

IL RUOLO DELL'EFFETTO APPRENDIMENTO NELLA PERIMETRIA COMPUTERIZZATA

Paolo FOGAGNOLO, Maurizio DIGIUNI, Luca ROSSETTI

Clinica Oculistica, Ospedale San Paolo, Milano

ABSTRACT

Purpose: To review the effect of learning effect (LE) in the most commonly used perimetric techniques, in order to assess its relevance in clinical practice.

Procedures: The following perimetries were considered: white-on-white automated perimetry (W-W), short-wavelength automated perimetry (SWAP), frequency-doubling technology perimetry (FDT). The review was carried out on 23 papers after search on multiple databases and inspection of references of relevant literature.

Results: A statistically significant and clinically relevant LE was present at the first W-W test. In SWAP, an additional LE affected up to 3-5 tests

even in patients experienced with W-W, but new strategies may reduce it. LE for FDT was mild and affected only MD and duration of the first test. In both W-W and SWAP, LE was higher in peripheral than central areas.

Conclusions: Learning is a clinically relevant problem for all perimetries, even if its amount is higher for SWAP, whereas it can be easily ruled out in W-W and FDT by using the first examination as a demo. It is not possible to foresee which patients will show LE. Demonstration may be useful to reduce this effect in unexperienced subjects.

Ottica fisiopat 2013; XVIII: 23-37

23

INTRODUZIONE

La diagnosi di glaucoma o di progressione della malattia è ancora oggi in larga parte affidata allo studio del campo visivo mediante perimetria computerizzata. Eventuali artefatti perimetrici rappresentano quindi elementi di disturbo che limitano le capacità diagnostiche a nostra disposizione. Questo effetto è particolarmente rilevante quando si devono selezionare uno o più esami perimetrici di baseline, ovvero i campi visivi che costituiranno la base di confronto per tutti i test successivi.

Il miglioramento della performance in soggetti che effettuano per la prima volta un test psicofisico è definito "effetto apprendimento". La presenza di apprendimento è una caratteristica della perimetria,

poiché la corretta esecuzione del test implica la comprensione delle procedure da seguire e la familiarizzazione con esso.

Nei casi più plateali, l'effetto apprendimento al campo visivo può mimare la presenza di difetti glaucomatosi, indirizzando l'oculista verso una diagnosi errata. Nei casi più lievi, il mancato riconoscimento di questo fenomeno può causare l'erronea accettazione come baseline di esami più deteriorati di quanto siano in realtà, rendendo la diagnosi di progressione della malattia inevitabilmente meno precisa e più tardiva.

Qualsiasi parametro perimetrico può essere influenzato dall'effetto apprendimento, ma tipicamente - essendo l'effetto distribuito in maniera casuale all'interno del campo visivo - i parametri più sensibili sono la durata, il difetto

AUTORE CORRISPONDENTE

Paolo Fogagnolo,
Clinica Oculistica,
Ospedale San
Paolo, Milano
t +390281844301;
f +390250323150;
e-mail:
fogagnolopaolo@
googlemail.com

PAROLE CHIAVE:

perimetria; effetto apprendimento; perimetria standard; SAP; perimetria blu-giallo; SWAP; perimetria a raddoppiamento di frequenza, FDT.

KEY WORDS:

Glaucoma; perimetry; learning effect; standard automated perimetry; SAP; blue-yellow perimetry; SWAP; frequency doubling technology perimetry; FDT.

medio e il numero totale di punti alterati nella total deviation map¹. Infine, va sottolineato che il passaggio da una strategia perimetrica a un'altra o da un programma a un altro costituiscono fattori in grado di determinare un effetto apprendimento anche in pazienti esperti.

Il ruolo dell'effetto apprendimento è stato esplorato in numerosi studi. Scopo del presente editoriale è revisionare i lavori pertinenti pubblicati su riviste internazionali, al fine di quantificarne l'importanza clinica per le principali tecniche perimetriche oggi disponibili.

MATERIALI E METODI

L'individuazione degli articoli pertinenti per questa review è stata effettuata mediante una ricerca computerizzata nelle banche dati di MEDLINE, EMBASE, Current Contents e Cochrane Library, eseguita in data 10 gennaio 2011. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state "perimetry" e "learning effect"; non sono state imposte restrizioni di ricerca riguardanti né la data di pubblicazione degli articoli né la provenienza geografica; sono stati esclusi i lavori non effettuati sull'uomo e non pubblicati in lingua inglese.

Questa ricerca ha prodotto 147 risultati da cui sono stati esclusi:

- 86 articoli riguardanti la perimetria o l'effetto apprendimento ma di stretta pertinenza neurologica, neuropsicologica o neurofisiologica.
- 29 studi non rilevanti (non valutavano l'effetto apprendimento

o veniva studiato in altri test psicofisici).

- 6 studi sull'effetto apprendimento in altre tecniche perimetriche, diverse da SAP, SWAP, FDT, da noi non considerate per lo scarso utilizzo nella pratica clinica.
- 4 articoli da cui non è stato possibile estrapolare dati utili ai fini della review.

I risultanti 22 articoli sono stati tutti inclusi nella presente review.

La revisione delle voci bibliografiche di 147 studi preselezionati ha inoltre consentito di individuare un ulteriore lavoro pertinente. La review è quindi stata effettuata su 23 lavori.

RISULTATI

A) Perimetria Bianco su Bianco

La perimetria computerizzata a stimolo bianco su fondo bianco, detta anche perimetria acromatica, rappresenta lo standard funzionale per la gestione del glaucoma cronico. I perimetri più utilizzati sono due: Humphrey Field Analyzer e Haag-Streit Octopus.

Humphrey Field Analyzer è il perimetro più diffuso ed utilizza programmi che studiano i 30° centrali (test 30°, 76 punti) o i 24° centrali con estensione ai 30° nel settore nasale (test 24°, 56 punti). Tre sono le strategie di soglia (ovvero che permettono il calcolo della sensibilità punto-a-punto): il programma soglia piena (dotato di buona precisione nello stimare la sensibilità retinica, ma gravato da lunga durata) e due programmi (SITA standard e SITA fast) che, utilizzando l'algoritmo

SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm), consentono una riduzione del tempo di esame e della variabilità della risposta intra-esame.

Il programma SITA standard consente di ridurre del 50% il tempo di esecuzione del test mantenendo un'ottima qualità di stima della soglia; il programma SITA fast, dotato di maggiore velocità, è invece meno preciso. L'attendibilità del test viene valutata col calcolo di perdite di fissazione, errori falsi negativi, errori falsi positivi. L'interpretazione dei risultati si basa sull'analisi degli indici perimetrici (mean deviation, MD; pattern standard deviation, PSD, che nella strategia soglia piena viene anche corretta per la fluttuazione a breve termine, SF, determinando la CPSD), sull'analisi delle mappe di total e pattern deviation e sul glaucoma hemifield test (GHT).

Haag-Streit Octopus permette lo studio dei 30° centrali con tre algoritmi (Normal, Fast, Top) che riducono progressivamente la durata dell'esame; vengono testati 58 punti. L'attendibilità viene valutata in maniera simile al perimetro Humphrey; anche l'interpretazione dei risultati è simile, in quanto utilizza mappe di deviazione totale e pattern, mentre gli indici perimetrici sono lievemente differenti: oltre alla mean deviation, viene riportata la sensibilità media, la varianza dei difetti (loss variance, LV) e la LV corretta (CLV), mentre non è presente il GHT.

In letteratura, 7 studi hanno valutato l'effetto apprendimento con perimetria bianco su bianco (Tab. 1). I protocolli di studio e le

caratteristiche delle popolazioni studiate erano estremamente eterogenei.

Tipo di perimetro e strategia utilizzate:

- Humphrey:
 - 30-2 SITA Standard⁴
 - 30-2 soglia piena^{4,9,10} e un suo prototipo⁶
- Octopus: Program 32^{5,7,8}

Diagnosi dei pazienti in studio:

- Soggetti sani
- Pazienti con ipertensione oculare⁵
- Pazienti con sospetto glaucoma^{6,7}
- Pazienti con glaucoma^{5,8,9,10}

Esperienza perimetrica:

- soggetti senza esperienza perimetrica^{4,9,10}
- soggetti con esperienza perimetrica:
 - perimetria manuale di Goldmann^{6,8}
 - perimetria automatica standard^{5,8,10}

L'effetto apprendimento era stato valutato con un numero di test variabile da 2 a 5 nei vari studi, durante un periodo variabile tra 1 settimana e 38 mesi.

Tutti i parametri perimetrici e gli indici di affidabilità sono stati considerati per valutarne la sensibilità all'effetto apprendimento. I parametri risultati positivi all'effetto apprendimento sono stati i seguenti:

- Deviazione Media (5/7 studi)^{4,5,6,9,10}
- Pattern Standard Deviation (1/7 studi)⁴
- Fluttuazione a breve termine (3/7 studi)^{6,7,8}
- Sensibilità Media (2/7 studi)^{6,7}

La percentuale di pazienti che, all'interno dei singoli studi, ha dimostrato positività per effetto apprendimento è stata non specificata

Tabella 1

Studi considerati per la perimetria standard computerizzata

Articolo	Perimetro e Strategia	Numero di test	Durata dello studio	Tipologia di pazienti	Numero di pazienti	Esperienza Perimetrica	Tipo di esperienza perimetrica prima dello studio	Effetto Apprendimento (SI/No)	Parametri Interessati dall'Effetto Apprendimento	% pazienti con LE	MD medio (MD finale - MD Iniziale)
Wild 1989 6	HFA SAP	3	15 giorni	Sospetto Glaucoma	19	Si	Perimetria Manuale di Goldmann				
Gruppo 1 (OD)								Si	Md, Fluttuazione A Breve Termine, Sensibilità Media (Globale, Centrale And Periferica), Numero Totale Di Stimoli Presentati, Errori Falsi Negativi	Dato Mancante	1.06 (1,57/-2,63)
Gruppo 2 (OS)								Si	MD, Sensibilità Media	Dato Mancante	2.88 (1,00/3,88)
Werner, 1990 7	Octopus Programma 32	4	12-38 mesi	Sospetto Glaucoma	29	Si	SAP	Si	Fluttuazione a breve termine, Sensibilità Media, Perdita Totale e Numero di punti testati alterati	Dato Mancante	Dato Mancante
Kulze 1990 10	HFA 30-2	2	15 mesi	POAG	45						1.70 (-2,32/-4,02)
Gruppo 1					17	Si	SAP	Si	MD, Livello di Sensibilità Centrale di Riferimento	100%	
gruppo 2					28	No		Si	MD, Livello di Sensibilità Centrale di Riferimento	100%	
Werner 1988 8	Octopus Programma 32	4	5-36 mesi	POAG	20	SI	Perimetria Manuale di Goldmann	Si	Fluttuazione a Breve Termine	Dato Mancante	Dato Mancante
Hejil 1996 9	HFA 30-2 Soglia Piena	5	5 settimane	POAG	25	No		Si	MD, Analisi soggettiva dello stampato in scala di grigi	57%	2.81 (Dato Mancante)
Yenice 2005 4	HFA 30-2 SITA Standard e Soglia Piena	2	1 settimana	Sani	39	No		Si			
Gruppo 1	HFA 30-2 SITA Standard in OS e Soglia Piena in OD			Sani	20				MD, PSD	Dato Mancante	
Gruppo 2	HFA 30-2 SITA standard in OD e Soglia Piena in OS			Sani	19				MD, PSD	Dato Mancante	
Group FT	FT									Dato Mancante	0.49 (-3,04/-2,55)
Group SITA standard	SITA standard									Dato Mancante	0.66 (-2,86/-2,20)
Gonzalez 2007 5	SAP, Pulsar, FDT	5	18 mesi								
Gruppo 1	Octopus			OHT + POAG	65	Si	SAP	Si	MD (sensibilità visiva)	Dato Mancante	
Gruppo 2	Pulsar			OHT + POAG	65	Si	SAP	Si	MD (sensibilità visiva)	Dato Mancante	
Gruppo 3	FDT			OHT + POAG	65	Si	SAP	Si	MD (sensibilità visiva)	Dato Mancante	
Gruppo G				OHT + Glaucoma in fase iniziale							0.50 (1,80/1,30)
Gruppo C				Sani							Dato Mancante

in 5 studi su 7. Nei due studi in cui questo dato veniva riportato, era del 57%⁹ e 100%¹⁰.

MD è stato il parametro più studiato. L'incremento medio di MD nel corso dello studio (MD finale-MD iniziale) non è stato calcolabile in 2 studi;

nei 5 studi in cui tale valore era calcolabile, esso è stato di :

- Wild et al⁶:
 - o occhio destro: 1.06 dB
 - o occhio sinistro: 2.88 dB
- Kulze et al¹⁰: 1.70 dB
- Hejil et al⁹: 2.81 dB

- Yenice et al⁴:
 - Programma soglia piena: 0.49 dB
 - Programma SITA standard: 0.66 dB
- Gonzalez et al⁵:
 - o Iperesi oculari e glaucomi iniziali: 0.50 dB

Complessivamente, nonostante le differenze sopra elencate, tutti gli studi valutati confermano la presenza di effetto apprendimento statisticamente significativo e clinicamente rilevante a carico quantomeno del primo test⁹, mentre, in genere, il fenomeno va progressivamente diminuendo nel corso delle ripetizioni successive. Nei pazienti con nuova diagnosi è quindi consigliabile l'esecuzione in rapida successione di un esame di "familiarizzazione" con la tecnica e due esami che - se attendibili e simili tra loro - costituiranno la baseline⁷. L'effetto apprendimento non sembra influenzato dall'esperienza con perimetria manuale⁸, a suggerire quindi che esso è in buona parte legato alla comprensione della novità rappresentata dalla tecnica perimetrica computerizzata; in tal senso, l'utilizzo di un rapido programma di dimostrazione può migliorare le prestazioni del paziente. La scelta dell'algoritmo di studio del campo visivo influenza l'effetto apprendimento: l'algoritmo SITA standard è più rapido, meno faticoso e quindi più stabile (in quanto meno condizionato dall'effetto stanchezza e dalla variabilità intra-esame)⁴. Di conseguenza, SITA Standard garantirebbe un minore effetto apprendimento rispetto al programma di soglia piena (sebbene

lo studio di Yenice et al trovi valori sostanzialmente simili)⁴. Tuttavia, l'effetto apprendimento dipende anche da caratteristiche fisiologiche: Werner et al⁷ hanno dimostrato su pazienti con sospetto glaucoma che l'effetto apprendimento colpisce maggiormente le zone periferiche del campo visivo, rispetto a quelle centrali.

Degno di rilievo il lavoro svolto da Kultze et al¹⁰ nel quale gli autori hanno cercato di identificare i fattori in grado di prevedere in quali pazienti e in quali aree del campo visivo l'effetto apprendimento avrebbe potuto verificarsi; un approccio maggiormente teso alla risoluzione del problema piuttosto che alla pura e semplice constatazione della sua presenza, peraltro già dimostrata in numerosi studi. L'unico dato clinicamente utile trovato dagli autori è che maggiore è la deviazione media nel primo esame, maggiore è la frequenza e la grandezza dell'effetto apprendimento. Di più difficile interpretazione è il riscontro che minore è il numero di perdite di fissazione nel primo esame, maggiore sarà la probabilità di presenza di apprendimento nella parte superiore del campo visivo all'esame successivo.

B) Perimetria blu-giallo

La perimetria blu-giallo, conosciuta con l'acronimo SWAP (Short Wavelength Automated Perimetry) è un tipo di perimetria eseguita per mezzo di una cupola illuminata con una luce gialla (570-590 nm), e mire luminose di colore blu (440 nm). La metodica è disponibile sia nel

perimetro Humphrey che in quello Haag-Streit.

La tecnica si basa sul fatto che pazienti affetti da glaucoma evidenziano difetti nella visione dei colori, specialmente nell'asse blu-giallo. Le informazioni di questo spettro luminoso sono proiettate al nucleo genicolato laterale dalle cellule K (koniocellule), un sottogruppo di cellule ganglionari retiniche dotate di caratteristiche fisiologiche peculiari (segregazione anatomica e funzionale, bassa ridondanza, isolamento e particolare organizzazione dei campi recettivi) che rendono le informazioni da esse trasmesse più suscettibili ad alterazioni in seguito a danni aspecifici alle cellule ganglionari, come avviene in corso di glaucoma.

È stato dimostrato che la SWAP può permettere l'identificazione di difetti glaucomatosi da 3 a 5 anni prima della SAP (tuttavia, un recente studio smentisce questo dato, suggerendo che SWAP non sia più efficace di SAP nel rilevare progressioni perimetriche). Inoltre, in alcuni casi, l'estensione dei difetti alla SWAP può anticipare l'andamento della progressione del danno glaucomatoso che si verificherà alla SAP negli anni successivi. Per contro, i risultati di questa perimetria sono inficiati da opacità dei mezzi diottrici (in particolare del cristallino) anche di lieve entità poiché esse filtrano la luce lungo l'asse blu-giallo. Risultati erroneamente positivi si possono verificare anche in pazienti con emicrania, epilessia, maculopatie e neuropatie.

La SWAP può essere eseguita utilizzando le strategie soglia piena, SITA-FAST e, da poco tempo,

SITA standard. Confrontata con le corrispettive strategie per SAP, SWAP risulta molto più faticosa da eseguire a causa dell'alta luminanza dello sfondo e del basso contrasto delle mire presentate.

L'effetto apprendimento in corso di SWAP è stato studiato in 4 studi (Tab. 2). Le caratteristiche clinicamente più rilevanti sono elencate in seguito.

Tipo di perimetro e strategia utilizzate:

- Humphrey Field Analyzer
 - 24-2 SITA¹¹
 - 24-2 FT²¹
 - 30-2 FT^{20,22}

Popolazione di studio:

- soggetti sani
- pazienti con ipertensione oculare^{20,21,1,22}
- pazienti con glaucoma ad angolo aperto^{20,21}

I campioni di soggetti studiati avevano esperienza con la perimetria automatica standard eccetto in due studi (9 ipertesi oculari²¹ e 20 soggetti sani²⁰).

Il numero di perimetrie effettuate varia da 3 a 5. L'intervallo di tempo fra due test consecutivi varia da un minimo di 15 giorni¹ a un massimo di 63 giorni²⁰.

I parametri studiati per identificare la presenza di effetto apprendimento sono stati:

- Deviazione Media
- Pattern Standard Deviation
- Corrected Pattern Standard Deviation
- Durata del test
- Fluttuazione a breve termine
- Glaucoma Hemifield Test
- Sensibilità Media
- Sensibilità Foveale
- Sensibilità per quadrante

Tabella 2

Studi considerati per la perimetria blu-giallo

Articolo	Perimetro e Strategia	Numero di test	Durata Dello Studio	Tipologia di pazienti	Numero di pazienti	Esperienza Perimetrica	Tipo di esperienza perimetrica prima dello studio	Effetto Apprendimento (S/No)	Parametri Interessati dall'Effetto Apprendimento	% pazienti con LE	MD medio (MD finale - MD Iniziale)
Wild 2006 21	HFA 24-2 Soglia Piena	5	35 Giorni	OHT + POAG	44			Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test		
group 1				OHT	22	Si	SAP FT 30-2	Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test	Dato Mancante	1,32 (2,15/0,83)
group 2				OHT	9	No		Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test	Dato Mancante	2,66 (1,19/-1,47)
group 3				POAG	13	Si	SAP FT 30-2	Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test	Dato Mancante	1,52 (-0,02/-1,54)
Rossetti 2006 22	HFA 30-2 Soglia Piena	5	25-45 Giorni	OHT	30	Si	SAP	Si	MD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test, numero di punti con P <5% nella mappa della total o della pattern deviation, Sensibilità Media	71,80%	2,30 (-0,7/-3,0)
Zhong 2008 20	HFA 30-2 Soglia Piena	3	21-63 Giorni	Sani + OHT + POAG	60			Si		85%	1,89 (-4,51/-6,40)
group 1				Sani	20	No		Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test		
group 2				OHT	26	Si	SAP B/B	Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test		
group 3				POAG	14	Si	SAP B/B	Si	MD, PSD, Fluttuazione a Breve Termine, Durata del Test		
Fogagnolo 2010 1	HFA 24-2 SITA	5	15-35 Giorni	OHT	27	Si	SAP	Si	Sensibilità Foveale	52%	0,33 (-0,82/-1,15)

- Numero di punti con P<5% nella mappa della pattern deviation
- Numero di punti con P<5% nella mappa della deviazione totale o pattern
- Numero di punti con P<5% nella mappa della deviazione totale e pattern

I parametri positivi all'effetto apprendimento sono stati:

- Deviazione Media: (3/4 studi)^{20,21,22}
- Pattern Standard Deviation: (2/4 studi)^{20,21}
- Durata del test: (3/4 studi)^{20,21,22}
- Fluttuazione a breve termine: (3/4 studi)^{20,21,22}
- Sensibilità Media: (1/4 studi)²²

- Sensibilità Foveale: (1/4 studi)¹
- Numero di punti con P<5% nella mappa della deviazione totale o pattern: (1/4 studi)²²

La percentuale di pazienti in cui si è riscontrato effetto apprendimento è riportata o calcolabile in 3 studi. I dati sono molto simili nei due studi in cui si è usato il programma soglia piena (85%²⁰ e 93%²²), mentre lo studio di Fogagnolo et al sul SITA-SWAP aveva ottenuti percentuali molto più basse (33%)¹.

L'incremento medio di MD è stato il seguente per gli studi sotto elencati:

- Wild et al²¹:
 - OHT con esperienza perimetrica: 1.32 dB

- OAG: 1.52 dB
- OHT senza esperienza perimetrica: 2.66 dB
- Rossetti et al²²: 2.30 dB
- Zhong et al²⁰: 1.89 dB
- Fogagnolo et al¹: 0.33 dB

Nonostante la notevole eterogeneità degli studi (soprattutto in merito alle popolazioni arruolate e al disegno sperimentale), tutti i dati coincidono nel sostenere che SWAP è oggetto di un effetto apprendimento additivo in pazienti già esperti con perimetria computerizzata.

Gli studi di Wild et al e Rossetti et al avevano valutato entrambi 5 ripetizioni di SWAP soglia piena e avevano riscontrato un effetto apprendimento progressivo dal primo al quinto esame. Sulla base dei dati complessivi, almeno i primi 2²¹ o 3²² esami erano affetti da apprendimento significativo, anche se non si può escludere a priori la possibilità che, per alcuni soggetti, esso si estenda fino alla quinta ripetizione SWAP²². Il miglioramento medio per ripetizione era rispettivamente di 0.44-0.89 dB e 0.60 dB per il MD. Zhong et al²⁰ avevano confermato la presenza di effetto apprendimento additivo alla SWAP, ma soltanto per il primo test di soglia piena, seppure con un miglioramento medio di MD molto alto (5 dB).

Usando una metodica di studio identica al lavoro di Rossetti et al²², Fogagnolo et al¹ hanno dimostrato che SITA-Standard è in grado di minimizzare l'effetto apprendimento rispetto alla strategia soglia piena, limitandolo solo alla prima ripetizione: si era verificato un miglioramento medio di 0.4 dB tra la prima

e la seconda ripetizione, e un peggioramento trascurabile di 0.06 dB tra la seconda e la quinta ripetizione. Gli autori suggerivano pertanto di effettuare almeno una sessione di allenamento in modo da ridurre errate interpretazioni dei risultati.

Come per le altre perimetrie, l'effetto apprendimento alla SWAP si esplica in modo generalizzato su tutto il campo visivo, interessando prevalentemente i parametri globali (MD, numero di punti alterati sulla total deviation map, durata del test; tabella 2), mentre parametri specifici per il danno glaucomatoso iniziale quali GHT e CPSD non sono significativamente interessati (va tuttavia segnalato che l'effetto apprendimento sembra essere maggiore nelle aree periferiche)²². In base a questi dati, il lettore potrebbe sostenere che l'effetto apprendimento non sia in grado di influenzare una corretta diagnosi di glaucoma. In realtà, è fondamentale ricordare che esso influenza in ogni caso la corretta diagnosi di glaucoma poiché aumenta il rumore di fondo della perimetria, rendendo la diagnosi sia meno specifica (presenza di difetti che mimano il glaucoma in sua assenza)²¹ che meno sensibile (mancata identificazione di danno precoce)¹. La durata del test ha riscontrato un miglioramento statisticamente significativo nei 3 studi su 4 che utilizzavano la strategia soglia piena. La lunga durata dei test di soglia piena determina una elevata variabilità intra-test dovuta all'effetto fatica; viceversa la strategia SITA SWAP, grazie alla sua durata minore, può quindi migliorare la performance di questo tipo di perimetria¹¹.

C) Perimetria con Tecnologia a Duplicazione di Frequenza

FDT (Frequency Doubling Technology) - perimetria a duplicazione di frequenza - è un metodo per valutare il campo visivo basato su stimoli con bassa frequenza spaziale ed elevata frequenza temporale. Al paziente viene mostrato un modello costituito da barre verticali che vengono rapidamente invertite di fase (bianco-nero-bianco alternato a nero-bianco-nero) in modo da determinare l'illusione della duplicazione della densità spaziale delle barre; questa tecnica ha l'obiettivo di valutare selettivamente la via magnocellulare (cellule M)¹¹. Il contrasto delle barre è variabile e viene utilizzato per testare la sensibilità di queste cellule. Poiché le cellule M costituiscono solo il 10% delle cellule ganglionari retiniche e hanno bassa ridondanza, questa metodica ha dimostrato una sensibilità maggiore rispetto alla perimetria bianco su bianco per la diagnosi precoce di glaucoma e nell'identificazione precoce della progressione del danno¹¹. I perimetri FDT sono di due generazioni. La prima generazione contiene un software in grado di testare i 24° e i 30° centrali sia con metodica screening che con soglia piena; lo stimolo è di circa 10° e la durata del test di circa 1 minuto (screening) o 5 minuti (soglia piena). I perimetri di seconda generazione contengono i programmi precedentemente descritti e il Matrix, un programma che ricalca la strategia della SAP (programmi di 24° e 30° centrali con stimolo di 5°).

Rispetto ad altre tecniche perimetriche "non convenzionali", FDT appare particolarmente promettente per la rapidità di esame e la solidità del database normativo; complessivamente, questa metodica mostra una sensibilità e specificità superiore al 97% nella diagnosi di glaucoma di stadio moderato-avanzato e una sensibilità del 85% e specificità del 90% per lo stadio precoce. Limite di questa tecnica (come d'altronde per tutte le metodiche non convenzionali) è la mancanza di criteri universalmente validati e accettati per definire la condizione di anormalità del test.

L'effetto apprendimento per FDT è stato studiato in dieci pubblicazioni (Tab. 3), le cui caratteristiche principali e clinicamente più rilevanti sono riassunte di seguito.

Tipo di perimetro e strategia utilizzate:

Humphrey FDT perimeter:

- C-20 soglia piena^{24,25,31}
- C-20-5 screening³⁰
- C-20-1 screening^{26,35}
- N-30 soglia piena³⁵

Humphrey Matrix:

- Matrix 30-2 soglia piena^{27,28}
- Matrix 24-2 soglia piena^{29,32,34}

Sono state valutate differenti popolazioni:

- Soggetti sani²⁴⁻³¹
- Pazienti con ipertensione oculare³²
- Pazienti con glaucoma^{25,27,33,34,35}

Esperienza perimetrica:

- Pazienti naive per qualsiasi tipo di perimetria^{25,26,28,29,30,31,32,33,34}
- Pazienti con esperienze di perimetria:
 - Perimetria automatica standard^{24,33}
- 30-2 soglia piena³⁵

Tabella 3
Studi considerati per la perimetria a raddoppiamento di frequenza

Articolo	Perimetro e Strategia	Numero di test	Durata dello studio	Tipologia di pazienti	Numero di pazienti	Esperienza Perimetrica	Tipo di esperienza perimetrica prima dello studio	Effetto Apprendimento (SI/No)	ab.2	% pazienti con LE	MD medio (MD finale - MD iniziale)
Iester 2000 24	FDT C-20 Soglia Piena	6	Dato Mancante	Sani	20	Si	SAP	Si	MD	Dato Mancante	1.90 (1,20/-0,70)
Fujimoto 2002 33	FDT	3	6 mesi	POAG	33	Si	SAP	Si	MD	Dato Mancante	0.60 (-7,36/-7,96)
Joson 2002 30	FDT C-20-5 Screening	da 1 a 4	Dato Mancante	Sani	81	No		Si	Errori di Fissazione, Errori Falsi Positivi	15%	Missing Data
Horani 2002 31	FDT C-20 Soglia Piena	6	3 settimane	Sani	21	No		Si	MD, Durata del Test, Sensibilità Media Foveale	65%	0.84 (1,12/0,28)
Matsuo 2002 35	FDT C-20-1 Screening + N-30 Soglia Piena	4	3-9 mesi	POAG	44	Si	SAP 30-2 Soglia Piena	Si	MD, numero di punti testati con P < 1%		
Gruppo OD										Dato Mancante	0.80 (-3,60/-4,40)
Gruppo OS										Dato Mancante	0.60 (-5,10/-5,70)
Heeg 2003 25	FDT C-20 Soglia Piena	3	1-164 giorni	Sani	342						
Gruppo 1				Sani	26	No		No	Nessun Parametro	Dato Mancante	
Gruppo 2				Sani	129	No		Si	MD	Dato Mancante	0,80 (1,00/0,20)
Gruppo 3				POAG	187	Si	SAP 30-2 SITA fast	No	Nessun Parametro	Dato Mancante	
Brush 2004 26	FDT C-20-1 Screening	da 1 a 4	Dato Mancante	Sani	101	No		Si	Dato Mancante	4%	Dato Mancante
Hong 2007 27	Matrix 30-2 Soglia Piena	3	1-3 mesi	POAG + Sani	48						
Gruppo 1				POAG	24	Si	SAP 30-2 SITA standard	Si	MD, PSD	Dato Mancante	2.80 (-2,45/-5,25)
Gruppo 2				Sani	24	Si	SAP 30-2 SITA standard	Si	MD, PSD	Dato Mancante	1,72 (1,06/-0,66)
Contestabile 2007 28	Matrix 30-2 Soglia Piena	2	10 giorni	Sani	37	No		Si	MD, PSD, Durata del Test	Dato Mancante	1,16 (0,16/-1,00)
Centofanti 2008 32	Matrix 24-2 Soglia Piena	5	15-35 giorni	OHT	24	Si	SAP 30-2 SITA standard	Si	MD, Sensibilità Foveale (Soglia)	71%	0.92 (0,18/-0,74)
De Tarso 2010 34	Matrix 24-2 Soglia Piena	3	1 giorno	POAG	30	No		Si	MD, numero di punti depressi con P < 5% e < 1% nella mappa della deviazione totale	Dato Mancante	1.95 (-11,69/-13,64)
Pierre-Filho Pde T 2010 29	Matrix 24-2 Soglia Piena	3	1 giorno	Sani	28	No		Si	MD, PSD, Durata del Test, Errori di Fissazione, Errori Falsi Negativi, numero di punti depressi con P < 5% e < 1% nella mappa della deviazione totale e pattern	Dato Mancante	4.11 (-3,29/-7,40)

- 30-2 SITA fast²⁵
 - 30-2 SITA standard^{27,32}
- Arbitrari e non standardizzati erano i parametri del disegno degli studi: numero di esami eseguiti (da 2 a 6); durata dello studio (variabile da 1 a

10 mesi); intervallo di tempo intercorso tra due ripetizioni (da 5 giorni a 6 mesi).

Parametri studiati:

- Deviazione Media
- Pattern Standard Deviation

- Durata del test
- Sensibilità Media
- Fluttuazione a breve termine
- Fluttuazione a lungo termine
- Perdite di fissazione
- Errori falsi positivi
- Errori falsi negativi
- Glaucoma Hemifield Test
- Sensibilità foveale
- Numero di punti con $P < 1\%$ nelle mappe della deviazione totale o pattern
- Numero di punti con $P < 0,05$ e $< 1\%$ nelle mappe della deviazione totale e pattern

Parametri positivi all'effetto apprendimento:

- Deviazione Media: (9/10 studi)^{24,25,27,28,29,31,32,33,34,35}
- Pattern Standard Deviation: (3/10 studi)^{27,28,29}
- Durata del test: (3/10 studi)^{28,29,31}
- Perdite di fissazione: (2/10 studi)^{29,30}
- Errori falsi positivi: (1/10 studi)²⁹
- Errori falsi negativi: (1/10 studi)³⁰
- Sensibilità foveale (media): (1/10 studi)³¹
- Sensibilità foveale (soglia): (1/10 studi)³²
- Numero di punti con $P < 1\%$ nelle mappe della deviazione totale o pattern: (1/10 studi)³⁵
- Numero di punti con $P < 0,05$ e $< 1\%$ nelle mappe della deviazione totale e pattern: (2/10 studi)^{29,35}

La percentuale di pazienti in cui si è riscontrato l'effetto apprendimento è stata riportata in due soli studi, e variava dal 38%²⁵ al 71%³².

Il miglioramento medio di MD nel corso dello studio è stato il seguente per gli studi sotto elencati:

- Iester et al²⁴: 1.90 dB
- Fujimoto et al³³: 0.60 dB
- Horani et al³¹: 0.84 dB
- Matsuo et al³⁵:
 - Gruppo OD: 0,80 dB
 - Gruppo OS: 0,60 dB
- Heeg et al²⁵: 0,80 dB
- Hong et al²⁷
 - Gruppo POAG: 2.80 dB
 - Gruppo controllo: 1.72 dB
- Contestabile et al²⁸: 1,16 dB
- Centofanti et al³²: 0.92 dB
- De Tarso et al³⁴: 1.95 dB
- Pierre Filho Pde T et al²⁹: 4.11 dB

I dati sull'effetto apprendimento nella perimetria FDT sono molto univoci a prescindere dalle differenze tra gli studi: ove presente, l'effetto apprendimento è lieve ed interessa quasi esclusivamente il MD del primo esame; utilizzando il primo esame come dimostrazione, è quindi possibile escludere un effetto apprendimento clinicamente rilevante per questa perimetria^{25,28,33}. Soltanto due studi hanno dimostrato un effetto apprendimento significativo al secondo esame^{34,35}.

I risultati dello studio di Joson et al³⁰, confermando quelli ottenuti da altri studi²⁴, rilevano che soltanto il 15% dei soggetti sani e senza precedente esperienza perimetrica mostra un risultato erroneamente positivo, attribuibile all'effetto apprendimento, se sottoposti a perimetria FDT sia screening sia soglia.

Un dato interessante è l'assenza o il minore effetto apprendimento nel secondo occhio; questo fenomeno è legato all'adattamento cerebrale che si verifica per l'effetto di duplicazione di frequenza, per cui il perimetro è corretto²⁸.

Meno chiaro il comportamento di un altro indice perimetrico, il PSD; esso risulta inficiato dall'effetto apprendimento in alcuni lavori^{27,28,29}, mentre in altri^{24,25,33,35} sembra non affetto da questo problema. Durata del test e GHT sono risultati essere parametri scarsamente o per nulla modificati dall'effetto apprendimento per la perimetria FDT^{25,27,28,29,32}.

CONCLUSIONI

Dalla letteratura si evince che l'effetto apprendimento costituisce un problema clinicamente rilevante per qualsiasi perimetria e programma che l'oculista decida di utilizzare per testare il paziente che ha di fronte. Negli studi clinici considerati in questa revisione, è sempre stato riscontrato l'effetto apprendimento per tutti quelli riguardanti le perimetria bianco su bianco e blu-giallo (per quanto diversi per popolazione studiata, esperienza perimetrica, algoritmo di analisi). La perimetria FDT sembra essere interessata in modo minore da questo fenomeno^{25,30,32}.

Uno dei problemi pratici maggiori legati all'effetto apprendimento è che non è possibile prestabilire quali pazienti saranno ad esso soggetti prima di testarli. Considerando che la corretta comprensione della metodica è un requisito fondamentale per la corretta esecuzione del test, pazienti con difficoltà linguistiche o con grado d'istruzione non elevato¹¹ potrebbero essere più esposti all'effetto apprendimento. È stato inoltre chiaramente dimostrato che, all'interno di una popolazione, i

soggetti con MD più basso sono più esposti all'effetto apprendimento¹⁰; sfortunatamente questo dato non è informativo nel singolo paziente. A prescindere dalla perimetria usata, l'apprendimento si manifesta principalmente col miglioramento del difetto medio e, in minor misura, della durata dell'esame, mentre non interessa direttamente parametri per la diagnosi precoce del glaucoma, come GHT, PSD e CPSD. Sulla base di questi dati, si potrebbe supporre che l'effetto apprendimento possa essere trascurato. In realtà questa ipotesi è errata per più motivi. Innanzitutto, sul singolo campo visivo, una diminuzione della sensibilità prevalentemente generalizzata rende più difficile definire una perdita localizzata come statisticamente significativa⁶. A tal proposito alcuni studi hanno dimostrato come l'effetto apprendimento sia maggiore tra i 20 e i 30 gradi centrali^{7,22}, ovvero nell'area in cui si instaurano i difetti glaucomatosi precoci. In secondo luogo, l'utilizzo di campi visivi con deviazione media erroneamente alterata riduce drammaticamente la capacità di diagnosi di progressione effettuata sia mediante il confronto di una serie di stampati sia mediante analisi computerizzate (si noti come MD sia il parametro di analisi per le metodiche più innovative quali il cambiamento del tempo del visual field index o VFI). Nella perimetria standard l'effetto apprendimento interessa il primo test a prescindere dal programma usato (SITA, SITA standard, soglia piena) e dalla diagnosi (normalità o glaucoma); questo esame andrebbe quindi non

considerato nella pratica clinica. Per le perimetrie alternative l'effetto apprendimento è stato dimostrato sia in pazienti inesperti al campo visivo standard che in pazienti esperti. Gli studi su pazienti inesperti alla perimetria hanno un valore clinico limitato, poiché il campione esaminato non è rappresentativo del tipo di popolazione su cui queste perimetrie dovrebbero essere utilizzate. Sia FDT che SWAP non sono infatti utilizzabili in misura efficace in programmi di screening sulla popolazione a causa del numero elevato di falsi positivi¹¹. L'applicazione clinica di queste metodiche resta quindi quella di facilitare su pazienti selezionati e seguiti anche con SAP¹¹ una diagnosi precoce di progressione del glaucoma. Considerando quindi solo le pubblicazioni pertinenti, FDT ha dimostrato un effetto apprendimento aggiuntivo rispetto SAP di un esame, sia con programma soglia piena sia con Matrix³². SWAP ha dimostrato un effetto apprendimento fino a cinque ripetizioni con programma soglia piena; tale risultato, insieme alla difficoltà e durata del test, ne limita fortemente l'uso clinico^{1,21}. Recentemente, tuttavia, il nuovo programma SITA SWAP ha dimostrato un effetto apprendimento di una ripetizione (sovrapponibile quindi a FDT)¹, e questo dato potrebbe favorire il rientro di SWAP all'interno di pacchetti diagnostici mirati alla diagnosi precoce di glaucoma. In conclusione, l'effetto apprendimento, se trascurato, è un problema in grado di influenzare negativamente la gestione del

paziente con glaucoma. Sulla base della revisione della letteratura effettuata, l'effetto apprendimento per SAP può essere controllato scartando il primo test eseguito; in caso di pazienti che necessitano di effettuare metodiche perimetriche alternative e che abbiano già familiarizzato con la perimetria standard, è opportuno scegliere i programmi meno gravati dall'effetto apprendimento (tutti i programmi soglia piena di FDT e il SITA SWAP) ed utilizzare il primo test come dimostrazione, al fine di escludere un effetto apprendimento aggiuntivo a queste metodiche "non convenzionali".

RIASSUNTO

Obiettivo: indagare l'effetto apprendimento nelle tecniche perimetriche più comunemente utilizzate nella pratica clinica. Materiali e Metodi: sono state considerate le seguenti tecniche perimetriche: perimetria bianco su bianco (SAP), blu-giallo (SWAP) e la tecnica a duplicazione di frequenza (FDT). Dopo accurata ricerca bibliografica, la revisione è stata effettuata su 23 articoli pertinenti. Risultati: Nella perimetria bianco su bianco vi è un effetto apprendimento statisticamente significativo e clinicamente rilevante limitato al primo esame. Nella perimetria blu-giallo riguarda i primi 3-5 esami, anche in pazienti già esperti nella perimetria bianco su bianco, ma le nuove strategie lo possono ridurre. Nella tecnica a duplicazione di frequenza l'effetto apprendimento interessa il primo esame, è di entità moderata e

altera i parametri di deviazione media e durata. Sia nella perimetria bianco su bianco che nella blu-giallo l'effetto apprendimento risulta maggiore nelle zone periferiche rispetto alle zone centrali del campo visivo.

Conclusioni: l'effetto apprendimento è un problema clinicamente rilevante per tutte le tecniche perimetriche.

Nella perimetria blu-giallo è di entità maggiore mentre, nella perimetria bianco su bianco e nella duplicazione di frequenza, può essere facilmente escluso utilizzando il primo esame come dimostrazione. Non è possibile prevedere a priori quali pazienti siano passibili di effetto apprendimento; di conseguenza un esame di dimostrazione può essere utile per ridurre il fenomeno in soggetti inesperti; è opportuno considerare la possibilità di un effetto apprendimento anche rilevante in casi con deviazione media alta.

BIBLIOGRAFIA

1. 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 **19**(5): 319-323, 2010 Jun-Jul
2. Wild JM, Moss ID. *Baseline alterations in blue-on-yellow normal perimetric sensitivity.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **234**(3): 141-149, 1996 Mar
3. Sekhar GC, Naduvilath TJ, Lakkai M, Jayakumar AJ, Pandi GT, Mandal AK, Honavar SG. *Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing.* Ophthalmology **107**(7): 1303-1308, 2000 Jul
4. Yenice O, Temel A. *Evaluation of two Humphrey perimetry programs: full threshold and SITA standard testing strategy for learning effect.* Eur J Ophthalmol **15**(2):209-212, 2005 Mar-Apr
5. 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 **39**(6): 338-343. Epub 2007 Oct 19, 2007
6. Wild JM, Dengler-Harles M, Searle AE, O'Neill EC, Crews SJ. *The influence of the learning effect on automated perimetry in patients with suspected glaucoma.* Acta Ophthalmol (Copenh) **67**(5):537-545, 1989 Oct
7. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. *Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients.* Ophthalmology **97**(1): 44-48, 1990 Jan
8. Werner EB, Adelson A, Krupin T. *Effect of patient experience on the results of automated perimetry in clinically stable glaucoma patients.* Ophthalmology **95**(6): 764-767, 1988 Jun
9. Heijl A, Bengtsson B. *The effect of perimetric experience in patients with glaucoma.* Arch Ophthalmol **114**(1): 19-22, 1996 Jan
10. Kulze JC, Stewart WC, Sutherland SE. *Factors associated with a learning effect in glaucoma patients using automated perimetry.* Acta Ophthalmol (Copenh) **68**(6): 681-686, 1990 Dec
11. Fogagnolo P, Rossetti L, Ranno S, Ferreras A, Orzalesi N. *Short-wavelength automated perimetry and frequency-doubling technology perimetry in glaucoma.* Prog Brain Res **173**: 101-124. Review, 2008
12. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. *Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss.* Arch Ophthalmol **111**: 645-650, 1993
13. Van der Schoot J, Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. *The ability of short-wavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma.* Ophthalmology **117**(1): 30-34 Epub 2009 Nov 6, 2010 Jan
14. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. *Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry.* Arch Ophthalmol **111**: 651-656, 1993
15. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. *Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry.* J Glaucoma **5**: 375-383, 1996
16. McKendrick AM, Cioffi GA, Johnson CA. *Short-wavelength sensitivity deficits in patients with migraine.* Arch Ophthalmol **120**(2): 154-161, 2002
17. Hosking SL, Hilton EJ. *Neurotoxic effects of GABA-transaminase inhibitors in the*

- treatment of epilepsy: ocular perfusion and visual performance.* Ophthalmic Physiol Opt **22**(5): 440-447, 2002
18. Remky A, Arend O, Hendricks S. *Shortwavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci **41**(1): 274-281, 2000
 19. Keltner JL, Johnson CA. *Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders.* Arch Ophthalmol **113**(4): 475-481, 1995
 20. Zhong Y, Chen L, Cheng Y, Huang P. *Influence of learning effect on blue-on-yellow perimetry.* Eur J Ophthalmol **18**(3): 392-399, 2008 May-Jun
 21. Wild JM, Kim LS, Pacey IE, Cunliffe IA. *Evidence for a learning effect in short-wavelength automated perimetry.* Ophthalmology **113**(2): 206-215, 2006 Feb
 22. 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 **15**(5): 399-404, 2006 Oct
 23. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, Fechtner RD, Juzych MS, Lin SC, Netland PA, Pastor SA, Schuman JS, Samples JR. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic Technology Assessment Committee 2001-2002 Glaucoma Panel. *Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology.* Ophthalmology 109(12): 2362-2374, 2002 Dec
 24. 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 **130**(2):160-164, 2000 Aug
 25. Heeg GP, Ponsioen TL, Jansonius NM. *Learning effect, normal range, and test-retest variability of Frequency Doubling Perimetry as a function of age, perimetric experience, and the presence or absence of glaucoma.* Ophthalmic Physiol Opt **23**(6): 535-540, 2003 Nov
 26. Brush MB, Chen PP. *Learning effect among perimetric novices with screening C-20-1 frequency doubling technology perimetry.* Am J Ophthalmol **137**(3): 551-552, 2004 Mar
 27. Hong S, Na K, Kim CY, Seong GJ. *Learning effect of Humphrey Matrix perimetry.* Can J Ophthalmol **42**(5): 707-711, 2007 Oct
 28. Contestabile MT, Perdicchi A, Amodeo S, Recupero V, Recupero SM. *The influence of learning effect on frequency doubling technology perimetry (Matrix).* J Glaucoma **16**(3): 297-301, 2007 May
 29. Pierre-Filho Pde T, Gomes PR, Pierre ET, Pierre LM. *Learning effect in visual field testing of healthy subjects using Humphrey Matrix frequency doubling technology perimetry.* Eye (Lond) **24**(5): 851-856. Epub 2009 Aug 14, 2010 May
 30. Joson PJ, Kamantigue ME, Chen PP. *Learning effects among perimetric novices in frequency doubling technology perimetry.* Ophthalmology 109(4): 757-760, 2002 Apr
 31. Horani A, Frenkel S, Yahalom C, Farber MD, Ticho U, Blumenthal EZ. *The learning effect in visual field testing of healthy subjects using frequency doubling technology.* J Glaucoma **11**(6): 511-516, 2002 Dec
 32. Centofanti M, Fogagnolo P, Oddone F, Orzalesi N, Vetrugno M, Manni G, Rossetti L. *Learning effect of Humphrey matrix frequency doubling technology perimetry in patients with ocular hypertension.* J Glaucoma **17**(6): 436-441, 2008 Sep
 33. Fujimoto N, Minowa K, Miyauchi O, Hanawa T, Adachi-Usami E. *Learning effect for frequency doubling perimetry in patients with glaucoma.* Am J Ophthalmol **133**(2): 269-270, 2002 Feb
 34. De Tarso Pierre-Filho P, Gomes PR, Pierre ET, Pierre LM. *Learning effect of Humphrey Matrix frequency doubling technology perimetry in patients with open-angle glaucoma.* Eur J Ophthalmol **20**(3): 538-541, 2010 May-Jun
 35. Matsuo H, Tomita G, Suzuki Y, Araie M. *Learning effect and measurement variability in frequency-doubling technology perimetry in chronic open-angle glaucoma.* J Glaucoma **11**(6): 467-473, 2002 Dec