

VARIABILITÀ DELLA CAPACITÀ DIAGNOSTICA DEL “GLAUCOMA PROBABILITY SCORE” E DELLE FORMULE DISCRIMINANTI A SECONDA DELLA GRANDEZZA DELLA PAPPILLA OTTICA

Michele IESTER, Andrea PERDICCHI, Serena TELANI, Maria Teresa CONTESTABILE, Vito FENICIA, Carlo E. TRAVERSO, Santi M. RECUPERO

Clinica Oculistica, DINOGMI, Università di Genova
Divisione di Oftalmologia, Ospedale S. Andrea, Università La Sapienza, Roma

ABSTRACT

Purpose: the aim of the study was to compare the new Glaucoma Probability Score (GPS) and the 4 different discriminant analysis formulas already published in the literature.

Methods: this is a prospectively planned cross-sectional study. Two hundred and fourteen consecutive patients were recruited into this study. The visual fields of each patient were assessed by a Humphrey Field Analyzer (HFA, Humphrey, Inc, San Leandro, CA, USA), using the standard full threshold 24-2 (Swedish Interactive Threshold Algorithm) program. The optic nerve heads were morphometrically evaluated using the Heidelberg Retina Tomograph 3 (HRT 3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; software version 3.0). From the HRT data, 4 discriminant analysis formulas and the GPS were considered. Sensibility, specificity, diagnostic precision, and receiver operating characteristic curve areas were calculated for all the 5 methods

examined. κ statistic was used to study the agreement among, and between, the 5 different methods.

Results: one hundred and nineteen normal eyes and 95 eyes with primary open-angle glaucoma were included in the study. No significant difference was found between normals and glaucomatous eyes in both age and refractive error. Sensibility, specificity and diagnostic precision of the 4 formulas ranged between 50% and 99,16%. Bathija et al's formula had the highest diagnostic precision, followed by Mikelberg's formula.

Conclusions: the GPS showed a better sensitivity and specificity in the medium DA subgroup; this method is a promising one for differentiating between healthy and glaucomatous eyes, requiring no subjective user input.

Ottica fisiopat 2012; XVII: 167-172

167

INTRODUZIONE

Il glaucoma è una patologia cronica degenerativa che comporta deficit funzionali ed alterazioni morfologiche a livello della testa del nervo ottico. In seguito all'introduzione della tomografia a scansione laser queste alterazioni vengono ormai studiate e quantificate con buona riproducibilità¹⁻⁶.

L'Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) è un oftalmoscopio che usa un laser a scansione capace di scannerizzare la superficie retinica in multipli piani paralleli. I suoi parametri hanno dimostrato di avere una buona sensibilità e specificità nell'identificare i cambiamenti che avvengono in corso di patologia glaucomatosa^{7,8},

ma, per portare sensibilità e specificità rispettivamente all'80 e al 90 %, sono state ulteriormente introdotte delle formule di analisi discriminanti⁹⁻¹⁴.

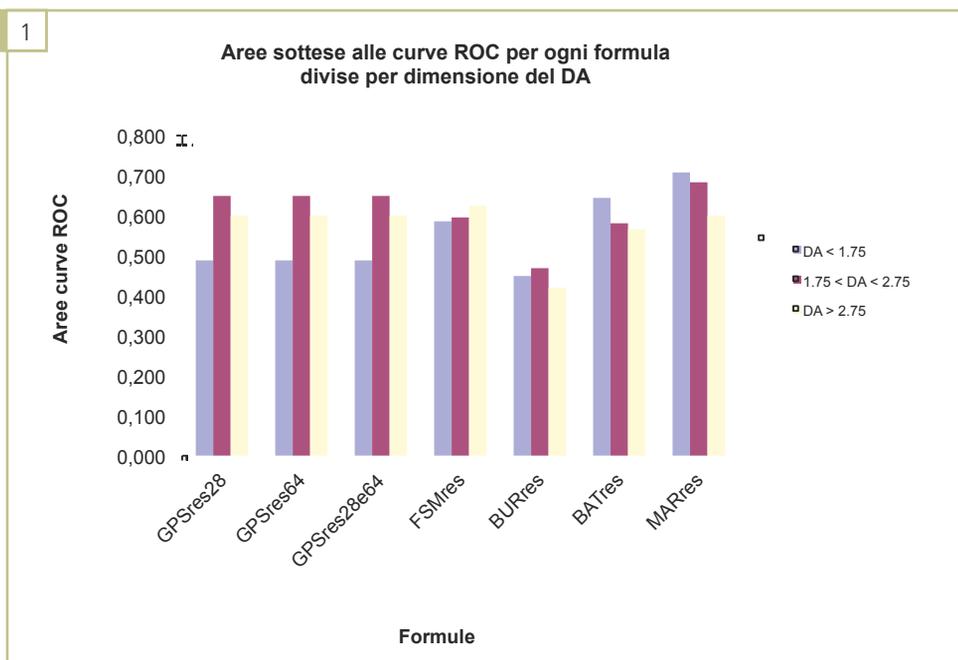
Rimangono comunque due punti deboli nella metodica dell'HRT: il piano di riferimento e il contorno della papilla¹⁵. Una svolta si è avuta nel 2000, quando Swindale et al¹⁶ hanno pubblicato un nuovo metodo per analizzare la testa del nervo ottico senza usare una linea di contorno, prendendo invece in esame la forma delle cellule ganglionari nel loro incontro con il canale sclerale. Questo nuovo metodo è stato chiamato Glaucoma Probability Score (GPS). Lo scopo di questo studio è di confrontare la capacità diagnostica del GPS con quella delle 4 formule discriminanti (DAF) già pubblicate in letteratura.

Parte di questi dati sono già stati pubblicati su *J Glaucoma* 17: 535-540, 2008

AUTORE CORRISPONDENTE
Michele Iester
iester@unige.it

PAROLE CHIAVE:
glaucoma, testa del nervo ottico, GPS, mappa topografica, formule discriminanti, diagnosi, tomografia a scansione laser.
KEY WORDS:
glaucoma, optic nerve head, Glaucoma Probability Score, topographic map, discriminant formula, diagnosis, confocal scanning laser tomography.

fig. 1



PAZIENTI E METODI

Lo studio è di tipo trasversale e prospettico. I pazienti reclutati sono stati 214 e non sono stati usati criteri di esclusione per sesso, razza ed età. Gli occhi con un difetto rifrattivo superiore alle 8 diottrie sono stati esclusi, questo a causa di una differente morfologia della papilla ottica.

Criteri di reclutamento usati:

- Venivano considerati partecipanti normali i soggetti con pressione intraoculare <21 mmHg sine terapia, campo visivo normale, testa del nervo ottico e strato delle fibre nervose retiniche normali all'esame clinico, anamnesi familiare per glaucoma negativa e nessun segno di altre patologie oculari interessanti il nervo ottico¹⁷.
- Venivano considerati pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto i soggetti con una tipica alterazione glaucomatosa al campo visivo e/o una tipica alterazione alla testa del nervo ottico, angolo aperto alla

gonioscopia, pressione intraoculare >21 mmHg sine terapia e nessuna apparente condizione che potesse spiegare un glaucoma secondario. Ogni paziente doveva aver eseguito almeno un campo visivo utilizzando il sistema Humphrey Field Analyzer (HFA, Humphrey, Inc, San Leandro, CA, USA), 24-2 SITA standard (Swedish Interactive Threshold Algorithm). Il campo visivo veniva classificato come glaucomatoso quando: a) erano presenti almeno 3 punti vicini con una depressione della sensibilità di almeno 5 dB e con uno dei 3 punti con una depressione di almeno 10 dB; b) 2 punti vicini depressi di almeno 10 dB; oppure c) una differenza di 10 dB in due punti adiacenti sull'emi-meridiano orizzontale nel settore nasale. Nessuno dei punti doveva essere in periferia eccetto quelli sull'emiasse nasale¹⁸.

I campi visivi venivano considerati affidabili se le risposte false positive e false negative erano inferiori al 30% e le perdite di fissazione erano

inferiori al 20%. Per ciascun paziente, MD (Mean Deviation) e PSD (Pattern Standard Deviation) sono stati considerati.

La testa del nervo ottico veniva classificata come anormale se era presente una perdita di tessuto "a colpo d'unghia" (notch) alla papilla ottica, o una perdita diffusa di tessuto dei margini papillari, o se era presente un'asimmetria, non spiegata da una differenza di dimensione tra le due papille ottiche, del rapporto tra diametro verticale dell'escavazione e quello della papilla tra i due occhi, e/o un'emorragia papillare.

La morfologia della testa del nervo ottico è stata analizzata usando l'HRT 3 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; software version 3.0). Per ogni occhio sono state ottenute tre serie di immagini con angolo di scansione di 15 gradi e una immagine topografica "media" è stata automaticamente ottenuta per l'analisi. Solo le immagini ad alta qualità e con una sensibilità di acquisizione >80% sono state incluse nello studio.

La papilla ottica è stata analizzata usando due differenti metodi: il primo in cui l'esaminatore ne tracciava i contorni e il secondo in cui il sistema ne analizzava la forma senza intervento esterno.

Nel primo caso, la linea di contorno (intesa come il margine più interno dell'anello di Elshnig) è stata tracciata da due osservatori esperti (M.I e A.P.); una volta fatto questo, il sistema stabiliva automaticamente un piano standard di riferimento 50 μ m al di sotto della superficie retinica, tra 350 e 356 gradi, e calcolava tutti

i parametri morfologici.

Nel secondo caso, le misurazioni venivano fatte basandosi sulle relative altezze topografiche, all'interno di un anello piazzato sulla superficie retinica alla periferia dell'area scannerizzata.

I parametri studiati sono stati: disc area (DA), rim area (RA), rim volume, cup shape measure (CSM), mean retinal nerve fiber layer thickness, retinal nerve fiber layer cross-section area, cup depth, horizontal retinal nerve fiber layer (HRNFL), vertical retinal nerve fiber layer, rim steepness e cup size.

Sulla base delle misurazioni ottenute con il laser confocale a scansione, sono state calcolate 4 formule discriminanti (DAF) per individuare le anomalie morfometriche tipiche del glaucoma. Le 4 formule considerate sono state introdotte da Mikelberg et al., Burk et al., Bathija et al., Mardin et al⁹⁻¹⁴.

Oltre a questo, tutte le immagini HRT sono state analizzate dalla classificazione GPS che usa un modello geometrico in grado di ricostruire un'immagine tridimensionale della papilla sulla base di cinque parametri: dimensione e profondità dell'escavazione, ripidità del bordo, curvatura orizzontale e verticale dello strato delle fibre nervose retiniche.

I valori di GPS (espresso come indice ordinale) $X < 0.28$, $0.28 < X < 0.64$ o $X > 0.64$ sono classificati rispettivamente come normale, borderline o al di fuori dei limiti normali. In base a tali valori "cut-off" quindi, il GPS è in grado di classificare gli occhi analizzati in 3 diversi gruppi: normale, borderline

o sospetto e al di fuori dei limiti normali.

Le formule discriminanti invece sono capaci di distinguere una testa del nervo ottico normale da una glaucomatosa (normale: valore positivo, alterata: valore negativo).

Ecco perché, nelle analisi statistiche, gli occhi borderline possono essere considerati in 3 modi differenti:

1. occhi borderline considerati alterati: GPSres28
2. occhi borderline considerati normali: GPSres64
3. occhi borderline non considerati nell'analisi: GPSres28-64

ANALISI STATISTICA

Alcuni dati dell'HRT ed indici del campo visivo sono stati analizzati usando un'analisi descrittiva. Sensibilità, specificità, precisione diagnostica e aree sottostanti a curve ROC sono state calcolate per tutte le formule discriminanti e per le 3 differenti classificazioni GPS.

L'intero gruppo è stato diviso in 3 sottogruppi in base al valore di DA (piccola DA $<1.75 \text{ mm}^2$, media DA: compresa tra 1.75 e 2.75 mm^2 , grande DA $>2.75 \text{ mm}^2$), e le curve ROC sono state calcolate per ogni gruppo. L'accordo tra le 4 formule e il GPS è stato studiato tramite la statistica kappa (i cui valori variano da -1.0 a 1.0 con 1.0 che indica un accordo perfetto).

RISULTATI

Lo studio ha incluso 119 occhi normali e 95 occhi affetti da glaucoma ad angolo aperto. Nel

primo gruppo, l'età media era di 63.7 ± 12.3 anni (media \pm deviazione standard) e l'errore rifrattivo medio era di -1.23 ± 3.48 D. Nel secondo gruppo invece, l'età media era di 68.1 ± 11.9 anni e l'errore rifrattivo medio era di -1.69 ± 2.23 D.

Quando l'intero gruppo è stato diviso in 3 sottogruppi in base al valore di DA, all'interno delle 3 diverse classificazioni del GPS, si trovava che la curva ROC più alta era quella relativa ai valori di DA compresi tra 1.75 e 2.75 mm^2 , seguita poi da quella con valori di DA $>2.75 \text{ mm}^2$. Per quanto riguarda le DAF invece, si è visto che la Burk presentava la curva ROC più bassa in tutti i 3 sottogruppi, mentre la Bathija e la Mardin mostravano i migliori risultati per valori di DA medio-bassi. Nel confronto poi delle 4 formule discriminanti con il GPS, tramite κ test, si è dimostrato che il maggior accordo era ottenuto con la Mikelberg e la Mardin formula.

DISCUSSIONE

L'introduzione di nuove tecniche per la valutazione della testa del nervo ottico, come la tomografia confocale con laser a scansione, ha portato all'acquisizione di nuovi parametri riguardanti la testa del nervo ottico. Per valutare la loro sensibilità, specificità e precisione diagnostica e quindi la loro capacità di distinguere tra occhi normali e occhi affetti da glaucoma, sono stati condotti numerosi studi che hanno infine portato all'introduzione di formule discriminanti. Questi studi dimostrano che il valore predittivo

della valutazione della papilla ottica con tomografia confocale con laser a scansione viene aumentato dalla combinazione di più parametri riguardanti la testa del nervo ottico. Il problema principale rimane che molti di questi parametri dipendono dalla linea di contorno e dal piano di riferimento, tracciati da un esaminatore esterno¹⁵.

L'introduzione del GPS ha permesso di ovviare a questo problema escludendo l'input dell'esaminatore nell'analisi della papilla ottica, analisi che viene condotta in base alla mappa topografica e non unicamente in base ad alcuni valori standard dell'HRT^{16,19-21}.

Usando l'HRT GPS è possibile differenziare occhi normali da occhi glaucomatosi con una capacità diagnostica simile a quella delle DAF ma senza qualunque tipo di interferenza esterna da parte dell'esaminatore. In questo studio abbiamo ottenuto risultati simili tra le formule discriminanti e il GPS; in particolare il GPSres28-64 ha avuto i risultati migliori rispetto alle altre due classi di GPS. Come per le DAF, è per valori medi di DA che il GPS mostra la capacità diagnostica migliore. Nonostante questo, l'accordo tra le formule non è ancora così alto come ci si poteva aspettare.

In conclusione, la capacità diagnostica dell'HRT 3 GPS è migliore quando si analizzano papille ottiche con DA media, con un'alta specificità e una più bassa sensibilità; il vantaggio esclusivo del GPS è la sua capacità di discriminare tra occhi normali e occhi glaucomatosi senza nessun input soggettivo da parte di un esaminatore esterno.

RIASSUNTO

Scopo: lo scopo di questo studio era di confrontare la capacità diagnostica del Glaucoma Probability Score (GPS) con quella delle 4 formule discriminanti già pubblicate in letteratura.

Metodi: lo studio è di tipo trasversale e prospettico. Sono stati reclutati 214 pazienti. Tutti sono stati sottoposti a studio tramite campo visivo con sistema Humphrey Field Analyzer (HFA, Humphrey, Inc, San Leandro, CA, USA), 24-2 SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) standard. La morfologia della testa del nervo ottico è stata analizzata usando l'Heidelberg Retina Tomograph 3 (HRT 3, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; software version 3.0). Tra i dati HRT sono stati considerati GPS e 4 formule discriminanti. Sensibilità, specificità, precisione diagnostica e aree sottostanti a curve ROC sono state calcolate per tutti i 5 metodi esaminati. Inoltre l'intero gruppo è stato diviso in tre sottogruppi basati sulla grandezza della papilla ottica. L'accordo tra le 4 formule e il GPS è stato studiato tramite κ test.

Risultati: sono stati inclusi nello studio 119 occhi normali e 95 occhi con glaucoma primario ad angolo aperto. Non sono state trovate differenze significative tra i due sottogruppi per quanto riguarda età ed errore rifrattivo. Sensibilità, specificità e precisione diagnostica delle 4 formule discriminanti erano comprese tra il 50% e il 99,16% ed era migliore nel gruppo con grandezza della papilla ottica media. La formula di Bathija

et al è risultata essere quella con la precisione diagnostica maggiore, seguita da quella di Mikelberg. Conclusioni: il GPS ha dimostrato di avere una migliore sensibilità e specificità nel gruppo con DA media. Questo è un promettente metodo per differenziare occhi normali da occhi glaucomatosi, senza nessun input soggettivo esterno.

BIBLIOGRAFIA

- Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN. Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous nerve head with laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol* **111**: 221-229, 1991
- Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD et al. Confocal laser scanning ophthalmoscope: reproducibility of optic nerve head topographic measurements with confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* **100**: 57-62, 1993
- Kruse FE, Burk ROW, Völcker HE et al. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* **96**: 1320-1324, 1989
- Chauhan BC, LeBlanc RP, McCormick TA et al. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* **118**: 9-15, 1994
- Weinreb RN, Lusky M, Bartsch DU et al. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* **111**: 636-638, 1993
- Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma* **2**: 101-103, 1993
- Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37**: 2393-2401, 1996
- Iester M, Mikelberg FS, Swindale NV et al. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measure in glaucoma. *Can J Ophthalmol* **32**: 382-388, 1997
- Bowd C, Chan K, Zangwill LM et al. Comparing neural networks and linear discriminant functions for glaucoma detection using confocal scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**: 3444-3454, 2002
- Burk ROW, Noack H, Rohrschneider K et al. Prediction of glaucomatous visual field defects by reference plane independent three-dimensional optic nerve head parameters. In: Wall M, Wild JM, eds. Perimetry Update 1998/1999: Proceeding of the XIII International Perimetric Society Meeting, Gardone Riviera (BS), 1998. The Hague: Walter Kugler 463-474, 1999
- Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV et al. Ability of the Heidelberg Retina Tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* **4**: 242-247, 1995
- Bathija R, Zangwill L, Berry CC et al. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* **7**: 121-127, 1998
- Ford BA, Artes PH, McCormick TA et al. Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* **110**: 1145-1150, 2003
- Iester M, Mardin CY, Budde WM et al. Discriminant analysis formulas of optic nerve head parameters measured by confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* **11**: 97-104, 2002
- Iester M, Mikelberg FS, Courtright P et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol* **132**: 57-62, 2001
- Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A et al. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**: 1730-1742, 2000
- European Glaucoma Society 1998. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. Savona, Italy: Dogma, 1998, 64-65
- Caprioli J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* **97**: 358-366, 1990
- Iester M, Zanini M, Vittone P et al. Detection of glaucomatous optic nerve head by using Heidelberg topographic maps. *Eye* **21**: 609-63, 2007
- Caprioli J, Park HJ, Ugurlu S et al. Slope of the peripapillary nerve fiber layer surface in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**: 2321-2328, 1998
- Iester M, De Ferrari R, Zanini M. Topographic analysis to discriminate glaucomatous from normal optic nerve heads with a confocal scanning laser: new optic disk analysis without any observer input. *Surv Ophthalmol* **44**: S33-S40, 1999