DIAGNOSTIC CAPABILITY OF PULSAR PERIMETRY IN EARLY PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

ZNAČAJ PULSAR PERIMETRIJE U DIJAGNOZI RANOG GLAUKOMA

Bjelović Nevena¹, Senčanić Ivan², Trajković Goran³

Summary

Aim: to assess the ability of Pulsar perimetry in detecting an early glaucomatous visual field damage in comparison with Optic coherent tomography (OCT), in early glaucoma.

Material: Cross – sectional case study included 1 eye from 55 consecutive subjects containing: 27 healthy subjects and 28 patients with early Primary open angle glaucoma (POAG). Only 1 eye per subject was randomly selected, if both eyes met the inclusion criteria.

Methods: All the patients underwent OCT and visual field examination in addition to full ophthalmic examinations. Receiver operating characteristic curves (ROC) were studied for all parameters. The sensitivity and specificity of the differences between normal and early glaucomatous eyes, the areas under the receiver operating characteristic curves (AROC) and positive, negative likelihood ratios were evaluated for all the single parameters and selected combined parameters.

Results: Individuals with early POAG had significantly higher values of FLV at GCC, MD and sLV at Pulsar perimetry compared to healthy individuals. There were 1.84% of cases with early glaucoma FLV, whereas there were 0.5% of cases with healthy eyes. Considering Pulsar perimetry, patients with early glaucoma had higher values of MD (0,23dB) and sLV (1,97dB), compared to MD (0,23dB) and sLV (1,62dB) in healthy individuals ($p < 0.05$). The highest values of AROC had the following parameters: FLV AROC (0,648), MD AROC (0,691), sLV AROC (0,696).

According to AROC we combined the best three single parameters, FLV at GCC, MD and sLV at Pulsar perimetry, using a logistical diagnostic model. The largest AROC obtained was at the value of 0.790.

Conclusion: In conclusion, parameters obtained by OCT (FLV at GCC), and Pulsar perimetry (MD and sLV) were able to show the significant differences between early POAG patients and normal subjects. Combining parameters of FLV at GCC, MD and sLV at Pulsar perimetry showed higher diagnostic capability with those top three single parameters.

Key words: Pulsar perimetry, early glaucoma, ganglion cell complex.

Sažetak

Poređenje dijagnostičkog značaja pulsar perimetrije u odnosu na stanjenje sloja nervnih vlakana retine oko optičkog diska (RNFL), stanjenje ganglijskog kompleksa makule (GCC) i promene parametara papile (ONH) merenih optičkom koherentnom tomografijom (OCT) kod početnog glaukoma.

Studijom preseka obuhvaćeno je 55 ispitanika, pregledanih u Centru za vid „Oftalmika“, od 15.01 do 1.06. 2014 god. Ukupno 28 ispitanika imalo je postavljenu dijagnozu ranog glaukoma otvorenog ugla (MD 6 dB), a preostalih 27 ispitanika bilo je bez dijagnoze glaukoma. Za svakog ispitanika, nasumičnim odabirom izabrano je samo jedno oko.

Svim ispitanicima izvršen je kompletan oftalmološki pregled u midrijazi, pulsar perimetrija i OCT pregled RNFL-a, GCC-a i ONH. Za sve parametre izračunate su mere dijagnostičke valjanosti: senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), verodostojnost pozitivnog (LR+) i negativnog (LR-) testa i površina ispod ROC krive (AROC).

Ispitanici sa ranim glaukomom se statistički značajno razlikuju od zdravih osoba po vrednostima fokalnog gubitka volumena u GCC-u (FLV%), indeksu prosečnog gubitka (MD) i indeksu varijanse gubitka (sLV) u pulsar perimetriji. Kod njih je signifikantno veći FLV (1,84%) nasuprot zdravim očima (0,5%), kao i signifikantno veća vrednost MD (0,23dB) i sLV (1,97dB), nasuprot vrednostima MD (0,23dB) i sLV (1,62dB) u zdravim očima ($p < 0.05$). Kod ovih parametara i vrednosti AROC su bile najviše: FLV AROC (0,648), MD AROC (0,691), sLV AROC (0,696). Međusobnom kombinacijom navedenih strukturnih i funkcionalnih parametara dobija se viša AROC vrednost (0,790), odnosno bolja diskriminantnost u odnosu na njihovu samostalnu primenu.

Fokalni gubitak volumena u GCC-u, kao i vrednosti MD i sLV u pulsar perimetriji su veće kod ispitanika obolelih od glaukoma. Kombinacija ovih parametara ima veći dijagnostički značaj u odnosu na njihovu samostalnu primenu. Stoga se Pulsar perimetrija u kombinaciji sa OCT pregledom može se smatrati senzitivnim parametrom u dijagnostici ranog glaukoma.

Ključne reči: Pulsar perimetrija, rani glaukom, ganglijski kompleks makule

Uvod

Primarni glaukom otvorenog ugla je optička neuropatija koja nastaje kao posledica disfunkcije i/ili apoptoze ganglijskih ćelija retine. Prve strukturne promene nastaju u ganglijskom kompleksu makule (GCC) i sloju retinalnih nervnih vlakana (RNFL), a zatim dolazi do promena na papili vidnog živca (ONH). Ove promene obično nastaju pre funkcionalnih ispada u vidnom polju. Skorije kliničke studije pokazuju da kod početnog glaukoma neki pacijenti ipak imaju rane funkcionalne ispade, pre nego što detektujemo strukturna oštećenja (1). Novije randomizirane studije pokazuju da početne promene kod ranog glaukoma mogu značajno da variraju, tako da je neophodno uraditi i strukturna i funkcionalna ispitivanja prilikom postavljanja dijagnoze ranog glaukoma (2).

Nove imidžing tehnike kao što su Hajdelberg retina tomografija (HRT) i optička koherentna tomografija (OCT) omogućavaju kvantitativnu objektivnu analizu neuroretinalnog oboda (NRO), ganglijskog kompleksa makule (GCC), sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL) i parametara papile vidnog živca (ONH). OCT je dijagnostička metoda koja je već pokazala dobre rezultate u diskriminaciji zdravih očiju od onih sa ranim glaukomom (3).

Što se tiče funkcionalnih ispitivanja standardna automatizovana perimetrija (SAP) je i dalje klinički standard u dijagnozi i praćenju glaukoma (4). Međutim SAP ima ograničenu senzitivnost u detekciji ranih glaukomnih ispada. Novi nekonvencionalni perimetrijski testovi kao što su kratkotalasna automatizovana perimetrija (SWAP), tehnologija dvostrukih frekvencija (FDT) i Pulsar perimetrija, razvijeni su u poslednjih 20 godina. Dizajnirani su da selektivno ispituju sub- populacije ganglijskih ćelija retine i njihove senzitivne puteve i detektuju rane funkcionalne ispade (5).

Cilj našeg ispitivanja bio je da uporedimo dijagnostički značaj Pulsar perimetrije i OCT- a, kod ranog glaukoma.

MATERIJAL I METODE

Studijom preseka obuhvaćeno je 55 ispitanika, pregledanih u Centru za vid „Oftalmika“, od 15.01 do 1.06. 2014 god. Dijagnozu ranog glaukoma otvorenog ugla imalo je 28 ispitanika, a preostalih 27 bilo je bez dijagnoze glaukoma. U ispitivanje je uključeno jedno oko po osobi, slučajnim odabirom. Svim ispitanicima izvršen je kompletan oftalmološki pregled u midrijazi, Pulsar perimetrija test P32 i OCT pregled ONH, RNFL-a (na 3.45 mm) i GCC-a. Kriterijumi za uključivanje u studiju: najbolja korigovana vidna oština veća ili jednaka 0.8, otvoren komorni ugao, odsustvo drugih očnih bolesti, zadovoljavajuća saradnja, dobar kvalitet snimaka na Pulsar perimetriji i OCT-u, kao i indeks prosečnog gubitka (MD) u vidnom polju manji od 6dB. Ispitanici su podeljeni u dve grupe. U grupi sa

ranim glaukomom otvorenog ugla ispitanici su imali intraokularni pritisak (IOP) veći od 22 mmHg, normalan nalaz u SAP, bez udružene oftalmološke patologije. Grupu zdravih osoba činili su ispitanici sa visinom IOP ispod 21 mmHg, normalnim nalazom SAP, negativnom porodičnom anamnezom i odsustvom drugih očnih oboljenja.

Za Pulsar perimetriju koristili smo aparat Octopus 600, program P32. Pragovna senzitivnost je bazirana na TOP pragovnoj strategiji i izražena u novim mernim jedinicama koje mere prostornu rezoluciju kontrasta (src). OCT pregled izvršen je na Optovue aparatu, uključujući analizu GCC, RNFL i ONH. Kod Pulsar perimetrije testirali smo indekse vidnog polja: indeks prosečnog gubitka (MD) i indeks varijanse gubitka (sLV). Za OCT, analizirali smo sve dostupne parametre za GCC, RNFL i ONH.

Za sve parametre izračunate su mere dijagnostičke valjanosti testa: senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), verodostojnost pozitivnog (LR+) i negativnog (LR-) testa i AROC (površina ispod ROC – Receiver operating characteristic krive). Evaluirana je dijagnostička valjanost FD-OCT a i Pulsar perimetrije, u dijagnozi ranog glaukoma, komparacijom senzitivnosti i verodostojnosti testa za izabranu specifičnost (95% i 85%), AROC vrednost za pojedinačne parametre i njihovu međusobnu kombinaciju.

REZULTATI

Raspodela prema polu pokazala je da je u grupi sa ranim glaukomom bilo statistički značajno više osoba muškog pola (61% muškaraca u grupi sa ranim glaukomom, u odnosu na 30% u grupi zdravih osoba, $p=0.031$). Što se tiče godina života, nije bilo statistički značajne razlike.

U grupi obolelih od glaucoma statistički signifikantno je veći volumen fokalnog gubitka (FLV%) u GCC-u ($p < 0.05$). (Tabela 1.)

U pulsar perimetriji signifikantno su veći indeksi prosečnog gubitka (MD) i varijanse gubitka (sLV) ($p < 0.05$). (Tabela 2.)

Pojedinačni parametri kod kojih je bila najveća vrednost za površinu ispod ROC krive (AROC), za diskriminaciju glaukomatoznih očiju od zdravih, bili su: fokalni gubitak volumena (FLV) u ganglijskom kompleksu makule (GCC) kod OCT-a i indeks prosečnog gubitka (MD) i in-

Tabela 1. GCC kod glaukoma i zdravih

FLV%	Status	Broj	Srednja vrednost	St Dev	p
	Zdravi	27	0.5033	0.44356	<0.05
	Glaukom	28	1.8404	2.61663	

Tabela 2. Indeksi PULSAR perimetrije kod glaukoma

	Status	Broj	Srednja v r e d - nost	St Dev	p
MD	Zdravi	27	0.233	1.4645	<0.05
	Glaukom	28	1.296	1.7451	
sLV	Zdravi	27	1.622	0.4594	<0.05
	Glaukom	28	1.975	0.4766	

Tabela 3. OCT/GCC: mere dijagnostičke valjanosti kod ranog glaukoma

FLV%	P
Senzitivnost	60.71
Specifičnost	74.05
AROK	0.648
	<0.05

Tabela 4. PULSAR: mere dijagnostičke valjanosti kod ranog glaukoma za MD indeks

MD	P
Senzitivnost	60.71
Specifičnost	74.07
AROK	0.691
	<0.05

Tabela 5. PULSAR: mere dijagnostičke valjanosti kod ranog glaukoma za sLV indeks

sLV	P
Senzitivnost	75.0
Specifičnost	62.96
AROK	0.696
	<0.05

deks varijanse gubitka (sLV) u Pulsar perimetriji ($p < 0.05$). (Tabele 3-5.)

Međusobnom kombinacijom navedenih strukturnih (FLV) i funkcionalnih parametara (MD i sLV) dobija se najviša AROC vrednost i statistički značajno visoka povezanost ($p < 0.001$), odnosno bolja diskriminantnost u odnosu na njihovu samostalnu primenu. (Tabela 6.)

Tabela 6. Mere dijagnostičke valjanosti kombinacija OCT i PULSAR

FLV%, MD, sLV	P
Senzitivnost	82.14
Specifičnost	70.37
AROK	0.790
	<0.001

DISKUSIJA

Prevalenca glaukoma je u populaciji starijoj od 50 godina 3%, a kod starijih od 70 godina 5%. Najveći broj lečenih bolesnika je u starosnoj grupi od 65 do 75 godina (6). Prema našim rezultatima statistički značajno je bio veći broj muškaraca u grupi sa ranim glaukomom, mada druge studije pokazuju da približno isto obolevaju pripadnici oba pola (7).

Fokalni gubitak volumena u GCC-u, kao i vrednosti MD i sLV u pulsar perimetriji su veće kod ispitanika obolelih od glaukoma.

U grupi obolelih od glaukoma dobili smo statistički signifikantno veći volumen fokalnog gubitka (FLV%) u GCC-u. Optička koherentna tomografija je ranije kod glaukoma uglavnom korišćena za merenje debljine sloja retinalnih nervnih vlakana oko papile (RNFL). Primena nove tehnologije Fourier domain OCT, zahvaljujući velikoj brzini i visokoj rezoluciji pruža nove mogućnosti u otkrivanju ranih strukturnih oštećenja.

Sa pojavom aparata nove generacije postalo je moguće izdvojiti ganglijski kompleks makule, izmeriti njegovu debljinu i analizirati ga odvojeno od ostalih slojeva retine.

Ganglijske ćelije na zadnjem polu, čine oko 35 % debljine retine s tim da je njihova najveća gustina na 7,2 stepena oko foveje, što odgovara površini od centralnih 9 stepeni vidnog polja. Prilikom pregleda vidnog polja standardnom perimetrijom (SAP), samo 1/10 test tačaka ispituje ovu lokaciju. Ganglijske ćelije prve stradaju kod glaukoma i potrebno je da bude uništeno najmanje 40% ovih ćelija, da bi se pojavili prvi defekti u vidnom polju, kada je u pitanju SAP. Fokalni gubitak volumena (FLV) u GCC u je jedan od značajnih parametara strukturnog oštećenja, u dijagnozi ranog glaukoma. Skorašnja studija Tana i autora sa Kalifornijskog univerziteta, je to pokazala (8).

Kada smo analizirali parametre pulsar perimetrije, signifikantno su bili veći indeksi prosečnog gubitka (MD) i varijanse gubitka (sLV), u grupi ispitanika sa ranim glaukomom. Pulsar perimetrija razvijena je pre 20 godina od strane Gonzalesa i saradnika (9). Ova novija perimetrijska metoda ispituje senzitivne puteve magnocelularnih ćelija ganglijskog kompleksa retine. Ove ćelije čine 10% retinalnih ganglijskih ćelija i deo su magnocelularnog senzitivnog puta koji ima veliku brzinu sprovođenja i osetljiv je na stimuluse malog kontrasta (10). Razvijena je je 2000g (8). Test P32 koristi cirkularnu sinusoidnu rešetkastu sliku koja ispituje 66 tačaka u centralnih 30 stepeni vidnog polja. Trepćući stimulus je veličine 5 stepeni, ima centrifugalno kretanje (kao talas koji se širi kada kamenčić ubacite u vodu) u dve alternirajuće faze, sa promenom kontrasta koji se smanjuje od centra ka periferiji. Pulsar perimetrija između ostalog testira funkciju kontrastne senzitivnosti, kombinuje promenu kontrasta stimulu-

sa (svetlo-tamno), sa promenom stimulusa u prostoru i ograničenom vremenskom intervalu. Dosadašnji rezultati dali su pozitivne rezultate u ranoj detekciji glaukomatoznog oštećenja (11). Kombinacija ovih parametara ima veći dijagnostički značaj u odnosu na njihovu samostalnu primenu. Izračunavanjem mera dijagnostičke valjanosti, pojedinačni parametri kod kojih je bila najveća vrednost za površinu ispod ROC krive (AROC), za diskriminaciju glaukomatoznih očiju od zdravih, bili su: fokalni gubitak volumena (FLV) u ganglijskom kompleksu makule (GCC) kod OCT- a i indeks prosečnog gubitka (MD) i indeks varijanse gubitka (sLV) u Pulsar perimetriji. Međusobnom kombinacijom navedenih strukturalnih (FLV) i funkcionalnih parametara (MD i sLV) dobija se najviša AROC vrednost, odnosno bolja diskriminantnost u odnosu na njihovu samostalnu primenu.

Početne promene kod ranog glaukoma mogu značajno da variraju. Obično se prvo javljaju rana strukturalna oštećenja u ganglijskom kompleksu makule i sloju retinalnih nervnih vlakana (12). Međutim, u nekim slučajevima funkcionalni ispadi prethode strukturalnim promenama. Zahvaljujući novim perimetrijskim metodama, moguće je ispitivati funkciju sub-populacija ganglijskih ćelija retine i njihovih senzitivnih puteva. Ovo nam omogućava da kod nekih pacijenata detektujemo rane funkcionalne ispade, koji nastaju pre nego što dođe do strukturalnih oštećenja (13). Dijagnoza ranog glaukoma je kompleksna i uvek je neophodno uraditi i strukturalna i funkcionalna ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Na kraju možemo zaključiti da je Pulsar perimetrija u kombinaciji sa OCT pregledom senzitivna metoda za detekciju ranih ispada kod početnog glaukoma. Zajednička analiza funkcionalnih i strukturalnih parametara ipak ima veći dijagnostički značaj u dijagnozi ranog glaukoma, nego njihova pojedinačna primena.

LISTA SKRAĆENICA

SAP – Standardna automatizovana perimetrija
 OCT – Optička koherentna tomografija
 GCC – Ganglijski kompleks makule
 ROC – Receiver operating characteristic kriva
 AROC – Površina ispod ROC krive
 FLV – Fokalni gubitak volumena u GCC- u
 MD – Indeks prosečnog gubitka u vidnom polju
 sLV – Indeks varijanse gubitka u vidnom polju
 RNFL – Sloj nervnih vlakana retine
 ONH – Papila vidnog živca

LITERATURA

1. Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson CA, Sampaioles R, Salvat ML. *Am J Ophthalmol* 2010; 149:102–112.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701- 713.
3. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC Scanning Laser Polarimeter, HRT II Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope and stratus OCT Optical Coherence Tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;121:827- 837.
4. American Academy of ophthalmology preferred practice patterns committee glaucoma panel. Preferred practice patterns. Primary open angle glaucoma suspect. San Francisco California: American Academy of ophthalmology, 2002.
5. Salvat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage. *Eye* 2010 24, 835–842
6. Tabbara KF. Blindness in the eastern Mediterranean countries. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(7):771-5.
7. Cvetković D, Kantić Đ, Hentova Senčanić P. Glaukom. Zavod za udžbenike, Beograd, 1996.
8. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2305-14
9. Gonzalez-Hernandez M, Pareja Rios A, Rodriguez M, Gonzalez de la Rosa M. Combined Spatial Resolution and Contrast Perimetry in normal subjects. In: Wall M, Mills P. *Perimetry Update 2000/2001*. Amsterdam: Kugler Publ; 2001; 109-114.
10. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. *Principles of Neural science* 54th Ed. The McGraw-Hill Companies; US, 2013
11. Gonzalez-Hernandez M, Garcia Feijoo J, Mendez MS, Gonzales de la Rosa MG. Combined spatial, contrast and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:514 -522.
12. Chauhan BC, McCormic TA, Nicoleta 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;119:1492-1499.
13. 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;41:783- 790.