



Influenza della qualità dell'esame nella diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa con polarimetria laser confocale

Alice Chandra Verticchio Vercellin, Laura Bossolesi, Marco Bordin, Marta Raimondi,
Sara Lanteri, Sara Lombardo, Giovanni Milano

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Influenza della qualità dell'esame nella diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa con polarimetria laser confocale

Scopo: confrontare i dati forniti dal polarimetro a scansione laser con compensazione corneale variabile (VCC) con quello a compensazione corneale migliorata (ECC) e verificarne la correlazione con i risultati del CV in una popolazione di soggetti valutati per neuropatia ottica glaucomatosa sia nella popolazione generale (gruppo complessivo) che in un campione più ristretto contraddistinto da polarimetria laser di qualità ottimale (gruppo ristretto).

Materiali e metodi: sono stati considerati 339 occhi di 182 pazienti afferenti all'ambulatorio glaucoma della Clinica Oculistica dell'Università di Pavia. I pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa, perimetria automatizzata standard (SAP) e polarimetria a scansione laser con GDx-VCC e GDx-ECC. Di ogni esame GDx si è considerato la qualità dell'immagine (Q), la tipicità della scansione (TSS), l'indice delle fibre nervose (NFI), lo spessore medio dello strato delle fibre nervose nella banda parapapillare (TSNIT *average*) e della sua parte superiore (TSNIT *sup*) e inferiore (TSNIT *inf*). I valori di Q, TSS e i parametri morfometrici forniti da VCC ed ECC sono stati confrontati applicando il Wilcoxon signed-rank test e il coefficiente di concordanza di Lin. La correlazione fra parametri GDx e indici perimetrici globali è stata valutata calcolando l'indice di correlazione di Pearson r. Gli stessi test statistici sono stati poi applicati ad un più ristretto campione di 118 soggetti caratterizzati da una qualità elevata della scansione polarimetrica poiché tutti i soggetti avevano Q>7 e TSS>80 sia con VCC che con ECC. Si è inoltre ritenuto interessante verificare il comportamento di NFI di VCC e ECC in un grafico Bland e Altman sia per tutti i 339 soggetti inclusi che per i 118 con qualità elevata della scansione.

Risultati: in entrambi i gruppi studiati ECC fornisce immagini di qualità superiore: con VCC solo 204 immagini su 339 (60%) sono di buona qualità (Q>7) mentre con ECC sono 325 su 339 (96%). Con VCC 140 scansioni su 339 (41%) sono atipiche (TSS<80) mentre con ECC sono atipiche 20 scansioni su 339 (6%). Inoltre ECC rispetto a VCC rileva costantemente spessori dello strato delle fibre nervose (TSNIT) inferiori e NFI superiori sia nel gruppo complessivo che in quello ristretto. La concordanza tra i due algoritmi per quanto riguarda i parametri morfometrici risulta quindi significativa ma non elevata nel gruppo complessivo. Nel gruppo ristretto la concordanza aumenta arrivando ad essere quasi perfetta a livello di TSNIT *inferior*. Nel gruppo complessivo la correlazione struttura/funzione non è ottimale ed è migliore per i parametri di ECC e soprattutto per NFI. Nel gruppo ristretto invece la differenza ECC/VCC si riduce in virtù di un aumento della correlazione struttura/funzione dei parametri VCC con un aumento di r particolarmente evidente per TSNIT *inferior* e *average* di VCC.

Conclusioni: ECC è in grado di fornire immagini di qualità superiore rispetto a VCC. L'elevata qualità dell'esame è anche il primo presupposto per ritenere che l'algoritmo più recente sia in grado di riprodurre in modo più affidabile la reale struttura di RNFL rispetto alla versione precedente (VCC) anche nelle condizioni in cui le scansioni VCC sono di qualità ottimale. Se si considera che ECC evidenzia spessori di RNFL inferiori, valori di NFI superiori e una migliore correlazione con gli indici perimetrici MD e PSD rispetto a VCC, è possibile che GDx-ECC possa migliorare la precocità della diagnosi di glaucoma.

Influence of the quality of the exam in the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy with scanning laser polarimetry

Purpose: to compare results provided by scanning laser polarimetry variable corneal compensation (VCC) versus enhanced corneal compensation (ECC) and evaluate correlation to visual field results in glaucoma patients both in the general population and in a smaller group characterized by a scanning laser polarimetry of optimal quality.

Methods: 339 eyes of 182 patients were included and screened by the glaucoma unit of the University Eye Clinic of Pavia (Italy). Patients were submitted to complete ophthalmic examination, standard automated perimetry (SAP), scanning laser polarimetry with GDx-VCC and GDx-ECC. Quality image (Q), typical scan score (TSS), nerve fibers index (NFI), nerve fibers layer average thickness in a band around the optic nerve head (TSNIT average) and in the upper (TSNIT sup) and lower sector (TSNIT inf) were evaluated for each exam. Q, TSS and morphometric parameters provided by VCC and ECC were compared using Wilcoxon signed-rank test and Lin concordance coefficient. Correlation between GDx and perimetric global indexes was evaluated with Pearson correlation index. The same statistics tests were applied to a smaller group of 118 eyes characterized by a scanning laser polarimetry of optimal quality (Q>7 and TSS>80 both with VCC and ECC). Furthermore, we considered it important to verify the behaviour of NFI with VCC and ECC with a Bland and Altman plot both for the bigger and the smaller group.

Results: in both groups ECC provides better quality images than VCC: 204 images out of 339 (60%) were of good quality (Q>7) with VCC and 325 out of 339 (96%) with ECC. 140 images out of 339 (41%) were atypical (TSS<80) with VCC but only 20 out of 339 with ECC (6%). ECC versus VCC constantly displays lower TSNIT thickness and higher NFI both in the bigger and in the smaller group. The concordance between VCC and ECC for the morphometric parameters is significant but not elevated in the bigger group. In the smaller group the concordance between the two instruments increases and it is almost perfect for TSNIT inferior. In the bigger group the structure/function correlation was only poor to moderate and better for ECC parameters and highest of all for NFI. In the smaller group the difference ECC/VCC reduces and there is an increase of the structure/function correlation of the VCC's parameters with a particularly significant increase of r for TSNIT inferior and average.

Conclusions: ECC provides better quality images than VCC. High quality exam is the first condition to believe that ECC reproduces a more reliable RNFL structure than VCC even when VCC provides high quality images. ECC points out lower RNFL thickness and higher NFI and reveal a better correlation to perimetric indexes MD and PSD as compared to VCC. GDx-ECC could improve early glaucoma diagnosis.

Introduzione

Il Glaucoma Primario ad Angolo Aperto (GPAA) è una neuropatia ottica cronica contraddistinta da una perdita progressiva di cellule ganglionari retiniche e di fibre ottiche, in assenza di altre malattie oculari. Il glaucoma ad angolo aperto colpisce entrambi gli occhi in modo asimmetrico; è solitamente asintomatico fino allo stadio di maggiore gravità e se non è tempestivamente diagnosticato e adeguatamente trattato evolve purtroppo verso la cecità.

È una patologia acquisita, multifattoriale, ad eziopatogenesi ancora in parte sconosciuta. Esistono una teoria patogenetica meccanica, che ritiene che il danno alle fibre nervose sia provocato direttamente dalla pressione intraoculare a livello della lamina cribrosa [1-2], ed una teoria vascolare, la quale considera preponderanti delle alterazioni vascolari che portano ad ischemia della papilla ottica [3-5].

Vi sono fattori di rischio che sono associati alla malattia e che contribuiscono a determinare la suscettibilità del nervo ottico al danno glaucomatoso; la pressione intraoculare (PIO) è il principale fattore di rischio ma non il fattore causale in quanto influisce sulla probabilità dell'individuo di sviluppare il GPAA ma non determina la malattia, che può pertanto svilupparsi a qualsiasi livello di tono oculare.

Dal punto di vista anatomopatologico l'otticopatia glaucomatosa è contraddistinta da una perdita di fibre nervose e di cellule ganglionari [6-8] probabilmente per apoptosi, un processo di necrosi programmata e spontanea dei neuroni in eccesso nel corso dello sviluppo. L'evidenza clinica di malattia è dimostrata dal rilievo di alterazioni a carico della morfologia del nervo ottico e della sua funzione [9].

L'esame funzionale utilizzato è il campo visivo (CV) che è anche l'esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il *follow-up* della malattia, anche se riesce ad evidenziare le prime perdite di sensibilità luminosa quando una parte consistente di cellule gangliari e di fibre nervose è ormai persa [10-11].

La morfologia della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose può essere valutata con esame oftalmoscopico, fotografia o stereofotografia del fondo oculare oppure utilizzando i più moderni esami strumentali come il tomografo retinico a scansione laser HRT, il tomografo a coerenza ottica OCT e il GDx. GDx è un polarimetro a scansione laser confocale in grado di trasformare in misure di spessore il ritardo con cui un raggio di luce polarizzata attraversa le strutture birifrangenti del polo posteriore [12]. Si ritiene che la birifrangenza sia dovuta alla presenza dei microtubuli nelle fibre nervose [13]. La luce polarizzata emessa dallo strumento attraversa anche altre strutture birifrangenti (cornea e in parte cristallino) che possono modificare il segnale dovuto alle fibre nervose [14-15]. La versione GDx-VCC utilizzata in clinica negli ultimi anni possiede un compensatore corneale variabile (VCC) che misura in ogni paziente l'entità e l'asse della birifrangenza dei mezzi che viene proiettata sulla fovea per poi sottrarla dalla birifrangenza totale per ottenere la birifrangenza delle fibre nervose entro una banda parapapillare dello strato delle fibre nervose (RNFL). Trasformando il ritardo con cui la luce ritorna allo strumento in misure di spessore di RNFL grazie ad un fattore $0.67 \text{ nm}/\mu\text{m}$ [16] e confrontando statisticamente gli spessori così ottenuti con un database normativo, si può ottenere una valutazione morfometrica del singolo paziente sottoforma di parametri e mappe. In una percentuale di casi variabile tra il 7% e il 51% [17-19] le immagini fornite da GDx-VCC mostrano aspetti atipici di birifrangenza (ABP) con chiazze colorate indicanti la presenza di strutture birifrangenti disposte disordinatamente attorno alla testa del nervo ottico in sedi incompatibili con la presenza di ritardo e quindi di fibre [17]. La comparsa di ABP è più frequentemente associata a età avanzata, miopia, colore pallido del fondo ed a condizioni nelle quali è alterata la normale riflettività dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) [17-18]. Si tratta in generale di situazioni in cui è ridotto il rapporto segnale/rumore [20]. Ridotta birifrangenza o interferenze nella regolare trasmissione della luce polarizzata all'interno del bulbo possono modificare la capacità di VCC di discriminare il segnale dipendente dalle fibre nervose. In definitiva la presenza di ABP impedisce una corretta valutazione di RNFL rendendo pertanto inutile l'esame.

Recentemente si è reso disponibile una nuova versione di polarimetro laser che utilizza un nuovo algoritmo per migliorare la compensazione corneale. Nei casi in cui il polarimetro debba misurare piccole differenze di ritardo nel segnale il nuovo GDx-ECC (*Enhanced Corneal Compensation*), oltre a valutare la birifrangenza individuale dovuta ai mezzi diottrici, è in grado di aggiungere alla birifrangenza misurata, una birifrangenza predeterminata che è quantitativamente di 50 nm ed è orientata con asse verticale (*bias retarder*) consentendo così un aumento della sensibilità del sistema [21-23] (Figura 1). Nell'elaborazione dei risultati alla birifrangenza misurata viene sottratto il valore del *bias retarder* ed il risultato netto viene trasformato in spessore e statisticamente elaborato nel confronto con il database normativo. Si dovrebbe così ottenere un maggior numero di immagini tipiche di qualità elevata e quindi clinicamente valutabili.

Si deve ricordare che lo strumento fornisce un punteggio Q da 1 a 10 alla qualità dell'immagine e un parametro TSS (*Typical Scan Score*) da 1 a 100 alla tipicità della scansione. Valori di $Q \leq 7$ sono considerati insufficienti e di $TSS \leq 80$ sono considerati atipici.

Scopo del lavoro

Scopo dello studio è di confrontare il polarimetro a scansione laser con compensazione corneale variabile con quello a compensazione corneale migliorata (ECC) e verificarne la correlazione con i risultati del CV in una popolazione di soggetti valutati per neuropatia ottica glaucomatosa sia nella popolazione generale che in un campione più ristretto contraddistinto da polarimetria laser di qualità ottimale.

Materiali e metodi

Presso l'ambulatorio glaucoma della Clinica Oculistica dell'Università di Pavia sono stati valutati 182 pazienti consecutivi affetti da malattia glaucomatosa o sospetti. Dopo aver raccolto l'anamnesi, sono stati sottoposti a visita specialistica completa di valutazione della refrazione e dell'acutezza visiva, esame con lampada a fessura del segmento anteriore e del segmento posteriore con lente di +90 D e tonometria ad appianazione. Il valore tonometrico e l'eventuale terapia ipotonizzante oculare non sono stati considerati discriminanti il reclutamento. Si sono selezionati pazienti con acuità visiva >0.5 con la migliore correzione con lenti. Tutti i pazienti si sono poi sottoposti a valutazione della funzione del nervo ottico con perimetria automatizzata standard (SAP) con programma 24-2 del perimetro Humphrey ed a valutazione morfometrica di RNFL con GDx-VCC e GDx-ECC in un intervallo di tempo non superiore ai tre mesi. Di SAP sono stati presi in considerazione gli indici perimetrici globali difetto medio (MD, *Mean Defect*) e deviazione standard dal modello (PSD, *Pattern Standard Deviation*). In base agli indici perimetrici tutti i CV sono stati classificati utilizzando il *Glaucoma Staging System 2* di Brusini (GSS2) che permette una stadiazione del difetto perimetrico dallo stadio S0 (normalità) allo stadio S5 (difetto terminale) [24].

La qualità dell'immagine catturata con GDx è stata valutata in base al punteggio Q e la qualità della scansione è stata valutata in base al parametro TSS. La morfometria di RNFL è stata valutata in base ai parametri TSNIT *average*, TSNIT *superior*, TSNIT *inferior* e NFI.

Sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva o con rilievi obiettivi di diabete mellito o di patologie a carico della retina e del nervo ottico che potessero modificare il risultato degli esami in modo indipendente dalla neuropatia ottica glaucomatosa.

Si sono così selezionati 339 occhi di 182 pazienti le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella 1 e che indicheremo come gruppo complessivo. Tra i pazienti selezionati la mediana dell'età era di 67 anni (p25=60 e p75=74).

Nessuna discriminazione particolare è stata fatta in base alle condizioni del cristallino per cui sono stati reclutati pazienti pseudofachici già sottoposti ad estrazione di cataratta ma anche pazienti con lente trasparente o con iniziale opacità ma con valori di LOCS III <3 [25].

Prendendo in considerazione la stadiazione del difetto perimetrico con GSS2 si evidenzia una mediana corrispondente a S1 con p25=S0 e p75=S2. Un tale risultato indica una netta prevalenza di CV normali o con difetti iniziali nonostante che l'entità del difetto funzionale non sia stata considerata determinante per il reclutamento e nel campione fossero inclusi anche alcuni pazienti con difetto più avanzato (GSS2=S3, S4, S5). La stadiazione perimetrica trova relativa conferma nel confronto con i parametri morfometrici. Pren-

dendo in considerazione in particolare il parametro più significativo, NFI, si rileva per VCC una mediana di 25 (p25=17 e p75=45) e per ECC una mediana di 30 (p25=22 e p75=60) indicando una prevalenza di soggetti con RNFL ai limiti statistici di norma o con difetto glaucomatoso lieve/moderato.

NFI è una misura complessiva che si basa sulla mappa completa dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche. Molte ricerche hanno dimostrato che il valore di NFI risulta il principale parametro per la differenziazione tra occhi normali e glaucomatosi a diversi stadi di malattia [26-27] (Figura 2). NFI può assumere valori continui tra 1 e 100 con probabilità crescente di glaucoma al crescere del valore numerico. ECC tenderebbe quindi a rilevare una maggiore probabilità di neuropatia rispetto a VCC come confermato dal minore spessore di RNFL (TSNIT *average*, TSNIT superiore, TSNIT inferiore) quando è misurato con ECC.

I valori di Q, TSS ed i parametri morfometrici dei due algoritmi del polarimetro GDx sono stati confrontati applicando il Wilcoxon *signed-rank* test e, successivamente, il coefficiente di concordanza di Lin ρ . Calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson r è stato poi possibile correlare i parametri GDx con gli indici perimetrici MD (difetto medio) e PSD (deviazione standard dal pattern/modello) e con la stadiazione del difetto perimetrico valutata con GSS2.

Gli stessi test statistici sono stati poi applicati ad un più ristretto campione di 118 soggetti, che indicheremo come gruppo ristretto, caratterizzati da una qualità elevata della scansione polarimetrica poiché tutti i soggetti avevano $Q > 7$ e $TSS > 80$ sia con VCC che con ECC.

Poiché NFI viene considerato il parametro migliore per discriminare la ridotta birifrangenza di RNFL dovuta ad otticopatia glaucomatosa, si è ritenuto interessante verificare il comportamento di NFI di VCC e ECC in un grafico Bland e Altman sia per tutti i 339 soggetti inclusi che per i 118 con qualità elevata della scansione.

Risultati

La differenza media algebrica tra i parametri VCC ed ECC è riassunta in tabella 2.

Q, TSS e NFI sono espressi da un numero negativo poiché il parametro ECC è superiore allo stesso con VCC. TSNIT *average*, *superior* e *inferior* sono invece espressi da un numero positivo in quanto il parametro VCC è superiore allo stesso con ECC. Le differenze sono particolarmente evidenti tra i 339 soggetti e ciò indica una qualità dell'immagine Q e una tipicità della scansione TSS superiori con l'algoritmo più recente. Se si distribuiscono i pazienti secondo i valori crescenti di Q da 1 a 10 si può osservare come con VCC le scansioni con $Q > 7$ siano solo 204 su 339 (60%) mentre ECC mostra ben 325 su 339 (96%) con $Q > 7$ (Figura 3 e 4).

Analogo risultato si ottiene distribuendo i valori di TSS su una scala crescente 1-100 (Figura 5 e 6). Ricordando che la scansione è tipica quando $TSS > 80$, con VCC sono atipiche 140 scansioni su 339 (41%), mentre con ECC sono atipiche solo 20 su 339 (6%).

VCC, invece, tenderebbe a misurare degli spessori superiori di RNFL sia al polo superiore che al polo inferiore della testa del nervo ottico e mediamente in tutti i 360° della banda peripapillare; a ciò corrisponde un valore di NFI più elevato con ECC che con VCC. Si deve rilevare come le misure siano affette da un'elevata deviazione standard che indica un'ampia variazione delle misure nei diversi pazienti.

Anche tra i 118 soggetti con immagine ottimale, le differenze ECC/VCC sono presenti anche se meno evidenti anche per quanto riguarda la qualità della scansione espressa da Q e TSS. L'algoritmo più recente sembra fornire scansioni comunque migliori e spessori di RNFL minori cui consegue NFI più elevato.

La semplice osservazione delle figure 3, 4, 5, e 6 può spiegare i risultati: mentre con VCC i valori di Q e di TSS si distribuiscono in tutto la *range* con risultati atipici in ben il 40% delle scansioni, con ECC i valori di Q e TSS sono nettamente prevalenti nell'estremità più alta della scala.

Selezionando 118 su 339 (35%) soggetti in base a scansioni ottimali per valori di Q e TSS, si opera una selezione stretta soprattutto tra le scansioni di VCC mentre ECC fornisce una netta prevalenza di immagini ottimali di RNFL già tra i 339 soggetti iniziali.

L'osservazione delle differenze qualitative e di riproduzione morfometrica tra i due algoritmi trova conferma nei risultati del test di Wilcoxon (Tabella 3) altamente significativo in tutti i confronti, con l'unica eccezione di una debole significatività per TSNIT *inferior*.

Anche il calcolo del coefficiente di concordanza di Lin ρ (Tabella 4) conferma in entrambi i gruppi un'assenza di correlazione tra algoritmi per quanto riguarda la qualità dell'immagine e una concordanza significativa ma non elevata per quanto riguarda i parametri morfometrici. Il coefficiente di Lin ρ esprime la concordanza tra osservazioni diverse inerenti alla stessa entità. La concordanza è perfetta per valori di $\rho=1$, scarsa per $\rho<0.9$ ed assente per valori di $\rho=0$ [28].

La concordanza migliora sensibilmente selezionando i 118 soggetti nei quali il polarimetro riesce a riprodurre in modo ottimale la birifrangenza del fondo, arrivando a livelli di concordanza sostanziale seppur non perfetta. TSNIT *average* e soprattutto TSNIT *inferior* mostrano il maggior incremento di valore di ρ , in particolare quest'ultimo arriva ad una concordanza quasi perfetta.

Si è visto che ECC misura spessori di RNFL inferiori rispetto a VCC e quindi più sospetti di perdita di fibre nervose. Come conseguenza NFI, che esprime in una scala numerica crescente la probabilità di malattia, assume con ECC valori superiori rispetto a VCC. Ciò è graficamente ben espresso dal grafico secondo Bland e Altman (Figure 7 e 8) che evidenzia una costante differenza tra algoritmi in entrambi i campioni analizzati. Il valore della differenza corrisponde alla differenza delle medie riportata in tabella 2 e la dispersione dei valori conferma l'ampia deviazione standard.

Si è poi provveduto a correlare struttura e funzione prendendo in considerazione gli indici perimetrici globali MD e PSD e la stadiazione del difetto con GSS2 e calcolando il coefficiente di correlazione r di Pearson (Tabelle 5 e 6). Nel gruppo dei 339 soggetti la correlazione struttura/funzione è per lo più moderata e costantemente migliore per ECC mentre con VCC il valore di r relativo a TSNIT *inferior* e *average* indica una correlazione addirittura scarsa.

Nel campione con $Q>7$ e $TSS>80$ la differenza ECC/VCC si riduce in virtù di un aumento della correlazione struttura/funzione dei parametri VCC con un aumento di r particolarmente evidente per TSNIT *inferior* e *average* di VCC. Con ECC il miglioramento della correlazione polarimetria/perimetria è meno evidente confermando una costante migliore riproduzione della birifrangenza del fondo da parte del nuovo algoritmo che appare già buona nel gruppo non selezionato in base alla qualità della scansione. Si può addirittura rilevare nel gruppo più ristretto di 118 soggetti valori di r lievemente inferiori per TSNIT *superior* e NFI. Tale riduzione è tuttavia così limitata da non poter essere considerata significativa in quanto non modifica la qualità della correlazione.

Discussione

Lo studio ha voluto confrontare le due versioni di polarimetro a scansione laser, GDx-VCC e GDx-ECC tra loro e rispetto ai risultati di SAP in una popolazione di soggetti afferenti all'ambulatorio glaucoma. Nessuna particolare limitazione è stata posta nella selezione dei soggetti allo scopo di riprodurre le più frequenti condizioni cliniche. Si sono solamente esclusi pazienti con ridotta acuità vi-

siva e patologie retiniche o del nervo ottico che modificassero i risultati degli esami in modo imprevedibile e incompatibile con la neuropatia ottica glaucomatosa.

Si sono così selezionati 182 pazienti dei quali sono stati presi in considerazione entrambi gli occhi (Tabella 1). Come si evidenzia dai valori della mediana e di p25 e p75 relativi ai parametri perimetrici MD, PSD e GSS2 ed ai parametri morfometrici NFI, TSNIT *average*, TSNIT *superior*, TSNIT *inferior* la popolazione era prevalentemente costituita da pazienti sospetti o con glaucoma iniziale. Si tratta di soggetti nei quali i dati forniti dall'indagine clinica e strumentale sono spesso incerti e discordanti e per i quali poter disporre di strumenti sensibili ed affidabili nel rilevare piccoli difetti attribuibili alla malattia glaucomatosa può permettere decisioni e strategie cliniche mirate alla conservazione del nervo ottico del singolo individuo.

La qualità dell'esame è il primo elemento importante. Una polarimetria di qualità elevata consente di riprodurre in modo presumibilmente corretto la birifrangenza del fondo oculare e quindi gli spessori di RNFL. La polarimetria dei 339 soggetti arruolati conferma come ECC fornisca immagini qualitativamente migliori rispetto a VCC. Il numero di esami di alta qualità $Q > 7$ (Figure 3 e 4) e con scansione tipica $TSS > 80$ (Figure 5 e 6) è nettamente a favore di ECC. Si è pertanto selezionato un sottogruppo di 118 soggetti che avevano scansioni di qualità ottimale in quanto avevano $Q > 7$ e $TSS > 80$. Questo criterio incide soprattutto sulle scansioni VCC poiché include solo quelle di qualità migliore che sono solo il 35% del totale, mentre con ECC la qualità delle immagini è di qualità elevata nella gran parte dei casi anche tra i 339 soggetti del gruppo non selezionato.

I parametri che valutano la qualità Q dell'immagine e la tipicità della scansione TSS, lo spessore di RNFL nei diversi settori (TSNIT *average*, *inferior* e *superior*), l'indicatore NFI che giudica la probabilità di neuropatia, elaborati dal polarimetro GDx con i due diversi algoritmi sono stati confrontati statisticamente nel gruppo di tutti i 339 soggetti arruolati e nel gruppo più ristretto di 118 soggetti selezionati in base alla qualità elevata dell'esame, con lo scopo di confrontare i due algoritmi anche nelle migliori condizioni. I parametri morfometrici di entrambi i gruppi sono stati correlati con gli indici funzionali perimetrici MD e PSD e con la stadiazione del difetto perimetrico con GSS2 calcolando il coefficiente di Pearson. È evidente come con ECC si abbiano scansioni di qualità migliore rispetto a VCC (Figure 3, 4, 5 e 6). L'elevata significatività del test di Wilcoxon e l'assenza di concordanza del coefficiente di Lin per Q e TSS confermano una netta differenza qualitativa della scansione tra i due algoritmi anche nel gruppo dei pazienti con un esame ben fatto.

Le due versioni di GDx forniscono delle misure di RNFL significativamente diverse (Wilcoxon *signed-rank test*) in tutti i parametri considerati (NFI, TSNIT *average*, TSNIT *superior*, TSNIT *inferior*).

Questi risultati sono confermati dal test di concordanza di Lin con il quale si evidenzia concordanza praticamente assente per quanto riguarda la qualità dell'esame (Q e TSS) e concordanza per lo più moderata per quanto riguarda i parametri morfometrici (NFI, TSNIT *average*, TSNIT *superior*, TSNIT *inferior*). Le differenze VCC/ECC si riducono e pertanto la concordanza migliora nel campione ristretto dei 118 soprattutto per quanto riguarda TSNIT *superior* e in particolare TSNIT *inferior* per i quali la concordanza diventa sostanziale. Trattandosi di misure analoghe effettuate sullo stesso campione di pazienti modificando con un artificio la sensibilità dello strumento (*bias retarder*) è comprensibile che concordino fra loro anche statisticamente, tuttavia le differenze tra i due algoritmi non permettono una perfetta concordanza. Infatti anche considerando soltanto esami condotti in modo ottimale la qualità di VCC migliora senza peraltro arrivare mai ad essere paragonabile a ECC e per quanto riguarda le misure morfometriche ECC misura costantemente spessori di RNFL inferiori ai quali corrisponde un valore più elevato di NFI (Tabella 2). Le differenze si riducono senza annullarsi anche quando si considerano solo esami VCC di alta qualità. Se osserviamo il diagramma di Bland e Altman per NFI (Figure 7 e 8) si osserva un'assenza di separazione netta tra i due metodi di misura di RNFL ma con una differenza sostanziale: NFI misurato con ECC assume un valore superiore di circa 10 e di circa 7 a seconda dei

gruppi esaminati e questa differenza è costante in tutto il *range* che NFI può assumere (1-100). NFI è considerato il parametro più sensibile e deve essere interpretato come espressione di una probabilità crescente di malattia dove valori più elevati di NFI indicherebbero maggiore probabilità di glaucoma.

Il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson *r* mette in evidenza una correlazione perimetria/polarimetria non ottimale. L'algoritmo più recente evidenzia una moderata correlazione con gli indici perimetrici che, nonostante piccole fluttuazioni, si mantiene sostanzialmente costante in entrambi i gruppi. VCC mostra un miglioramento di *r* nel gruppo ristretto soprattutto per quanto riguarda TSNIT *inferior* e *average*. Analizzando i risultati ottenuti si può evidenziare come sia proprio TSNIT *inferior* a mostrare le minori differenze tra i due algoritmi soprattutto quando le immagini sono più tipiche. Si deve ritenere che almeno tra i pazienti inclusi nello studio la misura del segnale di ritardo proveniente dal settore inferiore di RNFL sia maggiormente disturbata da rumore lungo il percorso della luce polarizzata. Poiché dall'esame dei pazienti non si sono evidenziate particolari patologie o asimmetrie nelle caratteristiche dei mezzi diottrici, della regione maculare o della testa del nervo ottico è possibile che le variazioni di TSNIT *inferior* dipendano da opacità vitreali che si dispongono inferiormente per gravità e che influiscono sulla trasmissione della luce polarizzata soprattutto con VCC in condizioni di ridotto rapporto segnale/rumore.

Una correlazione struttura/funzione non ottimale è spiegabile ricordando come la perimetria automatizzata standard sia relativamente insensibile nel rilevare limitate perdite di fibre nervose [10-11] e probabilmente più tardiva nell'evidenziare i primi segni di neuropatia glaucomatosa.

In conclusione possiamo dire che in un campione, che si ritiene rappresentativo dei pazienti comunemente valutati nella pratica clinica quotidiana, il polarimetro a scansione laser con compensazione corneale migliorata (GDx-ECC) sembra fornire un elevato numero di scansioni di RNFL tipiche e di qualità elevata. Questo fa ritenere di poter ottenere modelli di nervo ottico più vicini al reale rispetto alla versione precedente (GDx-VCC) anche nelle condizioni in cui le scansioni VCC sono di qualità elevata. Se ECC misura spessori di RNFL inferiori a VCC e questi dati strutturali sono anche meglio correlati ai dati funzionali perimetrici (SAP), allora è possibile che GDx-ECC sia in grado di rilevare in modo più affidabile e più precoce i segni di neuropatia ottica glaucomatosa. In ogni caso una corretta diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa necessita di una valutazione della struttura e della funzione del nervo ottico.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in studio.

Variabili	N	Mediana	p25	p75
<i>Età</i>	339	67.1	60	73.8
<i>MD</i>	292	-2.765	-5.69	-1.035
<i>PSD</i>	292	2.155	1.555	5.34
<i>GSS2</i>	292	1	0	2
<i>Q GDx-VCC</i>	339	8	6	9
<i>Q GDx-ECC</i>	339	9	9	9
<i>TSS GDx-VCC</i>	339	84	57	97
<i>TSS GDx-ECC</i>	339	100	99	100
<i>TSNITavg GDx-VCC</i>	339	52.4	45.6	57.3
<i>TSNITavg GDx-ECC</i>	339	45.1	38.6	50.5
<i>TSNITsup GDx-VCC</i>	339	59.2	50.1	68.4
<i>TSNITsup GDx-ECC</i>	339	54.8	44.4	61.7
<i>TSNITinf GDx-VCC</i>	339	58.7	50.5	65.6
<i>TSNITinf GDx-ECC</i>	339	55.1	47.6	61.6
<i>NFI GDx-VCC</i>	339	25	17	45
<i>NFI GDx-ECC</i>	339	30	22	60

Tabella 2. Differenze tra parametri nel campione con tutti i soggetti arruolati (339) e nel campione con scansioni di qualità elevata (118).

Media delle differenze tra parametri VCC-ECC (\pm d.s.)	Totale 339	TSS>80 e Q GDx>7 118
<i>Q</i>	-1.531 \pm 2.286	-0.297 \pm 0.870
<i>TSS</i>	-23.204 \pm 25.794	-4.653 \pm 7.718
<i>NFI</i>	-9.481 \pm 17.152	-6.703 \pm 14.540
<i>TSNIT avg</i>	7.784 \pm 6.731	4.695 \pm 14.540
<i>TSNIT sup</i>	6.419 \pm 6.906	5.019 \pm 5.200
<i>TSNIT inf</i>	4.248 \pm 8.781	0.998 \pm 5.147

Tabella 3. Risultati del Wilcoxon *signed-rank test* nei due gruppi studiati.

Wilcoxon <i>signed-rank test</i>		Totale 339	TSS>80 e Q>7 118
		<i>P</i>	<i>P</i>
<i>Q GDx-VCC</i>	<i>Q GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSS GDx-VCC</i>	<i>TSS GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>NFI GDx-VCC</i>	<i>NFI GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSNIT avg GDx-VCC</i>	<i>TSNIT avg GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSNIT sup GDx-VCC</i>	<i>TSNIT sup GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSNIT inf GDx-VCC</i>	<i>TSNIT inf GDx-ECC</i>	<0.0001	0.0481

Tabella 4. Risultati del calcolo del coefficiente di concordanza di Lin.

Coefficiente di concordanza di Lin		Totale 339	TSS>80 e Q>7 118
		ρ	ρ
<i>Q GDx-VCC</i>	<i>Q GDx-ECC</i>	0.130	0.161
<i>TSS GDx-VCC</i>	<i>TSS GDx-ECC</i>	0.231	0.138
<i>NFI GDx-VCC</i>	<i>NFI GDx-ECC</i>	0.722	0.799
<i>TSNIT avg GDx-VCC</i>	<i>TSNIT avg GDx-ECC</i>	0.577	0.791
<i>TSNIT sup GDx-VCC</i>	<i>TSNIT sup GDx-ECC</i>	0.776	0.831
<i>TSNIT inf GDx-VCC</i>	<i>TSNIT inf GDx-ECC</i>	0.716	0.884

Tabella 5. Coefficienti di correlazione di Pearson *r* per il campione di 339 soggetti.

Coefficienti di correlazione di Pearson	MD	PSD	GSS2
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
<i>MD</i>	1.0000		
<i>PSD</i>	-0.7968	1.0000	
<i>GSS2</i>	-0.9278	0.8810	1.0000
<i>TSNIT avg GDx-VCC</i>	0.2636	-0.3589	-0.2963
<i>TSNIT avg GDx-ECC</i>	0.5397	-0.5815	-0.5419
<i>TSNIT sup GDx-VCC</i>	0.4559	-0.4948	-0.4691
<i>TSNIT sup GDx-ECC</i>	0.5711	-0.5756	-0.5645
<i>TSNIT inf GDx-VCC</i>	0.2559	-0.3148	-0.2879
<i>TSNIT inf GDx-ECC</i>	0.4813	-0.5223	-0.4974
<i>NFI GDx-VCC</i>	-0.5190	0.5368	0.5363
<i>NFI GDx-ECC</i>	-0.5872	0.5968	0.5974

Tabella 6. Coefficienti di correlazione di Pearson “r” per il campione di 118 soggetti.

Coefficients di correlazione di Pearson	MD	PSD	GSS2
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
<i>MD</i>	1.0000		
<i>PSD</i>	-0.7971	1.0000	
<i>GSS2</i>	-0.8971	0.8939	1.0000
<i>TSNIT avg GDx-VCC</i>	0.5621	-0.5670	-0.5623
<i>TSNIT avg GDx-ECC</i>	0.6010	-0.5825	-0.5672
<i>TSNIT sup GDx-VCC</i>	0.5272	-0.5237	-0.5369
<i>TSNIT sup GDx-ECC</i>	0.5645	-0.5080	-0.5291
<i>TSNIT inf GDx-VCC</i>	0.5409	-0.5539	-0.5506
<i>TSNIT inf GDx-ECC</i>	0.5567	-0.5876	-0.5485
<i>NFI GDx-VCC</i>	-0.5866	0.5867	0.5890
<i>NFI GDx-ECC</i>	-0.5982	0.6022	0.5874

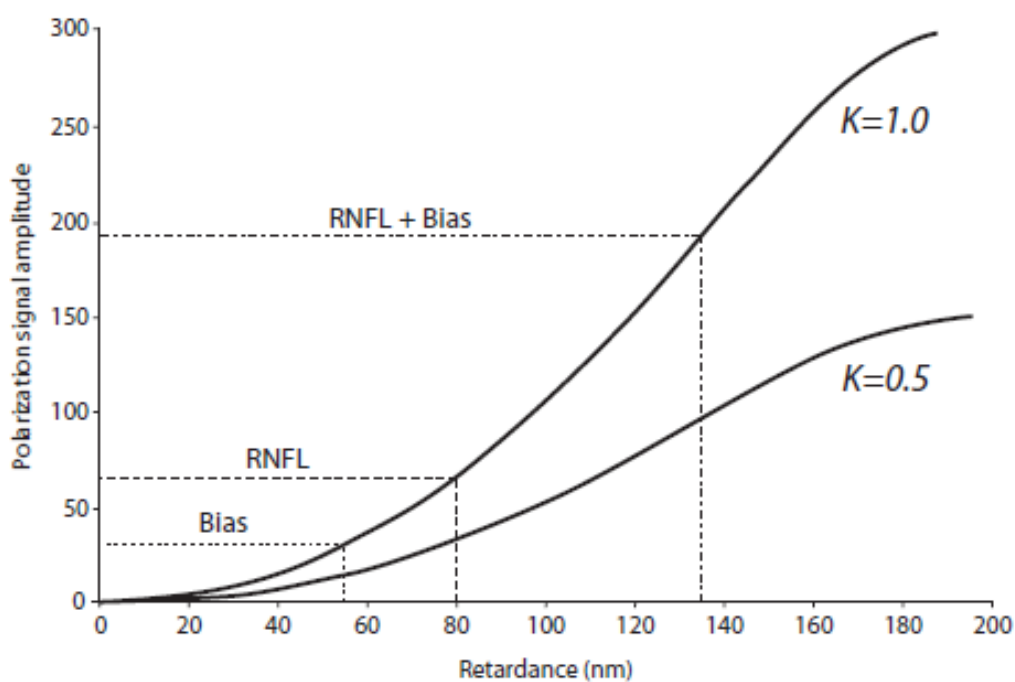


Figura 1. Grafico ampiezza del segnale di polarizzazione-ritardo per diversi gradi di riflettanza (K).

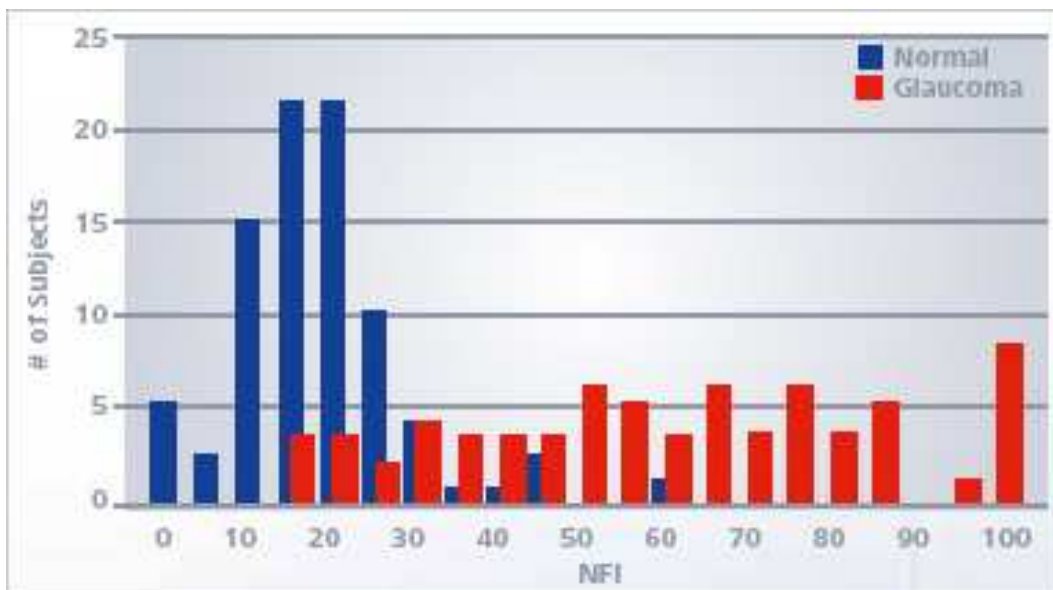


Figura 2. Distribuzione dei valori di NFI in pazienti sani e glaucomatosi.

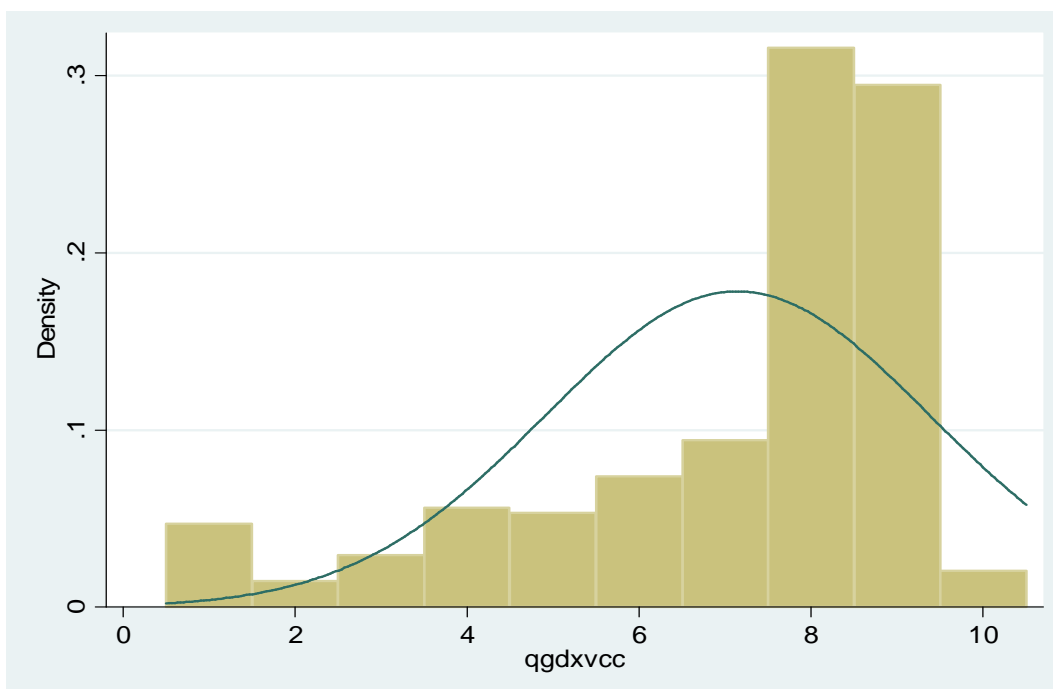


Figura 3. Distribuzione di Q con GDX-VCC.

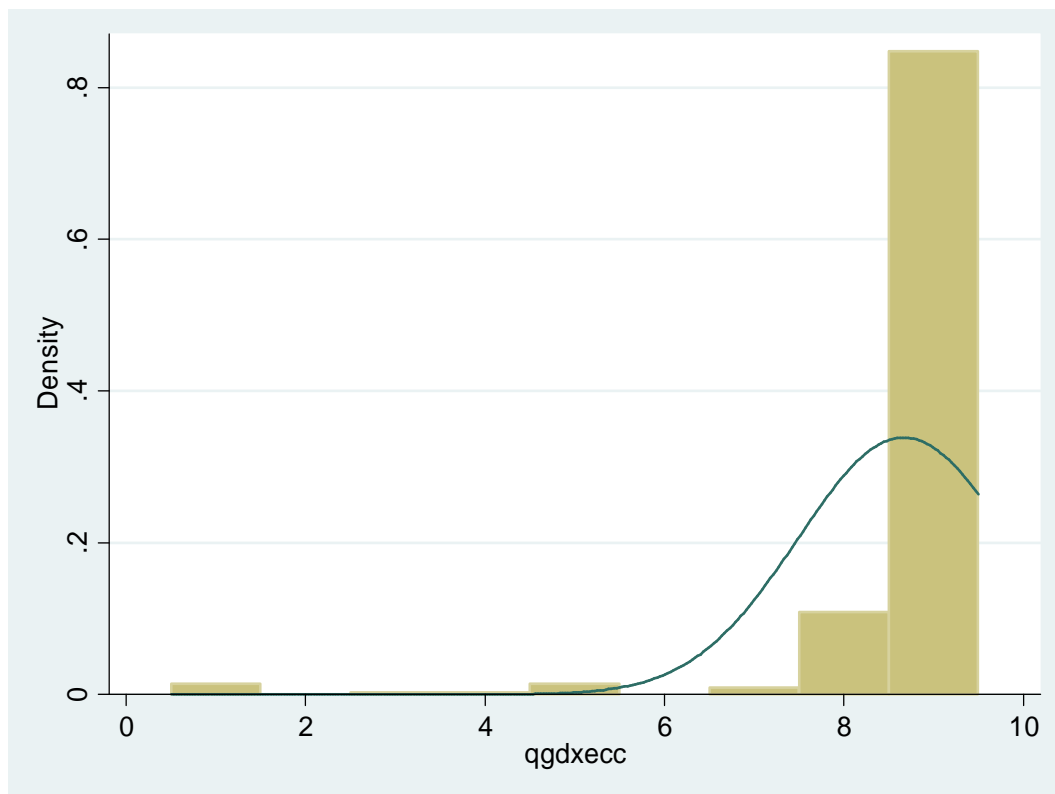


Figura 4. Distribuzione di Q con GDx-ECC.

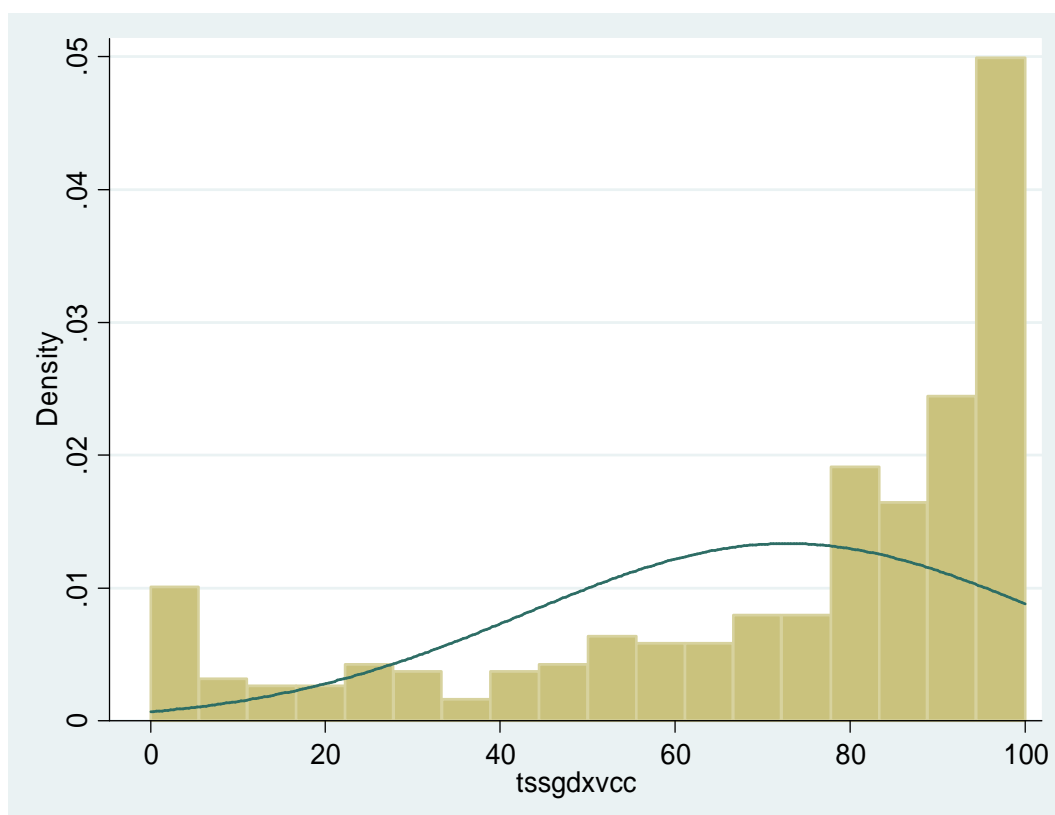


Figura 5. Distribuzione di TSS con GDx-VCC.

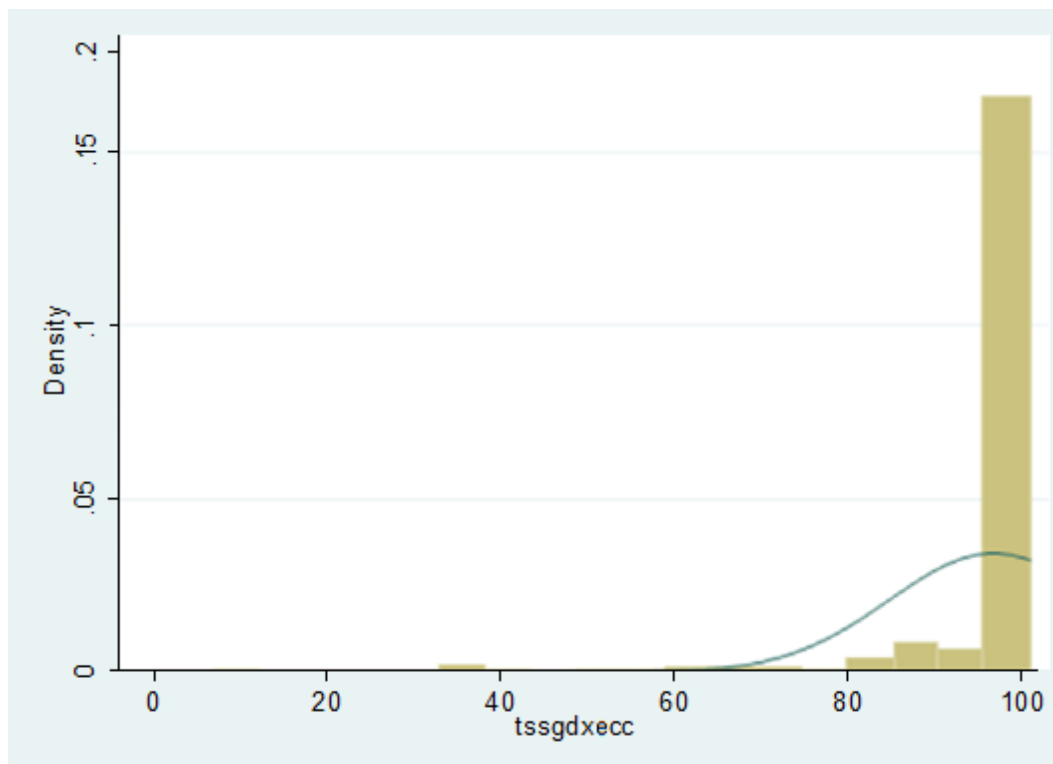


Figura 6. Distribuzione di TSS con GDx-ECC.

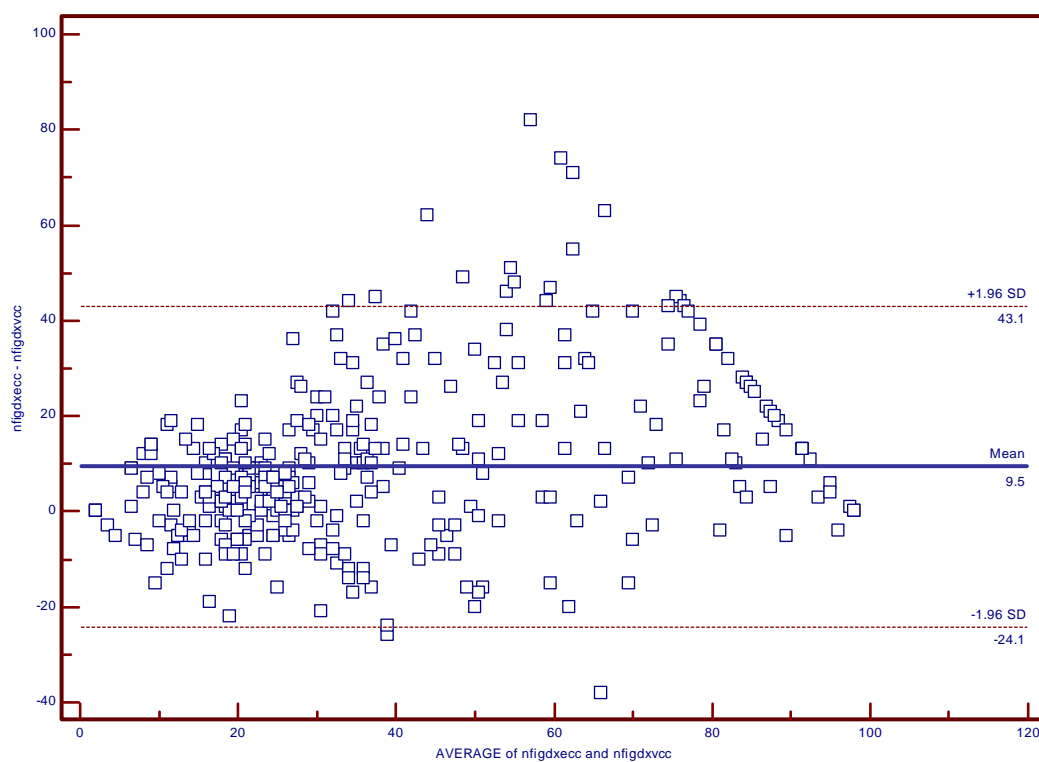


Figura 7. Bland-Altman plot di NFI sul campione di 339 soggetti.

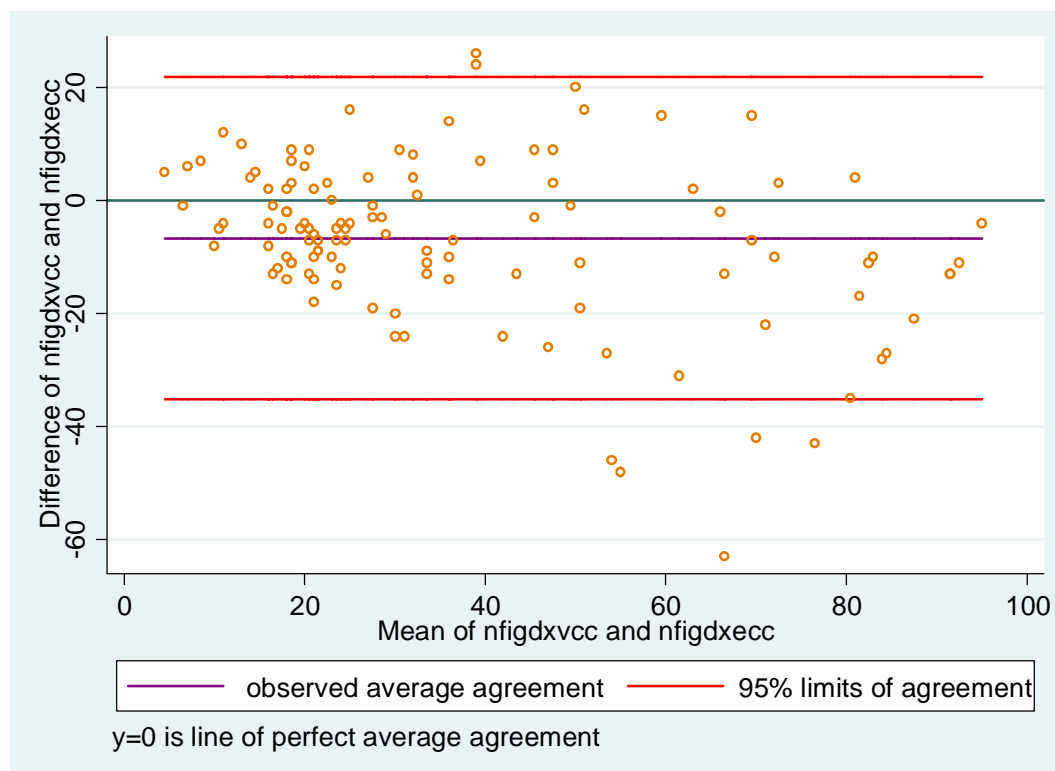


Figura 8. Bland-Altman plot di NFI sul campione di 118 soggetti.

Bibliografia

1. Zeimer RC, Ogura Y. The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1232.
2. Coleman AL, Quigley HA, Vitale S et al. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology* 1991;98:35.
3. Hayreh SS. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:11.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1991;117:603.
5. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure: Preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223:219.
6. HA Quigley, GR Dunkelberger, WR Green. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmol* 1988;95:357-363.
7. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:484-491.
8. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease M. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:395-400.
9. Terminologia e Linee-guida per il Glaucoma, II edizione. *Editrice Dogma*, Savona 2003.
10. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
11. Sommer A, Katz J, Quigley HA et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
12. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A et al. Histopathology validation of Fourier-ellipsometry measurement of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-560.
13. Knighton RW, Huang X, Zhou Q. Microtubule contribution to the reflectance of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:189-193.
14. Knighton RW, Huang X-R. Linear birefringence of the central human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:82-86.
15. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during laser scanner polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-2228.

16. Zhou Q, Reed J, Betts R W et al. Detection of glaucomatous retinal nerve fiber layer damage by scanning laser polarimetry with custom corneal compensation. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2003;4951:32-41.
17. Reus NJ, Lemji HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:1860-1865.
18. Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol* 2005;139:437-446.
19. Toth M, Hollo G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarization pattern. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1139-1142.
20. The Optic Nerve in Glaucoma. *Cultura Medica*; Rio de Janeiro 2006.
21. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM et al. Detection of Glaucoma Using Scanning Laser Polarimetry with Enhanced Corneal Compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3146-3153.
22. Mai ThF, Reus NJ, and 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;48:1651-1658.
23. Reus NJ, Zhou Q and Lemij HG. Enhanced Imaging Algorithm for Scanning Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3870-3877.
24. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:40-46.
25. Chylack LTJr, Wolfe JK, Singer DM et al. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of cataract study group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-836.
26. Reus NJ, Lemij HG. Sensitivity and specificity of the Eye conference. Fort Lauderdale 2003.
27. Medeiros F, Zangwill LM, Bowd C et al. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal polarization compensation and retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):698-704.
28. Lin L I-K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-268.