutturali corrispondenti a grandi cambiamenti in decibel dei valori del campo visivo nelle fasi avanzate di malattia.

In conclusione, le evidenze dimostrano che struttura e funzione evolvono in maniera lineare nella storia naturale della malattia. Pertanto quando si ha una compromissione morfologica probabilmente si verifica, di pari passo, una compromissione funzionale⁽⁵⁾. L'equazione che meglio spiegherebbe il modello è quella logaritmica quando viene utilizzata la scala dei decibel, e quella lineare quando si utilizza la scala *un-logged*⁽⁶⁾.

ANDAMENTO MISURABILE DELLA MALATTIA: COME EVOLVONO STRUTTURA E FUNZIONE?

Nella progressione del danno generalmente non vi è correlazione tra peggioramento del disco ottico e peggioramento della malattia. Le variazioni strutturali sembrano essere precocemente rilevabili rispetto a quelle funzionali (*Figura 2*).

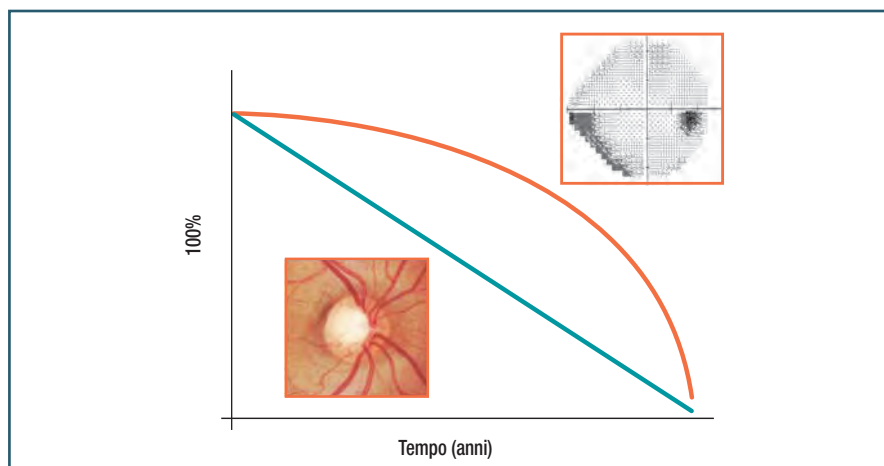


Figura 2. *Progressione del danno.*

Osservando i pazienti dell'OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*), che partono con normale struttura e funzione, e valutando il gruppo non trattato, si nota come durante la progressione della malattia la maggior parte dei pazienti (>50%) peggiori prevalentemente soltanto dal punto di vista strutturale, circa il 30% peggiori soltanto dal punto di vista funzionale, invece circa il 10% presenti un peggioramento contemporaneo di struttura e funzione. È possibile evidenziare dunque una prevalenza di *endpoint* strutturali.

Un'altra recente evidenza clinica ha dimostrato che le variazioni del disco ottico misurate longitudinalmente sono predittive di una successiva progressione del campo visivo, e che potrebbero rappresentare un *endpoint* adeguato per un *outcome* funzionale in studi clinici e *trial* sul glaucoma. In questo studio sono state realizzate diverse correlazioni prospettiche struttura/funzione valutando l'incidenza del peggioramento in presenza di modificazioni del disco ottico (misurate mediante HRT) o in assenza di variazioni. Il grafico in *Figura 3* dimostra chiaramente una maggiore incidenza di peggioramento proprio nei pazienti che mostravano una modificazione del disco ottico⁽⁷⁾.

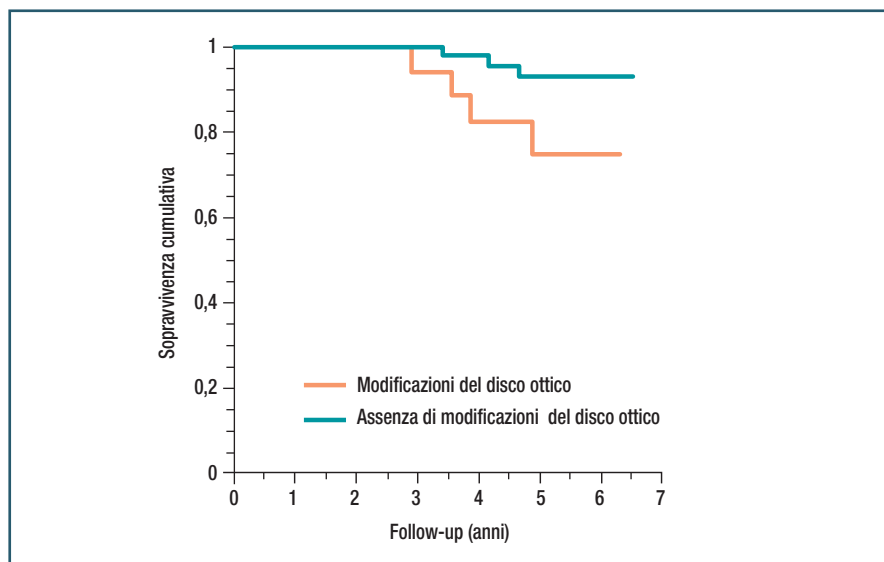


Figura 3. Relazioni tra variazioni del disco ottico e incidenza di peggioramento.
(Mod. da: Chauhan BC et al. *Ophthalmology* 2009)⁽⁷⁾

Uno studio clinico randomizzato, longitudinale, ancillare dell'OHTS, ha valutato la capacità predittiva dell'oftalmoscopia a scansione laser confocale mediante HRT dello sviluppo di glaucoma primario ad angolo aperto (POAG). In particolare ha confrontato la capacità predittiva della *Moorfields Regression Analysis* (MRA), del *Glaucoma Probability Score* (GPS) e di altri parametri topografici del disco ottico con la stereofotografia (rapporto *cup/disc*).

I risultati hanno dimostrato che pazienti che risultavano anormali alla MRA e GPS dell'HRT avevano un fattore di rischio di circa 3 volte superiore di convertire a glaucoma durante il *follow-up* dell'OHTS.

Nello Studio Ancillare CSLO dello studio OHTS sono stati inclusi 857 occhi di 438 partecipanti con immagini di base CSLO di buona qualità. L'*endpoint* era la conversione da ipertensione oculare a POAG ed era definito da cambiamenti ripetibili del campo visivo o del disco ottico. I risultati hanno dimostrato che il GPS basale, rispetto alla MRA, ha identificato molti più occhi al di fuori dei limiti normali. Nelle analisi multivariate tutti gli indici GPS basali regionali e globali erano significativamente associati con lo sviluppo di POAG, con un *hazard-ratio* compreso tra 2,92-3,74 (intervallo di confidenza del 95%). Tali risultati suggeriscono quindi che il GPS di base, l'MRA ed i parametri stereometrici, utilizzati da soli o in combinazione con fattori clinici e demografici, possono essere utili per predire lo sviluppo di POAG⁽⁸⁾. È molto problematico valutare l'andamento della malattia glaucomatosa perché non esistono dei rapporti di correlazione documentati in letteratura. Anche in questo caso le evidenze disponibili sono tutte di Livello II. L'*Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) ha dimostrato come nessuno tra i fattori di rischio per la progressione sia in grado di dimostrare che ad un peggioramento del disco ottico sia associata una progressione della malattia; pertanto non vi è alcuna corrispondenza tra peggioramento del disco e peggioramento della malattia.

L'EMGT ha esaminato i criteri di progressione dei pazienti con glaucoma ad angolo aperto ai primi stadi, dimostrando come la terapia ed i valori di IOP durante il *follow-up* influenzino marcatamente la progressione del glaucoma, indipendentemente dai valori basali di IOP.

Altri fattori di progressione importanti sono età, bilateralità, esfoliazione ed emorragie del disco ottico. Anche una pressione di perfusione sistolica bassa, una bassa pressione arteriosa sistolica e la concomitanza di malattie cardiovascolari svolgono un ruolo importante nell'influenzare il rischio di progressione del glaucoma. Un altro nuovo fattore di rischio scoperto è uno spessore corneale cen-

trale (CCT) sottile, soprattutto nei pazienti in cui l'IOP risultava più alta⁽⁹⁾. I risultati di uno studio di coorte, condotto per determinare l'incidenza a nove anni di glaucoma ad angolo aperto (OAG) in discendenti Africani che hanno partecipato al *Barbados Eye Study*, hanno dimostrato che, a lungo termine, il rischio di glaucoma ad angolo aperto in tali popolazioni è nettamente superiore a quello di persone di discendenza europea. I dati hanno inoltre confermato che il rischio aumenta in relazione all'età e al sesso maschile. Lo studio dimostra che persone con valori di *cup/disc* superiori a 0,7 presentavano più facilmente un peggioramento del campo visivo e dunque erano predisposti allo sviluppo di malattia. Anche persone con MD pari a -11 andavano incontro più facilmente ad un peggioramento. È necessario interpretare correttamente questi dati e valutare l'obiettivo per il quale lo studio era stato disegnato: la popolazione studiata era già malata⁽¹⁰⁾.

Le prospettive future sembrano particolarmente interessanti. Il 13 e 14 marzo 2008 il *National Eye Institute* (NEI) del *National Institutes of Health* (NIH) e la *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research* (FDA CDER) hanno realizzato un simposio NEI/FDA CDER intitolato *Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints* per discutere sulla possibilità di utilizzare nuovi *endpoint* strutturali e funzionali per valutare le terapie del glaucoma negli studi clinici. È stato un meeting importante in cui la FDA e la comunità scientifica hanno condiviso le proprie conoscenze riguardo alle sperimentazioni cliniche sul glaucoma. In questo *meeting* l'FDA ha manifestato il proprio impegno nel voler prendere in considerazione ulteriori misure di *outcome*, soprattutto relative al nervo ottico e alla struttura e funzione dell'*RNFL*, nel processo di approvazione per nuovi farmaci per il glaucoma. L'FDA ha chiarito la propria posizione affermando che sarà compito dei ricercatori dimostrare la correlazione tra misure strutturali e misure funzionali clinicamente rilevanti. Sono stati proposti meeting di *follow-up* per stabilire e concordare le definizioni e gli standard per cambiamenti strutturali nel nervo ottico glaucomatoso, per alterazioni funzionali della visione, per la combinazione dei due, e per l'analisi e l'interpretazione dei risultati. Sono stati anche proposti incontri per discutere delle nuove tecnologie e per formulare raccomandazioni per fornire una linea guida ad industrie, ricercatori e professionisti.

Attualmente l'FDA non dispone ancora di strumenti utili per considerare in maniera assoluta una modificazione della struttura come sufficientemente predittiva ed inserirla come *outcome* in un *trial*, al posto della progressione funziona-

le perimetrica. Sarà dunque compito dei ricercatori selezionare le strumentazioni e i parametri per dimostrare all'FDA che i loro risultati possono essere predittori attendibili delle proprietà cliniche e della reale sicurezza e dell'efficacia di un nuovo farmaco. La FDA sta incoraggiando gli sponsor delle sperimentazioni cliniche sul glaucoma a proporre nuovi *endpoint* clinici e a discuterne insieme nelle fasi precoci di pianificazione della ricerca⁽¹¹⁾. Un'altra pubblicazione del 2008 ha evidenziato come in alcuni pazienti si evidenzia prima il danno funzionale (W/W) rispetto al danno strutturale a livello del nervo ottico. Il declino della funzione prima della struttura potrebbe essere giustificato dal fatto che nell'occhio in questione il paziente potrebbe avere iniziato la storia della malattia con una quantità di tessuto nervoso molto abbondante oppure valutato molto abbondante, superiore al normale, dalla macchina. In questa condizione nonostante la progressione della malattia la morfologia potrebbe rientrare nei limiti normativi per lungo tempo prima di raggiungere la soglia di anormalità nonostante un danno già avanzato. Pertanto è molto importante anche considerare il tipo di test utilizzato per valutare se il peggioramento non concomitante di funzione e struttura potrebbe dipendere da errori della metodologia d'esame (es.: limiti di confidenza del *database* molto ampi)⁽¹²⁾.

ESISTE UNA CORRISPONDENZA/CORRELAZIONE FRA ANOMALIE STRUTTURALI E ANOMALIE FUNZIONALI?

Uno studio molto interessante pubblicato nel 2009 ha dimostrato che un modello lineare modificato per tener conto della variabilità dello spessore delle RNFL rispetto alla perdita del campo visivo misurato per mezzo della perimetria standard (SAP) è più predittivo dell'ampia variabilità di questi dati. Tale modello ha permesso di chiarire i fattori che contribuiscono alla considerevole variabilità nella relazione tra dati strutturali e dati funzionali. In particolare, la variabilità intra-individuale si è dimostrata un fattore importante per la maggior parte dei cambiamenti riguardanti lo spessore dell'RNFL. Sono stati individuati 3 fattori che contribuiscono alla variabilità dell'RNFL: 1) Patologie a carico della retina interna possono contribuire all'assottigliamento in alcuni pazienti. 2) La variabilità individuale nel campo visivo ha un ruolo nella mappatura del disco ottico. 3) In base al modello, sono stati avanzati suggerimenti per osservare la progressione dei dati di struttura *versus* dati di funzione⁽¹³⁾. Un altro studio ha invece descritto un'associazione tra la sensibilità del campo visivo punto a punto

e lo spessore settoriale dell'RNFL. La funzione valutata con SAP risultava correlata alla settorialità del difetto con OCT. La relazione struttura-funzione ha dimostrato che 9 punti del campo visivo corrispondono a 9 regioni dell'RNFL; pertanto si evidenzia un difetto perimetrico corrispondente al difetto strutturale delle fibre. Purtroppo però la correlazione struttura/funzione nel migliore dei casi ha un potere predittivo del 50%⁽¹⁴⁾.

Un protocollo in corso di pubblicazione che ha arruolato soggetti sani, glaucomatosi e con sospetto glaucoma, ha tentato di confrontare i rapporti tra sensibilità media retinica (SM) ed RNFL misurato mediante Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) *Time Domain* (TD) e *Spectral Domain* (SD). I risultati hanno dimostrato come l'SD-OCT garantisca una migliore correlazione struttura-funzione, rispetto al TD-OCT, se applicato nel glaucoma lieve-moderato. Tuttavia un parametro può giustificare solo il 30% dell'andamento dell'altro (valore di R2 0,31-0,66)⁽¹⁵⁾.

Un altro studio che ha arruolato 120 pazienti (40 sani, 40 con glaucoma e 40 con sospetto glaucoma) ha invece valutato e comparato le relazioni regionali tra sensibilità del campo visivo e spessore delle fibre nervose retiniche misurate mediante SD-OCT e polarimetria a scansione laser (GDx). I risultati hanno dimostrato come la relazione struttura-funzione sia significativamente più forte con la metodologia SD-OCT rispetto alla polarimetria a scansione laser, e che sia meglio espressa in scala logaritmica che lineare. Le misurazioni eseguite con questi due strumenti non dovrebbero essere considerate intercambiabili; anche in questo caso la predittività è abbastanza bassa con valori di R2 di 0,36⁽¹⁶⁾. Un altro studio, realizzato con l'intento di sviluppare e validare un metodo per predire la funzione visiva a partire da alterazioni strutturali delle fibre nervose retiniche nel glaucoma, ha caratterizzato la relazione struttura-funzione utilizzando una regressione lineare in associazione con un sistema a reti neurali (*Radial Basis Function customised under a Bayesian frame work*). I risultati hanno dimostrato che la BRBF genera relazioni clinicamente utili che mettono in relazione mappe topografiche della misurazione di RNFL alle posizioni del campo visivo e permette di prevedere la sensibilità del campo visivo da misurazioni strutturali. Questo metodo potrebbe consentire ai clinici di valutare le misurazioni strutturali e funzionali nello stesso dominio⁽¹⁷⁾.

In uno studio di Weinreb e collaboratori è stato dimostrato che i livelli di predittibilità sono molto modesti. La concordanza nel rilevamento della progressione della malattia verificata prospetticamente con la *Topographic Change Analysis*

(TCA) dell'HRT, con la stereofotografia e con la *Glaucoma Progression Analysis* (GPA) della SAP è scarsa. Pazienti che mostravano progressione con la sola stereofotografia tendevano ad avere una malattia più avanzata rispetto al basale dei pazienti che mostravano progressione con la sola TCA. Nel migliore dei casi si ha una modesta correlazione tra modificazioni misurabili strutturali e danno funzionale topografico nel glaucoma iniziale⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONI

Nel glaucoma il danno morfologico e funzionale decorrono paralleli dal punto di vista fisiopatologico. **Per valutare bene la progressione della malattia è fondamentale prima di tutto dare una definizione di progressione e poi andare a valutare l'accuratezza della tecnica utilizzata per rilevarla.**

Le metodiche attuali permettono di misurare più frequentemente il danno strutturale e poi il danno funzionale. Gli esami strutturali non devono necessariamente concordare con la perimetria. All'inizio più frequentemente è alterata la struttura rispetto alla funzione. Nella diagnosi, in un paziente iperteso oculare, è fondamentale analizzare sia il danno strutturale che funzionale, quindi è fondamentale eseguire anche dei test morfologici.

■ DIAGNOSI E PROGRESSIONE CON HRT

Messaggi Chiave

- L'attendibilità dei dati è correlata alla qualità dell'esame ed alla grandezza della papilla ottica.
 - È obbligatorio valutare il livello qualitativo dell'immagine (deviazione standard).
 - Le dimensioni della papilla ottica possono influenzare il risultato diagnostico dello strumento; le dimensioni della papilla ottica devono essere nel *range* compreso tra 1,68 e 2,75.
- I parametri più utili ai fini diagnostici sono il *Cup Shape Measure* (CSM), la *Moorfield Regression Analysis* (MRA) e le formule discriminanti.
- La specificità e sensibilità della macchina e dunque le sue *performance* diagnostiche possono essere influenzate dallo stadio della malattia.
- La *Topographic Change Analysis* (TCA) è utile nella valutazione nel peggioramento del difetto.

L'HRT (*Heiderberg Retinal Tomograph*) è un microscopio a scansione laser confocale per l'acquisizione e l'analisi di immagini tridimensionali del segmento posteriore. Permette una valutazione quantitativa della topografia retinica ed un preciso *follow-up* di eventuali modificazioni topografiche. La più importante applicazione clinica di *routine* dell'HRT è l'analisi topografica della testa del nervo ottico in pazienti affetti da glaucoma. Per l'acquisizione di immagini digitali confocali, un raggio laser viene focalizzato sul piano retinico. Specchi oscillanti permettono una riflessione periodica del raggio laser ed una scansione sequenziale bidimensionale della retina. Viene poi misurata la quantità di luce riflessa da ogni punto. Grazie al sistema ottico confocale viene misurata solo la luce riflessa da un piano focale prestabilito mentre tutta la luce fuori fuoco viene eliminata. Quindi una immagine bidimensionale rappresenta una sezione ottica della retina effettuata secondo un piano prestabilito. L'acquisizione di una sequenza di sezioni ottiche di questo tipo, ognuna ottenuta focalizzando il laser su un piano retinico diverso, permette di ottenere una immagine finale tridimensionale costituita dalla sovrapposizione delle singole immagini bidimensionali. Dalla distribuzione della luce riflessa nell'immagine tridimensionale viene calcolata in ogni punto l'altezza della superficie retinica. Il risultato è una imma-

gine visualizzata come una topografia che permette di descrivere quantitativamente le caratteristiche tridimensionali della superficie retinica. Una immagine topografica è costituita da 256x256 singole misurazioni di altezza che hanno una riproducibilità all'incirca di 20 micron in ogni punto. Misurazioni interattive permettono di calcolare semplicemente distanze ed altezze nell'immagine ottenuta. L'area del bordo e l'area dell'escavazione e tutti i parametri stereometrici papillari vengono definiti in base ad un piano di riferimento che viene posto automaticamente via *software* al di sotto della superficie retinica ad una profondità di 50 µm al di sotto al fascio papillo maculare. Inoltre il *software* dedicato permette di paragonare differenti immagini dello stesso paziente acquisite in tempi diversi e di ottenere una mappa dei cambiamenti topografici eventualmente avvenuti nell'intervallo di tempo permettendo di valutare più accuratamente la progressione del glaucoma.

L'HRT fornisce al medico un *print out* con diverse informazioni utili per la diagnosi del paziente. La deviazione standard dell'immagine è sicuramente un parametro da valutare con particolare attenzione: tanto più bassa è la deviazione standard, tanto migliore sarà la riproducibilità dello strumento e dunque l'attendibilità dei risultati. Lo strumento fornisce comunque il risultato anche se la riproducibilità è bassissima. Nel giudizio dell'HRT3 sull'attendibilità dei risultati la deviazione standard è fondamentale, quindi si può passare alla valutazione dei parametri stereometrici papillari. Il secondo parametro da valutare è la *Moorfield Regression Analysis* (MRA), formula di regressione introdotta da più di 10 anni, che permette di valutare se la papilla ottica è statisticamente sana o patologica. La capacità diagnostica della *Moorfields Regression Analysis* varia tra l'80-90%, a seconda degli studi considerati, ed è comunque superiore rispetto a quella dei singoli parametri (circa 70-75%)⁽¹⁹⁾. È importante considerare le dimensioni della papilla ottica (misurazioni nel *range*: 1,68-2,75) in quanto il confronto viene fatto rispetto ad un *database* che contiene un numero limitato di papille ottiche. Il risultato sarà più o meno attendibile a seconda della grandezza della papilla ottica. Ovviamente se le dimensioni della papilla fuoriescono dal *range* lo strumento fornisce ugualmente la formula, ma sarà meno attendibile. Per il clinico esperto può anche essere utile valutare il rapporto tra escavazione e bordo per stabilire se una situazione *borderline* sia più vicino alla normalità o alla patologia. Esiste inoltre un *range* di normalità dei parametri che tuttavia non viene molto utilizzato: l'unico parametro interessante da valutare potrebbe essere la disc area (mm²). Tra i parametri singoli dell'HRT sicuramente è da valutare

il *cup shape measure*, che studia la pendenza del bordo e che fornisce la migliore capacità diagnostica. All'interno del sistema esistono anche due formule discriminanti, ovvero un insieme di parametri messi insieme da una formula matematica e che hanno la capacità di discriminare tra papilla sana e patologica. Esistono diverse evidenze scientifiche sulle formule discriminanti. In funzione degli studi considerati e delle formule discriminanti utilizzate, vi è una grande variabilità di sensibilità e specificità diagnostica che dipende principalmente dallo stadio della malattia dei pazienti inclusi nello studio (*Tabella 1*). Uno studio del 2003 che ha confrontato le formule discriminanti e la *Moorfields Regression Analysis* ha dimostrato che quest'ultima ha il miglior equilibrio tra sensibilità e specificità⁽²⁰⁾.

Tabella 1.

Rilevazione del danno glaucomatoso: analisi discriminante multivariata.

Fonte	Soggetti Normali/ Glaucomatosi	Deviazione media campo visivo	Parametri HRT	Sensibilità	Specificità
FSM → lester et al., Ophthalmology 1997;104:545-548	60/93	-8,3 dB media	HVC, CSM, RV	64,7%- 83,3%	83,3%- 88,9%
Uchida et al., Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1998;102:333-339	-/30	-3,7 dB media	HVC, CSM, RV	80%	83%
Bathija et al., J Glaucoma 1998;7:121-127	49/50	>-10 dB	HVC, RNFLT, CSM, RA	71,4%- 94,4%	81,8%- 92,6%
RB → Burk R et al., Perimetry Update 1999;463-474	78/58	<-5 dB	CSM, CLM Indipendenti dal piano di riferimento	74,1%	85,9%
Gundersen et al., Acta Ophthalmol Scand 2000;78:137-141	153/75	-8,2 dB media	RDAR, RV, RNFLCA	70,7%	95,4%
lester et al., Br J Ophthalmol 2000;84:464-468	194/161	-7,5 dB media	HVC, RNFLT, CSM, RA	84,2%- 90,9%	60,0%- 97,0%
Zangwill et al., Arch Ophthalmol 2001;119:985-993	50/41	-5,1 dB media	MHC - ni	81%	86%
Mardin et al., Br J Ophthalmol 1999;83:299-304	50/102	pre-perimetrico	RA, RV, CV, CA, RNFLT, CSM	42,2%	95,0%
Bowd et al., IOVS 2002;43:3444-3454	189/108	-6,1 dB	(multipli)	88%	90%

La regola ISNT (secondo la quale gli occhi sani mostrano una caratteristica configurazione dello spessore del margine inferiore>superiore>nasale>temporale) è largamente utilizzata per la valutazione clinica della testa del nervo ottico. Tale regola è stata inserita nell'ultima versione dell'HRT per tentare di discriminare gli occhi sani da quelli glaucomatosi, ma tutte le evidenze disponibili hanno confermato che questo nuovo parametro (ISN'T *rule*) non ha grande importanza. Secondo un recente studio del 2010 la regola ISN'T nell'HRT3 è rispettata soltanto nel 12% dei pazienti analizzati. Nei soggetti sani la forma del margine neurale misurata dall'HRT3 non segue la ISN'T *rule*, ad eccezione della parte più piccola del margine neurale localizzata nella regione temporale della papilla ottica. Lo spessore del bordo papillare è risultato simile nei settori superiore e inferiore⁽²¹⁾. Un altro studio ha tralasciato il settore nasale e ha trovato la regola IST (I>S>T) nel 71% dei soggetti sani e nel 68% dei pazienti con glaucoma precoce. Il margine papillare inferiore è leggermente più largo di quello superiore in circa i 2/3 dei soggetti sani. La caratteristica configurazione del nervo ottico sano, con la larghezza del margine più grande nella regione inferiore della papilla ottica, seguita da quella superiore, era mantenuta anche nella maggior parte dei pazienti con glaucoma iniziale⁽²²⁾. Infine, un altro studio ha addirittura dimostrato che la regola ISNT è presente nel 79% dei soggetti sani e nel 12% dei pazienti con glaucoma e che quindi tale regola sarebbe utile per differenziare un nervo ottico sano da uno glaucomatoso⁽²³⁾.

Il *software* HRT 3 utilizza anche un'analisi automatica per la valutazione del danno glaucomatoso, l'indice di probabilità di glaucoma (*Glaucoma Probability Score*, GPS). Tale analisi è indipendente dalla definizione manuale di una *contour line* (procedura caratterizzata da una notevole fonte di variabilità inter ed intra individuale nelle misurazioni effettuate) e non necessita di piano di riferimento a differenza della *Moorfields Regression Analysis* o dei parametri stereometrici. Il GPS può assumere valori tra 0 e 100 (normale: 0-28; sospetto: 28-64; alterato: 64-100) ed è basato sulla valutazione della profondità e della pendenza dell'escavazione e sulla curvatura del profilo retinico peripapillare sugli assi verticale ed orizzontale. Tuttavia il GPS ha una scarsa riproducibilità nel *range* dei valori borderline, pertanto le variazioni dei valori compresi tra 0,30 e 0,78 dovrebbero essere interpretati con cautela⁽²⁴⁾.

È stato dimostrato che in pazienti glaucomatosi la capacità diagnostica delle formule discriminanti è maggiore rispetto al GPS⁽²⁵⁾. Il GPS fornisce infatti una buona indicazione come criterio di normalità, ma il valore patologico è sicuramente

te molto meno attendibile. Uno studio multicentrico, condotto per valutare e comparare l'accuratezza diagnostica dell'HRT 3, e per evidenziare l'eventuale influenza delle dimensioni della papilla ottica e dello stadio della malattia, ha valutato l'accuratezza della *Moorfields Regression Analysis* (MRA) *vs Glaucoma Probability Score* (GPS). I risultati hanno confermato che l'accuratezza degli algoritmi diagnostici dell'HRT3 è moderata e che il GPS è caratterizzato da elevata sensibilità e bassa specificità^(26,27).

Per quanto riguarda lo studio della progressione l'HRT offre due approcci differenti: un'analisi dell'andamento (*Trend analysis*) e la *Topographic Change Analysis* (TCA). La *Trend analysis* permette di valutare l'andamento dei parametri stereometrici nel tempo offrendo la possibilità di seguire il paziente globalmente o per settore papillare. Uno dei maggiori problemi è la posizione del piano di riferimento che a seconda che venga posto più in alto o in basso può cambiare i risultati nel *follow-up* e il trovare un piano di riferimento stabile nel tempo sembra fondamentale⁽²⁸⁾.

La TCA invece è un'analisi della progressione basata sugli eventi ed è indipendente dal piano di riferimento, indipendente dalla *contour line*, e viene calcolata automaticamente, sono sufficienti le immagini tridimensionali che lo strumento fornisce. Esaminando la variabilità dei tre *set* di scansione di un esame individuale, gli esami sequenziali possono essere paragonati per differenze significative eliminando le differenze dovute alla variabilità dell'immagine, come i movimenti degli occhi e le perdite di fissazione. La TCA cerca i segni di cambiamento tra un'immagine e l'altra evidenziando le zone che tendono ad essere più spesse o sottili ma in modo significativo. Il *software* non fornisce una semplice analisi seriale che si limita a sottrarre la differenza tra due esami; infatti individua differenze statistiche, che rappresentano la variabilità all'interno dell'esame. Questo approccio è stato validato con una serie di pazienti con più di dieci anni di *follow-up*⁽²⁹⁾.

Uno studio ha anche dimostrato che non tutti i glaucomi progrediscono allo stesso modo; in alcuni casi è possibile osservare una progressione prima funzionale e poi morfologica, in altri casi prima morfologica e poi funzionale oppure il cambiamento si può individuare contemporaneamente⁽³⁰⁾.

In un altro studio è stato dimostrato che il TCA è in grado di individuare i cambiamenti papillari come un'attenta analisi mediante stereo-foto, ma garantendo minor tempo da parte dell'operatore ed una maggiore standardizzazione del risultato⁽³¹⁾.

CONCLUSIONI

La diagnosi basata sulla TCA è sicuramente più immediata rispetto all'analisi di *trend* dei parametri stereometrici. A causa dei limiti della macchina i risultati devono essere utilizzati con cautela in ambito clinico, soprattutto in dischi ottici molto piccoli o molto grandi o negli stadi precoci della malattia in cui si assiste ad una riduzione della sensibilità diagnostica.

Nonostante il *software* di analisi della progressione sia molto completo, gli studi sulla capacità dell'HRT di rilevare cambiamenti morfologici nel tempo legati alla malattia sono ancora pochi ed eterogenei per trarre delle conclusioni sulle potenzialità cliniche.

Inoltre l'HRT non fornisce informazioni di natura qualitativa, come il pallore o la presenza di emorragie papillari, preziose ai fini diagnostici.

Tuttavia l'HRT ha dimostrato di avere un ruolo predittivo significativo del futuro sviluppo di glaucoma nell'iperteso oculare.

■ DIAGNOSI E PROGRESSIONE CON GDx

Messaggi Chiave

- Il GDx ha una buona accuratezza diagnostica migliorata dalla tecnologia ECC soprattutto negli studi più recenti in cui è stato introdotto un nuovo *database* normativo diverso per le scansioni VCC ed ECC (importanza del valore di TSS).
- Il GDx è utile nella diagnosi di progressione grazie al *software* GPA il cui accordo con la SAP e con la stereofoto è da valutare ulteriormente. La tecnologia ECC è risultata migliore anche per l'analisi di progressione.
- In base alle evidenze disponibili la *performance* diagnostica della macchina è fortemente influenzata dallo stadio della malattia:
 - L'utilizzo del GDx nella pratica clinica deve essere indirizzato soprattutto alla diagnosi precoce.
 - Tuttavia deve essere considerato che nelle fasi pre-perimetriche la specificità e sensibilità di questo strumento non sono elevate.
 - La macchina è in grado di rilevare spessori anche quando l'attività funzionale corrisponde a 0 dB (effetto pavimento), pertanto il GDx non è utile negli stadi molto avanzati della malattia.
- Tutti i pazienti con sospetto glaucoma e ipertensione oculare dovrebbero essere esaminati anche con il GDx. Lo strumento potrebbe essere molto utile per avvalorare la diagnosi in caso di campo visivo *borderline*.
- La corrispondenza morfo-funzionale tra *imaging* e campo visivo rafforza notevolmente la diagnosi.
- Un risultato negativo del solo GDx non è sufficiente per escludere con certezza la malattia; pertanto non può essere utilizzato come unico test nella diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti glaucomatosi.

Il GDx (*GDx Nerve Fiber Analyzer*; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA) è uno strumento utile per quantificare lo spessore delle fibre nervose retiniche peripapillari, il cui assottigliamento è causato dalla perdita di cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni. Il principio alla base del funzionamento del GDx è la misurazione di un ritardo di fase di dispersione della luce che attraversa una regione birifrangente dell'RNFL (regione peripapillare). Il ritardo registrato è stato dimostrato essere proporzionale allo spessore dell'RNFL. Altre strutture ocu-

lari birifrangenti possono essere causa di artefatti di misurazione (cornea, cristallino). Per ridurre tali interferenze e compensare la birifrangenza corneale, è stato sviluppato il GDx con compensazione corneale variabile (GDx VCC), che è dotato di una migliore capacità diagnostica rispetto al GDx con compensazione corneale fissa (GDx FCC). Nonostante ciò si possono verificare comunque interferenze con altre strutture sub retiniche e l'immagine prodotta dal GDx VCC può mostrare un atipico *pattern* di ritardo. Recentemente per migliorare il rapporto segnale-rumore è stato introdotto il GDx a compensazione corneale avanzata (GDx ECC) che ha dimostrato, rispetto al GDx VCC, una maggiore accuratezza diagnostica e una migliore correlazione struttura-funzione.

L'obiettivo di questo paragrafo è valutare le evidenze disponibili circa i vantaggi e i limiti del GDx nella diagnosi e progressione del glaucoma.

Secondo il Documento di Consenso americano, *Ophthalmic Technology Assessment* (OTA), che ha valutato l'utilità clinica dei dati ottenuti dagli strumenti che misurano la testa del nervo ottico e lo strato delle fibre nervose nella diagnosi e progressione del glaucoma, e presenti in letteratura fino al 2006, gli strumenti di *imaging* della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose forniscono informazioni quantitative per il clinico. Alcuni studi che hanno confrontato direttamente le diverse tecnologie disponibili hanno dimostrato che non esistono attualmente dispositivi di *imaging* che abbiano mostrato la loro superiorità rispetto ad altri nel distinguere i pazienti con glaucoma dai controlli. La costante evoluzione della diagnostica per immagini e dei relativi *software*, così come le difficoltà associate al riconoscimento e alla valutazione delle stereofotografie del nervo ottico, hanno reso le tecniche di *imaging* sempre più importanti in molti contesti della pratica. Le informazioni ottenute dai dispositivi di *imaging* sono molto utili nella pratica clinica, se analizzate in concomitanza con altri parametri che definiscono diagnosi e progressione del glaucoma⁽³⁾.

È noto che la capacità discriminante degli strumenti di misura della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche nel glaucoma è generalmente descritta dall'area sotto la curva ROC (*receiver operator characteristics curve*). La curva ROC è uno schema grafico della sensibilità *versus* 1-specificità. L'area sotto la curva ROC (AUC) può variare in un *range* compreso da 0,5 a 1, dove 1 rappresenta il più alto grado di capacità discriminante. Tra gli studi analizzati, i metodi utilizzati per determinare il glaucoma includevano tonometria, esame clinico della testa del nervo ottico, stereofotografia della testa del nervo ottico e perimetria computerizzata. Tutti gli strumenti sono stati esaminati utiliz-

zando le curve ROC; tuttavia i criteri di riferimento per la definizione di glaucoma o le soglie limite sono risultate molto variabili tra i vari studi. Allo stesso modo, la sensibilità e specificità per la rilevazione del glaucoma mediante uno strumento di *imaging* erano fissate a diversi livelli nei vari studi. Il GDx VCC ha dimostrato una migliore capacità diagnostica rispetto al GDx FCC. Ben 6 lavori su GDx VCC hanno riportato un'eccellente capacità di discriminazione tra glaucoma e normalità. Inoltre, nella maggior parte degli studi il **parametro NFI** si è rivelato quello con la migliore capacità diagnostica (*Tabella 2*).

La maggior parte degli studi pubblicati hanno incluso solo pazienti con glaucoma conclamato quindi con difetti ripetibili campo visivo attribuiti alla malattia. Per tale ragione, nonostante questi studi siano importanti per la valutazione della capacità di tali test di discriminare soggetti normali da quelli glaucomatosi, non offrono informazioni sulla capacità diagnostica nei glaucomi sospetti, ovvero quei casi in cui accanto ad una papilla ottica di aspetto dubbio si ha un campo visivo del tutto normale. In genere, quando i pazienti con sospetto glaucoma sono inclusi in uno studio clinico per testare l'accuratezza diagnostica di un test, la sensibilità e specificità (o la AUC) sono significativamente più basse rispetto a quelle osservate in pazienti con glaucoma conclamato. Tra gli studi che hanno confrontato direttamente le strumentazioni in diverse categorie di pazienti, non sono state dimostrate differenze significative nella capacità di discriminare i glaucomatosi dai controlli. Il confronto di GDx VCC, OCT 3 e HRT II nello studio di Medeiros ha dimostrato curve AUC simili per i migliori parametri di ciascuna strumentazione. Tali parametri erano l'NFI per il GDx VCC, lo spessore dell'RNFL nel quadrante inferiore per l'OCT 3, e le funzioni discriminanti lineari per l'HRT II.

GDx NELLA DIAGNOSI DI GLAUCOMA

Tutti i lavori disponibili in letteratura dimostrano che nel caso del GDx è fondamentale valutare la presenza di *pattern* atipici mediante il *tipical scan score* (TSS).

Uno studio osservazionale trasversale ha confrontato l'accuratezza diagnostica di GDx ECC e GDx VCC e ha valutato l'effetto su questa dei *pattern* atipici in pazienti sani e glaucomatosi. Sono stati presi in considerazione 133 occhi, di cui 41 sani e 92 glaucomatosi. I risultati hanno permesso di concludere che i *pattern* di ritardo atipici (ARP) influenzano significativamente l'accuratezza dia-

Tabella 2.

Studi su polarimetria a scansione laser.

Studio	Dispositivo	Popolazioni dello studio	Definizione di Glaucoma	Commenti
Bowd II	GDx FCC, GDx VCC	Glaucoma sospetto, Glaucoma	Danno di ONH e/o campo visivo anormale	Correlazione dei risultati di FCC e VCC con il campo visivo
Bowd III	GDx VCC	Sani, Glaucoma	Perdita del campo visivo	Confronto di 2 algoritmi per il rilevamento del glaucoma
Brusini	GDx FCC, GDx VCC	Sani, Glaucoma	Perdita del campo visivo	Confronto di FCC con VCC
Costa	GDx FCC	Sani, Glaucoma	IOP >22 mmHg, danno di ONH e perdita del campo visivo	Influenza dei fattori al basale sulla rilevazione
Da Pozzo	GDx FCC, GDx VCC	Sani, Glaucoma	Perdita del campo visivo	Confronto dei risultati FCC con VCC
Essock I	GDx VCC	Sani, Glaucoma	Campo visivo anormale	Analisi Wavelet-Fourier per la rilevazione del glaucoma
Galvao Filho	GDx FCC	Sani, Glaucoma	Danno di ONH, campo visivo anormale	Rilevazione del glaucoma e correlazione con il campo visivo
Hom	GDx FCC	Sani, Iperensione Oculare, Glaucoma pre-perimetrico, Glaucoma	Danno di ONH, difetto del campo visivo	Utilizzo della perimetria a duplicazione di frequenza e GDx FCC per la rilevazione del glaucoma
Medeiros II	GDx VCC	Sani, Glaucoma	Difetto del campo visivo	Analisi di Fourier per la rilevazione del glaucoma
Medeiros III	GDx VCC	Sani, Glaucoma sospetto, Glaucoma	Difetto del campo visivo	Confronto di GDx VCC e fotografia di RNFL
Medeiros IV	GDx VCC	Sani, Glaucoma	Progressione di ONH mediante esame fotografico	Rilevazione del glaucoma come definito dalla progressione di ONH
Mohammadi	GDx FCC	Glaucoma sospetto	Progressione del campo visivo	Parametri che predicono la progressione del campo visivo
Munkwitz	GDx FCC	Sani, Glaucoma iniziale, Glaucoma	Difetto di RNFL e/o perdita del campo visivo	Individuazione di diversi stadi del glaucoma
Reus I	GDx VCC	Sani, Glaucoma	Danno di ONH e perdita del campo visivo	Correlazione di VCC con la perimetria
Schlottmann	GDx FCC e prototipo GDx con VCC	Sani, Glaucoma	Difetto del campo visivo	Correlazione del campo visivo con RNFL mediante FCC e VCC
Weinreb	GDx FCC, GDx VCC	Sani, Glaucoma	Perdita del campo visivo	Rilevazione del glaucoma con VCC

FCC = fixed corneal compensation, compensazione corneale fissa; IOP = intraocular pressure, pressione intraoculare; ONH = optic nerve head, testa del nervo ottico; RNFL = retinal nerve fiber layer, strato delle fibre nervose retiniche; VCC = variable corneal compensation, compensazione corneale variabile.

gnostica del GDx; gli ARP sono meno frequenti nelle scansioni rilevate dal GDx ECC; l'ECC ha una migliore accuratezza diagnostica del VCC se non vengono eliminati gli ARP (TSS<80)⁽³²⁾.

Uno studio osservazionale caso-controllo ha confrontato l'accuratezza diagnostica di GDx ECC e GDx VCC in base allo stadio della malattia glaucomatosa e alla presenza di ARP. Sono stati presi in considerazione 196 occhi di cui 55 sani ($IOP \leq 21$ mmHg, nervo ottico normale, CV normale) e 102 glaucomatosi (PSD con $p < 0,05$ o GHT fuori dal limite normale indipendentemente dall'aspetto del nervo ottico o progressione del nervo ottico dimostrata alla foto (indipendentemente dal campo visivo), prima dello studio, ed è stato utilizzato l'AGIS *score* per stadiare la malattia (Figura 4). GDx ECC e VCC sono stati eseguiti nello stesso giorno e sono stati valutati gli stessi parametri: NFI, TSNIT Av, SUP Av, INF Av e TSNIT SD. I risultati hanno dimostrato che il parametro con la migliore accuratezza diagnostica è per entrambi l'NFI. Invece, ECC ha una migliore accuratezza per TSNIT Av, SUP Av e INF Av rispetto a VCC. Questo studio ha dimostrato inoltre una minore accuratezza nella diagnosi di glaucoma preperimetrico rispetto al perimetrico sia per il VCC che per l'ECC.

L'accuratezza diagnostica è influenzata negativamente dalla presenza di *pattern* atipici negli stadi iniziali della malattia soprattutto per il GDx VCC. Negli sta-

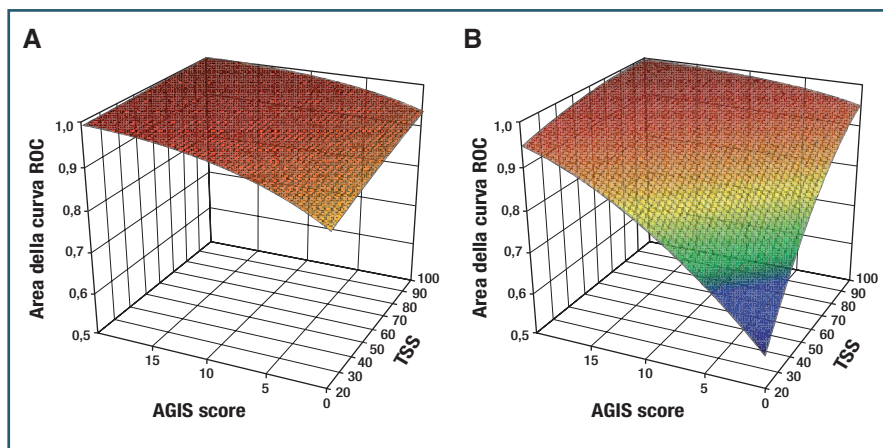


Figura 4. A: GDx ECC. B: GDx VCC.

di avanzati della malattia il VCC migliora la sua capacità diagnostica anche in presenza di ARP⁽³³⁾.

Un altro studio osservazionale caso-controllo ha confrontato la relazione morfo-funzionale tra ECC/SAP e VCC/SAP in pazienti normali e glaucomatosi e gli effetti degli ARP su queste relazioni. Sono stati arruolati 101 pazienti, di cui 33 sani (IOP ≤ 21 mmHg; nervo ottico normale; CV normale - GHT entro i limiti normali; MD $0,3 \pm 1,1$ dB PSD $1,7 \pm 0,5$ dB) e 68 pazienti glaucomatosi (CV anormale - con 2 o più punti adiacenti con $p < 0,01$ o 3 o più punti adiacenti con $p < 0,05$ alla total deviation map o GHT fuori dal limite normale in almeno due esami successivi; MD $-11,9 \pm 9,2$ dB PSD $9,2 \pm 3,7$ dB). Veniva eseguito prima il VCC e poi l'ECC.

I risultati hanno dimostrato che la relazione morfofunzionale risulta significativamente più forte con ECC ad eccezione del settore Nasale. Inoltre, selezionando solo pazienti con TSS > 80 migliora la relazione morfofunzionale tra VCC/SAP e non esistono più differenze significative con ECC/SAP. La relazione morfofunzionale è curvilinea usando la scala in dB, ma lineare usando la scala in anti-log. È possibile quindi concludere che la relazione morfo-funzionale è più forte tra ECC/SAP, rispetto a VCC/SAP, e che i *pattern* atipici (ARP) indeboliscono la relazione morfofunzionale⁽³⁴⁾.

GDx NELLA DIAGNOSI DI PROGRESSIONE DEL GLAUCOMA

Uno studio osservazionale di coorte ha arruolato 195 pazienti e studiato, per un *follow-up* medio di 3,5 anni, 335 occhi di cui 240 con sospetto di glaucoma (IOP > 21 mmHg e/o disco ottico sospetto - senza precisare cosa si intende per «disco ottico sospetto»; CV normale) e 95 glaucomatosi (CV anormale - PSD con $p < 0,05$ o GHT fuori dal limite normale indipendentemente dall'aspetto del nervo ottico) per valutare la capacità del GDx VCC (selezionando solo TSS > 80) di misurare la progressiva riduzione dell'RNFL.

I risultati hanno dimostrato che il GDx VCC era capace di identificare una riduzione di spessore dell'RNFL in occhi che avevano mostrato o una progressione in stereofoto del disco ottico e/o in esami del campo visivo, suggerendo che il GDx VCC potrebbe essere utile per rilevare e monitorare la progressione della malattia in pazienti con diagnosi di glaucoma o in pazienti con glaucoma sospetto. In questo studio sono progrediti il 10% dei pazienti (34/335): il 41% solo con SAP, il 38% solo con foto, 21% con entrambi. La riduzione di spessore

dell'RNFL (TSNIT Av) è risultata maggiore nei pazienti in cui si era dimostrata una progressione con stereofoto o con campo visivo ($-0,70 \mu\text{m}/\text{anno}$) rispetto ai pazienti stabili ($-0,14 \mu\text{m}/\text{anno}$). La riduzione di spessore dell'RNFL per i pazienti progrediti alla SAP è risultata $-0,56 \mu\text{m}/\text{anno}$. La riduzione di spessore dell'RNFL per i pazienti progrediti alla stereofoto è risultata $-0,82 \mu\text{m}/\text{anno}$. Simili risultati sono stati confermati anche nell'analisi settoriale⁽³⁵⁾.

Un altro studio di coorte ha valutato la relazione tra valori di IOP e riduzione progressiva dell'RNFL misurata con GDx ECC in pazienti con glaucoma e sospetti (selezionando solo scansioni con TSS>80). Lo studio ha valutato 344 occhi di cui 246 con sospetto glaucoma (IOP >21 mmHg, Nervo ottico sospetto, CV normale) e 98 glaucomatosi (CV anormale - PSD con $p<0,05$ o GHT fuori dal limite normale - indipendentemente dall'aspetto del nervo ottico) dimostrando che livelli più elevati di pressione intraoculare nel corso del *follow-up* erano correlati significativamente a più alti tassi di perdita progressiva di RNFL rilevata mediante GDx ECC. Tali risultati suggeriscono quindi che il GDx ECC potrebbe essere utile per il monitoraggio della progressione e la stima della velocità di progressione in pazienti con glaucoma o sospetto glaucoma. Inoltre, potrebbero contribuire ad una migliore comprensione della relazione tra IOP e deterioramento strutturale nel glaucoma. In questo studio sono progrediti l'8% degli occhi: 45% solo con SAP, 41% solo con foto e 14% con entrambi. Gli occhi che mostravano progressione alla SAP e/o alla foto avevano un RNFL statisticamente più sottile al *baseline* ($-3,06 \mu\text{m}$). La perdita media di RNFL in occhi progrediti e con IOP media di 17 mmHg e CCT di $550 \mu\text{m}$ è stata di $0,95 \mu\text{m}/\text{anno}$, statisticamente superiore rispetto ai *non progressor* ($0,17 \mu\text{m}/\text{anno}$). Ogni mmHg di incremento di IOP è stato associato ad un'ulteriore perdita di $0,13 \mu\text{m}/\text{anno}$.

I risultati hanno mostrato dunque la capacità del GDx ECC di analizzare la progressiva perdita di RNFL in pazienti glaucomatosi e sospetti. La riduzione dell'RNFL misurata con ECC è risultata maggiore rispetto a quella misurata con VCC⁽³⁶⁾.

Uno studio osservazionale di coorte ha confrontato la riduzione progressiva dell'RNFL misurata con GDx ECC e quella misurata con GDx VCC in pazienti glaucomatosi e sospetti. Lo studio ha valutato, per un *follow-up* medio di 4,5 anni, 213 occhi di cui 117 con sospetto glaucoma e 96 glaucomatosi.

I risultati hanno dimostrato che i tassi di variazione di RNFL rilevati dal GDx ECC erano significativamente maggiori in occhi con glaucoma in progressione

rispetto a quelli con malattia stabile. Inoltre, l'ECC ha fornito risultati significativamente superiori del VCC nel rilevare le variazioni di spessore nel tempo, suggerendo che l'ECC potrebbe essere utile per migliorare la valutazione longitudinale dell'RNFL con la polarimetria a scansione laser⁽³⁷⁾.

Uno studio osservazionale di coorte ha confrontato la diagnosi di progressione tra ECC e VCC utilizzando il GPA (*Glaucoma Progression Analysis*) in pazienti sani, glaucomatosi e con sospetto di glaucoma. Sono stati valutati, per un *follow-up* medio di 36 mesi, 68 occhi di cui 13 sani, 30 ipertesi oculari (OHT) o sospetti pre-perimetrici (OHT=IOP >24 mmHg; NO normale; CV normale. Pre-perimetrici=nervo ottico glaucomatoso; CV normale), 25 glaucomatosi (nervo ottico glaucomatoso; CV anormale - PSD con $p<0,05$ o GHT fuori dal limite normale). Tutti i soggetti erano sottoposti ad un esame completo dell'occhio, perimetria automatizzata standard (SAP) e polarimetria a scansione laser con compensazione corneale variabile e avanzata (GDx VCC, GDx ECC). La progressione SAP era determinata utilizzando il *Visual Field Index* (VFI) ed era definita da un significativo declino nella retta di regressione del VFI ($p<0,05$) La progressione è stata identificata in 6 occhi mediante GDx VCC, in 8 occhi mediante GDx ECC, in 7 occhi mediante SAP. L'accordo tra i metodi di progressione utilizzando GDx VCC e GDx ECC era più forte per il metodo C ($\kappa=0,57$, $p=0,002$) rispetto ai metodi A ($\kappa=0,41$, $p=0,01$) e B ($\kappa=0,41$, $p=0,01$), ma comunque molto scarso. Pertanto si può concludere che il GPA del GDx rappresenta un nuovo approccio per la rilevazione della progressione del glaucoma e che GDx VCC e GDx ECC hanno dimostrato un moderato grado di accordo⁽³⁸⁾.

Uno studio osservazionale di coorte con *follow-up* medio di 48 mesi ha valutato l'abilità del *software* GDx VCC GPA (*Guided Progression Analysis*) nell'identificare la progressione del glaucoma in pazienti normali, sospetti e glaucomatosi. Sono stati valutati 453 occhi di cui 22 normali, 302 sospetti (IOP >21 mmHg oppure nervo ottico sospetto; CV normale), 129 glaucomatosi (CV anormale - PSD con $p<0,05$ o GHT fuori dal limite normale).

I risultati hanno dimostrato che il GPA del GDx è in grado di rilevare la progressione del glaucoma in un significativo numero di casi che mostrano progressione con i metodi convenzionali, con alta specificità ed alta *likelihood ratio* (LR).

Le stime di accuratezza per il rilevamento della progressione suggeriscono che il GDx GPA potrebbe essere usato per integrare la valutazione clinica nella rilevazione della progressione nel glaucoma. È importante fare particolare attenzione

nella valutazione di questi risultati in quanto questo studio ha considerato un TSS con un *cut-off* di 40 e non di 80. Al *baseline* il 44% degli occhi erano sospetti e il 56% erano glaucomatosi. Sono progrediti l'8% degli occhi⁽³⁴⁾: 38% solo con SAP, 47% solo con foto, 15% con entrambi. 14 occhi hanno mostrato progressione con il GPA del GDx ma non alla SAP e/o foto.

Il GPA del GDx ha mostrato una specificità del 96%, un valore predittivo negativo del 96% ed una LR negativa di 0,5. Nessuno dei pazienti normali ha mostrato progressione con i metodi convenzionali, né con GDxGPA (specificità 100%). Gli occhi che hanno mostrato progressione con i metodi convenzionali avevano uno stadio più avanzato alla *baseline* rispetto agli occhi progrediti solo con il GPA del GDx⁽³⁹⁾.

CONCLUSIONI

Il GDx è un valido strumento nella diagnosi di glaucoma ed i parametri TSNIT ed NFI rappresentano i migliori dal punto di vista diagnostico. Anche nella diagnosi di progressione della malattia il GDx sembra dimostrare un'ottima capacità soprattutto grazie all'introduzione del nuovo *software* di analisi della progressione GPA. Il più recente GDx ECC permette di ridurre l'effetto negativo dei *pattern* di ritardo atipici sulle *performance* diagnostiche migliorandone ulteriormente il ruolo clinico.

■ DIAGNOSI E PROGRESSIONE CON OCT

Messaggi Chiave

- L'OCT è una metodica utile sia per la diagnosi precoce che per il *follow-up* della patologia glaucomatosa.

Diagnosi

- L'OCT mostra un ottimo livello di riproducibilità: migliora con la dilatazione nel *Cirrus*, non ne è influenzata nel *RTVue*.
- I valori numerici delle diverse macchine non sono in nessun caso confrontabili, ma l'elevato *agreement* nelle classificazioni normative tra gli strumenti ne permette l'interscambiabilità nella stadiazione della malattia.
- Il parametro con la maggior variabilità è il quadrante nasale.
- I parametri con la miglior *performance* diagnostica per le RNFL sono: inferiore, superiore, spessore medio ed il 7 o'clock.
 - Uguale per tutti i tipi di OCT.
 - I parametri dell'RNFL non sono influenzati dalle dimensioni del disco.
- L'evidenza più forte sull'accuratezza diagnostica è quella relativa all'influenza della severità della malattia sulla *performance* dell'*imaging*.
- I dati sul disco ottico sono promettenti ma ancora non supportati da sufficienti evidenze scientifiche.

Progressione

- Buona ripetibilità, possibilità di analisi ripetute nel tempo per intercettare cambiamenti.
- Abilità di identificare le riduzioni RNFL maggiormente se focali.
- I dati di cambiamento focali devono essere valutati alla luce dei limiti di confidenza dei dati test-retest.
- Tipi diversi di OCT non sono interscambiabili per il *follow-up*.

La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) è una moderna metodica di *imaging* che consente la misurazione *in vivo* dello spessore delle fibre nervose retiniche. L'OCT permette di studiare e quantificare danni a carico dello strato delle fibre nervose retiniche e consente inoltre di rilevare cambiamenti nel tempo median-

te il confronto statistico di esami consecutivi eseguiti dallo stesso paziente nel tempo. Inoltre è possibile l'analisi morfometrica del disco ottico con valutazione delle sue dimensioni, misurazione dell'escavazione e del rapporto *cup/disc* orizzontale e verticale.

L'OCT *Time Domain* (arrivato con lo *Stratus* OCT alla terza generazione, Carl Zeiss Meditech) è stato il primo strumento ad essere utilizzato per la diagnosi del glaucoma. La tecnologia *Fourier-Domain* recentemente sviluppata (nota come *Spectral Domain* OCT) esegue 40.000 scansioni al secondo con una risoluzione di 3-6 micron rispetto all'OCT *Time Domain*, che ha una risoluzione di 10-15 micron. Questa tecnologia è caratterizzata da semplicità e velocità di esecuzione e possiede un'ottima abilità diagnostica nel rilevamento dei danni precoci causati dal glaucoma.

DIAGNOSI

Esiste una consistente mole di letteratura sulla capacità diagnostica dell'OCT. Le evidenze disponibili sono tutte di Livello II.

Per l'utilizzo di OCT in diagnosi è importante fare alcune considerazioni:

- Valutare il livello di riproducibilità degli OCT.
- Valutare i parametri con minore variabilità.
- Valutare il livello di *agreement* tra gli OCT.
- Valutare eventuali differenze nelle misurazioni effettuate con i vari OCT.
- Quantificare le *performance* diagnostiche.

Gli studi di riproducibilità dello *Stratus* OCT hanno evidenziato una buona riproducibilità delle misurazioni dell'RNFL, migliore nei soggetti sani rispetto ai soggetti glaucomatosi. In tutti gli OCT la maggiore variabilità è mostrata dai settori temporali e nasali.

Sia nell'OCT *Stratus* che nel *Cirrus* è raccomandata la dilatazione pupillare in quanto la conseguente variazione di qualità della scansione sembra influenzare i risultati e la riproducibilità degli stessi⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾.

Come dimostrato da numerosi studi le misurazioni eseguite con lo *Spectral Domain* OCT *Cirrus* sono altamente riproducibili sia in soggetti sani che malati⁽⁴⁸⁻⁵³⁾.

I primi studi riguardanti la riproducibilità del RTVue, sembrano evidenziare un'ottima riproducibilità, superiore a quella dell'OCT *Time Domain* e meno influenzata dalla necessità di dilatazione pupillare.

Quando si intende considerare la riproducibilità di uno strumento è importan-

te valutare i settori con maggiore variabilità e quindi con minore riproducibilità. Sia per l'OCT *Stratus*, che per *Cirrus* e RTVue si è dimostrato che il settore meno riproducibile è il quadrante nasale; questo mostra i più alti valori di deviazione standard (SW) e di coefficiente di variazione (CoV), e i più bassi valori di coefficiente di correlazione intraclassa (ICC)^(41,42,44,45,50,54).

Altro aspetto importante per la riproducibilità è la valutazione dell'*agreement*, e cioè la concordanza tra le misurazioni eseguite con strumenti diversi. I due strumenti *Cirrus* e *Stratus* mostrano un'ottima correlazione tra loro con coefficienti di correlazione elevati, anche se si confrontano pazienti sani verso pazienti malati. Esistono dati sull'*agreement* tra *Cirrus* e *Stratus*, e tra *Stratus* e RTVue. Non sono invece disponibili in letteratura evidenze circa l'*agreement* tra *Cirrus* e RTVue (Figura 5)^(49,55-57).

La correlazione tra *Stratus* OCT ed RTVue è eccellente per l'*average thickness*; buona per i quadranti e i settori orari (Tabella 3).

Le misurazioni del *Cirrus* sono in media più basse di quelle effettuate con lo *Stra-*

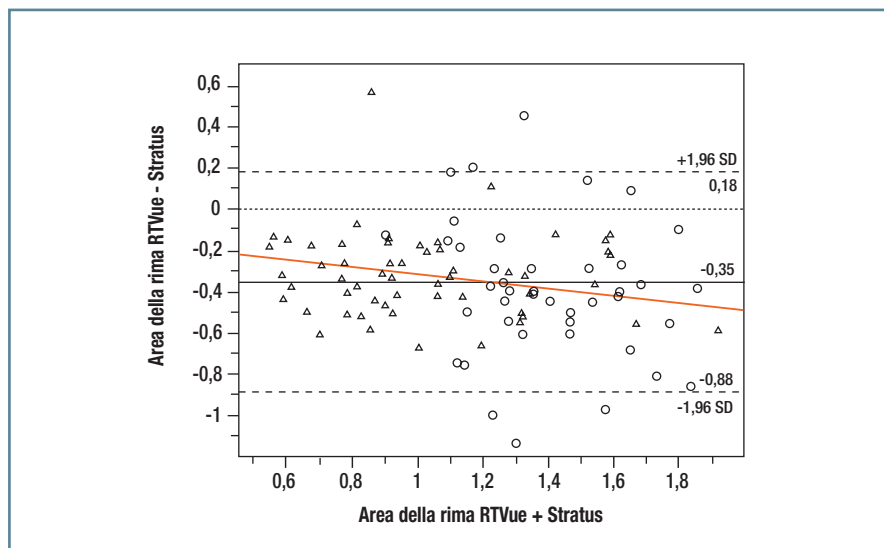


Figura 5. Le curve di Bland-Altman mostrano il livello di *agreement* dell'area della rima tra RTVue SD-OCT e Stratus TD-OCT in soggetti sani (cerchi) e in pazienti glaucomatosi (triangoli)^(48,49,54,56-58).

Tabella 3.

Valori medi dello spessore di RNFL mediante misurazione di quadranti e i settori orari. Agreement tra Cirrus e Stratus^(42,43,45,52,57,59).

	Occhi con difetti localizzati di RNFL			Occhi sani		
	Spessore medio (DS) di RNFL, μ m			Spessore medio (DS) di RNFL, μ m		
	Con Stratus OCT	Con Cirrus OCT	Valore P	Con Stratus OCT	Con Cirrus OCT	Valore P
Media	86,11 (11,08)	78,95 (8,74)	<0,001	105,5 (10,89)	96,11 (9,71)	<0,001
Quadranti						
Superiore	110,26 (19,80)	99,12 (19,01)	<0,001	128,63 (15,34)	119,83 (14,44)	<0,001
Temporale	71,56 (13,42)	63,12 (11,18)	<0,001	78,94 (13,35)	71,85 (10,99)	<0,001
Inferiore	92,96 (20,28)	90,92 (16,13)	0,12	130,62 (16,15)	124,06 (14,28)	<0,001
Nasale	72,44 (17,24)	64,55 (11,46)	<0,001	81,43 (17,96)	70,08 (10,06)	<0,001
Settori orari						
12 (Superiore)	110,97 (24,20)	101,09 (26,64)	<0,001	126,05 (20,86)	117,24 (23,33)	<0,001
11	115,05 (28,04)	103,88 (29,87)	<0,001	144,25 (83,91)	131,35 (24,39)	0,20
10	85,38 (21,34)	74,33 (18,18)	<0,001	93,65 (17,33)	84,29 (15,27)	<0,001
9 (Temporale)	61,23 (12,86)	53,76 (10,09)	<0,001	61,39 (11,97)	56,38 (8,61)	<0,001
8	67,61 (12,62)	61,15 (10,60)	<0,001	80,40 (17,56)	70,79 (14,13)	<0,001
7	87,15 (32,74)	86,82 (28,20)	0,84	137,77 (31,37)	130,76 (32,25)	<0,001
6 (Inferiore)	99,38 (25,44)	98,92 (20,97)	0,78	137,48 (24,22)	131,71 (22,90)	<0,001
5	93,24 (19,07)	87,12 (15,65)	<0,001	116,45 (23,59)	107,80 (28,38)	<0,001
4	71,38 (18,84)	60,96 (13,13)	<0,001	79,91 (19,91)	68,03 (14,75)	<0,001
3 (Nasale)	61,89 (16,31)	58,33 (12,23)	0,3	67,59 (17,25)	60,32 (11,30)	<0,001
2	84,49 (22,21)	74,35 (13,40)	<0,001	100,11 (23,22)	86,14 (15,94)	<0,001
1	103,23 (24,32)	92,36 (18,71)	<0,001	123,23 (26,51)	110,85 (20,29)	<0,001

tus. Pertanto è fondamentale considerare che i valori numerici dei due strumenti non sono interscambiabili. Le misurazioni del RTVue sono invece più grandi. Tuttavia, nonostante i valori numerici delle misurazioni non siano confrontabili, l'elevato *agreement* tra gli strumenti ne permette l'interscambiabilità nella classificazione della malattia^(15,49,53,55,57,58).

Le *performance* diagnostiche dello *Stratus* sono strettamente dipendenti dalla tipologia dei pazienti arruolati e dalla severità del danno.

Il *Cirrus* mostra un'ottima *performance* diagnostica nella misurazione dell'RNFL, confrontabile in molti lavori con quella dello *Stratus*. Riesce ad individuare molto bene tutti i pazienti malati, ma alcune volte non è in grado di discriminare in quali settori sia presente il danno. È necessario selezionare bene i settori per fare la diagnosi.

Anche gli studi sull'RTVue hanno evidenziato un'ottima *performance* diagnostica confrontabile con quella dello *Stratus*^(52,55,59,60-64).

Le evidenze disponibili hanno dimostrato che, sia nell'OCT *Stratus*, che nel *Cirrus* e nell'RTVue, alcuni parametri/settori risultano costantemente migliori dal punto di vista diagnostico nel seguente ordine: inferiore, superiore, media, 7 o'clock (quando si considerano i quadranti)^(52,55,60-64) (Tabella 4).

Alcuni lavori hanno dimostrato che anche i parametri della testa del nervo ottico (ONH) hanno una buona riproducibilità, sia con *Cirrus* che con RTVue.

Le migliori *performance* sono sui seguenti parametri: spessore della rima verticale

Tabella 4.

Performance diagnostica nel glaucoma di parametri e settori⁽⁴⁸⁾.

Parametri	Media dello stadio del glaucoma			Differenze tra:		TRT DS	TRT DS come % di differenza tra:	
	Iniziale	Moderato	Severo	Iniziale e moderato	Moderato e severo		Iniziale e moderato	Moderato e severo
RNFL medio	67,21	61,64	57,56	5,57	4,08	1,67	30%	41%
Quadrante TP	47,58	49,27	45,10	1,69	4,17	2,97	176%	71%
Quadrante SP	82,78	76,82	64,84	5,96	11,98	3,02	51%	25%
Quadrante NS	61,37	53,93	58,92	7,44	4,99	3,49	47%	70%
Quadrante IF	77,04	66,67	61,31	10,37	5,36	2,82	27%	53%
Area papillare	1,94	1,92	1,84	0,02	0,08	0,08	418%	105%
Area della rima	0,74	0,71	0,58	0,03	0,13	0,04	149%	34%
Volume escavazione	0,57	0,49	0,53	0,08	0,04	0,06	79%	158%
Rapporto c/d	0,75	0,77	0,81	0,02	0,04	0,01	43%	22%
Rapporto c/d orizzontale	0,76	0,74	0,77	0,02	0,03	0,02	109%	73%
Rapporto c/d verticale	0,75	0,79	0,83	0,04	0,04	0,02	38%	38%
Spessore della rima orizzontale	312,78	362,33	312,93	49,55	49,4	25,23	51%	51%
Spessore della rima verticale	371,16	305,69	233,00	65,47	72,69	23,71	36%	33%

TRT= test-retest; Rapporto c/d = rapporto tra il diametro dell'escavazione e diametro totale del disco ottico.

(*Vertical Rim Thickness, VRT*), *Rim Area Vertical Cup-to-Disc Ratio (VCDR)*.

Tutti gli studi concordano sulla forte influenza della severità di malattia sulle capacità discriminanti. Come dimostra la curva in *Figura 6*, la migliore capacità discriminante si ottiene in caso di pazienti normali *vs* glaucomatosi conclamati considerati nell'intero spettro di severità della malattia; tale capacità peggiora in caso si voglia discriminare tra paziente normale *vs* glaucoma iniziale e peggiora ulteriormente in caso si voglia discriminare pazienti con glaucoma moderato da pazienti con glaucoma severo. In sintesi nonostante lo strumento riesca a distinguere molto bene i pazienti sani da quelli malati, ha più difficoltà a discriminare i vari stadi della malattia glaucomatosa.

Le misurazioni dei parametri della testa del nervo ottico effettuate con RTVue hanno dimostrato complessivamente una *performance* diagnostica inferiore rispetto ai parametri dell'*RNFL*⁽⁶⁵⁾.

Considerate queste premesse, l'evidenza più forte sull'accuratezza diagnostica è quella relativa all'influenza della severità della malattia sulla *performance* dell'*imaging*. Pertanto lo strumento ha difficoltà nel discriminare i pazienti pre-perimetrici (fasi iniziali).

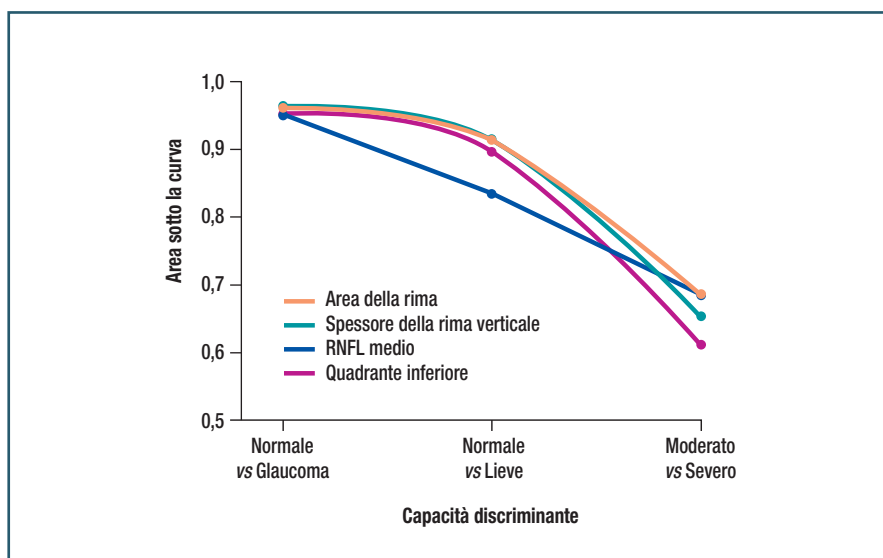


Figura 6. *Possibilità di discriminare i vari stadi della malattia glaucomatosa.*

La curva RTVue dimostra che le dimensioni del disco non influenzano la selettività e specificità della classificazione diagnostica basata sulle misure dell'RNFL⁽⁶⁶⁾.

La maggior parte degli studi diagnostici sul glaucoma è rappresentata da studi caso-controllo e quindi include solo soggetti glaucomatosi (casi), in cui esiste già un difetto caratteristico e ripetibile del campo visivo, e soggetti sani (controlli) reclutati comunemente nella popolazione generale. Questi studi sono importanti per assicurare una valutazione esplorativa iniziale dell'abilità di nuovi test o dei dispositivi di *imaging* nel rilevare il danno glaucomatoso.

La maggior parte dei test diagnostici viene dunque utilizzata per distinguere i soggetti malati da quelli sani, ma notoriamente questo dato è di scarso interesse per i clinici. L'accuratezza diagnostica stimata non può essere completamente applicata alla pratica clinica in quanto i test diagnostici vengono utilizzati molto spesso in pazienti con sospetto della patologia e non in pazienti con una diagnosi già confermata⁽⁶⁵⁾.

L'accuratezza diagnostica dell'OCT nell'individuare il glaucoma potrebbe essere quindi sovrastimata negli studi clinici rispetto alla clinica quotidiana. È stato suggerito che l'accuratezza dei test diagnostici che emerge dagli studi clinici pubblicati può variare in maniera consistente in funzione della popolazione studiata ed in funzione dello standard di riferimento utilizzato per definire la patologia⁽⁵⁵⁾. I limiti di questi studi rappresentano chiaramente anche i limiti di questi strumenti. Servirebbero studi longitudinali per poter chiarire il ruolo di tali strumenti come test complementari da utilizzare nella pratica clinica.

La riproducibilità delle misurazioni è influenzata dallo spessore dello strato delle fibre nervose. Sia con il *Time Domain* OCT^(45,67) che con lo *Spectral Domain* OCT⁽⁵⁴⁾, l'assottigliamento dell'RNFL si associa ad un incremento della variabilità delle misurazioni, che di conseguenza risulterà maggiore nei soggetti glaucomatosi rispetto ai soggetti normali.

I clinici dovrebbero essere consapevoli delle differenze esistenti tra le varie strumentazioni OCT soprattutto in caso di *switch* da una strumentazione all'altra nel corso del *follow-up*.

PROGRESSIONE

L'OCT potrebbe avere grosse potenzialità per lo studio della progressione della malattia glaucomatosa, ma al momento non sono disponibili evidenze consistenti

a supporto della sua utilità. Anche in caso di utilizzo dell'OCT nella valutazione della progressione del glaucoma è necessario fare alcune considerazioni:

- Valutare i limiti di identificazione della progressione (criteri statistici).
- Valutare la compatibilità dei risultati con il modello anatomico di progressione del danno.
- Valutare i parametri OCT da prendere in considerazione.
- Valutare le evidenze in letteratura sulla progressione del danno.
- Confrontare i vari SD-OCT.

La riproducibilità delle misurazioni è un requisito essenziale non solo per l'OCT, ma per qualsiasi tecnica diagnostica utilizzata per identificare l'evoluzione nel tempo di un fenomeno biologico. Test utilizzabili per quantificare la riproducibilità includono i coefficienti di correlazione intraclassa (ICC), il coefficiente di variazione (CoV), la deviazione standard ed i limiti di *agreement* ottenuti dai *plots* di Bland-Altman.

Per quanto riguarda la riproducibilità, l'OCT ha il vantaggio di fornire un valore numerico, rispetto a valori percentuali o coefficienti forniti da altre tecnologie. Lo *Stratus* garantisce la migliore riproducibilità ottenibile riferibile al parametro medio *Average Thickness* (*mean RNFL* = $\pm 3,5$ micron) che si ampliano leggermente in caso di analisi per settore. Anche in soggetti glaucomatosi lo spessore medio è molto riproducibile, ma si ottiene una variabilità più alta nel momento in cui si prendono in considerazione i singoli settori. Quando si valuta la progressione è bene considerare che variazioni di spessore che rientrano all'interno dei limiti di variabilità non possono essere attribuite ad una reale progressione, ma a fluttuazioni legate al metodo di misura.

Dunque è possibile affermare che i valori di spessore forniti dall'OCT sono da considerarsi stabili quando rientrano all'interno dei limiti di variabilità delle misure:

- Variazione minima di circa 4 micron per misurazioni di RNFL media.
- Variazione minima di 10-13 micron per misurazioni dei singoli settori orari.

La ripetibilità riportata in letteratura si riferisce generalmente a variabilità intra-osservatore-intra-sessione^(42,68).

Altro elemento da tenere ben presente, dopo aver intercettato una variazione, è la compatibilità con il modello anatomico di progressione del danno glaucomatoso. In effetti, l'OCT permette di evidenziare il *pattern* anatomico atteso in pazienti con differenti stadi di patologia ed i dati più significativi sono quelli riguardanti il settore inferiore, probabilmente in relazione al fatto che in questo settore le fibre sono più spesse ed è quindi più facile cogliere le prime

modificazioni⁽⁶⁹⁾.

I migliori parametri OCT sono: inferiore, superiore, media, 7 o'clock (quando si considerano i quadranti)⁽⁷⁰⁾.

Gli studi disponibili dimostrano che lo *Stratus* OCT è in grado di distinguere i pazienti che progrediscono da quelli che non progrediscono rilevando la riduzione progressiva dello spessore RNFL. Lo spessore RNFL inferiore sembra essere il parametro più sensibile. Al contrario, misure della testa del nervo ottico e dello spessore maculare sembrano non avere utilità per valutare la progressione del danno⁽⁷¹⁾.

L'OCT GPA facilita la rilevazione della progressione del danno glaucomatoso ed è in accordo con la progressione perimetrica (GPA VFI). La sede dove la progressione si evidenzia più significativamente è nel settore corrispondente alle ore 7⁽⁷²⁾.

È possibile concludere che sebbene ancora non esista una chiara dimostrazione di efficacia dell'OCT nella diagnosi di progressione, le potenzialità sembrano essere buone.

Anche per l'utilizzo dell'OCT nella diagnosi di progressione deve essere sottolineato che nonostante i dati siano comparabili, non possono assolutamente essere interscambiabili tra i vari *software*.

Nel confronto tra i vari OCT emerge che:

- I valori di spessore sono più elevati con *Stratus vs Cirrus*, tranne quando l'RNFL è molto sottile (glaucoma severo).
- La differenza si accentua per valori di RNFL maggiori e si riduce per valori di spessore minori, invertendosi.
- I valori di spessore dell'RNFL correlano nei vari stadi di malattia.
- Le misurazioni dipendono dallo stadio della malattia e sono diverse tra diversi strumenti per cui non interscambiabili⁽⁵⁸⁾.

Inoltre deve essere evidenziato che⁽⁵²⁾:

- *Stratus* e *Cirrus* hanno generalmente un'abilità diagnostica simile.
- Le misurazioni con *Cirrus* HD-OCT sono caratterizzate da una minor variabilità (nella misurazione dello spessore RNFL).
- La minore variabilità è probabilmente legata al posizionamento automatico del cerchio di misurazione e alla correzione dei movimenti saccadici durante l'esame.
- Non vi è alcuna differenza tra le due metodiche nella corrispondenza struttura-funzione.

- In entrambe le metodiche i parametri RNFL medio, inferiore e superiore mostrano le migliori capacità diagnostiche.

CONCLUSIONI

Il *Cirrus* HD-OCT ha dimostrato una minore variabilità di misura paragonato all'OCT *Stratus* con differenze significative a 1,3,4, 8 e 11 *o'clock* sebbene le *performance* diagnostiche e la forza dell'associazione struttura-funzione siano paragonabili.

Non è stato possibile dimostrare l'esistenza di una chiara correlazione tra difetto morfologico e funzionale.

- L'OCT ha un'ottima accuratezza diagnostica ed è sicuramente utile per rafforzare notevolmente le situazioni di dubbio diagnostico.
- L'utilità dell'OCT nella progressione è da verificare: lo strumento potrebbe fornire risultati fuorvianti per quanto riguarda la diagnosi di progressione.
- Ad oggi questi strumenti non possono essere valutati per la progressione in quanto non è stato possibile validarne l'attendibilità.

■ DIAGNOSI E PROGRESSIONE CON PERIMETRIA CONVENZIONALE

Messaggi Chiave

Diagnosi

- Il danno iniziale da glaucoma è asimmetrico rispetto al meridiano orizzontale e prevalentemente nasale o paracentrale.
- Un campo visivo bianco/bianco francamente patologico rende possibile la diagnosi di glaucoma; al contrario, la normalità del campo visivo non equivale ad assenza della malattia (bassa sensibilità nelle fasi iniziali).
- È necessario eseguire sempre una perimetria automatica standard con un programma di SITA Standard, dinamica o soglia piena.
- È necessario ripetere l'esame se il risultato non concorda con gli altri dati clinici o in caso di dubbio.
- Il difetto perimetrico deve essere confermato in più esami successivi.
- È necessario prestare attenzione a tutte le forme possibili di artefatti, innanzitutto all'effetto apprendimento e all'attendibilità (soprattutto falsi positivi).

Progressione

- È necessario valutare la progressione globale del campo visivo senza trascurare la topografia del difetto.
- I moderni sistemi statistici permettono una valutazione globale dell'andamento del campo visivo nel tempo senza tralasciare la topografia del difetto.
- Per determinare un'effettiva progressione è necessario eseguire un numero sufficiente di campi visivi (almeno 5).
- Deve essere stimata la velocità di progressione del campo visivo.
- Durante il *follow-up* è opportuno impiegare sempre esami con strategia di soglia con gli stessi parametri.
- È fondamentale prestare attenzione alla qualità degli esami.
- È inoltre necessario considerare eventuali patologie concomitanti (valutare il contesto clinico).

L'esame del campo visivo è estremamente importante per lo studio del glaucoma e per il monitoraggio della progressione della malattia, pertanto deve essere

eseguito periodicamente in funzione delle necessità che possono cambiare da paziente a paziente. Un'alterazione del campo visivo (o difetto campimetrico) è una modificazione più o meno estesa e/o più o meno profonda della sensibilità retinica differenziale in un'area che viene definita scotoma. L'esame del campo visivo è di facile esecuzione, non è invasivo ma richiede la collaborazione del paziente.

Il campo visivo può essere studiato attraverso perimetri manuali (perimetria Goldmann) o computerizzati. Nella perimetria computerizzata (perimetria statica) l'utilizzo del computer garantisce notevoli vantaggi sia nell'esecuzione, grazie all'implementazione di strategie di presentazione degli stimoli per determinare efficientemente la sensibilità retinica di soglia, sia nell'interpretazione dei risultati grazie ad analisi statistiche delle misurazioni ottenute.

PERIMETRIA COMPUTERIZZATA

La perimetria computerizzata è una valutazione strumentale computerizzata utilizzata per lo studio della sensibilità retinica differenziale punto a punto che si rivela fondamentale sia nella diagnosi che nel monitoraggio del glaucoma. Ancora oggi l'esame del campo visivo in perimetria acromatica (bianco/bianco) rappresenta il *gold standard* clinico nella diagnosi e *follow-up* del glaucoma.

DIAGNOSI

È possibile utilizzare diverse strategie perimetriche (*screening* sopra-soglia, soglia piena o soglia rapida).

Le strategie di soglia possono utilizzare procedimenti di approssimazione a gradini differenti a seconda del programma utilizzato (es.: strategia dinamica, SITA Standard, SITA Fast (Humphrey), TOP Strategy (Octopus))⁽⁷³⁾.

La strategia perimetrica a soglia piena ha il vantaggio di essere molto accurata, ma è una tecnica lunga. Le strategie veloci invece riducono notevolmente i tempi di esecuzione conservando un'ottima accuratezza.

Perimetria di determinazione della soglia

SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithms*)

La strategia SITA è stata sviluppata con l'intento di diminuire il tempo per l'esecuzione dell'esame rispetto alle vecchie strategie pur mantenendo l'accuratezza

nella determinazione della sensibilità di soglia.

Sensibilità e specificità del metodo SITA sono sostanzialmente analoghe rispetto alla soglia piena. Il modello fornisce una probabilità di stima di soglia per ogni punto testato che dipende da numerose variabili e che si modifica nel corso dell'esame. Il calcolo di soglia si interrompe quando il valore calcolato coincide con quello stimato.

- SITA impiega circa il 50% in meno del tempo di una perimetria di soglia piena⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾.
- La fluttuazione a lungo termine è più o meno analoga a quella di una perimetria di soglia piena⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾.
- La sensibilità nel determinare danni tipici da glaucoma è analoga a quella di una perimetria di soglia tradizionale⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾.

È possibile affermare che una strategia di soglia veloce, se eseguita con strategie adeguate, può sostituire, nella maggior parte dei casi, una strategia a soglia piena (*Figura 7*).

Tuttavia è opportuno considerare che le strategie di soglia veloce tendono a sottostimare le aree scotomatose profonde e tendono a perdere la localizzazione iniziale di difetti molto piccoli.

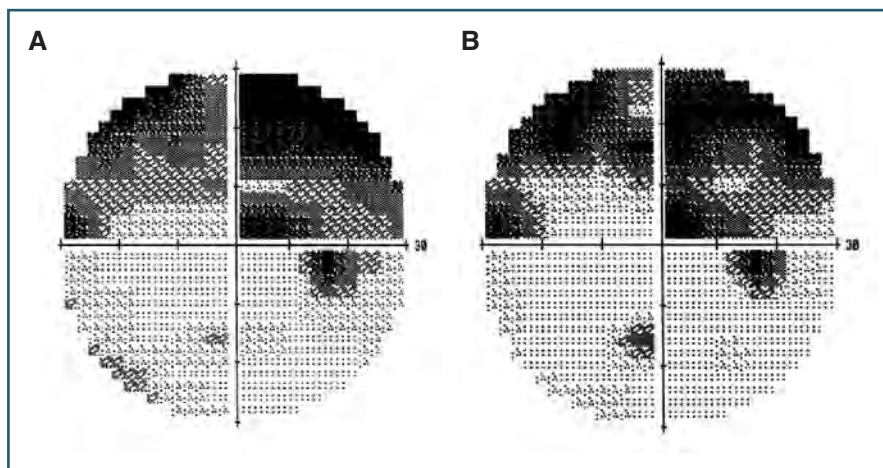


Figura 7. A: esecuzione esame a soglia piena: 16:23(min). B: esecuzione esame SITA Standard: 8:34 (min).

Strategia Dinamica

Nella strategia dinamica il gradino di soglia è adattato al valore di soglia fisiologico per il punto testato (da 2 a 10 dB): intervallo minore per i punti a soglia più alta. La strategia dinamica consente di ottenere un risparmio del tempo di esecuzione del 45%⁽⁸¹⁾.

Strategie ultra-veloci: SITA FAST e TOP

La strategia di soglia ultraveloci possono essere utilizzate esclusivamente in casi molto selezionati, ad esempio in caso di pazienti scarsamente collaborativi (anziani e bambini).

TOP (Tendency Oriented Perimetry)

La strategia TOP si basa sul concetto di «interdipendenza o tendenza» dei valori di soglia di punti contigui: un valore positivo innalza la soglia dei punti circostanti e viceversa.

Si presuppone che la prima matrice abbia un valore di soglia pari alla metà (8/16) di quello normale per l'età. Il gradino successivo è di 4/16 e contemporaneamente si aggiusta la soglia dei punti contigui. La seconda matrice ha un intervallo di 3/16 e così via sempre aggiustando la soglia dei punti contigui.

La strategia TOP consente di ridurre il tempo di esecuzione di circa l'80%^(82,83) (Figura 8).

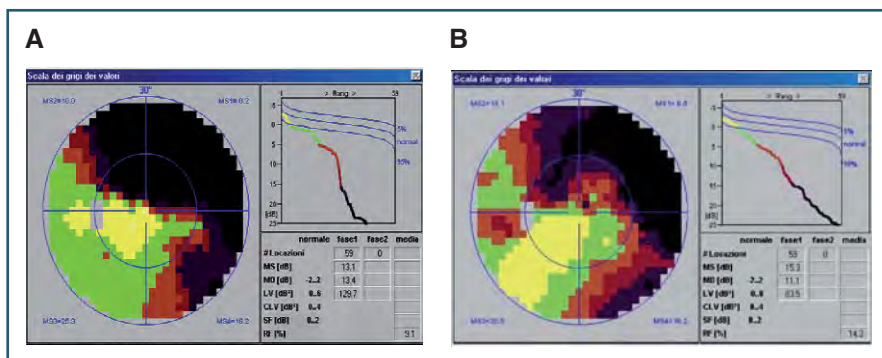


Figura 8. *A: Esecuzione esame a soglia piena: 10:32 (min). B: Esecuzione esame TOP: 2:11 (min).*

Indici Perimetrici

Per la corretta interpretazione dell'esame perimetrico è fondamentale una corretta valutazione degli indici perimetrici, che possono essere diversi anche in funzione della tipologia di perimetro utilizzato. Tra gli indici perimetrici più significativi:

- Il *Mean Defect (MD)* o *difetto medio* è la media aritmetica delle differenze tra i valori della sensibilità misurati nei vari punti del campo visivo ed i valori normali corretti per l'età.
- Il *Pattern standard deviation (PSD)* indica la non uniformità di un difetto campimetrico. È un indice di disomogeneità del difetto. Risente della fluttuazione a breve termine.
- Lo *Short-term fluctuation (SF)* si calcola testando più volte la soglia di determinati punti. È un indice di instabilità del campo visivo.
- La *Corrected pattern standard deviation (CPSD)* rappresenta la PSD corretta per la SF. Aumenta in presenza di un difetto localizzato. Aiuta a separare i reali difetti da quelli dovuti alla fluttuazione a breve termine.

Per la diagnosi di glaucoma oltre a valutare l'esistenza del danno perimetrico, è importante valutare anche la sua localizzazione. Generalmente il danno perimetrico da glaucoma interessa prima le fibre del nervo ottico che entrano al polo superiore ed inferiore e che provengono dalle cellule ganglionari della retina temporale. Decorrono lungo il fascio papillo-maculare con disposizione arcuata e rispettano il meridiano orizzontale (*Figure 9 e 10*).

Il danno campimetrico iniziale del glaucoma è un danno prevalentemente localizzato nasalmente rispetto al meridiano verticale e decentrato rispetto al meridiano orizzontale⁽⁸⁴⁾.

La caratteristica principale del danno iniziale da glaucoma è la sua asimmetria rispetto al meridiano orizzontale, prevalentemente nasale. Può anche essere presente un danno diffuso del campo visivo, ma solitamente di intensità diversa tra una zona e l'altra⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾.

Il GHT (perimetro Humphrey) è un indice che fornisce informazioni sull'asimmetria del danno rispetto al meridiano orizzontale attraverso il confronto di cinque aree dell'emicampo superiore con le corrispettive aree dell'emicampo inferiore.

Il GHT può essere: 1) entro limiti normali; 2) fuori dai limiti della norma; 3) *borderline*; 4) riduzione generale della sensibilità; 5) anormale alta sensibilità.

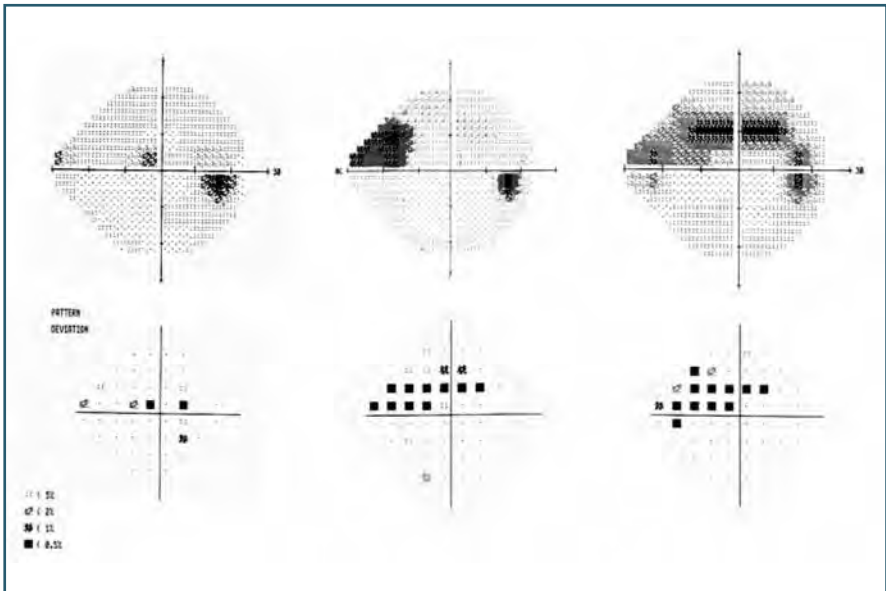


Figura 9. Danno glaucomatoso iniziale.

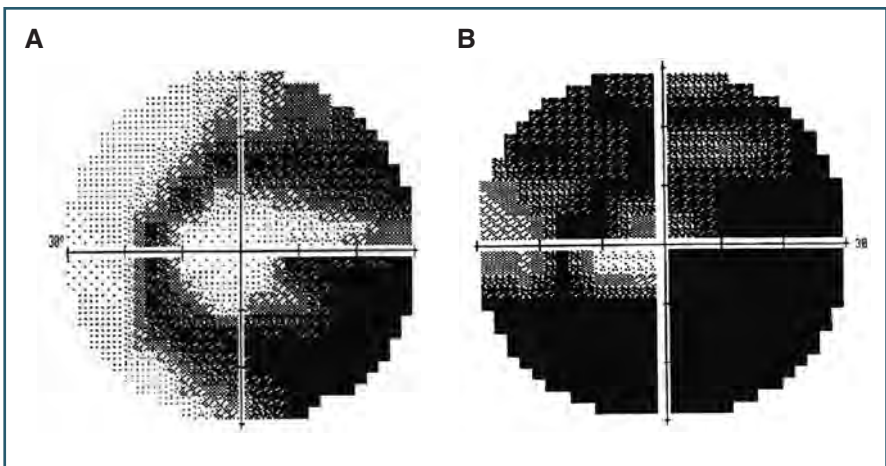


Figura 10. Danno glaucomatoso avanzato. A: doppio difetto fascicolare; B: isole di visione residua (stadio penultimo di Malbran).

Considerate le premesse è possibile concludere che l'utilizzo della perimetria standard è essenziale nella diagnosi di glaucoma, ma non è sufficiente per una diagnosi precoce.

PROGRESSIONE

Nel *follow-up* di un paziente glaucomatoso l'esame del campo visivo consente essenzialmente di valutare se si sono verificate variazioni rispetto agli esami precedenti, se sono significative e legate al glaucoma nonché misurare la velocità di progressione del danno.

Un danno perimetrico progredisce quando si ha un deterioramento della sensibilità significativamente superiore a quella prodotta dalla variabilità a breve ed a lungo termine, confermato in uno più esami successivi.

A causa delle fluttuazioni a lungo termine, della collaborazione non sempre perfetta, delle mutate condizioni dell'esame e di molti altri fattori di disturbo, spesso è difficile stabilire se una modificazione debba essere presa in considerazione o vada trascurata come priva di significato clinico.

La progressione nel glaucoma si manifesta con un danno perimetrico che si modifica in diversi modi: con un aumento di densità degli scotomi o un allargamento di essi mentre in alcuni casi si può avere la comparsa di nuovi scotomi in aree diverse. In ogni caso è necessario confermare sempre tale variazione con più esami successivi.

È possibile utilizzare diverse metodiche per valutare la progressione del danno perimetrico:

- **Metodo clinico:** confronto fra i vari esami basato sull'esperienza.
- **Programmi statistici** basati sull'analisi del *trend* o dell'evento:
 - *Trend analysis* (Analisi della tendenza)
 - *Event analysis* (Analisi degli eventi)

Metodo Clinico

La maggior parte degli oculisti si basa sull'analisi clinica del campo visivo. Il metodo clinico ha indubbiamente il vantaggio di tenere in considerazione il contesto clinico e di essere flessibile. I programmi di *overview* permettono di stampare su un unico foglio più campi visivi disposti in ordine cronologico, garantendo una valutazione immediata. Tuttavia non è supportato da programmi statistici ed è un metodo soggettivo che richiede notevoli conoscenze di perimetria

per evitare errori. Con questo metodo può essere inoltre difficile identificare difetti iniziali in peggioramento e pertanto dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela poiché possibile fonte di errori di valutazione, con gravi ricadute sul piano terapeutico e clinico.

Programmi Statistici

I programmi statistici hanno il vantaggio di trattare in modo matematico dati soggetti a fluttuazioni fisiologiche in modo da aumentare la probabilità di rilevare il reale segnale biologico presente. Non sempre i metodi statistici impiegati forniscono risultati affidabili e deve essere considerato che la significatività statistica non sempre equivale alla significatività clinica (e viceversa).

Analisi della tendenza (trend analysis)

La *trend analysis* permette di quantificare la variazione di un parametro nel tempo attribuendo alla variazione rilevata una probabilità statistica di errore. Quando tale probabilità risulta molto piccola (<5%) si considera la variazione come statisticamente significativa. L'entità della variabilità del parametro legata al metodo di misura sarà il fattore che maggiormente influenzerà la capacità di discriminare tra una reale progressione ed una semplice fluttuazione. Inoltre l'analisi del *trend* per poter essere affidabile richiede l'esecuzione di un minimo di 5-6 campi visivi. Il numero di campi visivi necessario per effettuare delle stime affidabili della velocità di progressione dipenderà inoltre dall'entità della progressione stessa (più è lenta la progressione e maggiore è il numero di esami necessari da inserire nel modello di regressione perché la stima sia affidabile).

L'analisi del *trend* può essere eseguita sia utilizzando gli indici globali (es.: MD, VFI) sia punto per punto, utilizzando i valori di sensibilità misurati nello stesso punto del campo visivo in esami successivi⁽⁹⁰⁾.

Il programma *Statpac Humphrey* permette di raggruppare in una sola stampata fino a 16 esami senza perdere informazioni, facilitando il giudizio clinico. Con la «*change analysis*» vengono messi in grafico i principali indici perimetrici e, se si dispone di almeno 5 esami, viene fornita la significatività della variazione della MD nel tempo, basata sull'analisi di regressione lineare.

Il *Glaucoma Staging System 2* è un metodo che consente di identificare in maniera attendibile e rapida la gravità del danno e il tipo di difetto presente (loca-

lizzato, generalizzato o misto). Si tratta di un nomogramma che utilizza gli indici MD e CPSD/PSD (o CLV/LV per gli utilizzatori Octopus), posti rispettivamente sulle ascisse e sulle ordinate di un grafico cartesiano. Linee curve suddividono il grafico in 6 stadi di gravità crescente (dallo stadio *borderline*, che comprende campi con difetti molto iniziali e non certi, allo stadio 5, dove trovano collocazione i difetti sub-terminali). Ogni stadio è a sua volta suddiviso in 3 sottogruppi da due linee oblique, che separano i difetti generalizzati da quelli misti e localizzati. Il grafico risulta particolarmente utile nella ricerca scientifica e nella normale pratica clinica per classificare con una semplice sigla la gravità del danno perimetrico e il tipo di difetto presente. Può essere anche utilizzato per seguire graficamente nel tempo l'evoluzione di un difetto⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾.

Il *PERIDATA* è un *software* che permette di analizzare una serie di campi visivi in ordine cronologico (Humphrey e/o Octopus) consentendo di eseguire un'analisi di regressione lineare su ciascun punto del campo visivo. Il *software* rappresenta con dei triangolini rossi pieni i punti che sono peggiorati in modo statisticamente significativo.

Analisi dell'evento (Event analysis)

L'analisi degli eventi si basa sul confronto di ciascun campo visivo eseguito durante il *follow-up* con il campo visivo basale. Qualora il cambiamento di sensibilità di ciascun punto testato superi una certa soglia definita dai limiti di confidenza della variabilità fisiologica per quel punto, allora verrà classificato come progredito. Questo approccio non considera tutti i campi visivi intermedi eseguiti prima che il peggioramento venga rilevato e presenta dei vantaggi e degli svantaggi rispetto alla *trend analysis*. Va evidenziato che necessita di meno esami per rilevare una progressione, invece tra gli svantaggi va ricordato che se il *trend* è in peggioramento, la variazione non verrà rilevata finché non supera una determinata soglia.

È importante sottolineare che ogni sospetta progressione deve essere confermata in esami successivi. Solo il criterio della «conferma» consente infatti di aumentare la specificità a livelli clinicamente accettabili⁽⁸⁴⁾.

Un esempio di analisi degli eventi è il *Glaucoma Progression Analysis* (GPA), *software* in dotazione nei perimetri Humphrey di ultima generazione, grazie al quale i punti peggiorati in maniera statisticamente significativa rispetto al basale vengono rappresentati con un triangolo bianco, i punti peggiorati significativamen-

te in due esami successivi di *follow-up* verranno rappresentati con un triangolo metà nero e metà bianco ed i punti peggiorati significativamente in tre o più esami consecutivi di *follow-up* verranno rappresentati con un triangolo nero⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Per ridurre l'influenza sulla progressione di un'eventuale cataratta sulla capacità di rilevare la progressione del difetto glaucomatoso il GPA basa la sua analisi sui dati della «*pattern deviation map*». Il GPA fornisce inoltre un giudizio sulla progressione (GPA alert), classificando come «possibile progressione» i campi visivi che presentano un significativo peggioramento in almeno 3 punti in 2 esami consecutivi e come «probabile progressione» quelli in cui il peggioramento è riscontrabile in 3 esami consecutivi.

Nel nuovo programma GPA 2 è stato introdotto il *Visual Field Index* (VFI), un nuovo indice che rappresenta la percentuale di campo visivo ancora integro. Il VFI è un indice basato sui dati della *pattern deviation map* quindi robusto nei confronti dell'influenza della cataratta sulla diagnosi di progressione ed è pesato in base all'eccentricità del difetto rispetto al punto di fissazione. Pertanto è maggiormente influenzato dai difetti centrali rispetto ai periferici.

Disponendo di almeno 5 campi visivi è possibile ottenere un'analisi del *trend* del VFI nel periodo di tempo considerato, con una stima della perdita del campo visivo annuale che viene espressa in %/anno. Il GPA 2 inoltre, qualora il numero degli esami eseguiti sia sufficiente, è in grado di fornire una stima della velocità di progressione del difetto perimetrico nel tempo a parità di condizioni cliniche e sembra essere meno influenzata dalla presenza o meno di cataratta rispetto alla velocità di progressione calcolata tradizionalmente sull'MD⁽⁹⁸⁾.

CONCLUSIONI

Deve essere ricordato che, indipendentemente dal metodo utilizzato per la valutazione dell'evoluzione di un difetto perimetrico nel tempo, una variazione del campo visivo può essere provocata da cause diverse dal glaucoma. Pertanto i risultati ottenuti con la perimetria devono essere sempre integrati dalle altre informazioni cliniche a disposizione. Inoltre, è importante considerare che affinché un peggioramento del difetto perimetrico abbia rilevanza clinica tale da modificare il regime terapeutico in atto, è necessario che sia statisticamente significativo e riproducibile in un secondo o terzo esame.

■ DIAGNOSI E PROGRESSIONE CON PERIMETRIA NON CONVENZIONALE

Messaggi Chiave

- Tutte le tecniche non convenzionali testano sottosistemi di cellule ganglionari a bassa ridondanza.
- Sono disponibili diverse tecniche e alcune di esse hanno ormai un utilizzo consolidato.
- Molti studi suggeriscono una maggiore sensibilità rispetto alla perimetria bianco su bianco.
- È discutibile, probabilmente da escludere, l'utilizzo delle metodiche non convenzionali come metodologia di *screening*, e cioè il loro utilizzo come unico esame per individuare il paziente glaucomatoso.
- Queste metodiche si dimostrano utili in pazienti ipertesi oculari e con sospetto glaucoma e cioè in tutti i casi in cui la perimetria bianco/bianco sia ancora negativa, ma siano presenti dei sospetti per il tono o per l'aspetto della papilla e delle fibre.
- È probabile una maggiore utilità di queste metodologie in associazione alla perimetria bianco/bianco e/o alle indagini strutturali.
- Nessuna tecnica di esame non convenzionale del campo visivo è al momento in grado di sostituire la perimetria automatica bianco-su-bianco per un *follow-up* in pazienti con glaucoma cronico.
- La perimetria automatica bianco-su-bianco continua ad essere il *gold standard* per un corretto *follow-up* dei pazienti affetti da glaucoma cronico.

DIAGNOSI

Le evidenze disponibili in letteratura hanno dimostrato come la diagnosi precoce del glaucoma sia di fondamentale importanza per prevenire un danno strutturale permanente e la conseguente irreversibile perdita della funzione visiva. La possibilità di una diagnosi precoce avrebbe quindi ricadute dirette sulla prognosi di ogni singolo paziente e, più in generale, il costo di una diagnosi precoce sarebbe giustificato dal ridotto carico sociale derivante dalla inabilità visiva da glaucoma.

Il ruolo delle tecniche perimetriche non convenzionali è dovuto al fatto che il campo visivo bianco/bianco è una tecnica relativamente poco sensibile per la diagnosi precoce. È stato descritto che è possibile avere una perdita fino al 50% delle fibre nervose prima che compaia un difetto perimetrico clinicamente rilevabile con le tecniche standard^(99,100). È stato inoltre stimato che una perdita localizzata di 5 dB corrisponde ad un danno del 25% delle cellule ganglionari retiniche⁽¹⁰⁰⁾.

La SAP valuta la sensibilità luminosa differenziale mediante uno stimolo piccolo (0,47 gradi) bianco, su uno sfondo bianco a luminanza fotopica (31,5 asb). Tutti i tipi di cellule ganglionari responsabili del processo visivo sono sensibili a questo tipo di stimolo, per cui la SAP è un test non selettivo. Proprio a causa della mancata selettività e quindi della importante ridondanza del sistema testato la SAP non possiede la sensibilità per individuare i primi danni causati dal glaucoma.

Sono stati sviluppati nuovi test psicofisici per testare specifiche funzioni visive mediate da sistemi a bassa ridondanza. Mentre la SAP non è selettiva, tutte le tecniche perimetriche non convenzionali cercano di isolare una sottopopolazione di cellule ganglionari, valutando una peculiare attività funzionale mediata esclusivamente da una certa sottopopolazione. Grazie al fatto che tali tecniche studiano funzioni poco ridondanti, il danno può essere evidenziato più precocemente⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

La ridotta ridondanza consente di testare solo una parte del sistema visivo: una piccola percentuale di tutte le cellule ganglionari⁽¹⁰³⁾ garantendo maggiore capacità di isolare le cellule ganglionari da stimolare^(104,105).

Deve inoltre essere considerato che quando le diverse funzioni visive vengono danneggiate dal glaucoma la perdita di funzione avviene per tutte nella medesima area. In altre parole il danno glaucomatoso non è selettivo per determinati tipi di RGC, ma la selettività è nel tipo di funzione studiata, nel tipo di test e nella maggiore o minore ridondanza della popolazione cellulare sottoposta ad esame⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Tra le varie tecniche di esame non convenzionale, quelle maggiormente supportate dalla letteratura scientifica sono le seguenti: *Short Wavelength Automated Perimetry*, *Flicker Perimetry*, *Frequency Doubling Perimetry*, *Rarebit Perimetry* e *Pulsar Perimetry*.

Short Wavelength Automated Perimetry (SWAP)

L'utilizzo della perimetria blu-giallo è derivato dal fatto che numerosi studi han-

no dimostrato come i coni S, specifici per il blu, siano quelli affetti più precocemente nel glaucoma^(109,110). La luce bianca satura le risposte di tutti i con: il difetto di risposta di un singolo sistema di con può essere compensato da quello degli altri. La SWAP offre un isolamento di 15 dB, quindi il sistema ganglionare blu giallo deve perdere 15 dB di sensibilità prima che altri tipi di cellule suppliscano nella risposta allo stimolo blu.

La perimetria SWAP permette di evidenziare più precocemente della perimetria acromatica un difetto perimetrico e la topografia della sua eventuale progressione. Inoltre, si è dimostrata utile anche in altre patologie oculari non glaucomatose e che non interessano primariamente il nervo ottico. Tuttavia si tratta di un esame più impegnativo per i pazienti, con maggiore effetto apprendimento, influenzato dalla presenza di cataratta e caratterizzato da una maggiore variabilità inter-intra individuale.

Un nuovo algoritmo di soglia per la SWAP, denominato SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) SWAP, si è rivelato molto più veloce consentendo di dimezzare i tempi d'esame del 50% con importanti miglioramenti nella qualità, riproducibilità e accuratezza della misurazione⁽¹¹¹⁾. SITA SWAP è caratterizzato da minore variabilità interindividuale, maggiori valori di sensibilità luminosa differenziale e maggiore sensibilità delle mappe di probabilità⁽¹¹²⁾.

Flicker Perimetry

La perimetria Flicker misura la frequenza critica di fusione, ovvero la frequenza alla quale lo stimolo luminoso non appare più intermittente, ma fisso. È mediato dalle cellule ganglionari di tipo M. Questo tipo di perimetria è più precoce del W/W nel determinare il danno, ma è più lunga e faticosa. È disponibile sui perimetri Octopus serie 300. I risultati dell'esame sono espressi in Hz ma con rappresentazione grafica analoga alla perimetria convenzionale.

Frequency Doubling Perimetry (FDT)

La perimetria a duplicazione di frequenza è un sistema di analisi del campo visivo che valuta principalmente le cellule ganglionari di tipo M che rappresentano circa il 3-5% delle cellule ganglionari e sono sensibili a stimoli a bassa frequenza spaziale ed alta frequenza temporale⁽¹¹³⁾. Lo stimolo consiste in una griglia sinusoidale costituita da un'alternanza di barre chiare e scure a bassa frequenza spaziale che vengono fatte alternare di fase ad alta frequenza temporale.

L'FDT Matrix (Humphrey-Zeiss) ha dimostrato una minore variabilità test-retest

rispetto a SAP. È più precoce nell'individuazione del danno ed adatto anche all'utilizzo di *screening* (veloce). Tuttavia mostra un marcato effetto apprendimento, variabilità del GHT; inoltre è sensibile alla presenza di cataratta^(114,115).

Rarebit Perimetry

Nella perimetria *rarebit* vengono presentate mire puntiformi che in rapporto all'area esplorata ne esplorano una minima superficie («*rare bits*»). Il test consiste nella presentazione di spot luminosi di minima ampiezza e alto contrasto rispetto allo sfondo. Il paziente fissa una mira e deve dire quando percepisce lo stimolo. La perimetria *rarebit* si è dimostrata utile in patologie neuroftalmologiche e nella diagnosi precoce di danno perimetrico in presenza di ipertono oculare^(116,117). Ha il vantaggio di essere un test pratico ed economico (non richiede strumenti), caratterizzato da facilità di esecuzione. È utile anche in patologie non glaucomatose. Purtroppo però non è perfettamente correlata con le altre tecniche perimetriche. Sono ancora insufficienti le prove di capacità diagnostica precoce.

Pulsar Perimetry

La perimetria *pulsar* è una tecnica che esplora varie funzioni visive (percezione dei colori, movimento e contrasto) misurando la sensibilità al contrasto a diverse frequenze spaziali. Lo stimolo è circolare a bande concentriche chiare e scure alternanti il cui contrasto e risoluzione spaziale vengono modificati continuamente durante il test. È utile nell'evidenziare il danno precoce da glaucoma^(118,119). Uno studio che ha analizzato la stabilità e l'accuratezza di SAP, perimetria *pulsar* ed FDT ha dimostrato come l'effetto apprendimento sia minimo in tutte e tre le tecniche e come, rispetto alla perimetria *pulsar*, la SAP e la FDT abbiano un maggiore effetto apprendimento⁽¹²⁰⁾. Le fluttuazioni a lungo termine si sono dimostrate significativamente più alte nella FDT rispetto a SAP e perimetria *pulsar*. Inoltre la stabilità e la sensibilità della perimetria *pulsar* sono risultate maggiori delle altre due metodiche⁽¹²¹⁾.

I valori di sensibilità e specificità di qualsiasi tecnologia diagnostica dipendono dal *gold standard* di confronto. Pertanto quando si valuta la validità diagnostica dei nuovi test è fondamentale definire lo standard diagnostico con cui ci si confronta⁽¹²²⁾.

Come dimostrato da uno studio del 2007 sull'utilizzo della perimetria per lo *screening* del glaucoma, la sensibilità dell'FDT per la rilevazione di danni glaucomatosi del campo visivo, soprattutto all'inizio del danno, non è sufficientemente elevata,

anche se si ha una elevata specificità⁽¹²³⁾. In realtà i dati della letteratura sono abbastanza discordanti e altri studi sembrerebbero dimostrare che la sensibilità e specificità di un singolo test FDT non siano sufficientemente elevate⁽¹²⁴⁾.

Una meta-analisi di 40 lavori, che ha analizzato 48.000 soggetti e valutato sensibilità e specificità nella diagnosi precoce di glaucoma di tutte le tecniche perimetriche non convenzionali, ha dimostrato che nessun test è realmente utile per lo *screening*⁽¹²⁵⁾. L'FDT (C-20-1) è risultato più sensibile dell'oftalmoscopia e della tonometria ad applanazione come test di *screening* per il glaucoma. Sebbene la perimetria cinetica, l'FDT e l'HRT siano risultati test promettenti nessun singolo test o gruppo di test si è dimostrato chiaramente superiore come test di *screening* per il glaucoma⁽¹²⁵⁾.

Alcuni studi hanno dimostrato che nei glaucomi pre-perimetrici l'FDT e la SWAP sono in grado di rilevare dei cambiamenti prima della SAP. Non tutti gli studi disponibili concordano con questa affermazione. Altri studi dimostrerebbero che, poichè la perimetria convenzionale e non convenzionale analizzano diverse sottopopolazioni, potrebbe essere utile combinare i risultati della perimetria bianco/bianco con quelli di una tecnica perimetrica non convenzionale per ottenere un miglioramento della capacità diagnostica.

Sembrerebbe che per ottimizzare la capacità diagnostica l'approccio più razionale sia di combinare i test strutturali e funzionali. In tal caso, se il test funzionale non convenzionale è la SWAP o l'FDT questo può aumentare la sensibilità fino quasi all'80%; in particolare nel caso dell'FDT senza compromettere la specificità.

LA PERIMETRIA NON CONVENZIONALE NELLO STUDIO DELLA PROGRESSIONE

Per poter essere attendibile e clinicamente utile per lo studio della progressione del danno funzionale, una tecnica di esame del campo visivo deve possedere necessariamente le seguenti caratteristiche: buona riproducibilità; bassa variabilità intra-test ed inter-test; modesto effetto apprendimento; scarsamente influenzata dai fattori di disturbo; impiegata su larga scala per consentire confronti fra dati provenienti da centri diversi

Come già accennato le più diffuse tecniche di esame non convenzionale del campo visivo sono: *High-pass Resolution Perimetry*, *Short Wavelength Automated Perimetry*, *Flicker Perimetry*, *Frequency Doubling Perimetry*, *Rarebit Perimetry*, *Pulsar Perimetry*.

High-pass Resolution Perimetry (HRP)

La variabilità intra-test è indipendente dalla sensibilità e dall'eccentricità⁽¹²⁶⁾. La variabilità inter-test è modesta (0,8 dB)⁽¹²⁷⁾ e la riproducibilità è migliore rispetto alla SAP⁽¹²⁸⁾. Nell'HRP è presente un effetto apprendimento, ma è meno accentuato che con la SAP⁽¹²⁹⁾. Spesso l'HRP riesce a dimostrare prima della SAP una progressione del difetto⁽¹³⁰⁾. Nonostante i vantaggi di questa metodica, l'HRP non è mai stata impiegata su larga scala e l'apparecchio non è più disponibile sul mercato.

In base alle evidenze disponibili è possibile affermare che conseguenze desiderabili ed indesiderabili si equivalgono e pertanto non è possibile proporre alcuna raccomandazione specifica.

Short Wavelength Automated Perimetry (SWAP)

La SWAP si è dimostrata utile per predire quali tra i pazienti con glaucoma iniziale manifesteranno un progressivo peggioramento con la SAP^(131,132). Questa metodologia riesce, in maniera più efficace della SAP, ad identificare i pazienti con progressivo danno al nervo ottico⁽¹³³⁾.

Tuttavia la variabilità interindividuale e le fluttuazioni a breve e lungo termine sono più elevate rispetto alla SAP⁽¹³⁴⁾. Inoltre, la SWAP risente molto di ogni tipo di opacità della lente, anche iniziale⁽¹³⁵⁾. L'effetto apprendimento è importante e non è influenzato da precedenti esperienze con la SAP^(136,137). La SAP e la SWAP hanno dimostrato di possedere la stessa sensibilità nel determinare una conversione in glaucoma⁽¹³⁸⁾. La nuova strategia SITA SWAP mostra un minor effetto apprendimento, limitato soltanto al primo test. Questo potrebbe quindi indurre a riconsiderare l'utilizzo clinico della SWAP per la diagnosi precoce del glaucoma⁽¹³⁹⁾. In base alle evidenze disponibili si nota che le conseguenze indesiderabili superano quelle desiderabili, pertanto probabilmente la SWAP non dovrebbe essere utilizzata per studiare la progressione del glaucoma (raccomandazione debole).

Flicker Automated Perimetry

La perimetria *Flicker* ha dimostrato di possedere variabilità e riproducibilità accettabili⁽¹⁴⁰⁾. Il test non è influenzato dalla cataratta⁽¹⁴¹⁾, ma è stressante e poco gradito ai pazienti⁽¹⁴²⁾. È una tecnica poco utilizzata e al momento non esistono studi che ne possano dimostrare l'utilità nel *follow-up* del glaucoma cronico (raccomandazione debole).

Frequency Doubling Perimetry (FDT)

La variabilità intra-test della FDT è minore rispetto alla SAP e non è influenzata da eventuali depressioni della sensibilità⁽¹⁴³⁾. La variabilità test-retest con Matrix è uniforme per tutto il *range* di misurazioni^(144,145). La fluttuazione a lungo termine è simile alla SAP (2,5-4,4 dB per punto esaminato)⁽¹¹⁵⁾. Esiste inoltre un modesto effetto apprendimento fra il primo e il secondo test (circa 1 dB)⁽¹⁴⁶⁾. La variabilità intra-test è uguale per stimoli di 10° e di 5°⁽¹⁴⁷⁾. La FDT è in grado di evidenziare una progressione del danno, ma la concordanza con i dati della SAP è modesta⁽¹⁴⁸⁾. I programmi 24-2/30-2 Matrix, grazie alla migliore definizione, potrebbero essere utili per studiare la progressione del danno⁽¹⁴⁹⁾. Non esistono al momento studi a lungo termine che ne dimostrino l'utilità clinica nel *follow-up* del glaucoma (raccomandazione debole).

Rarebit Perimetry

La perimetria *rarebit* è un test rapido, semplice ed economico, con elevata sensibilità e specificità nel glaucoma con danni iniziali⁽¹¹⁶⁾. Possiede una buona tolleranza allo sfuocamento⁽¹⁵⁰⁾. È caratterizzata da un minimo effetto apprendimento, ma la variabilità inter- ed intra-individuale sono piuttosto elevate⁽¹⁵¹⁾. Questa tipologia di test non è mai entrata nella pratica clinica.

Le conseguenze indesiderabili superano quelle desiderabili, pertanto la perimetria *rarebit* non dovrebbe essere utilizzata per il *follow-up* del glaucoma (raccomandazione debole).

Pulsar Perimetry

La perimetria *pulsar* è un test sensibile per una diagnosi precoce di danno glaucomatoso^(119,120). La fluttuazione a lungo termine è più bassa rispetto a SAP e FDT⁽¹⁵²⁾. Alcuni lavori suggeriscono che potrebbe essere utile anche nel *follow-up* della malattia⁽¹⁵³⁾, ma l'esperienza clinica è al momento limitata. La tecnica è suscettibile di modifiche e quindi deve essere ancora considerata come sperimentale. Potrebbe quindi esserci una indicazione positiva per l'utilizzo della perimetria *pulsar* anche nel *follow-up* del glaucoma (raccomandazione debole).

■ RALLENTARE LA PROGRESSIONE

Messaggi Chiave

- Esistono evidenze molto forti (meta-analisi di studi clinici, Livello I) riguardanti gli effetti positivi nel glaucoma di un trattamento che determini un abbassamento della pressione intraoculare.
- Alcune evidenze hanno dimostrato che la riduzione della pressione intraoculare assicura un effetto di riduzione della progressione del 40-50% e che tale effetto può essere apprezzato su tutti gli *outcome*.
- Le evidenze testimoniano che quando il trattamento consente il raggiungimento della pressione *target* esistono sicuramente maggiori possibilità di stabilizzare la progressione.
- Non esistono attualmente evidenze sufficienti per affermare che l'utilizzo di un farmaco più potente possa determinare una maggiore riduzione della progressione, nonostante sia dimostrato che a pressioni più basse sia associata una maggiore riduzione del rischio di progressione.
- Sono attualmente disponibili varie tipologie di farmaci che consentono di raggiungere la pressione *target*. Lo specialista può scegliere di volta in volta il trattamento più adeguato in base alla progressione della malattia e alla risposta individuale del singolo paziente.
- L'efficacia della terapia dipende sostanzialmente da due fattori: *compliance* e sensibilità specifica di ciascun paziente ad un determinato farmaco.

Nel mondo ci sono 45 milioni di persone non vedenti e 135 milioni di persone con significativa perdita della visione. L'80% della cecità potrebbe essere evitata; in particolare, il 20% potrebbe essere prevenuta e il 60% potrebbe essere trattata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha stimato che, in assenza di un'azione concreta, nel 2020 il numero di non vedenti e di ipovedenti è destinato a raddoppiare passando da 180 milioni a 360 milioni⁽¹⁵⁴⁾ (Figura 11). Le evidenze disponibili per la terapia sono tutte di Livello I (*clinical trial* e meta-analisi di *trial* clinici).

Uno studio ha dimostrato che i pazienti con maggior rischio di cecità mostravano già una perdita di campo visivo al momento della diagnosi di glaucoma. È

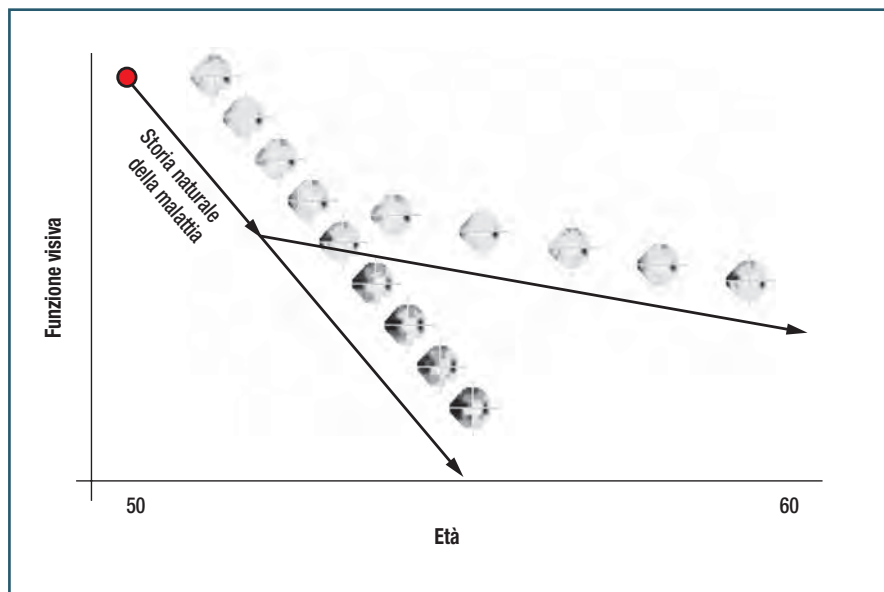


Figura 11. *Storia naturale del glaucoma.*

evidente una diversa suscettibilità alla IOP: alcuni pazienti perdevano la vista a pressioni che gli altri tolleravano senza significativa progressione. Questo suggerisce che quando si verifica un danno del campo visivo il monitoraggio continuo dei campi visivi e il raggiungimento dei livelli *target* di IOP sono fondamentali nella gestione del glaucoma⁽¹⁵⁵⁾.

Quando si parla di rallentamento della progressione è importante capire cosa si intende per progressione e fornire una corretta definizione. A tale proposito è importante sottolineare 2 aspetti:

- Appropriatelyzza «clinica» dell'*outcome*: ogni qual volta deve essere valutata l'efficacia della terapia nel rallentare o meno la progressione, si deve fare una valutazione su un parametro clinicamente rilevante.
- Appropriatelyzza «clinica» della variazione di questo *outcome*: è importante dare precedenza ad *outcome* di tipo funzionale rispetto a quelli morfologici come dimostrato nel simposio NEI/FDA CDER del 2009⁽¹¹⁾.

Un dato che colpisce molto è che a parte lo scarso grado di accordo tra la fun-

zione e la struttura, anche all'interno della struttura o della funzione non esiste un consistente grado di accordo per i vari tipi di misurazioni e test eseguibili.

APPROPRIATEZZA CLINICA DELL'OUTCOME

Sicuramente ben presto si arriverà alla validazione di *outcome* surrogati (fino ad oggi scarsamente considerati), ma in tal caso dovrà essere utilizzata particolare attenzione in caso di trattamenti per il rallentamento della progressione della malattia.

APPROPRIATEZZA CLINICA DELLA VARIAZIONE DELL'OUTCOME

Nel trattamento dei pazienti glaucomatosi le sfide più importanti sono rappresentate dal rilevamento della progressione e dalla stima della velocità di progressione. In seguito alla rapida evoluzione della tecnologia, è inoltre necessario pensare bene a cosa si intende misurare e per quale motivo, e come valutare tali misure e il loro rapporto con la malattia. Ovviamente più si restringe il campo di significatività clinica, più aumenta la variabilità.

- Gli attuali sistemi per misurare la progressione soffrono dell'incapacità di distinguere tra la vera assenza di un cambiamento clinico e la mancanza di potenza statistica per confermare o smentire che il cambiamento si sia verificato.
- Per le decisioni del clinico il concetto di potenza statistica potrebbe avere implicazioni estremamente importanti soprattutto quando si va a restringere quello che si considera un'alterazione altamente significativa⁽¹⁵⁶⁾.

Tutte queste problematiche, di estremo interesse per i clinici e i ricercatori, generalmente non trovano riscontro in letteratura; ad esempio, la letteratura disponibile non consente di avere evidenze sul potere statistico.

È chiaro che la significatività statistica è molto diversa dalla significatività clinica. Per le variabili che riguardano la definizione della progressione, per il clinico è molto importante che la differenza considerata sia clinicamente rilevante. Una differenza statisticamente significativa tra 2 trattamenti è una differenza che, dopo l'applicazione di un test statistico, fornisce una bassa probabilità (convenzionalmente inferiore al 5%) di respingere l'«ipotesi nulla», quando è vera.

Nel disegno di un RCT, ciò che viene giudicato «clinicamente significativo» deve essere considerato, chiaramente definito e successivamente testato statisticamente.

Nel caso di uno studio di confronto tra due farmaci che riducono la pressione intraoculare, si dovrebbe cercare una differenza che si ritiene possa essere clinicamente rilevante per i pazienti.

A questo punto deve essere stabilito cosa è una «differenza clinicamente rilevante»; ad esempio stabilire se una riduzione della IOP di 0,5 mmHg può essere clinicamente rilevante.

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia esistono evidenze molto forti su tutti gli stadi del glaucoma. Una meta-analisi, realizzata per valutare l'efficacia del trattamento ipotonizzante oculare nel ritardare lo sviluppo del glaucoma in ipertesi oculari e della progressione del glaucoma manifesto ad angolo aperto, ha dimostrato che la riduzione della pressione intraoculare nei pazienti con ipertensione oculare o glaucoma manifesto è vantaggiosa e che nel lungo periodo riduce il rischio di perdita del campo visivo⁽¹⁵⁷⁾. La riduzione della pressione intraoculare è efficace nel ridurre la progressione. Mediamente grazie a tale trattamento si può ottenere un effetto del 40-50%. Inoltre, nonostante vi sia un bassissimo grado di accordo tra i vari strumenti per misurare l'efficacia della terapia, quando si valuta l'effetto del trattamento sulla progressione si notano delle stime estremamente simili. Ad esempio se si valuta la riduzione della progressione in presenza di cambiamenti del campo visivo, nonostante vi sia scarso grado di accordo tra i diversi studi che valutano il campo visivo con metodiche diverse, l'effetto medio del trattamento è una protezione del 40%. Allo stesso modo, se si valuta la riduzione della progressione in presenza di cambiamenti del disco ottico, nonostante lo scarso grado di accordo tra le varie metodiche, il trattamento garantisce una protezione media del 50%. Anche per gli studi clinici randomizzati controllati che valutano le variazioni del campo visivo confrontando il trattamento attivo *vs* placebo, si ottiene una protezione media di circa il 40%. Inoltre la valutazione delle analisi *post-hoc* permette di stabilire che per ogni riduzione di 1 mmHg si riesce a ridurre la progressione di circa il 13-19%⁽⁹⁾.

Una revisione che ha riassunto i principali risultati dello Studio CIGTS, disegnato per valutare il trattamento iniziale migliore per i pazienti con glaucoma ad angolo aperto tra la terapia medica e la trabeculectomia, ha valutato gli effetti sulla progressione del campo visivo, il controllo della pressione intraoculare e l'acuità visiva ed ha anche analizzato gli effetti dei trattamenti medici e chirurgici sulla qualità della vita. I risultati hanno dimostrato che, sia in caso di terapia medica che chirurgica, il raggiungimento della pressione *target* consente verosimilmente una stabilizzazione della progressione. Pertanto se il trattamento

consente di raggiungere la pressione *target* riduce significativamente la velocità di progressione⁽¹⁵⁸⁾.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati che ha stimato la riduzione della pressione intraoculare (IOP) ottenuta con i farmaci per il glaucoma più frequentemente prescritti, ha permesso di dimostrare che i derivati delle prostaglandine sono più efficaci rispetto ai β -bloccanti⁽¹⁵⁹⁾ (Tabella 5).

La perdita della funzione visiva nel glaucoma primario ad angolo aperto è provocata dalla perdita per apoptosi delle cellule ganglionari retiniche, perdita che avviene con un ritmo apparentemente costante nello stesso paziente, ma varia-

Tabella 5.

Variazione assoluta e relativa della pressione intraoculare dal basale.

(Mod da: van der Valk R et al. Ophthalmology, 2005)⁽¹⁵⁹⁾

Gruppo	Prodotto Generico	Variazione assoluta (mmHg)		Variazione Relativa (%)		N° di studi
		Differenza media dal basale	Limiti di confidenza 95%	Differenza media dal basale	Limiti di confidenza 95%	
Placebo	Trough	-1,3	-2,4/-0,3	-5	-9/-1	3
	Peak	-1,6	-2,7/-0,5	-5	-10/0	3
β -bloccanti	Betaxololo, trough	-5,2	-6,3/-4,1	-20	-23/-17	4
	Betaxololo, peak	-6,0	-6,6/-5,3	-23	-25/-22	5
	Timololo, trough	-6,9	-7,4/-6,5	-26	-28/-25	15
	Timololo, peak	-6,9	-7,5/-6,3	-27	-29/-25	15
Analoghi delle prostaglandine o prostamide	Bimatoprost, trough	-6,5	-6,8/-6,1	-28	-29/-27	6
	Bimatoprost, peak	-8,4	-9,0/-7,8	-33	-35/-31	6
	Latanoprost, trough	-6,8	-7,6/-6,1	-28	-30/-26	11
	Latanoprost, peak	-7,9	-8,3/-7,4	-31	-33/-29	12
	Travoprost, trough	-7,0	-8,2/-5,7	-29	-32/-25	4
	Travoprost, peak	-8,2	-8,7/-7,7	-31	-32/-29	5
Agenti α_2 -adrenergici	Brimonidina, trough	-4,5	-5,2/-3,8	-18	-21/-14	3
	Brimonidina, peak	-6,1	-6,7/-5,4	-25	-28/-22	4
Inibitori dell'anidrasi carbonica	Brinzolamide, trough	-4,5	-5,1/-3,9	-17	-19/-15	1
	Brinzolamide, peak	-4,4	-5,0/-3,8	-17	-19/-15	1
	Dorzolamide, trough	-4,5	-5,0/-4,0	-17	-19/-15	6
	Dorzolamide, peak	-5,9	-6,5/-5,2	-22	-24/-20	6

Peak = momento di massima efficacia dopo la somministrazione; trough = momento di minima efficacia dopo la somministrazione.

bile nei diversi pazienti. Attualmente le terapie per i pazienti affetti da glaucoma si rivelano inadeguate pertanto è necessario scoprire farmaci appropriati o sostanze chimiche neuroprotettive che possano essere assunti per via orale, in grado di rallentare la morte delle cellule ganglionari retiniche e con effetti collaterali trascurabili. All'inizio del 2010 si è appreso il fallimento dell'unica sperimentazione clinica effettuata per testare l'efficacia di memantina come neuroprotettore per il glaucoma. Nonostante questi risultati negativi, non deve essere abbandonata l'idea della neuroprotezione nel glaucoma; infatti è possibile che altre sostanze neuroprotettive, con modalità d'azione diverse dalla memantina, possano in futuro mostrare risultati migliori. Come dimostrato da uno studio di Osborne, infatti, si può ipotizzare che il fallimento del *trial* della memantina sia imputabile a motivi legati al disegno dello studio, in quanto in tale *trial* il beneficio ottenuto in pazienti trattati con memantina era difficilmente rilevabile con le attuali metodologie⁽¹⁶⁰⁾. Il *trial* clinico sull'efficacia della memantina era caratterizzato da diversi limiti:

- Popolazione: venivano considerati solo i pazienti stabili e non erano selezionati in base alla IOP.
- Disegno: veniva utilizzata la stereofotografia.
- Problemi statistici per analisi del campo visivo.

I vantaggi della neuroprotezione sono evidenziati da un recente studio che ben presto apparirà sull'*American Journal of Ophthalmology*. Lo studio LoGTS (evidenza di Livello I) ha arruolato 190 pazienti con glaucoma a bassa pressione confrontando timololo e brimonidina e rintracciando dei valori di pressione simili nei due gruppi, lievemente più bassi nel gruppo trattato con timololo. Nonostante il simile effetto sulla pressione oculare è stata descritta una differenza significativa tra la progressione osservata nei due gruppi a vantaggio della brimonidina⁽¹⁶¹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinreb RN, Greve ER (Eds). Glaucoma Diagnosis: Structure and Function. The Hague/The Netherland: Kugler Pub, 2004:13-30.
2. Weinreb RN, Greve ER (Eds). Glaucoma Diagnosis: Structure and Function. The Hague/The Netherland: Kugler Pub, 2004:135-154.
3. Lin SC, Singh K, Jampel HD, Hodapp EA, Smith SD, Francis BA, Dueker DK, Fechtner RD, Samples JS, Schuman JS, Minckler DS; American Academy of Ophthalmology; Ophthalmic Technology Assessment Committee Glaucoma Panel. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114(10):1937-1949.
4. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):853-859.
5. Garway-Heath DE, 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(7):1774-1782.
6. Miglior S, Riva I, Guareschi M et al. Retinal sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;144(5):733-740.
7. Chauhan BC, Nicolela MT, Artes PH. Incidence and rates of visual field progression after longitudinally measured optic disc change in glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(11):2110-2118.
8. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1674-1683.
9. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the Early manifest glaucoma trial. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(11):1965-1972.
10. Leske MC, Wu SY, Honkanen R, et al. Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2007;114(6):1058-1064.
11. Weinreb RN, Kaufman PL. The glaucoma research community and FDA look to the future: a report from the NEI/FDA CDER Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1497-1505.
12. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S17-32.
13. 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(9):4254-4266.
14. Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, et al. Regional relationship between reti-

nal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2008;126(11):1500-1506.

15. Lee JR, Jeoung JW, Choi J, et al. Structure-function relationships in normal and glaucomatous eyes determined by time- and spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6424-6430.

16. Aptel F, Sayous R, Fortoul V, et al. Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography: comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2010 Dec;150(6):825-833.

17. Zhu H, Crabb DP, Schlottmann PG, et al. Predicting visual function from the measurements of retinal nerve fiber layer structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11):5657-5666.

18. Vizzeri G, Bowd C, Weinreb RN, et al. Determinants of agreement between the confocal scanning laser tomograph and standardized assessment of glaucomatous progression. *Ophthalmology* 2010;117(10):1953-1959.

19. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105(8):1557-1563.

20. Ford FA, Artes PH, McCormick TA, et al. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 2003;110(6):1145-1450.

21. Iester M, Bertolotto M, Recupero SM, Perdicchi A. The «ISN'T Rule» in healthy participant optic nerve head by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *J Glaucoma* 2010 Aug 16 (Epub).

22. Sihota R, Srinivasan G, Dada T, Gupta V, Ghate D, Sharma A. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma - a scanning laser tomography study. *Eye (Lond)* 2008;22(6):819-824.

23. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, Liebmann JM. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1579-1583.

24. Strouthidis NG, Demirel S, Asaoka R, Cossio-Zuniga C, Garway-Heath DF. The Heidelberg retina tomograph Glaucoma Probability Score: reproducibility and measurement of progression. *Ophthalmology* 2010;117(4):724-729.

25. Iester M, Perdicchi A, Capris E, Siniscalco A, Calabria G, Recupero SM. Comparison between discriminant analysis models and «glaucoma probability score» for the detection of glaucomatous optic nerve head changes. *J Glaucoma* 2008;17(7):535-540.

26. Oddone F, Centofanti M, Iester M, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter

study. *Ophthalmology* 2008;115(8):1358-1365.

27. Oddone F, Centofanti M, Iester M, et al. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc size and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2009;116(6):1106-1111.

28. Poli A, Strouthidis NG, Ho TA, et al. Analysis of HRT images: comparison of reference planes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3970-3977.

29. Chauhan BC, McCormick TA, Nicolela MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1492-1499.

30. 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(3):775-782.

31. Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, Caprioli J, Jonas JB, LeBlanc RP, Nicolela MT. Optic disc progression in glaucoma: comparison of confocal scanning laser tomography to optic disc photographs in a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1682-1691.

32. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology* 2007;114(11):1988-1993.

33. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, et al. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;48(7):3146-3153.

34. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1651-1658.

35. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. Detection of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1675-1681.

36. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(6):1125-1133.

37. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Weinreb RN. Rates of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma measured by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2010;149(6):908-915.

38. Grewal DS, Sehi M, Greenfield DS. Detecting glaucomatous progression using GDx with variable and enhanced corneal compensation using Guided Progression Analysis. *Br J Ophthalmol* 2010 Jul 22 [Epub ahead of print].

39. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 2010;117(3):462-470.
40. Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Scan tracking coordinates for improved centering of Stratus OCT scan pattern. *J Glaucoma* 2009;18(1):81-87.
41. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1716-1724.
42. 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(7):2440-2443.
43. Tzamalís A, Kynigopoulos M, Schlote T, Haefliger I. Improved reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements with the repeat-scan protocol using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(2):245-252.
44. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilatation on glaucoma assessments using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1686-1690.
45. 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(4):661-666.
46. Barkana Y, Burgansky-Eliash Z, Gerber Y, et al. Inter-device variability of the Stratus optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):260-266.
47. Cheung CY, Leung CK, Lin D, Pang CP, Lam DS. Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115(8):1347-1351.
48. Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, Durbin MK, Gendy MG, Shi W, Feuer WJ. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5724-5730.
49. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):775-781.
50. González-García AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1067-1074.

51. Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1057-1063.
52. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009;116(7):1257-1263.
53. Menke MN, Knecht P, Sturm V, Dabov S, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D fourier-domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5386-5391.
54. Garas A, Vargha P, Hollo G. Reproducibility of RNFL and macular thickness measurements with RTVue-100 optical coherence tomograph. *Ophthalmology* 2010;117(4):738-746.
55. Moreno-Montañés J, Olmo N, Alvarez A, García N, Zarranz-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):335-43.
56. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY.. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):807-814.
57. 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(7):1264-1270.
58. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116(7):1271-1277.
59. Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):597-605.
60. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Ability of Cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011;118(2):241-248.
61. Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):938-945.
62. Park S, Sung K, Kang S, et al. Comparison of diagnostic glaucoma capabilities of Cirrus HD and stratus optical coherence tomograph. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1603-1609.
63. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an

AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:426-458.

64. Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and specificity of time domain versus SD optical coherence tomography in diagnosis early to moderate glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(12):2294-2299.

65. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA, Alencar LM, Medeiros FA.. Comparison of different spectral domain OCT scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2010;117(9):1692-1699.

66. Rao HL, Leite MT, Weinreb RN, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Medeiros FA. Effect of disease severity and optic disc size on diagnostic accuracy of RTVue spectral domain Optical Coherence Tomograph in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Sep 1. [Epub ahead of print].

67. Wu Z, Vazeen M, Varma R, Chopra V, Walsh AC, LaBree LD, Sadda SR. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(8):1505-1512.

68. Lee SH, Kim SH, Kim TW, Park KH, Kim DM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the test-retest function of spectral OCT/SLO in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2010;19(9):637-642.

69. Nomoto H, Matsumoto C, Takada S, Hashimoto S, Arimura E, Okuyama S, Shimomura Y. Detectability of Glaucomatous Changes Using SAP, FDT, Flicker Perimetry, and OCT. *J Glaucoma* 2009;18(2):165-171.

70. Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(2):662-668.

71. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, Bowd C, Sample PA, Susanna R Jr, Weinreb RN. Detection of glaucoma progression with Stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5741-5748.

72. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):217-222.

73. Drance SM, Anderson DR. Automatic Perimetry in glaucoma: a practical guide. New York: Grune & Stratton, 1985.

74. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998 Jun;76(3):268-272.

75. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(2):165-169.

76. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(4):431-437.
77. Wild JM, Pacey IE, O'Neill EC, Cunliffe IA. The SITA perimetric threshold algorithms in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):1998-2009.
78. Shirato S, Inoue R, Fukushima K et al. Clinical evaluation of SITA: a new family of perimetric testing strategies. *Græfes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(1):29-34.
79. 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(6):1152-1161.
80. Bengtsson B, Heijl A. Comparing significance and magnitude of glaucomatous visual field defects using the SITA and Full Threshold strategies. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(2):143-146.
81. Zulauf M, Fehlmann P, Flammer J. Perimetry with normal Octopus technique and Weber 'dynamic' technique. Initial results with reference to reproducibility of measurements in glaucoma patients. *Ophthalmologe* 1996;93(4):420-427. German.
82. Morales J, Weitzman ML, González de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and Octopus threshold perimetry. *Ophthalmology* 2000;107(1):134-142.
83. Maeda H, Nakaura M, Negi A. New perimetric threshold test algorithm with dynamic strategy and tendency oriented perimetry (TOP) in glaucomatous eyes. *Eye (Lond)* 2000;14 Pt 5:747-751.
84. Anderson DR, Patella VM. Automated static Perimetry. St. Louis: Mosby, 1999.
85. Caprioli J, Sears M. Patterns of early visual field loss in open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:133-45.
86. Drance SM. Diffuse visual field loss in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1991;98(10):1533-1538.
87. Feuer WJ, Anderson DR. Static threshold asymmetry in early glaucomatous visual field loss. *Ophthalmology* 1989;96(9):1285-1297.
88. Drance SM, Wheeler C, Pattullo M. The use of static perimetry in the early detection of glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1967;2(4):249-258.
89. Chauhan BC, LeBlanc RP, Shaw AM, et al. Repeatable diffuse visual field loss in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104(3):532-538.
90. Heijl A, Lindgren G, Lindgren A, Olsson J, Asman P, Myers S, Patella M. Extended empirical statistical package for evaluation of single and multiple fields in glaucoma: Stapac 2. In: Mills RP, Heijl A (Eds). *Perimetry Update 1990/1991*. Amsterdam/New

York/Milano: Kugler & Ghedini, 1991:303-315.

91. Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1996;6(4):402-407.

92. Koçak I, Zulauf M, Hendrickson P. Clinical validity of the Brusini Glaucoma Staging System. In: Wall M, Heijl A (Eds). Perimetry Update 1996/1997. Amsterdam/New York: Kugler Publ, 1997:341-348.

93. Koçak I, Zulauf M, Bergamin O. Evaluation of the Brusini glaucoma staging system for typing and staging of perimetric results. *Ophthalmologica* 1998;212(4):221-227.

94. Brusini P. A comparison of three methods for distinguishing between diffuse, localized and mixed visual field defects in glaucoma. In: Wall M, Heijl A (Eds). Perimetry Update 1996/1997. Amsterdam/New York: Kugler Publ, 1997:329-339.

95. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999;106(4):653-662.

96. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):286-293.

97. Glaucoma Progression Analysis (GPA) Manuale Humphrey Field Analyzer II and II-i Series, Rev. A 10/03 PN 56167-1 Addendum.

98. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):343-353.

99. 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(1):135-146.

100. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107(5):453-464.

101. Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, Girkin C, Weinreb RN. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1783-1790.

102. Sample PA, Chauhan BC, Araie M, Johnson CA. Comparison of functional methods. In: Weinreb RN, Greve EL (Eds). Glaucoma Diagnosis: Structure and Function. The Hague/The Netherlands: Kugler Pub, 2004:119-126.

103. Zrenner E, Gouras P. Characteristics of the blue sensitive cone mechanism in primate retinal ganglion cells. *Vision Res* 1981;21(11):1605-1609.

104. Landers J, Goldberg I, Graham S. A comparison of short wavelength automa-

- ed perimetry with frequency doubling perimetry for the early detection of visual field loss in ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28(4):248-252.
105. Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, et al. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1783-1790.
106. McKendrick AM, Badcock DR, Morgan WH. Psychophysical measurement of neural adaptation abnormalities in magnocellular and parvocellular pathways in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1846-1853.
107. Sample PA, Medeiros FA, Racette L, et al. Identifying glaucomatous vision loss with visual-function-specific perimetry in the diagnostic innovations in glaucoma study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3381-3389.
108. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, et al. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol* 2008;53 Suppl1:S17-32.
109. Sample PA, Weinreb RN, Boynton RM. Acquired dyschromatopsia in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1986;31(1):54-64.
110. Adams AJ, Rodic R, Husted R, Stamper R. Spectral sensitivity and color discrimination changes in glaucoma and glaucoma-suspect patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23(4):516-524.
111. Bengtsson B. A new rapid threshold algorithm for short-wavelength automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1388-1394.
112. Bengtsson B, Heijl A. Normal intersubject threshold variability and normal limits of the SITA SWAP and full threshold SWAP perimetric programs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):5029-5034.
113. Maddess T, Henry GH. Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vis Sci* 1992;7(5):371-383.
114. Hong S, Na K, Kim CY, Seong GJ. Learning effect of Humphrey Matrix perimetry. *Can J Ophthalmol* 2007;42(5):707-711.
115. Iester M, Capris P, Pandolfo A, Zingirian M, Traverso CE. Learning effect, short-term fluctuation, and long-term fluctuation in frequency doubling technique. *Am J Ophthalmol* 2000;130(2):160-164.
116. Brusini P, Salveta ML, Parisi L, Zeppieri M. Probing glaucoma visual damage by rarebit perimetry. *Br J Ophthalmol* 2005;89(2):180-184.
117. Corallo G, Iester M, Scotto R, Calabria G, Traverso CE. Rarebit perimetry and frequency doubling technology in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(2):205-211.
118. González-de-la-Rosa M, González-Hernández M, Aguilar-Estévez J, Díaz-Alemán T, Armas-Plasencia R. Diagnostic capability of PULSAR, FDT y HRT-II in glaucoma suspects. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(7):413-422.

119. Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Salvétat ML. Pulsar perimetry in diagnosis of early glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:102-112, .
120. Salvétat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage. *Eye (Lond)* 2010;24(5):835-842.
121. Gonzalez-Hernandez M, de la Rosa MG, de la Vega RR, Hernandez-Vidal A. Long term fluctuation of standard automatic perimetry, pulsar perimetry and frequency-doubling technology in early glaucoma diagnosis. *Ophthalmic Res* 2007;39(6):338-343.
122. Miglior S, Guareschi M, Romanazzi F, Albe E, Torri V, Orzalesi N. The impact of definition of primary open-angle glaucoma on the cross-sectional assessment of diagnostic validity of Heidelberg retinal tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):878-887.
123. Iwase A, Tomidokoro A, Araie M, Shirato S, Shimizu H, Kitazawa Y; Tajimi Study Group. Performance of FDT perimetry in a population based prevalence survey of glaucoma: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2007;114(1):27-32.
124. Kamdeu Fansi AA, Li G, Harasymowycz PJ. The validity of screening for for open-angle glaucoma in high-risk populations with single-test screening mode FDT perimetry. *J Glaucoma* 2010 Apr 29 [Epub ahead of print].
125. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Siddiqui MA, Ramsay C, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks JJ; OAG Screening Project. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5373-5385.
126. Chauhan BC, House PH. Intratest variability in conventional and high-pass resolution perimetry. *Ophthalmology* 1991;98(1):79-83.
127. Marchini G, et al. Riproducibilità della perimetria high-pass resolution nel soggetto normale e nei pazienti glaucomatosi con difetti perimetrici stabilizzati. *Min Oftalmol* 1994;36:183-185.
128. House P, Schulzer M, Drance S, Douglas G. Characteristics of the normal central visual field measurement with resolution perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229(1):8-12.
129. Drance SM, et al. The learning effect of the Frisén high-pass resolution perimeter. In: Heijl A (Ed). *Perimetry Update 1988/89*. Amsterdam: Kugler & Ghedini, 1989:393-398.
130. Chauhan BC, House PH, McCormick TA, LeBlanc RP. Comparison of conventional and high-pass resolution perimetry in a prospective study of patients with glaucoma and healthy controls. *Arch Ophthalmol* 1999;117(1):24-33.
131. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucoma-

tous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993;111(5):651-656.

132. Sit AJ, Medeiros FA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry can predict glaucomatous standard visual field loss by ten years. *Semin Ophthalmol* 2004; 19(3-4):122-124.

133. Girkin CA, Emdadi A, Sample PA, Blumenthal EZ, Lee AC, Zangwill LM, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1231-1236.

134. Wild JM, Cubbidge RP, Pacey IE, Robinson R. Statistical aspects of the normal visual field in short-wavelength automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(1):54-63.

135. Johnson CA, Adams AJ, Twelker JD, Quigg JM. Age-related changes in the central visual field for short-wavelength sensitive pathways. *J Opt Soc Am A* 1988;5(12): 2131-2139.

136. Wild JM, Moss ID. Baseline alterations in blue-on-yellow normal perimetric sensitivity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(3):141-149.

137. Rossetti L, Fogagnolo P, Miglior S, Centofanti M, Vetrugno M, Orzalesi N. Learning effect of short-wavelength automated perimetry in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2006;15(5):399-404.

138. 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(1): 30-34.

139. Fogagnolo P, Tanga L, Rossetti L, Oddone F, Manni G, Orzalesi N, Centofanti M. Mild learning effect of short-wavelength automated perimetry using SITA program. *J Glaucoma* 2010;19(5):319-323.

140. Matsumoto C et al. Automated flicker perimetry in glaucoma. In: Mills RP, Wall M (Eds). *Perimetry Update 1994/1995*. Amsterdam/New York: Kugler Publ, 1995 141-146.

141. Matsumoto C, et al. The influence of cataract on perimetric thresholds values in light-sense perimetry and flicker perimetry. In: Wall M, Mills RP (Eds). *Perimetry Update 2000/2001*. The Hague/The Netherlands: Kugler Publ, 2001:257.

142. Matsumoto C, et al. Automated flicker using the Octopus 1-2-3. In: Mills RP (Ed). *Perimetry Update 1992/1993*. Amsterdam/New York: Kugler Publ, 1993;435-440.

143. Spry PG, Johnson CA, McKendrick AM, Turpin A. Variability components of standard automated perimetry and frequency-doubling technology perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(6):1404-410.

144. 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(7):2451-2457.
145. Horani A, Frenkel S, Blumenthal EZ. Test-retest variability in visual field testing using frequency doubling technology. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(2):203-207.
146. Matsuo H et al. Learning effect and measurement variability in frequency-doubling technology perimetry in chronic open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 11; 467-473, 2002.
147. Spry PG, Johnson CA. Within-test variability of frequency-doubling perimetry using a 24-2 test pattern. *J Glaucoma* 2002;11(4):315-320.
148. Haymes SA, Hutchison DM, McCormick TA, Varma DK, Nicoletta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Glaucomatous visual field progression with frequency-doubling technology and standard automated perimetry in a longitudinal prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):547-554.
149. Brusini P, Salvat ML, Zeppieri M, Parisi L. Frequency-doubling technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test. *J Glaucoma* 2006;15(2):77-83.
150. Frisén L. Closing perimetry's sensitivity gap: a rarebit approach. In: Henson DB, Wall M (Eds). *Perimetry Update 2002/2003*. The Hague/The Netherlands: Kugler publ 2004:213-219.
151. Salvat ML, Zeppieri M, Parisi L, Brusini P. Rarebit perimetry in normal subjects: test-retest variability, learning effect, normative range, influence of optical defocus, and cataract extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5320-5331.
152. Gonzalez-Hernandez M, de la Rosa MG, de la Vega RR, Hernandez-Vidal A. Long-term fluctuation of standard automatic perimetry, pulsar perimetry and frequency-doubling technology in early glaucoma diagnosis. *Ophthalmic Res* 2007;39(6):338-343.
153. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Mendez M, Medina-Mesa E, Rodriguez de la Vega R. Detection of morphological and functional progression in initial glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010 Apr;94(4):414-418.
154. International Council of Ophthalmology. Vision for the future. International ophthalmology strategic plan to preserve and restore vision. www.icoph.org. - World Health Organization. www.who.int/mediacentre/news/releases/pr79/en/
155. Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, et al. Blindness and Glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):764-772.
156. Artes PH. Progression: things we need to remember but often forget to think about. *Optom Vis Sci* 2008;85(6):380-385.
157. Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled tri-

als. *BMJ* 2005;16;331(7509):134.

158. Feiner L, Piltz-Seymour JR; Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(2):106-111.

159. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112(7):1177-1185.

160. Osborne NN. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol* 2009;87(4):450-454.

161. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW; Low-Pressure Glaucoma Study Group. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 2005;112(3):376-385.

Coordinamento Organizzativo: Science Promotion s.r.l.

