Leonardo Provetti Cunha

**Correlação entre o eletrorretinograma de padrão
reverso, a tomografia de coerência óptica e a
perimetria automatizada na detecção da perda
neural na atrofia em banda do nervo óptico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cunha, Leonardo Provetti

Correlação entre o eletrorretinograma de padrão reverso, a tomografia de coerência óptica e a perimetria automatizada na detecção da perda neural na atrofia em banda do nervo óptico / Leonardo Provetti Cunha. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Atrofia óptica/diagnóstico 2.Quiasma óptico/patologia 3.Fibras nervosas/patologia 4.Tomografia de coerência óptica/métodos 5.Eletrorretinografia

USP/FM/DBD-280/10

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Este trabalho recebeu suporte financeiro da **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** (Números 07/54142-0; 06/61549-6).

Dedicatória

A meu grande amor, esposa, amiga, companheira, **Luciana Virgínia Ferreira Costa Cunha**, que me acompanhou e apoiou em todos os momentos desta jornada, e, com toda certeza, vibra com esta conquista que é nossa.

Aos meus pais, **Aristides Alves Cunha e Maria Amélia Provetti Cunha** pelo seu amor, apoio e companheirismo nos momentos bons e nos difíceis, e por acreditar na minha capacidade. Vocês me ensinaram que o maior valor a ser deixado a um filho é o conhecimento.

Ao **Prof. Mário Luiz Ribeiro Monteiro** meu grande Mestre e Amigo.
Exemplo ímpar de dedicação e amor pela Ciência. É imensurável o impacto de sua presença em nossas vidas. Jamais conseguirei retribuir tudo que foi feito por mim. Deixo aqui registrado a minha eterna gratidão.

Agradecimento

A **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo suporte financeiro (Números 07/54142-0; 06/61549-6).

A **Dra. Maria Kiyoko Oyamada** pelo apoio e incentivo em todas as etapas da pesquisa e por ter me introduzido na Eletrofisiologia, que mais do que uma Ciência, é uma arte.

A **Regina Ferreira Almeida** por ter acompanhado de perto todos os meus passos desde o início e por ter mostrado o seu exemplo de dedicação e amor a profissão, em especial ao Serviço de Pós Graduação. Muito obrigado pelo carinho e amizade.

Ao **Dr. Antônio Gabriel Ribeiro Costa** e a **Sra. Wânia Lúcia Soares Ferreira Costa** pelo apoio e carinho em todos os momentos.

Ao **Dr. Yoshitaka Nakashima** pela contribuição na revisão desta tese e pela amizade em todos estes anos.

A todos os profissionais e colegas do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que de alguma forma contribuíram com esse projeto.

Aos pacientes, sem os quais este projeto não seria possível.

As Ortoptistas **Sílvia Bernardoni, Patrícia Mucedola e Clarice Ikedo** pela colaboração neste projeto.

Sumário

Lista de Abreviatura, Siglas e Símbolos	xiv
Lista de Figuras	xx
Lista de Tabelas.....	xxii
Lista de Gráficos	xxiv
Resumo	xxv
Summary	xxviii
 1 Introdução	 1
2 Revisão da Literatura	8
2.1 Afecções da Via Óptica Anterior	9
2.2 Tomografia de Coerência Óptica na Avaliação da Perda Axonal nas Afecções da Via Óptica Anterior.....	13
2.3 Síndromes Quiasmáticas por Compressão Tumoral.....	22
2.3.1 Manifestações Neuro-oftalmológicas nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas	25
2.3.2 Alterações Funcionais nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas.....	27
2.3.3 Alterações Estruturais/Morfológicas nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas.....	30
2.4 Eletrorretinograma de Padrão Reverso.....	35
3 Metodologia.....	46
3.1 Desenho.....	47
3.2 Participantes	47
3.2.1 Pacientes.....	47
3.2.2 Grupo controle.....	50
3.3 Exame de Campo Visual.....	51
3.4 Eletrorretinograma de Padrão Reverso.....	54
3.5 Tomografia de Coerência Óptica	57
3.6 Análise Estatística.....	65

4	Resultados	72
4.1	Dados Demográficos e Clínicos dos Indivíduos do Estudo	73
4.2	Resultados dos Parâmetros do Campo Visual	74
4.3	Resultados dos Parâmetros do Eletrorretinograma de Padrão Reverso de Estimulação de Campo Total, Hemicampo Temporal e Hemicampo Nasal	76
4.4	Resultados dos Parâmetros do Stratus OCT™	79
4.4.1	Resultados dos Parâmetros da Camada de Fibras Nervosas da Retina do Stratus OCT™	79
4.4.2	Resultados dos Parâmetros Maculares do Stratus OCT™ ...	81
4.5	Correlação entre os Resultados do Eletrorretinograma de Padrão Reverso, Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina e Região Macular Medidas pelo OCT e Campo Visual Central	82
4.5.1	Correlação entre os Parâmetros Amplitude de P50+N95 do Eletrorretinograma de Padrão Reverso e a Perda de Sensibilidade do Campo Visual Central	84
4.5.2	Correlação entre os Parâmetros do OCT e a Perda de Sensibilidade do Campo Visual Central	85
4.5.3	Correlação entre os Parâmetros Amplitude de P50+N95 do Eletrorretinograma de Padrão Reverso e as Espessuras da Camada de Fibras Nervosas da Retina e Maculares medidos pelo OCT	86
4.5.4	Correlação entre os Parâmetros de Espessura da Camada de Fibras Nervosas da Retina e da região Macular medidas pelo OCT	87
4.5.5	Análise de Regressão Linear dos Melhores Parâmetros do Eletrorretinograma de Padrão Reverso, da Camada de Fibras Nervosas da Retina e Região Macular Medidos pelo OCT e da Perda de Sensibilidade do Campo Visual Central	88
4.6	Modelo de Regressão Logística Multivariada	89
5	Discussão	91
5.1	Desempenho Diagnóstico do Eletrorretinograma de Padrão Reverso na Detecção de Atrofia em Banda do Nervo Óptico	92

5.2	Correlação Estrutura-Função entre o Eletrorretinograma de Padrão Reverso, a Tomografia de Coerência Óptica e a Perimetria Automatizada Padrão	100
6	Conclusões.....	107
7	Anexos	110
8	Referências	118
Apêndice		

Listas

LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

1/L	Relação 1 sobre Lambert
AB	Atrofia em banda
AROC	Área sob a curva característica operacional do receptor
CA	Califórnia
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisas
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CGR	Células ganglionares da retina
cm	centímetros
CMD	Desvio médio central – do inglês, <i>Central mean deviation</i>
CNMD	Desvio médio nasal central – do inglês, <i>Central nasal mean deviation</i>
CPSD	Desvio padrão médio corrigido – do inglês, <i>Corrected Pattern Standard Deviation</i>
CTMD	Desvio médio temporal central – do inglês, <i>Central temporal mean deviation</i>
DAR	Defeito aferente relativo
dB	Decibel

DLS	Sensibilidade diferencial a luz – do inglês, <i>Differential light sensitivity</i>
DP	Desvio padrão
DTL	Eletrodo – do inglês, <i>Dawson, Trick and Litzkow</i>
ed	Edição
EPR	Epitélio pigmentado da retina
et al	E outros – do latim <i>et alli</i>
ETDRS	Estudo de avaliação do tratamento precoce da retinopatia diabética – do inglês, <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
<i>Fast Macular Thickness Map</i>	Algoritmo rápido da espessura macular
<i>Fast RNFL Thickness</i>	Algoritmo rápido da camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Fast Retinal Nerve Fiber Layer Thickness</i>
FDT	Perimetria de frequência duplicada – do inglês, <i>Frequency Doubling Technology</i>
GDx	Polarímetro de varredura a laser – do inglês, <i>Glaucoma Diagnosis</i>
GDx VCC	Polarímetro de varredura laser com compensador corneano variável - do inglês <i>variable corneal compensation</i>
GHT	Teste do hemisfério de glaucoma – do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>

h	hora
HC - FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hz	Hertz
HRT	Tomógrafo retiniano de Heidelberg – do inglês, <i>Heidelberg Retina Tomography</i>
I	Inferior
IC	Intervalo de confiança
ICC	Correlação intraclasse – do inglês, <i>Intraclass Correlation</i>
IL	Illinois
Inc.	Sociedade anônima – do inglês, <i>incorporated</i>
ISCEV	Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão – do inglês International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
Log	Logaritmo
<i>Macular Thickness Map</i>	Algoritmo de alta definição da espessura macular
MD	Desvio médio – do inglês, <i>Mean Deviation</i>
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
nm	Nanômetro
ms	milissegundos

n	Número de participantes da amostra
N	Nasal
N35	Componente negativo da onda do PERG que ocorre aproximadamente a 35 miléssegundos
N95	Componente negativo da onda do PERG que ocorre aproximadamente a 95 miléssegundos
NCSS	Pacote estatístico, do inglês, <i>Statistical Analysis and Graphics Software</i>
OCT	Tomografia de coerência óptica – do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCT 1	Primeira versão comercial do OCT
OCT 2000	Segunda versão comercial do OCT
Stratus OCT	Terceira versão comercial do OCT
<i>P</i>	Significância estatística
P50	Componente positivo da onda do PERG que ocorre aproximadamente a 50 miléssegundos
PAP	Perimetria automatizada padrão
PERG	Eletrorretinograma de padrão reverso – do inglês, <i>pattern electroretinogram</i>
PVE	Potencial visual evocado
<i>r</i>	Coeficiente de correlação de Pearson

R	Coeficiente de correlação de Spearman
R^2	Coeficiente de determinação
RNFL	Camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>
RNFL Thickness	Algoritmo de alta definição da camada de fibras nervosas da retina – do inglês, <i>Retinal Nerve Fiber Layer Thickness</i>
ROC	Característica operacional do receptor – do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
S	Superior
SITA	Algoritmo limiar interativo sueco – do inglês, <i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i>
SITA	Standard Estratégia padrão da perimetria SITA
SPSS	Pacote estatístico para ciências sociais – do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
t	Teste estatístico t de Student
T	Temporal
TM	Marca registrada – do inglês, <i>Trade Mark</i>
TMD	Defeito temporal médio – do inglês, <i>Temporal Mean Defect</i>
v	Versão
VCC	Compensador variável de córnea – do inglês, <i>Variable Corneal Compensation</i>

%	Por cento
=	Igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
cd/m ²	Unidade de medida de luminância candela por metro quadrado
μm	Micrômetro
α	Alfa, nível de significância com probabilidade máxima de cometer um erro falso-positivo
μV	microvolt
o	graus
,	minutos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Representação esquemática do campo visual (a esquerda), disco óptico (no centro) e retinografia (a direita) de um paciente com atrofia em banda do nervo óptico.5
- Figura 2** - A: Representação esquemática da distribuição dos axônios da retina a partir de sua origem nas células ganglionares em direção ao disco óptico. B: Divisão entre as partes temporal e nasal da retina são definidas por uma linha vertical que passa através do centro da fóvea. 11
- Figura 3** - Esquema de funcionamento do OCT domínio do tempo. 16
- Figura 4** - Representação do padrão de estimulação do eletrorretinograma de padrão reverso, com quadrados pretos e brancos alternantes em forma de tabuleiro de xadrez.35
- Figura 5** - Exemplo de uma resposta normal do eletrorretinograma de padrão reverso.....37
- Figura 6** - Representação esquemática dos pontos do gráfico *Total Deviation* utilizados para o cálculo do defeito temporal médio (TMD) de um paciente com hemianopsia temporal incluído no estudo52
- Figura 7** - Representação esquemática dos pontos centrais do campo visual na perimetria automatizada padrão.53
- Figura 8** - Representação esquemática da estimulação em forma de tabuleiro de xadrez do eletrorretinograma de padrão reverso sobreposto a uma retinografia.54
- Figura 9** - Representação esquemática dos três estímulos do eletrorretinograma de padrão reverso em tabuleiro de xadrez sobreposta a retinografia fundoscópica.56
- Figura 10** - Impresso dos parâmetros da camada de fibras nervosas da retina obtido pelo Stratus OCTTM60

- Figura 11** - Representação esquemática do trajeto dos axônios das células ganglionares retina com os pontos testados no exame de campo visual computadorizado 24-2 e sobrepostos o eletrorretinograma de padrão reverso mostrando a estimulação de campo total, a estimulação de hemicampo temporal e estimulação de hemicampo nasal. Representação esquemática das áreas do disco e região macular avaliados pela tomografia de coerência óptica62
- Figura 12** - Impresso dos parâmetros maculares obtido pelo Stratus OCTTM63
- Figura 13** - Representação esquemática do cálculo da área sob a curva ROC67
- Figura 14** - Esquema da forma de estimulação do eletrorretinograma de padrão reverso e a representação dos 16 pontos centrais testados correspondentes.....69
- Figura 15** - Representação esquemática da forma de onda registrada pelo eletrorretinograma de padrão reverso transiente em forma de tabuleiro de xadrez em um controle normal e um paciente com hemianopsia temporal e AB do nervo óptico, por meio da estimulação de campo total, hemianópica nasal e hemianópica temporal.....79
- Figura 16** - Gráficos de dispersão do eletrorretinograma de padrão reverso, camada de fibras nervosas da retina peripapilar setorial e medidas maculares plotados com a perda de sensibilidade diferencial a luz (DLS) do campo visual expressa na escala anti-logarítmica (1/L).90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias $\pm$ desvio padrão (em dB e 1/Lambert) dos parâmetros do campo visual 24°, MD e TMD e do campo visual central (18°), CMD, CNMD e CTMD em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%.....	75
Tabela 2 -	Médias $\pm$ desvio padrão das amplitudes (em μ V) e tempo de pico (ms) do PERG de estimulação de campo total, hemicampos temporal e nasal em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%.....	77
Tabela 3 -	Valores médios $\pm$ desvio padrão (μ m) dos parâmetros da CFNR do Stratus OCT em olhos com AB do nervo óptico e controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%	80
Tabela 4 -	Valores médios $\pm$ desvio padrão (μ m) dos parâmetros maculares do Stratus OCT em olhos com AB do nervo óptico e controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%.....	81
Tabela 5 -	Médias $\pm$ desvio padrão das amplitudes do PERG de estimulação de campo total, hemicampos temporal e nasal (em μ V) e da espessura da CFNR e da região macular medidos pelo OCT (μ m) em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais.....	83
Tabela 6 -	Correlação entre a perda de sensibilidade do campo visual central e as amplitudes P50+N95 do PERG em 41 olhos com AB do nervo óptico.....	84
Tabela 7 -	Correlação entre a perda de sensibilidade do campo visual central e a espessura da CFNR e macular medidos pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico.....	85

Tabela 8 -	Correlação entre os parâmetros amplitude de P50+N95 do PERG e as espessuras da CFNR e maculares medidos pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico	86
Tabela 9 -	Correlação entre os parâmetros de espessura da CFNR e da região macular medidas pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico	87
Tabela 10 -	Características clínicas e dados do campo visual dos 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico analisados no estudo	111
Tabela 11 -	Características clínicas e dados do campo visual dos 41 controles analisados no estudo	112
Tabela 12 -	Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μ V) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemisocampo nasal e temporal) em 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico	113
Tabela 13 -	Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μ V) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemisocampo nasal e temporal) em 41 controles normais	115

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Curvas ROC dos parâmetros do PERG para o diagnóstico de atrofia em banda do nervo óptico.....78
- Gráfico 2** - Curvas ROC dos três parâmetros do PERG que apresentaram melhor desempenho diagnóstico para atrofia em banda do nervo óptico78

Resumo

Cunha LP. *Correlação entre o eletrorretinograma de padrão reverso, a tomografia de coerência óptica e a perimetria automatizada na detecção da perda neural na atrofia em banda do nervo óptico [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 141p.

OBJETIVO: Avaliar a capacidade dos parâmetros do eletrorretinograma de padrão reverso de campo total e hemianópico em diferenciar olhos com atrofia em banda do nervo óptico e, a correlação entre as amplitudes do eletrorretinograma de padrão reverso, a espessura da camada de fibras nervosas da retina e macular obtidas pela tomografia de coerência óptica e a perda de campo visual nestes pacientes. **MÉTODOS:** Quarenta e um olhos de 41 pacientes com perda de campo visual temporal permanente por compressão do quiasma óptico e 41 controles normais foram submetidos ao eletrorretinograma de padrão reverso de estimulação de campo total e hemianópicos (temporal e nasal), a tomografia de coerência óptica, para avaliação das medidas da espessura da camada de fibras nervosas da retina e macular e, ao exame de campo visual, pela perimetria automatizada padrão. O desvio do normal da sensibilidade dos 18° centrais do campo visual foram expressos em decibéis e unidades 1/Lambert. As comparações foram feitas pelo teste *t* de Student. A correlação entre os parâmetros do campo visual central, do eletrorretinograma de padrão reverso e da tomografia de coerência óptica foi avaliada pela correlação de Pearson e análise de regressão linear. **RESULTADOS:** Os valores das amplitudes P50, N95, and P50+N95 do eletrorretinograma de padrão reverso de campo total, e de estimulação hemianópica e os valores das medidas da espessura macular e da camada de fibras nervosas da retina obtidas pela tomografia de coerência óptica foram significativamente menores nos olhos com atrofia em banda do que nos controles ($P<0,001$). Uma correlação significativa foi encontrada entre a perda de sensibilidade no campo visual central e as amplitudes do eletrorretinograma de padrão reverso de estimulação de campo total e nasal, mas não para o temporal. Uma correlação significativa positiva foi observada entre os parâmetros de perda de sensibilidade no campo visual e a maioria dos parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina e macular obtidas pela tomografia de coerência óptica. Nenhuma correlação significativa foi observada entre os parâmetros do eletrorretinograma de padrão reverso e a tomografia de coerência óptica, exceto para amplitude P50+N95 do eletrorretinograma de padrão reverso de estimulação de hemicampo nasal. Uma correlação significativa foi observada entre os parâmetros de espessura macular e da camada de fibras nervosas pela tomografia de coerência óptica, exceto entre a espessura da camada de fibras nervosas no segmento de 30°, correspondente as 9 horas do relógio e os parâmetros maculares. **CONCLUSÕES:** Os valores das amplitudes do eletrorretinograma de padrão reverso foram eficazes em diferenciar olhos com atrofia em banda do nervo óptico de controles normais. Em pacientes com atrofia em banda do nervo óptico, as amplitudes do eletrorretinograma de padrão reverso e medidas da espessura da camada de fibras nervosas da retina e macular correlacionaram de forma significativa com a perda de campo visual, mas não houve correlação entre eles. O eletrorretinograma de

padrão reverso e a tomografia de coerência óptica detectaram a perda neural e ambos são métodos diagnósticos úteis na compreensão da correlação estrutura-função em pacientes com compressão do quiasma óptico.

Descritores: 1.Atrofia óptica/diagnóstico 2.Quiasma óptico/patologia
3.Fibras nervosas/patologia 4.Tomografia de coerência óptica/métodos
5.Eletrorretinografia

Summary

Cunha LP. *Relationship between pattern electroretinogram, optical coherence tomography and automated perimetry for detection of neural loss in eyes with band atrophy of the optic nerve* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 141p.

PURPOSE: To evaluate the ability of full-field and hemifield pattern electroretinogram parameters to differentiate between healthy eyes and eyes with band atrophy of the optic nerve and also to evaluate the relationship between pattern electroretinogram amplitude, macular and retinal nerve fiber layer thickness by optical coherence tomography, and visual field loss on standard automated perimetry in eyes with BA of optic nerve. **METHODS:** Forty-one eyes from 41 patients with permanent temporal visual field defects from chiasmal compression and 41 healthy subjects underwent transient full-field and hemifield (temporal or nasal) stimulation pattern electroretinogram, standard automated perimetry and time domain-optical coherence tomography macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements. Comparisons were made using Student's *t*-test. Deviation from normal visual field sensitivity for the central 18° was expressed in dB and 1/Lambert units. Correlations between measurements were verified by Pearson's correlations and linear regression analysis. **RESULTS:** Full-field P50, N95, and P50+N95 amplitude values were significantly smaller in eyes with band atrophy than in control eyes ($P<0.001$). Nasal and temporal hemifield pattern electroretinogram studies revealed significant differences in N95 and P50+N95 amplitudes measurements. Pattern electroretinogram and optical coherence tomography measurements were significantly lower in eyes with temporal hemianopia than in normal eyes. A significant correlation was found between visual field sensitivity loss and full-field or nasal, but not temporal, hemifield pattern electroretinogram amplitude. Likewise a significant correlation was found between visual field sensitivity loss and most optical coherence tomography parameters. No significant correlation was observed between optical coherence tomography and pattern electroretinogram parameters, except for nasal hemifield amplitude. A significant correlation was observed between several macular and retinal nerve fiber layer thickness parameters. **CONCLUSIONS:** Transient pattern electroretinogram amplitude measurements were efficient at differentiating eyes with band atrophy and permanent visual field defects from normal controls. In patients with chiasmal compression, pattern electroretinogram amplitude and optical coherence tomography thickness measurements were significant related to visual field loss, but not to each other. Pattern electroretinogram and optical coherence tomography quantify neuronal loss differently, but both technologies are useful in understanding structure-function relationship in patients with chiasmal compression.

Descriptors: 1.Optic atrophy/diagnostic 2.Optic chiasm/pathology
3.Nerve fibers/pathology 4. Optical coherence tomography/methods
5.Electroretinography

1 Introdução

As afecções que acometem a via óptica representam um dos capítulos mais importantes da neuroftalmologia, especialmente na sua região anterior que compreende os nervos ópticos, o quiasma óptico, os tratos ópticos e os corpos geniculados laterais. O comprometimento destas estruturas pode acarretar déficits das funções visuais, entre elas a acuidade visual, a visão de cores, a sensibilidade ao contraste e o campo visual¹. Estas alterações funcionais são resultantes do dano ocasionado as fibras nervosas provenientes das células ganglionares da retina (CGR) que podem ser observadas, de forma objetiva, pelo exame oftalmoscópico, apresentando-se com palidez de disco óptico associado a perda, difusa ou setorial, da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) ao redor do disco óptico². Portanto, a avaliação clínica do disco óptico e da CFNR é de fundamental importância no diagnóstico e acompanhamento das afecções da via óptica anterior. Esta avaliação pode ser realizada por meio da retinografia com uso da luz anérita³. Entretanto, esta forma de avaliação é subjetiva, examinador dependente e não quantitativa. Desta forma, fez-se necessário o desenvolvimento de métodos diagnósticos que permitissem uma análise quantitativa e reprodutível das alterações do disco óptico e da CFNR, impulsionando assim, o desenvolvimento de métodos diagnósticos por imagem, como a polarimetria por varredura a laser (GDx) e, em especial, a tomografia de coerência óptica (OCT)^{4, 5}. A importância destes métodos na avaliação de pacientes com dano neural da via óptica anterior já foi demonstrada previamente em diversos estudos e, atualmente, a aplicação clínica destes instrumentos já é consagrada⁶⁻⁸.

O estudo das neuropatias ópticas é feito classicamente por meio da avaliação das alterações morfológicas do disco óptico e da CFNR peripapilar. Recentemente, vários estudos⁹⁻¹¹ enfatizaram o papel da avaliação da espessura macular na detecção e no seguimento da perda neural nas diversas afecções da via óptica anterior. Este conceito deve-se ao fato de que 50% das CGR se localizam na região macular, sendo estas responsáveis por 30 a 35% da espessura retiniana na região macular. Portanto, a análise da espessura macular por meio da tomografia de coerência óptica, estabeleceu-se como um recurso propedêutico de fundamental importância, tanto no diagnóstico como no seguimento, das neuropatias ópticas.

Outra forma objetiva de quantificar o dano neural é pela utilização de testes eletrofisiológicos, especialmente aqueles que meçam a função das camadas mais internas da retina. O eletrorretinograma de padrão reverso (PERG) é um teste eletrofisiológico onde um potencial elétrico é gerado quando um estímulo de padrão reverso (semelhante a um tabuleiro de xadrez ou barras) com luminância total constante é visto¹². A resposta é originada pelas estruturas mais internas da retina, refletindo, em especial, a função das CGR^{13, 14}. Estudos prévios demonstraram que o dano as CGR e suas fibras nervosas pode ser detectado pelo PERG, sendo a maioria destes realizados em pacientes com glaucoma¹⁵⁻¹⁷, e também, em outras afecções neurooftalmológicas, como na neurite óptica desmielinizante¹⁸, na neuropatia óptica isquêmica e nas doenças compressivas da via óptica anterior^{14, 19, 20}.

Embora a associação entre o PERG e danos as CGR seja aceita^{14, 21-23}, o PERG ainda não obteve ampla aceitação como um método objetivo para

avaliação do dano as CGR. Por exemplo, embora tenha sido demonstrado em vários estudos que o teste pode ser útil como um indicador de perda neural no glaucoma^{24, 25}, outros autores questionaram a sua aplicação, alegando que os resultados podem ser normais em pacientes com a presença de dano glaucomatoso detectado pelo campo visual^{17, 26-28}.

Estudos envolvendo condições como glaucoma, podem não representar o modelo ideal para avaliar a habilidade diagnóstica de testes que se propõem a quantificar a perda neural. Diversos estudos^{25, 29, 30} suportam a hipótese de que até metade das CGR e seus axônios podem ser perdidas até que um perda no campo visual apareça e, que na presença de defeitos localizados na CFNR, o campo visual pode ser normal^{31, 32}. Portanto, os resultados destes testes diagnósticos podem ser de difícil interpretação, devido a presença de grande variabilidade da perda neural e que, em muitos casos, torna-se difícil de prever clinicamente.

O padrão da perda neural em pacientes com compressão prévia do quiasma óptico e defeitos de campo visual de longa duração pode servir como um modelo para avaliação da habilidade de qualquer instrumento em realizar medidas mais precisas da função das CGR⁸. Em pacientes com a presença de lesões que comprimam o quiasma óptico, as fibras nervosas cruzadas serão afetadas, apresentando defeito de campo visual completo ou quase completo característico, a hemianopsia bitemporal, com preservação relativa dos hemicampos nasais. Nestes pacientes, as fibras nervosas cruzadas originadas na hemirretina nasal são perdidas enquanto que as fibras não cruzadas (que são originadas na hemirretina temporal e que penetram na região superior e inferior do disco óptico de forma arqueada) são preservadas.

Portanto, a perda CFNR ocorre predominantemente nos setores nasal e temporal do disco óptico, o que pode ser identificado oftalmoscopicamente como atrofia em banda (AB) do nervo óptico (**Figura 1**). Alterações também podem ser detectadas nas CGR, com perda acentuada destas células na hemirretina nasal a mácula com preservação relativa das CGR localizadas na hemirretina temporal, como demonstrado por Moura et al.³³ em um trabalho com 40 olhos de 40 pacientes com AB do nervo óptico. Neste estudo, os valores da espessura macular obtidas pelo OCT no setor nasal foram significativamente menores quando comparada aos valores de controles normais, demonstrando o potencial das medidas da espessura macular em quantificar a perda de CGR utilizando o modelo da AB do nervo óptico.

Figura 1 - Representação esquemática do campo visual (a esquerda), disco óptico (no centro) e retinografia (a direita) de um paciente com atrofia em banda do nervo óptico. Note o padrão característico da perda de camada de fibras nervosas da retina nas regiões nasal e temporal do disco óptico, com preservação relativa das fibras arqueadas superior e inferior (no centro) e a demarcação entre as áreas da retina com células ganglionares preservadas (temporal) e com células ganglionares atróficas (nasal). T = temporal; N = nasal. Esta representação refere-se ao exame de campo visual e retinografias do olho direito do paciente 2 (Tabela 10, anexos).

Estudos avaliando a correlação entre as medidas funcionais e estruturais dos elementos neurais da retina são de grande importância no diagnóstico e no acompanhamento de doenças que afetem a via óptica anterior³⁴. Para a correlação estrutura-função, a extensão da perda do campo visual, é usualmente avaliada pela perimetria automatizada padrão (PAP), método mais comumente utilizado para estimar a gravidade da perda visual. As medidas estruturais podem ser realizadas por tecnologias que tornam possível a detecção objetiva e quantitativa da perda axonal, por meio das medidas da espessura da CFNR e da mácula obtidas pelo OCT, e pela medida da integridade neural da retina realizada pelo PERG^{14, 35, 36}.

Vários estudos envolvendo pacientes com glaucoma dão suporte a hipótese de uma correspondência espacial entre a perda das CGR avaliada pelo OCT ou testes eletrofisiológicos, como o PERG, e os defeitos de campo visual^{27, 37-40}. Entretanto, correlações de estrutura-função em pacientes com glaucoma não podem ser extrapoladas para outras neuropatias ópticas não glaucomatosas, especialmente quando são associadas com um dano funcional reversível. Estudos prévios demonstraram que o padrão de perda neural nos pacientes com AB do nervo óptico podem representar um importante modelo para a avaliação da habilidade diagnóstica de novos instrumentos que se propõem a estimar a perda neuronal^{8, 33, 41}.

De acordo com o nosso conhecimento, até o presente momento, nenhum estudo prévio avaliou a habilidade diagnóstica do PERG em pacientes com perda da CFNR e das CGR bem estabelecidos e com defeito de campo visual temporal permanente secundário a compressão

quiasmática, assim como investigou a correlação entre os parâmetros do PERG, do OCT e a perda de sensibilidade do campo visual nestes pacientes.

Assim, baseado nos conceitos descritos acima, os objetivos deste estudo foram:

1. Verificar o desempenho diagnóstico dos parâmetros do eletrorretinograma de padrão reverso, nas três formas de estimulação (de campo total, hemianópicos nasal e temporal), na detecção de AB do nervo óptico.
2. Avaliar quais parâmetros do PERG apresentam melhor desempenho diagnóstico na diferenciação de olhos de pacientes com AB do nervo óptico de controles normais.
3. Avaliar a correlação estrutura-função entre os parâmetros do PERG, as medidas de espessura macular e da CFNR obtidas pelo Stratus OCTTM e a perda de sensibilidade do campo visual.
4. Identificar quais os melhores parâmetros do PERG e do Stratus OCTTM em prever o grau de gravidade da perda de sensibilidade do campo visual central nos pacientes com AB do nervo óptico, utilizando o modelo de regressão logística multivariada.

2 Revisão da Literatura

2.1 AFECÇÕES DA VIA ÓPTICA ANTERIOR

As afecções da via óptica anterior apresentam em comum o dano as fibras das CGR e, conseqüentemente, de seu corpo celular e resultam em alterações morfológicas no nervo óptico, levando a atrofia óptica, que reflete um dano neuronal irreversível. Este dano pode ser resultante de inúmeros processos que afetam a via óptica anterior, tais como isquemia, inflamação, compressão, infiltrações e trauma⁴².

O dano aos axônios do nervo óptico pode apresentar diversas origens: como em doenças que afetem a retina ou o disco óptico, por afecções localizadas ao redor do nervo óptico, na sua porção intraorbitária, intracanalicular ou intracraniana, no quiasma óptico, no trato óptico ou no corpo geniculado lateral⁴². Estas afecções podem ser focais, multifocais ou difusas. A destruição dos axônios pode ocorrer de forma direta ou indireta, por acometimento dos elementos gliais ou do suprimento vascular. Uma lesão focal em qualquer local ao longo do trajeto dos axônios resulta em uma degeneração de todo axônio e de seu corpo celular, a CGR⁴³.

Quando um axônio é lesado de forma irreversível, ocorrem dois tipos de degeneração: a anterógrada (walleriana) e a retrógrada⁴³. A degeneração anterógrada, ocorre na porção distal do axônio que foi separado do seu corpo

celular, enquanto que a degeneração retrógrada, ocorre no segmento proximal do nervo que permanece em contato com corpo celular. Apesar da degeneração anterógrada tornar-se próximo de completa ao redor de 7 dias após a lesão, a porção do axônio que permanece conectada ao corpo celular, e o próprio corpo celular, mantém a aparência normal por 3 a 4 semanas. Após 3 a 4 semanas, entretanto, toda estrutura restante (o corpo celular e axônio a partir do ponto da lesão) degenera rapidamente, tanto que por volta de 6 a 8 semanas após uma lesão grave ao nervo óptico, nenhuma célula ganglionar afetada permanece viável^{42, 43}. Um dos fatos mais interessantes na degeneração retrógrada do nervo óptico é que o tempo de evolução desta degeneração é aparentemente independente da distância da lesão do corpo da célula ganglionar. O dano a porção retro bulbar do nervo óptico, do quiasma óptico e do trato óptico levam a alterações estruturais e degeneração visível dos corpos das CGR aproximadamente ao mesmo tempo⁴². Como resultado deste processo degenerativo consequente ao dano da fibra nervosa e morte da CGR, aparecem os defeitos na CFNR e a palidez do disco óptico.

O aspecto da CFNR varia de acordo com a região da retina observada e sua visualização é mais fácil quanto mais próxima ao disco óptico. O aspecto característico é de estrias e, quanto maior a espessura da CFNR, mais brilhantes estas estrias parecem. O brilho é resultado do reflexo da luz na membrana limitante interna que incide sobre os feixes nervosos e os septos gliais que os separam⁴⁴. Conhecer a distribuição anatômica dos axônios originados nas CGR e visibilizados nas porções mais internas da retina é de fundamental importância. Os axônios originados a partir das

células ganglionares na mácula nasal se projetam diretamente em direção ao disco óptico (**Figura 2**) compondo parte do feixe papilomacular. Os axônios das células ganglionares originados da região macular temporal apresentam um padrão levemente arqueado em torno dos axônios maculares nasais, compondo as fibras remanescentes do feixe papilomacular. Os axônios das células ganglionares não maculares que são nasais a fóvea e apresentam um trajeto em linha reta ou levemente curvo em direção ao disco óptico, enquanto que os axônios das células ganglionares localizados temporalmente a fóvea apresentam um trajeto arqueado ao redor do feixe papilomacular e entram nas regiões superior e inferior do disco óptico. É importante ressaltar que a divisão da CFNR em partes temporal e nasal (Figura 2B), é feita por uma linha vertical que passa pelo centro da fóvea, e não pelo disco óptico¹.

Figura 2 - A: Representação esquemática da distribuição dos axônios da retina a partir de sua origem nas células ganglionares em direção ao disco óptico. B: Divisão entre as partes temporal e nasal da retina são definidas por uma linha vertical que passa através do centro da fóvea. (Redesenhado de: Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook*. Philadelphia:WB Saunders; 1971).

Hoyt et al.^{3, 45, 46} foram os primeiros a observar defeitos da CFNR através da oftalmoscopia. Além disso, foi demonstrada a presença de uma correlação entre as alterações na CFNR e o grau do defeito perimétrico⁴⁷. Embora, a oftalmoscopia seja importante para avaliação de um paciente com suspeita de neuropatia óptica, esta forma de avaliação apresenta limitações por ser um método subjetivo e qualitativo, dependente da experiência do examinador. A necessidade da detecção precoce da perda axonal, principalmente em pacientes com glaucoma, propiciou o surgimento de métodos semiológicos mais objetivos que permitissem uma análise quantitativa da CFNR. A documentação fotográfica da CFNR utilizando filme branco e preto foi um dos primeiros métodos a serem utilizados para esta finalidade⁴⁸. Sommer et al.³² mostraram defeitos da CFNR através da fotografia em 88% dos pacientes com defeito campimétrico. Entretanto, este método apresenta limitações, já que sua realização, reprodutibilidade e interpretação dependem da cooperação do paciente, da ausência de opacidades dos meios ópticos e da experiência do examinador⁴⁹.

Outras técnicas para avaliação da CFNR foram desenvolvidas com o intuito de tornar mais objetiva e quantitativa a análise dessas estruturas. Dentre elas temos: a densitometria de refletância através de retinografia⁵⁰ a oftalmoscopia confocal de varredura a laser⁵¹, a polarimetria de varredura a laser⁵² e, em especial, a tomografia de coerência óptica⁵³.

2.2 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NA AVALIAÇÃO DA PERDA AXONAL NAS AFECÇÕES DA VIA ÓPTICA ANTERIOR

O tomógrafo de coerência óptica (*Optical Coherence Tomography* – OCT) é um instrumento de diagnóstico capaz de fornecer imagens transversais e bi-dimensionais das micro-estruturas oculares internas do polo posterior do olho, incluindo a camada de fibras nervosas da retina, o disco óptico e a mácula. As imagens transversais da retina são produzidas usando a tomografia de baixa coerência, uma técnica que é similar a ecografia, exceto por utilizar um feixe de luz ao invés de ondas sonoras e não depender do contato com a superfície ocular⁵⁴.

O princípio físico utilizado pelo OCT é baseado na interferometria de baixa coerência⁵⁴ que utiliza a informação proveniente das medidas das chamadas franjas de interferência para determinações precisas de distâncias ou espessuras muito pequenas. Estas franjas são faixas claras e escuras causadas pela interferência produzida por dois feixes de luz coerentes. Ondas coerentes são aquelas cuja relação entre as fases não varia com o tempo. A existência de coerência é um requisito necessário para que as duas ondas apresentem interferência. No OCT, a luz de baixa coerência é produzida por uma fonte de diodo, próxima da faixa de luz infravermelha (820 nm), que é acoplada ao interferômetro de Michelson. O interferômetro apresenta um divisor de feixes que divide o feixe de luz em

um feixe de referência e outro feixe de varredura (**Figura 3**). O primeiro é direcionado a um espelho de referência móvel, ao passo que o último é direcionado ao olho. Ambos os feixes são refletidos de volta para um detector do sinal. O padrão de interferência gerado pelos dois feixes refletidos fornece informações sobre a distância e a espessura das estruturas retinianas⁵.

A terceira versão comercial do OCT (Stratus OCTTM Carl Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EUA) apresenta avanços tecnológicos em relação as versões anteriores (OCT 1 e OCT 2000). Entre eles, a fixação luminosa interna e a possibilidade de aperfeiçoar a qualidade da imagem pelo ajuste da posição axial do *scan* (Z-offset) e aumento da intensidade do sinal por compensação da polarização da luz refletida pela retina⁵⁵. Entretanto, o maior progresso do Stratus OCTTM foi o aumento do número de pontos de varredura. A resolução axial varia de 128 a 768 pontos (A-scans), com um tempo de aquisição de 0,32 a 1,92 segundos respectivamente, dependendo da estratégia de aquisição utilizada. Tal tecnologia proporciona uma resolução axial menor do que 10 μm e uma resolução transversal de 20 μm aproximadamente⁵⁵. Estas três versões (OCT1, 2000 e 3000) são baseadas na tecnologia de aquisição chamada domínio do tempo (*time-domain*). Nesse método, a um feixe de luz de uma fonte definida (geralmente uma fonte de diodo superluminecente produzindo luz de aproximadamente 820 nm de comprimento de onda) é dividido em 2 feixes. Um dos feixes atravessa a superfície a ser analisada (como a retina) antes de ser refletida de volta a um sensor. O segundo feixe, conhecido como feixe de referência,

é refletido por um espelho ao invés de uma superfície antes de retornar ao mesmo sensor. Ao ajustar a distância do espelho refletor e comparando os dois feixes de luz, o aparelho de OCT domínio de tempo mede a interferência óptica da luz e desenha uma representação em *pixels* das camadas anatômicas da superfície analisada (**Figura 3**).

Aprimoramentos na tecnologia do OCT foram introduzidas recentemente, incluindo o OCT de alta resolução, que utiliza o princípio do domínio de Fourier (*Fourier Domain*) para geração de imagens de alta definição, com uma velocidade de varredura mais alta. Imagens seccionais da retina com uma resolução até 5 vezes maior que o OCT convencional podem assim ser adquiridas. Esse aumento da resolução e da velocidade de varredura permite uma captura de imagens da alta densidade dos tecidos retinianos enquanto minimiza os artefatos gerados pela movimentação ocular. O OCT de alta resolução pelo método de domínio Fourier, ao invés de ajustar a posição do espelho de referência, grava a informação interferométrica, proporciona uma velocidade de varredura de 25.000 A- *scans* por segundo, resolução axial de 6 μm ou menor e uma resolução horizontal de 20 μm ou menor. Essa tecnologia fornece também varreduras em *scan B* em alta resolução (até 4096 *pixels* de resolução) e imagens volumétricas tridimensionais que cobrem uma área da retina de até 6 x 6 mm. O aumento da resolução axial permite melhor visualização das camadas intra-retinianas como a dos fotorreceptores, das plexiformes, nucleares, das células ganglionares e da CFNR⁵⁶⁻⁶⁰. Estudos avaliando esta nova

tecnologia são necessários a fim de determinar qual impacto destes avanços no diagnóstico e monitoramento das afecções da via óptica anterior.

Figura 3 - Esquema de funcionamento do OCT domínio do tempo. O feixe de luz de baixa coerência é dividido em um feixe de luz de varredura e um de referência. O primeiro feixe é direcionado para a retina, enquanto o segundo é direcionado para o espelho de referência. Ambos os feixes são refletidos por um espelho de volta para um detector do sinal. O padrão de interferência gerado pelos dois feixes refletidos fornece informações sobre a distância e a espessura das estruturas retinianas

A imagem obtida pelo Stratus OCT™ (domínio do tempo) é apresentada por uma escala de cores de acordo com o grau de refletividade das estruturas oculares. Por convenção, cores mais escuras como o azul e o preto representam áreas de baixa refletividade óptica, enquanto cores mais claras como o vermelho e o branco representam áreas de alta refletividade. A interface vítreo-retiniana é definida pelo contraste entre o vítreo sem refletividade contra as estruturas de alta refletividade da retina. A CFNR é

representada pela estrutura de alta refletividade logo após a interface vítreo-retiniana, e assim se determina o limite anterior da CFNR. O limite posterior da CFNR é arbitrariamente determinado pelo algoritmo computadorizado do Stratus OCT™ e é definido pela mudança na refletividade da CFNR, resultante da alteração na natureza dos tecidos entre a CFNR e a retina neuro-sensorial.

A capacidade do OCT em produzir medidas quantitativas e reproduzíveis da CFNR já foi demonstrada em diversos estudos clínicos prévios⁶¹⁻⁶⁵, demonstrando boa sensibilidade diagnóstica na detecção da perda axonal, a maioria destes estudos foi realizada em pacientes com glaucoma⁶⁶⁻⁶⁸.

Embora em menor número, alguns trabalhos mostraram que o OCT é capaz de detectar a perda axonal em condições neuro-oftalmológicas⁶⁹⁻⁷¹. Medeiros et al.⁷² avaliaram longitudinalmente as medidas da CFNR em um paciente com neuropatia óptica traumática e observaram perda axonal progressiva em todos os segmentos de 30° do relógio, em todos os quadrantes e na média total da CFNR peripapilar. Barboni et al.⁷³ avaliaram pacientes com neuropatia óptica de Leber e encontraram aumento da espessura da CFNR nos casos iniciais (até 6 meses de doença) e redução da espessura nos casos mais tardios. Tatsumi et al.⁷⁴ avaliaram um paciente com trauma do trato óptico direito associado a hemianopsia homônima a esquerda e encontraram redução da espessura da CFNR principalmente nos setores nasal e temporal do olho esquerdo e no setor inferior do olho direito. Esses achados foram compatíveis com o padrão de atrofia óptica associado a lesão

do trato óptico, também demonstrado por Monteiro e Hokazono num artigo recém publicado⁷⁵. Inúmeros trabalhos mostraram correlação significativa entre a perda axonal aferida pelo OCT e o grau de comprometimento da função visual em olhos glaucomatosos⁷⁶⁻⁷⁸. Zangwill et al.⁷⁹ encontraram uma melhor associação dos parâmetros do OCT 1 com o defeito a perimetria acromática em olhos glaucomatosos comparados a documentação fotográfica. Parisi et al.⁸⁰ mostraram associação significativa entre as medidas do OCT 1 e as alterações do PERG em olhos hipertensos com perimetria acromática normal. Bowd et al.³⁹ avaliaram olhos glaucomatosos, hipertensos e normais usando Stratus OCTTM, HRT II e GDx VCC. Não houve diferença significativa entre os modelos de associação dos parâmetros do Stratus OCTTM. A definição do modelo de associação, se linear ou logarítmica, é importante para verificar se a associação entre a redução da espessura da CFNR e a disfunção visual ocorre de forma contínua (linear) ou se há uma reserva funcional das CGR (logarítmica) na neuropatia glaucomatosa. A correlação estrutura-função foi analisada para todos os instrumentos por modelos linear e não-linear (logarítmico) e a melhor associação foi entre os parâmetros do Stratus OCTTM relacionados ao setor temporal inferior e o defeito nasal superior da perimetria acromática em decibel (dB).

A perda axonal também pode ser avaliada através das medidas da espessura macular obtidas pelo OCT. Isto é possível porque as CGR juntamente com a CFNR contribuem por aproximadamente 30-35% da espessura retiniana na região macular⁸¹. As lesões da via óptica anterior resultam na morte das CGR e, conseqüentemente, perda de CFNR, gerando

assim uma redução da espessura macular. De fato, as medidas da espessura macular tem se firmado como importante método na detecção do dano neuronal em diversas afecções da via óptica anterior^{9, 33, 82-84}.

Para determinar a espessura retiniana na região macular, o algoritmo computadorizado do Stratus OCT™ localiza a camadas mais interna da retina na interface vítreo-retiniana e a camada mais externa da retina no segmento externo dos fotorreceptores. Esse último corresponde a região de baixa refletividade anterior a área de alta refletividade posterior da retina, correspondendo ao epitélio pigmentado da retina (EPR) e a camada coriocalilar. O algoritmo dispõe uma linha branca na região mais interna da retina (correspondendo a borda anterior da CFNR) e outra na região mais externa (correspondendo ao EPR/camada coriocalilar) e, assim, a distância entre as duas linhas corresponde a espessura macular. A esclera e as camadas mais externas da coróide apresentam uma baixa refletividade devido a maior atenuação do sinal ao atravessar o segmento EPR/ camada coriocalilar, limitando a análise mais profunda do pólo posterior. Os vasos sanguíneos da retina são estruturas de alta refletividade e por isso atenuam o sinal das estruturas retinianas mais profundas a eles relacionadas, gerando um efeito de sombra na imagem gerada pelo OCT.

A reprodutibilidade das medidas de espessura macular usando a tomografia de coerência óptica já foi comprovada para todas as suas versões^{61, 65, 85} Paunescu et al.⁶³ avaliaram a reprodutibilidade das medidas da espessura macular em olhos normais com o Stratus OCT™ e encontraram medidas mais reprodutíveis (maiores ICC e menores DPs) com

o protocolo de alta resolução (*Macular Thickness Map*) do que com o protocolo de resolução padrão (*Fast Macular Thickness Map*) devido uma determinação mais precisa dos limites retinianos utilizando o primeiro protocolo. Neste estudo não foram encontrados efeitos da dilatação pupilar sobre a reprodutibilidade do exame.

Estudos prévios demonstraram o valor das medidas da espessura macular no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com glaucoma. A diminuição da espessura macular no glaucoma é atribuída principalmente a atrofia das CGR e CFNR, uma vez que a camada de fotorreceptores não parece diminuir nesta doença^{81, 86}. Guedes et al.⁹ encontraram diferença significativa ($P<0,001$) na espessura macular média entre olhos glaucomatosos e olhos normais usando o OCT 1, com valores das AROC's variando de 0,62 a 0,88. Greenfield et al.¹⁰ mostraram que a espessura macular média no hemisfério com defeito foi significativamente menor ($P=0,005$) do que no hemisfério sem defeito usando OCT 1. Estes resultados foram confirmados por Bagga et al.⁸⁷ utilizando o Stratus OCT. Lederer et al.¹¹ encontraram diferença significativa no volume macular dos olhos com glaucoma inicial e avançado comparados a olhos normais ($P<0,01$ e $<0,0001$ respectivamente), embora tenham encontrado superposição dos valores do volume macular entre os 3 grupos. Não foi encontrada diferença significativa ($P=0,56$) entre olhos com suspeita de glaucoma e olhos normais.

A avaliação da espessura macular foi realizada também em outras neuropatias ópticas não glaucomatosas. Kusuhara et al.⁸⁸ avaliaram a

espessura macular e da CFNR em pacientes com atrofia óptica unilateral e encontraram redução significativa em todos os parâmetros do OCT 1 (mácula e CFNR), com exceção da fóvea, comparado aos olhos contralaterais normais ($P < 0,01$ para todas as comparações). A espessura macular nos olhos com atrofia óptica apresentou pelo menos 60% da espessura macular dos olhos normais, corroborando com o conceito da CFNR e CGR contribuírem com aproximadamente 35% da espessura macular total. Vessani et al.⁸² documentaram redução dos valores da espessura macular pelo OCT de forma progressiva nos dias 7, 28, 49 e 77 após um quadro agudo de neuropatia óptica traumática. Cunha et al.⁸³ em outro artigo envolvendo pacientes com neuropatia óptica traumática, avaliaram de forma seriada nas primeiras cinco semanas após o trauma e, mais tarde, na décima segunda semana, os valores das espessuras da CFNR e macular pelo Stratus OCT, e demonstraram que tanto a espessura macular quanto a espessura da CFNR reduzem ao longo das primeiras cinco semanas e de forma mais acentuada na décima segunda semana.

2.3 SÍNDROMES QUIASMÁTICAS POR COMPRESSÃO TUMORAL

O quiasma óptico, região de convergência dos nervos ópticos e de divergência dos tratos ópticos, é um dos segmentos mais acometido da via óptica anterior, comumente por tumores benignos localizados próximos a sela túrcica. Os tumores benignos frequentemente associados as síndromes quiasmáticas são o adenoma hipofisário (ou pituitário), o craniofaringioma e o meningioma selar⁸⁹.

Os tumores hipofisários, adenomas em 90% dos casos, representam 7 a 17,8% dos tumores intracranianos⁹⁰ e são responsáveis por aproximadamente 50% das afecções localizadas na região quiasmática⁹¹. Os adenomas hipofisários se dividem em micro ou macro-adenomas. Os micro-adenomas se apresentam completamente dentro da sela túrcica, mostram fácil diferenciação da glândula normal adjacente e medem 10 mm ou menos de diâmetro. Os macro-adenomas são tumores que não apresentam essas definições. Os adenomas hipofisários podem ser classificados em secretantes (secretores de prolactina, hormônio de crescimento, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio estimulador da tireóide) ou não secretantes⁹². Existe outra forma de classificação dos adenomas pituitários que é baseada em sua característica histológica e no tipo de hormônio secretado. Portanto, podemos ter adenomas cromófbos, acidófilos e basófilos, além de adenomas secretores de prolactina (prolactinomas), adenomas secretores de hormônio do crescimento, entre outros⁹³. Os macro-adenomas hipofisários podem se estender para fora da

sela em qualquer direção. A invasão superior é mais freqüente devido a fraca resistência exercida pelo diafragma selar. A forma de apresentação clínica do tumor dependerá do grau e da direção da extensão do tumor.

O adenoma hipofisário pode acometer indivíduos de qualquer idade, com incidência máxima entre a terceira e quarta décadas; entretanto é incomum na infância. Pode manifestar-se por alterações endócrinas e/ou visuais. As manifestações endócrinas mais comuns são amenorréia, galactorréia, impotência sexual e infertilidade e dependem do tipo de hormônio secretado. As manifestações oftalmológicas são associadas a compressão da via óptica anterior, particularmente o quiasma óptico, além das associadas ao comprometimento dos nervos oculomotores (III, IV e VI pares cranianos) devido a invasão dos seios cavernosos⁸⁹. Perda visual, defeito campimétrico e atrofia óptica são os sinais oftalmológicos mais comuns nos pacientes acometidos por adenoma hipofisário⁹⁰. Hollenhorst e Young⁹⁴ revisaram 1000 pacientes portadores de tumores hipofisários e encontraram alterações visuais em 70% deles.

Meningiomas intracranianos são neoplasias benignas que surgem das células meningoteliais da aracnóide. Representam cerca de 13-18% dos tumores intracranianos primários na maioria dos estudos⁹⁵ e são comumente detectados em indivíduos de meia-idade, com predominância para o sexo feminino (3:1)⁹⁶. Meningiomas intracranianos podem acometer pacientes jovens e comumente se comportam de forma mais agressiva nestes indivíduos⁹⁷. A presença de dois ou mais meningiomas no mesmo paciente não é rara e sugere associação com Neurofibromatose tipo 1⁹⁸. A localização

do meningioma determina a forma de apresentação clínica e entre as localizações mais comuns e de maior importância oftalmológica estão: o tubérculo selar, o seio cavernoso, a asa maior do esfenóide e a bainha do nervo óptico. Meningiomas do tubérculo selar (ou simplesmente meningiomas selares) são tumores que se originam das granulações aracnóides adjacentes a dura-máter do tubérculo selar. Devido a sua relação anatômica íntima com os nervos ópticos intracranianos e o quiasma óptico, estes tumores comumente se manifestam por sintomas e sinais neuro-oftalmológicos como perda visual, defeitos campimétricos (entre eles, hemianopsia temporal), paralisias oculomotoras e atrofia em banda do nervo óptico⁸⁹.

Craniofaringiomas são tumores intracranianos que se originam do tecido remanescente do ducto craniofaríngeo embrionário, este também conhecido como bolsa de Rathke⁸⁹. Os craniofaringiomas representam aproximadamente 3% dos tumores intracranianos na população geral e 8-13% destes tumores na infância. Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, há evidências de que essas neoplasias apresentam incidência etária bimodal, com o primeiro pico na infância e o segundo na vida adulta entre 40-70 anos de idade⁹⁹. Ambos os sexos são igualmente afetados⁸⁹. Os craniofaringiomas localizam-se frequentemente na cisterna supra-selar (75%), mas podem ocorrer concomitantemente nas regiões supra e infra-selar (21%) e ocasionalmente na região intra-selar (4%)⁹⁹. Os nervos ópticos, o quiasma e os tratos ópticos podem ser afetados isoladamente ou em conjunto dependendo do grau e da direção da extensão tumoral. Além das manifestações associadas a síndrome quiasmática, os pacientes com craniofaringiomas frequentemente apresentam

sintomas e sinais de envolvimento do eixo hipotálamo-hipofisário, incluindo baixa estatura, atraso do desenvolvimento sexual, obesidade e diabetes insípido⁸⁹. Cefaléia, defeito campimétrico e perda visual foram os sintomas de apresentação mais freqüentes em uma série de 121 pacientes com craniofaringioma (64%, 55% e 39%, respectivamente)¹⁰⁰.

Afecções compressivas do quiasma óptico acometem preferencialmente as fibras decussadas da hemirretina nasal. Essa preferência pode ser explicada pela teoria vascular¹⁰¹ que considera um duplo suprimento sanguíneo (superior e inferior) para as fibras temporais não-decussadas, um único suprimento sanguíneo (inferior) para as fibras nasais decussadas e a ausência de anastomoses entre as circulações das fibras cruzadas e não-cruzadas. Uma teoria mecânica¹⁰² foi recentemente proposta para explicar o dano preferencial as fibras cruzadas. Baseada no fato que a força de uma compressão externa é inversamente proporcional a área sobre a qual a força é aplicada, a suscetibilidade preferencial das fibras cruzadas pode ser explicada pela menor área de contato entre elas comparada a maior área de contato entre as fibras não-cruzadas.

2.3.1 Manifestações Neuro-oftalmológicas nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas

Classicamente a cefaléia é o sintoma inicial mais freqüente (70%) de um indivíduo acometido por um tumor quiasmático, levando-o a procurar

uma avaliação neurológica¹⁰³. Os sintomas neuro-oftalmológicos relacionados as síndromes quiasmáticas são perda visual progressiva, uni ou bilateral e perda do campo visual, particularmente no setor temporal, embora o paciente possa estar assintomático nos estágios iniciais. Além disso, um defeito campimétrico bitemporal pode ocasionar outros sintomas visuais como diplopia e dificuldade de leitura não associados com paralisias dos nervos oculomotores, fenômeno conhecido como fenômeno de deslizamento do hemicampo visual. Estes pacientes apresentam dificuldade de leitura por causa de letras ou palavras duplas ou perdidas, resultantes da perda da sobreposição parcial do campo temporal que normalmente esta presente de um olho e do campo nasal do olho contralateral. Esta sobreposição que ocorre normalmente e permite a fusão das imagens, ajudando a estabilizar o alinhamento ocular em pacientes com forias vertical ou horizontal. Pelo campo visual nasal restante representar somente a projeção temporal de cada olho, pacientes com hemianopsia bitemporal não tem a ligação fisiológica entre os dois campos visuais remanescentes, portanto uma leve foria preexistente torna-se em tropia e, conseqüentemente, uma separação vertical ou horizontal dos dois hemicampos heterônimos, causando dificuldades sensoriais intermitentes⁸⁹. Oscilopsia causada por nistagmo em gangorra é uma queixa clássica, embora rara, das síndromes quiasmáticas, geralmente associada aos tumores hipofisários¹⁰⁴.

A avaliação do reflexo pupilar fotomotor, especificamente a avaliação da presença do defeito pupilar aferente relativo (DAR), é importante na

detecção de uma possível assimetria na compressão quiasmática. Entretanto, a ausência do DAR não descarta a possibilidade da compressão quiasmática.

2.3.2 Alterações Funcionais nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas

As alterações da função visual na síndrome quiasmática são importantes para avaliar o grau de acometimento da via óptica e essas informações podem auxiliar na definição do prognóstico visual. A diminuição da acuidade visual pode estar presente nos estágios iniciais da doença, embora comumente ocorra nos estágios mais avançados⁸⁹. A sensibilidade ao contraste e visão de cores geralmente são acometidas precocemente e a avaliação dessas funções é importante, principalmente, na ausência de perda visual. Monteiro¹⁰⁵ mostrou que a sensibilidade ao contraste dos pacientes com defeito temporal apresenta maior comprometimento nas compressões ativas do quiasma óptico comparada aos sem compressão ativa.

Dentre as funções visuais acometidas pelas afecções quiasmáticas compressivas, o exame de campo visual é de fundamental importância no diagnóstico e o seguimento da doença. A alteração campimétrica característica das síndromes quiasmáticas é a hemianopsia bitemporal. Este defeito pode ser completo em estágios avançados da doença, entretanto defeitos parciais são os mais comuns, principalmente no quadrante temporal superior. Outros padrões campimétricos podem ocorrer na síndrome quiasmática,

como o defeito juncional anterior, hemianopsia temporal unilateral e, raramente, defeito binasal^{91, 94}. Confusão diagnóstica pode ocorrer na presença desses padrões atípicos e nos casos de defeitos campimétricos respeitando a linha mediana vertical e associados a afecções não-quiasmáticas, como na síndrome do disco inclinado¹⁰⁶.

As principais técnicas utilizadas para realização do exame de campo visual são a perimetria manual de Goldmann e a perimetria computadorizada convencional, principalmente a de Humphrey. Tradicionalmente, a perimetria de Goldmann é considerada o método perimétrico de referência na investigação neuro-oftalmológica, entretanto os grandes avanços tecnológicos da perimetria computadorizada e sua fácil aplicação clínica colocaram em questão esse fato. Entre as vantagens da perimetria computadorizada estão a possibilidade de quantificar o grau de defeito por índices numéricos, a reprodutibilidade dos resultados, a comparação mais correta entre exames ao longo do tempo e a detecção mais precoce de defeitos campimétricos¹⁰⁷. Além disso, novas estratégias e formas de perimetria automatizada, como a estratégia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) e a perimetria de frequência duplicada (FDT), foram criadas para se diminuir o tempo de realização do exame de perimetria computadorizada e aumentar a sensibilidade para detecção de defeitos discretos em neuropatias glaucomatosas e neuro-oftalmológicas¹⁰⁸⁻¹¹¹. Monteiro e Pereira¹¹² mostraram uma maior capacidade do campo manual em detectar o remanescente temporal nos defeitos quiasmáticos avançados e que a análise do exame computadorizado na escala de cinzas pode falhar na detecção de defeitos

quiasmáticos discretos¹¹³. Grochowicki et al.¹¹⁴ mostraram uma boa concordância (79%) entre as técnicas na determinação do defeito perimétrico quiasmático, mas apresentaram como desvantagem ao exame manual pelo viés do prévio conhecimento da doença pelo examinador e, assim, a supervalorização de defeitos discretos no quadrante temporal superior. Na prática, a técnica de Goldmann mostra-se fundamental na avaliação dos pacientes com doenças neurológicas que apresentam colaboração insuficiente para realizar o exame automatizado. Portanto, ambas as técnicas apresentam importância particular e suas informações devem se complementar na avaliação do paciente com compressão quiasmática.

A determinação da existência de compressão ativa do quiasma óptico é fundamental na avaliação diagnóstica e na decisão terapêutica, principalmente nos casos suspeitos de recorrência da doença após tratamento cirúrgico. Atualmente, os métodos neuro-radiológicos, como a tomografia computadorizada e a imagem por ressonância nuclear magnética, são mais utilizados para esta finalidade por suas maiores sensibilidade e especificidade^{115, 116}. A investigação da atividade da compressão quiasmática também pode ser feita por avaliação de campos visuais seriados. Quando se observa melhora progressiva do campo visual após o tratamento, considera-se que o defeito campimétrico era por compressão ativa; quando não, provavelmente o defeito perimétrico era sequelar⁸⁹. Kerrison et al.¹¹⁷ mostraram que a recuperação do campo visual ocorre principalmente no período entre um a quatro meses após a descompressão quiasmática.

2.3.3 Alterações Estruturais/Morfológicas nas Síndromes Quiasmáticas Compressivas

A disposição das fibras nervosas da retina no quiasma óptico é responsável pelo padrão da perda axonal na compressão quiasmática. As fibras da retina temporal atravessam diretamente o quiasma óptico em direção ao trato óptico ipsilateral, enquanto as fibras da retina nasal cruzam o quiasma óptico para o trato óptico contralateral (a proporção de fibras cruzadas e não cruzadas é de 53:47 respectivamente)¹¹⁸. Assim, lesões compressivas do quiasma óptico acometem as fibras nervosas da retina nasal e poupam as fibras nervosas da retina temporal até o estágio final da doença. A representação oftalmoscópica da perda de fibras nervosas da retina nasal é conhecida como atrofia em banda do nervo óptico (AB), onde se observa palidez do disco óptico nos setores nasal (correspondendo as fibras da retina nasal periférica) e temporal (correspondendo as fibras maculares nasais) associada a rarefação do aspecto estriado da CFNR nos mesmos setores (**Figura 1**).

Unsold e Hoyt¹¹⁹ descreveram as características histológicas do nervo óptico de um paciente com AB e hemianopsia temporal completa e demonstraram perda completa das fibras nervosas nasais e temporais com preservação dos feixes nervosos arqueados superior e inferior. Mikelberg e Yidegiligne¹²⁰ realizaram análises histológicas de um nervo óptico com AB, confirmando a perda acentuada que ocorre nos setores nasal e temporal conforme descrição de Unsold e Hoyt¹¹⁹. Mikelberg e Yidegiligne relataram que, embora ocorra a preservação das fibras da hemirretina temporal que

penetram o disco óptico pelas arcadas superior e inferior, existe perda axonal significativa também nestas arcadas, uma vez que parte das fibras nervosas destes setores também se originam da hemirretina nasal, cujas fibras são acometidas no quiasma óptico¹²⁰.

As novas tecnologias em imagem do disco óptico e da retina que permitiram uma estimativa objetiva e quantitativa do dano axonal, tiveram grande impacto e aceitação, especialmente entre os neuro-oftalmologistas e glaucomatólogos, principalmente porque a avaliação da CFNR tem um papel crítico no cuidado de pacientes com glaucoma. O desenvolvimento destas tecnologias foi grandemente motivado pela necessidade de um diagnóstico preciso e precoce, além da capacidade em detectar progressão. Entender os méritos e limitações destas tecnologias requer familiaridade com os princípios operacionais de cada aparelho.

Em estudo pioneiro, Monteiro et al.⁸ avaliaram a capacidade do GDx por varredura a laser (GDxTM Carl Zeiss Meditec Inc. Dublin, CA, EUA) com compensação corneana fixa em detectar AB do nervo óptico utilizando olhos com defeitos campimétricos temporais completos ou com apenas remanescente temporal, causados por compressão prévia do quiasma óptico. As medidas de todos os parâmetros foram significativamente menores ($P < 0,001$) nos olhos com AB do que nos olhos normais, com exceção do parâmetro relacionado ao setor temporal ($P = 0,3$), setor sabidamente afetado nestes pacientes. Neste estudo foi avaliada a probabilidade do valor encontrado para cada parâmetro corresponder a um resultado anormal baseado no banco de dados normativos do aparelho. Anormalidades na CFNR com probabilidade abaixo de 5% foram observadas

no setor superior em todos os 19 olhos, no setor inferior em oito olhos, no setor nasal em apenas dois olhos e em nenhum dos olhos no setor temporal. A mesma análise no grupo controle mostrou alteração na região superior e nasal em apenas um olho. Neste trabalho, uma das possibilidades para o baixo desempenho dos setores temporal e nasal em detectar AB do nervo óptico foi a compensação corneana fixa utilizada pelo instrumento do estudo. Estes resultados foram de fundamental importância e, devido a sua relevância e originalidade, possibilitaram a criação de uma linha de pesquisa utilizando o modelo da AB do nervo óptico e tecnologias que se propõem a avaliar a perda axonal, resultando em inúmeras publicações^{8, 33, 41, 56, 121-128}.

Com o advento do OCT e da sua capacidade em produzir medidas reprodutíveis e quantitativas da CFNR, deu-se continuidade a esta linha, e em outro artigo Monteiro et al.⁵ mostraram medidas da CFNR significativamente menores nos olhos com AB do nervo óptico e hemianopsia temporal completa do que nos olhos normais em todos os parâmetros do OCT 1. Com o surgimento do Stratus OCTTM, que representava a terceira geração do OCT, com quase o dobro de resolução da versão inicial, o OCT1, foi conduzido um estudo comparativo¹²⁷, avaliando a capacidade diagnóstica do GDx, do OCT 1 e do Stratus OCTTM em diferenciar olhos normais de olhos com AB do nervo óptico. Foram avaliados 23 olhos de pacientes com AB e 23 olhos de indivíduos normais. Todos foram submetidos a análise CFNR utilizando GDx, OCT-1 e Stratus-OCT. Quando comparados aos indivíduos normais, os resultados dos pacientes referentes a CFNR (média global e 4 quadrantes) foram significativamente menores ($P<0,05$) em todos os aparelhos estudados, com exceção do parâmetro

referente ao setor temporal quando avaliado pelo GDx. A comparação das áreas sob a curva ROC (AROC) dos parâmetros referentes aos três aparelhos mostrou valores significativamente maiores para o Stratus OCT™ quando comparados ao OCT-1 na média global e no setor temporal. O Stratus OCT™ foi significativamente mais sensível do que o GDx™ na média global e nos quadrantes temporal, nasal e inferior. Por sua vez, o OCT-1 foi superior ao GDx™ na discriminação dos defeitos apenas no quadrante temporal, não mostrando diferença significativa na média global e nos demais quadrantes. Os autores concluíram que o Stratus OCT™ demonstrou a maior capacidade diagnóstica, embora todos os três aparelhos fossem capazes em identificar a maioria dos olhos anormais. O OCT-1 se mostrou inferior ao Stratus-OCT™ e superior ao GDx™ no quadrante temporal. Embora o GDx™ tenha sido capaz de identificar algum tipo de alteração na maioria dos olhos estudados, este aparelho mostrou-se pouco sensível na detecção da perda axonal nos quadrantes nasal e temporal do disco óptico, devendo ser utilizado com cuidado no estudo de afecções neuro-oftalmológicas que acometem estas regiões do disco óptico.

Em outro estudo, com a utilização de uma nova versão de GDx™ com mecanismos de compensação corneana variável (VCC), Monteiro et al.¹²⁴ compararam o Stratus OCT™ e o GDx VCC™ na detecção da AB do nervo óptico em olhos com graus variados de acometimento do campo temporal e avaliaram o poder diagnóstico de cada parâmetro dos aparelhos pela AROC. Os resultados confirmaram a boa capacidade diagnóstica do Stratus OCT™ em detectar AB do nervo óptico e as maiores AROC's foram encontradas para o parâmetro espessura média (AROC=0,99) e quadrantes

temporal e nasal (ambos com AROC=0,98), embora sem diferença significativa. A comparação entre AROC's dos instrumentos mostrou diferença significativa apenas no setor temporal (GDx/AROC=0,77 e Stratus OCT/AROC=0,98; $P<0,001$). Estes resultados confirmaram que a incorporação do compensador corneano variável melhora a capacidade diagnóstica do GDxTM em detectar a AB do nervo óptico, mas a análise do setor temporal ainda apresenta desempenho relativamente baixo para detectar a perda axonal naquele setor.

Com a possibilidade da avaliação da perda neural através das medidas da espessura macular obtidas pelo OCT, Moura et al.³³ em um trabalho pioneiro, avaliaram a associação entre o defeito temporal nos olhos com AB do nervo óptico e os parâmetros maculares e da CFNR. Para os parâmetros da CFNR, a maior correlação foi com o parâmetro espessura média ($R^2=32\%$; $P<0,001$). Para os parâmetros maculares, a maior correlação foi com o parâmetro espessura nasal média ($R^2=48\%$; $P<0,001$). Esses resultados sugerem que as medidas de espessura macular apresentam importância potencial para a avaliação da gravidade da doença e para o seguimento dos pacientes com AB do nervo óptico.

Conforme demonstrado anteriormente, a perda neural também pode ser objetivamente acessada pelo PERG por refletir a resposta das CGR. Nenhum estudo prévio, se propos a avaliar a correlação entre as medidas da CFNR e espessura macular obtidas pelo OCT, os parâmetros do PERG e a perda de sensibilidade no campo visual nestes pacientes.

2.4 ELETORRETINOGRAMA DE PADRÃO REVERSO

O eletrorretinograma de padrão reverso (PERG) é um potencial elétrico evocado quando um estímulo estruturado (em tabuleiro de xadrez ou em barras), modulado temporalmente e de luminância média constante, é visto^{12, 129}. O PERG é, na maioria das vezes, gerado por estímulos constituídos por quadrados brancos e pretos alternantes, dispostos em forma de tabuleiro de xadrez, vistos mediante fixação central¹²(**Figura 4**). As normas e recomendações para a utilização do PERG são estabelecidas e publicadas periodicamente pela Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão (ISCEV)¹². O PERG padronizado é regido por um protocolo mínimo, que deve ser observado para o seu registro por meio de procedimentos técnicos simples e que permitam a obtenção de respostas reprodutíveis a serem registradas sob condições bem definidas.

Figura 4 - Representação do padrão de estimulação do PERG, com quadrados pretos e brancos alternantes em forma de tabuleiro de xadrez.

Basicamente, existem dois tipos de PERG, categorizados em acordo com a frequência de estimulação, ou seja, a taxa de reversões por segundo, medidas em Hertz (Hz), que são o PERG estacionário e o PERG transiente. O PERG estacionário evoca respostas usando uma taxa de reversão rápida, geralmente acima de 10 reversões por segundo ($> 5\text{Hz}$)^{12, 130}. A ISCEV recomenda que a taxa de reversão seja de 16 reversões por segundo (8Hz) para a obtenção deste tipo de resposta. Estas altas frequências geram ondas sucessivas e sobrepostas, de forma que os componentes de ondas não podem ser analisados de forma individualizada. A forma da onda do PERG estacionário é quase uma sinusóide e sua interpretação requer a medida de sua amplitude e a mudança de fase (em relação ao estímulo) da segunda harmônica pela análise de Fourier¹². Por exigir maior tempo para aquisição de suas respostas, sua aplicação clínica é limitada, sendo mais utilizado em pesquisas^{12, 130}. A própria ISCEV recomenda em suas diretrizes, que os laboratórios de eletrofisiologia considerem a sua utilização, sempre que possível, em conjunto com o PERG transiente. O PERG transiente, ou de curta duração, é aquele em que a taxa de reversão é menor que 10 reversões por segundos ($< 5\text{ Hz}$), podendo ocorrer pequenas diferenças nestes valores de acordo com o tipo de equipamento e protocolo utilizado nos diversos laboratórios de eletrofisiologia^{12, 14, 129, 130}. A resposta evocada no PERG transiente, em taxas de reversão mais baixas, gera uma onda onde seus componentes podem ser analisados de forma individualizada (**Figura 5**). A resposta do PERG transiente é constituída por uma onda trifásica, que consiste em um pequeno componente inicial negativo com o tempo de pico

ocorrendo ao redor em 35 ms, o N35, que é seguido por um largo componente positivo entre 45 a 60 ms, o P50, que por sua vez, é seguido por um largo componente negativo entre 90 a 100 ms, o N95.

Figura 5 - Exemplo de uma resposta normal do PERG (Controle 9, Tabela 11). Note a presença dos três componentes de ondas (N35, P50 e N95) que podem ser vistos de forma individualizada: a amplitude de P50 (em vermelho) e N95 (em cinza)

No PERG transiente, as medidas das amplitudes são feitas entre os ápices dos picos e dos pontos mínimos dos vales das ondas: a amplitude de P50 é medida do ponto mínimo do vale de N35 ao ápice do pico de P50. Em alguns pacientes, a N35 é pobremente definida. Nestes casos a N35 é reposicionada pela média da linha de base no tempo zero e início da P50. A amplitude de N95 é medida do ápice do pico de P50 ao ponto mínimo do vale da N95 (**Figura 5**).

Os tempos de picos (tempo implícito ou tempo de culminação) são medidos do início da estimulação ao ponto máximo ou mínimo da onda ou componente de interesse, devendo levar em conta a forma da onda

idealizada. Os tempos de picos são erroneamente chamados de latências, estas se referem ao tempo entre o início da estimulação e o início da deflexão da onda e, não a máxima atividade do pico¹².

O significado clínico do PERG está relacionado com a origem de sua resposta. Diversos estudos clínicos e experimentais sugerem que a resposta evocada pelo PERG tem sua origem nas estruturas retinianas mais internas, especialmente nas CGR^{14, 15, 35, 36, 129-132}. Em um estudo experimental, Maffei e Fiorentini^{133, 134} registraram o PERG em um gato, antes e depois de uma transecção unilateral do nervo óptico. Neste trabalho, o PERG teve suas amplitudes reduzidas progressivamente até desaparecer completamente após 4 meses no olho afetado, enquanto que o eletrorretinograma do tipo *flash* (que avalia predominantemente resposta de fotorreceptores) permaneceu inalterado. Maffei et al.¹³⁵ realizou um trabalho semelhantes em macacos, com conclusões semelhantes, onde a resposta do PERG seria originada a partir da atividade das CGR.

Foi sugerido em estudos prévios que as respostas dos dois principais componentes de ondas do PERG, P50 e N95, sejam evocadas em diferentes regiões e estruturas da retina tendo, portanto com significados clínicos diferentes^{14, 22, 129, 130, 136}. Holder¹⁴ avaliou os achados eletrorretinográficos em 72 pacientes com diferentes doenças da via óptica anterior, tendo em vista a análise da origem das respostas em acordo com o local da disfunção. Ficou demonstrado que os dois componentes são seletivamente envolvidos em diferentes doenças, sendo que o componente P50 seria invariavelmente afetado nas disfunções retinianas ou maculares, enquanto que o

componente N95 estaria afetado principalmente nas afecções do nervo óptico. Utilizando gatos como modelo, Tobimatsu et al.¹³⁷ demonstraram que houve uma redução mais proeminente da amplitude de N95 após a secção do nervo óptico quando comparado a amplitude a do componente de P50. Em um trabalho retrospectivo com 520 olhos com disfunção do nervo óptico e 233 olhos com disfunção macular/retiniana, Holder¹³⁰ demonstrou que as afecções maculares afetam predominantemente a amplitude de P50, enquanto que as doença do nervo óptico afetam de forma mais seletiva a amplitude de N95.

A avaliação dos valores dos tempos de picos pode ser útil em determinadas condições específicas. Por exemplo, Parisi et al.⁷¹ avaliaram 14 olhos de pacientes com neurite desmielinizante e com recuperação visual completa após a crise. Estes pacientes foram avaliados pelo PERG, potencial visual evocado (PVE) e OCT. Os resultados demonstraram que os valores de amplitude e tempo de pico de P50 foram significativamente diferentes nos pacientes do que nos controles, mas somente na estimulação com os quadrados menores (15 e não 60 minutos de arco). Neste trabalho, o atraso do tempo de pico de P50 pode ser justificado, pelo o menos em parte, por uma característica marcante em pacientes com esclerose múltipla, que é a presença de um atraso na condução neural da via óptica, como já demonstrado em diversos estudos prévios¹³⁸⁻¹⁴¹. Holder¹⁴, ao avaliar 72 pacientes com disfunção da via óptica anterior, demonstrou que em pacientes com doença do nervo óptico, a ausência de alteração nos valores dos tempos de pico do PERG, sendo estas restritas as amplitudes de P50 e

N95. O atraso no tempo de pico de P50 foi encontrado em apenas dois pacientes com doença de retina (oclusão de veia central da retina e descolamento de retina), concluindo que este achado é mais específico para doenças da retina, como demonstrado em outro artigo¹⁴².

Alguns estudos demonstraram a habilidade do PERG em produzir medidas reprodutíveis nas diversas versões de equipamentos disponíveis¹⁴³⁻¹⁵¹. No entanto, devido a existência de diferentes versões comercialmente disponíveis e possíveis diferenças de protocolos e procedimentos técnicos entre os laboratórios de eletrofisiologia, a ISCEV recomenda que cada laboratório deva realizar a normatização dos seus próprios parâmetros, em busca das melhores respostas possíveis.

Diversos estudos clínicos foram realizados demonstrando a importância do PERG na detecção da disfunção das CGR nas afecções da via óptica anterior, como em doenças como glaucoma¹⁵⁻¹⁷, neurite óptica desmielinizante¹⁸, neuropatia óptica isquêmica e nas doenças compressivas da via óptica anterior^{14, 19, 20}.

Algumas pesquisas envolvendo pacientes com glaucoma utilizaram o PERG como um método indicador precoce de dano neural. Bach e Speidel-Fiaux¹⁶ postularam que o PERG poderia ser um indicador sensível de dano glaucomatoso às CGR. Estes autores avaliaram 11 olhos de 7 pacientes com glaucoma no estágio inicial, 35 olhos de 19 pacientes com pressão intraocular elevada e campo visual normal e 27 olhos de 16 controles. Utilizando o PERG com tamanhos de quadrados pretos e brancos (0,8° ou 48') para

geração do estímulo, obtiveram um poder de discriminação entre normais e glaucomatosos com sensibilidade e especificidade de 91% e 96%, respectivamente. Com relação aos hipertensos oculares, 43% foram considerados anormais pela análise discriminante, indicando que o PERG pode estar alterado, mesmo na ausência de defeito de campo visual. Em outro trabalho envolvendo pacientes com glaucoma e hipertensos oculares, Fernández-Tirado et al.¹⁵² demonstrou que a amplitude de N95 foi significativamente menor nos pacientes com glaucoma ($P<0,001$) e hipertensos oculares ($P=0,07$) quando comparados aos controles normais, demonstrando que o PERG foi um indicador de dano glaucomatoso mais sensível do que PVE de padrão reverso. Bach¹³⁶ sugeriu que em estudos longitudinais envolvendo pacientes com glaucoma, o PERG seria capaz de indicar o risco de desenvolvimento de dano glaucomatoso antes da lesão se manifestar no campo visual. Estas outras pesquisas conduzidas em pacientes com glaucoma em estágio inicial e hipertensos oculares confirmam esta afirmação¹⁵³⁻¹⁵⁶. Arai et al.¹⁵⁴ avaliaram 15 olhos de 8 pacientes hipertensos oculares, sendo o PERG realizado no início do estudo e estes pacientes foram então seguidos prospectivamente. No início do estudo, a amplitude de P50 foi significativamente menor nos hipertensos oculares do que nos controles normais ($P<0,05$). As amplitudes de P50 e N95 reduziram de forma significativa após 40 meses de seguimento no grupo de hipertensos oculares. Os primeiros defeitos no campo visual surgiram neste grupo após 5 anos do primeiro registro do PERG e 2 anos após o início da redução da amplitude de N95.

Tanto o PERG quanto o OCT são capazes de detectar a perda neural. A avaliação da correlação entre estes dois métodos é fundamental na compreensão dos mecanismos envolvidos no dano as CGR, no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes e na avaliação da possibilidade de reversão do dano neural.

Trabalhos prévios envolvendo pacientes com glaucoma suportam a hipótese de uma correspondência espacial entre a perda das CGR avaliada pelo OCT, testes eletrofisiológicos e campo visual^{27, 37-40}. Garway-Heath et al.²⁷ avaliaram 40 pacientes com glaucoma e 34 controles normais com o PERG, tomógrafo de retina (HRT) e dados do campo visual na PAP. As amplitudes do PERG foram correlacionadas com os parâmetros de sensibilidade diferencial a luz (DLS) no campo visual em dB e na unidade 1/Lambert, nos 18 graus centrais (16 pontos centrais) do campo visual 24 graus. O dB é igual a $10 \cdot \log(1/\text{Lambert})$, onde o Lambert é a unidade de intensidade do estímulo luminoso. As amplitudes do PERG foram correlacionadas também com a área da rima neuroretiniana do disco óptico medidas pelo HRT. Os resultados demonstraram uma correlação linear entre o DLS 1/Lambert e as amplitudes do PERG ($P < 0,001$), entre as amplitudes do PERG e a área da rima neuroretiniana temporal ($P < 0,001$), e entre esta, e o DLS 1/Lambert ($p < 0,001$). Concluíram que há uma correlação curvilínea entre o DLS em dB, as amplitudes do PERG e a área da rima neuroretiniana temporal, enquanto que estes dois últimos se correlacionaram de forma linear com o DLS na unidade 1/Lambert. Estes achados dão suporte a hipótese de que não há reserva funcional das CGR no glaucoma, mas sim

uma correlação estrutura-função contínua, e que a impressão desta reserva funcional resulta da escala logaritmica (dB) do campo visual. Parisi et al.³⁸ correlacionaram a espessura da CFNR medidas pelo OCT e a função visual, avaliada pelos parâmetros do PERG, PVE e campo visual em 31 pacientes com glaucoma. Os valores da espessura da CFNR média e temporal correlacionaram significativamente ($P<0,01$) com as amplitudes de N95 e o tempo de pico de P50 do PERG. Nenhuma correlação entre a CFNR e os valores do PVE foi encontrada. Ventura et al.²⁵, em outro estudo envolvendo pacientes com glaucoma inicial e suspeitos de glaucoma, compararam a redução da função das CGR e CFNR nestes dois grupos de pacientes através dos parâmetros avaliados pelo PERG e OCT, respectivamente. Estes autores demonstraram que em pacientes com glaucoma inicial, a redução da atividade das CGR excedia a perda dos axônios na proporção esperada para a perda das CGR, sugerindo que nestes pacientes as CGR viáveis localizadas na retina central podem estar com sua função comprometida, mas ainda sem dano neuronal permanente.

Apesar da conexão entre o PERG e do dano as CGR ser geralmente aceita, inclusive como um indicador precoce de dano neuronal^{14, 17, 22, 35, 136}, o PERG não obteve ainda ampla aceitação como um teste objetivo para glaucoma. Pode-se atribuir a este fato, pelo o menos em parte, a crença de que o exame apresentaria muita variabilidade e/ou muito difícil e trabalhoso de ser realizado^{28, 150, 157} e que poderia ser normal em pacientes já com a presença de dano glaucomatoso^{28, 158, 159}. Devido a ausência de um método padrão-ouro em detectar o dano glaucomatoso, estes estudos podem estar

sujeitos a críticas. Com a finalidade de melhor compreender a correlação entre a amplitude do PERG e a perda de campo visual, Hood et al.²¹ avaliaram 15 pacientes glaucomatosos com defeito de campo visual confirmado na PAP e anormalidades no PEV multifocal e 16 controles normais. Os resultados do PERG foram dentro dos limites da normalidade em 4 (26,7%) dos olhos. Seis (26,6%) dos 21 olhos, que preenchiam critérios de dano glaucomatoso, apresentaram os parâmetros do PERG normais. Os autores acreditam que as justificativas para estes achados são: no glaucoma o componente de onda N95 é mais afetado que o P50, porém a medida de N95, em acordo com as diretrizes da ISCEV¹², sofre a influência direta do componente P50. Segundo, ao assumir que o PERG é indicador sensível de dano precoce, é esperado que não haja uma correlação linear entre o PERG e os achados do campo visual, ou seja, casos não detectados pelo campo visual podem estar significativamente reduzidos no PERG. Terceiro, a faixa de variação da amplitude de N95 é limitada, podendo estar reduzida por perdas intermediárias no campo visual, ou seja, pequenas perda de campo visual podem reduzir a amplitude de N95 a valores próximos do mínimo, onde danos adicionais que promovam uma piora do campo visual, teriam pouco efeito em reduzir ainda mais a amplitude de N95, não sobrando espaço para reduções adicionais. Em quarto, mesmo na presença de um dano neuronal extremamente acentuado, a amplitude do PERG não será reduzida a zero (pela presença de ruído elétrico, possibilidade de respostas geradas por outros elementos celulares que não as CGR, contaminação por resposta geradas pelo outro olho não ocluído

durante o exame, conforme demonstrado por este outro autor¹²⁹). Por fim, devido a grande variação dos valores de amplitudes encontrada nos controles normais (média 11,1 μV ; variando entre 7,6 – 19 μV), é possível que, em alguns pacientes com dano glaucomatoso bem estabelecido, os valores de amplitude do PERG estejam dentro dos limites inferior da normalidade.

3 Metodologia

3.1 DESENHO

Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo e prospectivo, no qual foram incluídos 82 olhos, de 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico e 41 controles normais. O estudo foi realizado entre julho de 2006 a janeiro de 2008.

3.2 PARTICIPANTES

3.2.1 Pacientes

Os pacientes selecionados para este estudo foram avaliados no ambulatório de Neuro-oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Consentimento livre e esclarecido foi obtido dos participantes do estudo. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisas (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa nº 654/06).

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a exame oftalmológico, incluindo medida da acuidade visual corrigida (tabela de Snellen), exame refracional dinâmico e estático, pesquisa das reações pupilares, exame ocular externo, exame de motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia do segmento anterior, medida da pressão intra-ocular utilizando o tonômetro de aplanção de Goldmann e exame fundoscópico direto e biomicroscópico utilizando lente asférica de 78 dioptrias.

Os pacientes do estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

1. Idade entre 18 e 75 anos;
2. Acuidade visual corrigida do olho estudado melhor que ou igual a 20/30, estável há pelo menos um ano após tratamento clínico, cirúrgico ou radioterápico, com erros de refração menores que cinco dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
3. Pressão intra-ocular < 22 mmHg e ausência de história prévia de elevação da pressão intra-ocular;
4. Defeito campimétrico restrito ao campo hemisuperior (pela técnica computadorizada), estável há pelo menos um ano, após tratamento clínico, cirúrgico ou radioterápico;

5. Estudo radiológico recente com ausência de compressão ativa da via óptica (período máximo de seis meses antes do exame PERG e Stratus OCTTM);
6. Ausência de sinais oftalmoscópicos de retinopatia diabética e outras retinopatias;
7. Ausência de sinais oftalmoscópicos de neuropatia óptica glaucomatosa, como assimetria de escavação maior do que 0,2, relação escavação/disco menor que 0,6, *notch* do disco;
8. Ausência de história familiar de glaucoma;
9. Ausência de opacidades dos meios ópticos;
10. Bom estado de saúde geral e ausência de doenças sistêmicas;
11. Boa colaboração durante os exames campimétricos, eletrorretinográficos e tomografia de coerência óptica.

Quando ambos os olhos de um mesmo paciente preenchessem todos os critérios de inclusão, foi escolhido o olho que apresentasse menor defeito ao exame de campo visual. Quando ambos os olhos preenchessem os critérios para inclusão e apresentassem defeitos semelhantes, a escolha foi feita através de sorteio.

3.2.2 Grupo controle

Para formação do grupo controle, indivíduos normais foram recrutados entre pacientes do ambulatório de triagem, acompanhantes de pacientes e funcionários do HC-FMUSP. Todos os indivíduos do grupo controle foram submetidos ao exame oftalmológico de forma similar ao realizado no grupo de pacientes. Os critérios de inclusão foram:

1. Indivíduo apresentando idade pareada com o respectivo paciente do grupo em estudo com um desvio de mais ou menos cinco anos;
2. Acuidade visual corrigida de 20/20 e refração dentro de cinco dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
3. Pressão intra-ocular < 22 mmHg;
4. Exame de campo visual automatizado confiável (mesmos critérios dos pacientes) e normal definido como desvio médio (do inglês *mean deviation* – MD) e CPSD (do inglês *corrected pattern standard deviation*) dentro dos 95% da normalidade e resultado normal no GHT (do inglês *glaucoma hemifield test*);
5. Aspecto normal do nervo óptico (ausência de escavação glaucomatosa e defeitos da CFNR) e da mácula (ausência de edema ou irregularidades da superfície retiniana) a oftalmoscopia;
6. Ausência de doença ocular prévia e ausência de doenças sistêmicas;

7. Bom estado de saúde geral;
8. Boa colaboração para realização dos exames de campo visual, eletrorretinográficos e tomografia de coerência óptica.

O critério de escolha para olho direito ou esquerdo respeitou a lateralidade do olho do paciente com o qual o indivíduo normal foi pareado.

Para realização dos procedimentos, tanto para os pacientes quanto os controles, foi seguido a seguinte ordem em uma mesma visita: exame oftalmológico, seguido do exame de campo visual, PERG e OCT, sendo que para realização deste último foi necessário a dilatação pupilar com tropicamida 1%.

3.3 EXAME DE CAMPO VISUAL

Os exames de campo visual foram obtidos pela técnica automatizada, tanto nos doentes como nos controles. O perímetro automatizado utilizado foi o HumphreyTM (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750) com correção dióptrica apropriada para perto, utilizando-se teste do tipo limiar com estratégia 24-2 SITA *Standard*. Esta estratégia examina 52 pontos dentro de 24° centrais e dois pontos na periferia nasal utilizando mira III durante 0,2 segundos¹⁶⁰.

resultado dos testes diagnósticos¹⁶¹.

Figura 6 - Representação esquemática dos pontos do gráfico *Total Deviation* (área sombreada) utilizados para o cálculo do defeito temporal médio (TMD) de um paciente com hemianopsia temporal incluído no estudo.

Foi analisado os 16 pontos centrais de sensibilidade do campo visual, que se aproximam da área testada pelo PERG e pelo protocolo de aquisição do Stratus OCT™, o *Fast Macular Thickness*. Foi calculado a média do desvio da normalidade na região central (CMD, do inglês *central mean deviation*), que corresponde a média dos 16 pontos centrais no PAP. Este cálculo foi obtido pela média dos valores dos 16 pontos centrais do gráfico *Total Deviation*. De forma semelhante, foi calculado a média do desvio da normalidade na região nasal central (CNMD, do inglês *central nasal mean deviation*) e a média do desvio da normalidade na região temporal central (CTMD, do inglês *central temporal mean deviation*) pela média dos valores do gráfico *Total Deviation* para os 8 pontos localizados no setores nasal e temporal, respectivamente (**Figura 7**).

Figura 7 - Representação esquemática dos pontos centrais do campo visual na PAP. Os 16 pontos contidos no interior do quadrado central (esquerda); os 8 pontos contidos no interior do retângulo correspondendo a área do defeito de campo visual temporal (centro) e campo visual nasal (direita). Foi calculado o desvio médio do normal baseado nos valores do gráfico *total deviation*. Estas áreas foram divididas em acordo com as 3 formas de estimulação do PERG, a de campo total, a de hemiscampo temporal e a de hemiscampo nasal (esquerda, centro e direita, respectivamente)

Os pacientes com AB do nervo óptico deveriam apresentar um defeito de campo visual temporal, parcial ou completo, no campo visual computadorizado e o hemiscampo nasal dentro dos limites da normalidade, definido pela ausência de pelo menos três pontos agrupados como $P < 5\%$ no gráfico *total deviation*.

3.4 ELETORRETINOGRAMA DE PADRÃO REVERSO

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao eletrorretinograma de padrão reverso (PERG - RETiscan SystemTM; Roland Consult, Wiesbaden, Germany, 2006) do tipo transiente, semelhante a um tabuleiro de xadrez, disponível no serviço de Oftalmologia do HC-FMUSP. O PERG foi realizado em acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional para Eletrofisiologia Clínica da Visão (ISCEV – do inglês *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*)¹². A partir do tabuleiro de xadrez, um estímulo de padrão reverso, com alternância entre os quadrados pretos e brancos, foi gerado. Este estímulo correspondia a uma área na retina de 23°, na horizontal, por 17°, na vertical, visto a de distância 1 metro (Figura 8).

Figura 8 - Representação esquemática da estimulação em forma de tabuleiro de xadrez do eletrorretinograma de padrão reverso sobreposto a uma retinografia. Os pontos brancos representam a distribuição dos pontos do campo visual computadorizado 24 – 2

Os quadrados brancos e pretos medindo 0.8° utilizados, apresentavam uma luminância média de 80 cd/m^2 e um contraste de 97%. A taxa de reversão entre os quadrados era 8,6 reversões por segundo (4,3Hz) com um tempo de análise de 180 ms. O filtro banda de passagem (do inglês *bandpass*) foi ajustado entre as frequências de 5 a 50 Hz. Uma banda de passagem é estabelecida por filtros de corte denominados passa acima e passa abaixo, e tem a função de permitir a passagem de determinadas frequências de ondas, rejeitando ou atenuando as demais

Cada paciente teve seu erro refracional corrigido e a aquisição do estímulo foi realizada de forma monocular após oclusão do outro olho. O indivíduo foi orientado a fixar em uma mira em forma de “X” medindo 10 cm no centro da tela. As ondas prejudicadas pelo ato de piscar ou movimentos bruscos dos olhos foram automaticamente rejeitadas. A fixação na mira central foi cuidadosamente monitorada pelo examinador e o paciente era constantemente orientado a manter a fixação central. Para a captação e registro do estímulo gerado dois tipos de elétrodos foram utilizados. O elétrodo de fibra do tipo DTL (do inglês *Dawson, Trick and Litzkow*) foi posicionado sob margem palpebral inferior, enquanto que outros dois elétrodos, do tipo disco de ouro (do inglês *gold cup*), foram posicionados junto ao rebordo temporal do olho examinado e o terra, no centro da fonte. Para a colocação do elétrodo DTL, a conjuntiva foi anestesiada com colírio de tetracaína. Não foram utilizados colírios mióticos ou midríáticos para realização do exame.

Para este estudo, o PERG foi obtido de três formas, conforme a área de apresentação do estímulo no monitor: toda a tela, metade direita e metade esquerda, correspondendo ao campo total central, hemiscampo direito e hemiscampo esquerdo (**Figura 9**).

Figura 9 - Representação esquemática dos três estímulos do PERG em tabuleiro de xadrez sobreposta a retinografia fundoscópica: estimulação de campo total (esquerda), de hemiscampo temporal, que corresponde a estimulação da hemirretina nasal (centro) e de hemiscampo nasal, que corresponde a estimulação da hemirretina temporal (direita).

Efetuada, para cada forma de apresentação dos estímulos, o registro de 2 ondas reproduzíveis, obtidas pela promediação de 200 respostas geradas pela reversão dos quadrados livre de artefatos. Considerado para análise a média dos valores de amplitude e tempo implícito das 2 ondas registradas. As ondas geradas em cada ciclo deveriam apresentar o formato idealizado (ou seja, uma onda trifásica, com a presença dos 3 componentes de ondas: N35, P50 e N95) e que apresentassem aspecto semelhante, a fim de obtermos respostas mais reproduzíveis possíveis. Para todas as aquisições, as amplitudes e os tempos de pico de P50 e de N95 foram medidas em relação a linha de base e ao tempo de início do estímulo. Além disso, a amplitude total (P50 + N95) foi calculada, sendo considerado como

a amplitude máxima do ápice do pico até o ápice do vale da onda. A análise da amplitude total (soma de P50 + N95) foi realizada com intuito de avaliarmos a amplitude de toda onda gerada pelo PERG, permitindo uma análise conjunta dos dois principais componentes de onda (P50 e N95) e por este parâmetro ter apresentado bom desempenho diagnóstico nos pacientes com atrofia em banda do nervo óptico, como publicado recentemente em um estudo prévio¹²⁶. A partir dos valores das amplitudes de onda geradas em cada ciclo, foi calculado um valor médio para cada amplitude (P50 e N95) e para a amplitude total (P50+N95), que representou, portanto, a amplitude média de dois ciclos consecutivos. Para cada aquisição eram necessários o tempo de aproximadamente 3 minutos.

3.5 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica pelo modelo comercial, Stratus OCT™ 3000 (Stratus; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), disponível no ambulatório de Oftalmologia do HC-FMUSP. As análises da CFNR e da mácula foram realizadas durante uma mesma sessão em olhos sob midríase medicamentosa utilizando tropicamida 1%. A fixação interna disponível no aparelho foi utilizada para aumentar o grau de colaboração do paciente e permitir imagens de melhor qualidade. Todos os exames apresentaram as

seguintes características: presença de imagem clara e nítida, *scan* radial centrado na fóvea (isto é, imagem da depressão foveal no gráfico de cores dentro do círculo mais interno) ou *scan* circular centrado no disco óptico e valor do parâmetro *Signal Strength* (intensidade do sinal) maior que ou igual a sete. O valor de referência da intensidade do sinal utilizada neste estudo foi similar ao de outros trabalhos^{162, 163}.

O protocolo *Fast RNFL Thickness* foi utilizado para medir a espessura da CFNR peripapilar. Esta estratégia combina concomitantemente três *scans* circulares em um único círculo de 3,46 mm de diâmetro centrado no disco óptico e apresenta um tempo total para aquisição de 1,92 segundos. Assim, obtêm-se três imagens consistindo de 256 pontos de varredura ao redor do disco óptico e uma imagem média é obtida pelo logaritmo do Stratus OCTTM.

A análise das medidas de espessura da CFNR foi obtida através do protocolo de análise quantitativa *RNFL Thickness Average Analysis Report – 4.0.1*. Neste protocolo, os dados são apresentados por dois gráficos circulares e dois gráficos lineares, além da média (em μm) das medidas dos 256 pontos ao redor do disco óptico. Os gráficos circulares dividem as medidas da CFNR em quadrantes (superior, nasal, inferior e temporal) e em 12 segmentos de 30° (horas do relógio). Os parâmetros da espessura da CFNR distribuída por quadrantes seguem a definição abaixo:

1. Espessura superior (μm): média da espessura no quadrante superior, correspondendo a região entre 46° e 135°, onde o zero grau se situa na região temporal;

2. Espessura nasal (μm): média da espessura no quadrante nasal, correspondendo a região entre 136° e 225° ;
3. Espessura inferior (μm): média da espessura no quadrante inferior, correspondendo a região entre 226° e 315° ;
4. Espessura temporal (μm): média da espessura no quadrante temporal, correspondendo a região entre 316° e 45° .

A espessura para cada segmento de 30° é obtida extraíndo-se a média das medidas de espessuras obtidas nos pontos incluídos em cada segmento. No estudo, a localização em horas do relógio dos segmentos foi padronizada levando-se em conta as diferenças de posição entre os olhos direito e esquerdo, de maneira que a espessura as 12 horas corresponda ao segmento de 30° localizado superiormente, a espessura as 6 horas se localiza inferiormente, os segmentos entre 12 e 6 horas se localizam nasalmente e as espessuras entre 6 e 12 horas se localizam temporalmente. Os gráficos lineares apresentam valores de espessura da CFNR em micra no eixo Y e, no eixo X, os 256 pontos analisados pela varredura dispostos de acordo com sua localização ao redor do disco óptico. O protocolo ainda fornece uma probabilidade de anormalidade baseada na comparação com o banco de dados normativo desenvolvido a partir da análise de 328 olhos normais e ajustado para o sexo¹⁶⁴. O banco de dados utiliza uma escala de cores para indicar os percentis da distribuição normal. A escala de cores é aplicada no gráfico circular para cada localização particular (isto é, quadrantes e segmentos de 30°). Assim, a medida de um parâmetro é considerada normal

quando a probabilidade (ajustada para idade) é maior do que 5% de ser encontrada na população normal. A cor verde é atribuída para esta categorização. A cor amarela é atribuída para medidas limítrofes, isto é, com probabilidade entre 1% e 5%, enquanto a cor vermelha é atribuída para resultados anormais, com probabilidade menor que 1%. (**Figura 10**).

Figura 10 - Impresso dos parâmetros da CFNR obtido pelo Stratus OCTTM mostrando o scan circular e os dois gráficos circulares (direita) e o gráfico linear (esquerda), além da categorização diagnóstica dos parâmetros baseado no banco de dados normativos do aparelho (Controle 31, tabela 11, anexos)

Baseado em estudos prévios de correlação entre os pontos do campo visual e regiões do disco óptico^{27, 165}, os axônios das CGR correspondentes a área testada no PERG de campo total são esperados entrar no disco óptico nos 150° do segmento temporal compreendendo os cinco segmentos de 30° localizados entre 7 e 11 horas (**Figura 11**). Para coincidir com a área estimulada pelo PERG, foi calculado a espessura da CFNR no setor temporal abrangendo 150° (75° acima e 75° abaixo do eixo horizontal; **Figura 11**, a esquerda). Foi analisado também os dados da espessura da CFNR do segmento de 9 horas a fim de avaliar a correlação com os dados obtidos do PERG de hemicampo temporal - que corresponde a área estimulada da hemirretina nasal (**Figura 11**, centro) e a média das espessuras nos segmentos de 7 e 11 horas a fim de avaliar a correlação com os dados obtidos do PERG de hemicampo nasal, que corresponde a área estimulada da hemirretina temporal (**Figura 11**, direita). Note que os dados da média das espessuras maculares global, nasal e temporal também foram analisados e serão abordados com maiores detalhes a seguir (**Figura 11**, linha inferior).

Figura 11 - Linha de cima: Representação esquemática do trajeto dos axônios das células ganglionares da retina com os pontos testados no exame de campo visual computadorizado 24-2 e sobreposto o PERG (em tabuleiro de xadrez) mostrando a estimulação de campo total (esquerda), a estimulação de hemicampo temporal (centro) e estimulação de hemicampo nasal (direita). Linha de baixo: Representação esquemática das áreas do disco e região macular (cinza) avaliados pela tomografia de coerência óptica (ilustrado logo abaixo da área de estimulação correspondente ao PERG)

O protocolo *Fast Macular Thickness Map* foi utilizado para quantificar as medidas de espessura macular. Este protocolo consiste em seis *scans* lineares consecutivos medindo seis mm de comprimento, dispostos radialmente e centrados na fóvea. Cada uma das seis imagens obtidas apresenta uma resolução de 128 pontos, um tempo de aquisição de 0,32 segundos e um tempo total de 1,92 segundos para obtenção das seis imagens.

A análise das medidas de espessura macular foi obtida através do protocolo de análise quantitativa *Retinal Thickness Tabular Output Report – 4.0.1*. Este protocolo é composto de nove medidas setoriais de espessura retiniana, distribuídas em um gráfico formado por três círculos concêntricos medindo um, três e seis mm de diâmetro e duas linhas diagonais centralizadas na fóvea formando um ângulo de 45° com o meridiano horizontal (similar ao mapa retiniano do ETDRS¹⁶⁶). A área limitada pelo

circulo externo (seis mm de diâmetro) e o intermediário (três mm de diâmetro) forma o anel externo, enquanto a área limitada pelo círculo interno (um mm de diâmetro) e o intermediário forma o anel interno. As linhas diagonais dividem os anéis em setores superior, inferior, nasal e temporal. Assim, as medidas apresentadas pelo impresso correspondem a espessura retiniana média em cada um dos nove setores: fóvea, temporal interno, superior interno, nasal interno, inferior interno, temporal externo, superior externo, nasal externo e inferior externo (**Figura 12**).

Figura 12 - Impresso dos parâmetros maculares obtido pelo Stratus OCT™. Os seis *scans* radiais (acima), os círculos concêntricos com as nove medidas e sua escala de cores (esquerda) e a tabela com todas as medidas tabuladas (direita) são apresentados (Controle 31, tabela 11, anexos)

Baseado no mesmo princípio da distribuição anatômica das CGR, foi avaliado a correlação entre os parâmetros correspondentes a área estimulada pelo PERG e os parâmetros de espessura macular obtidos pelo OCT, de modo que a área estimulada pelo PERG coincidissem com as regiões maculares medidas pelo OCT. Desta forma foi calculada a espessura macular média global, a espessura macular média temporal e a espessura macular média nasal (**Figura 11, linha inferior**). Os cálculos foram realizados da seguinte forma. A espessura macular média global foi calculada a partir da média ponderada das medidas de espessura macular setorial:

$$\text{Espessura Macular Média} = 1,6875[(T + S + N + I)_{\text{EXTERNO}}] + 0,5[(T + S + N + I)_{\text{INTERNO}}] / 8,75$$

onde T, S, N e I representam os setores temporal, superior, nasal e inferior respectivamente. A medida da espessura foveal foi excluída do cálculo, devido ausência de células ganglionares nesta região^{87, 167}. A espessura macular média nasal e temporal foram calculadas a partir da média ponderada dos setores nasal e temporal interno e externos, respectivamente:

$$\text{Espessura Temporal Média} = 1,6875[(\text{Temporal Externo})] + [0,5[(\text{Temporal Interno})]] / 2,1875$$

$$\text{Espessura Nasal Média} = 1,687[(\text{Nasal Externo})] + [0,5[(\text{Nasal Interno})]] / 2,1875$$

Portanto, desta forma, a espessura macular média global coincide com a estimulação do PERG de campo total, enquanto que a espessura macular média nasal e temporal corresponde a estimulação do PERG de hemisfério temporal e nasal, respectivamente (**Figura 11**, linha inferior).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados dos indivíduos participantes de estudo foi apresentada pela média $\pm$ desvio padrão (em μm) para os parâmetros que apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) e por mediana e quartis para os parâmetros que não apresentaram distribuição normal. A normalidade da distribuição foi testada pela análise de histogramas e pelo teste de Shapiro-Wilk. Este último foi preferido em relação ao teste de Kolmogorov-Smirnov, pois apresenta maior poder em estudos com amostra menor que 50 casos^{168, 169}

Os parâmetros do campo visual, do PERG e do OCT dos olhos com AB e controles normais foram comparados utilizando o teste *t* de Student para amostras independentes, quando a variável contínua apresenta distribuição normal. Os valores de *P* menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Para a realização dos testes de comparação, aceitou-se uma probabilidade máxima de cometer um erro falso-positivo (nível α) de 5%, quando a hipótese de ausência de diferença entre as médias comparadas for rejeitada. Um nível α de 5% pode ser considerado apropriado para uma comparação individual, mas para múltiplas comparações simultâneas pode levar a interpretações incorretas (erro tipo I). Para minimizar a chance do erro tipo I, pode-se utilizar a correção de Bonferroni. No estudo, optamos em não utilizar métodos de correção para múltiplas comparações devido a maior chance do erro tipo II e de redução do poder do estudo^{161, 170}.

A análise quantitativa do desempenho dos parâmetros do PERG e do OCT em diferenciar olhos com AB do nervo óptico de olhos normais foi calculada pela área sob a curva ROC. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) é um gráfico de função linear onde o eixo Y mostra a taxa de verdadeiros-positivos (sensibilidade) e o eixo X mostra a taxa de erro falso-positivo (1-especificidade). Como o cálculo da sensibilidade e especificidade não considera a proporção de indivíduos doentes e sadios, a curva ROC é independente da prevalência da doença. A área sob a curva ROC é calculada pelo somatório das áreas dos trapézios que dividem a curva (**Figura 13**) e pode ser definida como a probabilidade de um indivíduo portador da doença ter um resultado ao teste diagnóstico de maior magnitude que aquele não doente, isto é, a taxa de verdadeiros-positivos maior do que a taxa de falsos-positivos^{171, 172}.

Figura 13 - Representação esquemática do cálculo da área sob a curva ROC (área do trapézio em destaque)

Um teste que discrimina perfeitamente indivíduos doentes e sadios apresentaria sensibilidade e especificidade de 100% em algum ponto de corte da curva ROC. Assim, a curva se aproximaria, durante o seu curso, do eixo vertical à esquerda e do eixo horizontal superior e a AROC se aproximaria de 1. Um teste incapaz de discriminar indivíduos doentes de sadios apresentaria a mesma proporção de resultados positivos para ambos os indivíduos. Assim, a sensibilidade seria igual a “1-especificidade”, a curva ROC apresentaria uma trajetória que partiria da origem do gráfico até o canto superior direito e a AROC de 0,5. Para todos os parâmetros, um nível de significância foi calculado para a AROC. A comparação da AROC de dois ou mais testes diagnósticos foi feita por um método não paramétrico, baseado no teste U de Mann-Whitney, descrito por DeLong¹⁷³.

Intervalos de confiança (IC) globais de 95% foram calculados para a curva ROC de cada parâmetro do estudo. Um IC de 95% significa que, se selecionarmos um número infinito de amostras sempre da mesma forma aleatória, em 95% delas estarão incluídos os valores "verdadeiros" no intervalo de confiança resultante. Esse intervalo de confiança é útil para se visualizar o desempenho global do teste diagnóstico em questão. Sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% foram calculadas para cada parâmetro estudado. Esta análise, conhecida como intervalo de confiança pontual, é composta por um conjunto de intervalos de confiança aplicados a cada ponto de corte estimado da curva e são úteis para se visualizar a variabilidade amostral da sensibilidade e especificidade nas coordenadas da curva ROC correspondentes aos pontos de corte empírico¹⁷¹. No estudo, os valores de especificidades fixas de 80% e 95% foram escolhidos arbitrariamente. Sensibilidades para especificidades fixas em 80% e 95% são consideradas uma forma alternativa de se comparar testes diagnósticos quando a comparação entre as AROC's não apresenta diferença estatisticamente significativa (situação apresentada neste estudo) ou quando um teste é relacionado a uma variável contínua e o outro a uma variável discreta¹⁷⁴.

Tendo em vista a correlação estrutura-função, foi feito uma análise dos 16 pontos centrais de sensibilidade do campo visual, que se aproximam da área testada pelo PERG e pelo protocolo de aquisição do OCT, o *Fast Macular Thickness*. A gravidade do defeito de campo visual nos pacientes com AB foi avaliada pelo cálculo da média do desvio da normalidade na

região central (CMD, do inglês *central mean deviation*), que corresponde a média dos 16 pontos centrais no PAP. Este cálculo foi obtido pela média dos valores dos 16 pontos centrais do gráfico *Total Deviation*. De forma semelhante, foi calculado a média do desvio da normalidade na região nasal central (CNMD, do inglês *central nasal mean deviation*) e a média do desvio da normalidade na região temporal central (CTMD, do inglês *central temporal mean deviation*) pela média dos valores do gráfico *Total Deviation* para os 8 pontos localizados no setores nasal e temporal, respectivamente (Figura 14).

Figura 14 - Linha superior: estimulação do PERG (cada quadrado preto e branco com 0.8°) sobreposto a retinografia de fundo: estimulação de campo total (esquerda), hemicampo temporal (centro) e hemicampo nasal (direita). Linha inferior: demarcação dos pontos testados na perimetria automatizada padrão. Os 16 pontos contidos no interior do quadrado central correspondem a área estimulada pelo PERG de campo total (esquerda); os 8 pontos contidos no interior do retângulo correspondem a área estimulada pelo PERG de hemicampo temporal (centro) e pelo PERG de hemicampo nasal (direita)

Estudos prévios sugerem que há evidências de uma contínua e linear correlação estrutura-função entre o número de CGR e o a perda de sensibilidade diferencial a luz (DLS) no campo visual, expressa pela unidade 1/Lambert (1/L)^{27, 40}. Isto significa transformar os valores dos pontos testados do campo visual da escala logarítmica (em dB) para escala linear(1/L). Portanto, para cada ponto testado, o desvio da normalidade em dB foi convertido para unidade anti-logarítima (*unlogged*) 1/L. Isto é feito dividindo o valor do dB por 10 e então deslogaritizando o cociente. A média dos valores para cada ponto calculado foi realizada utilizando o valores anti-logarítimos 1/L. A fórmula para calcular o anti-logarítmo é:

$$1/L = 10^{(dB/10)}$$

ou seja 10 elevado a potência, que é o valor do dB dividido por 10.

A fim de determinar o grau de associação entre as medidas realizadas, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) entre os seguintes parâmetros: as amplitudes do PERG, a perda de sensibilidade do campo visual e espesura macular e da CFNR obtidos pelo OCT. Posteriormente, a correlação entre a perda de sensibilidade ao campo visual expressas em 1/L e os parâmetros do PERG e OCT foram descritas em uma análise de regressão linear baseada no modelo linear proposto por Hood et al.^{40, 175} Uma análise de regressão logística multivariada foi realizada para avaliar quais parâmetros são mais prováveis em prever a presença do defeito de campo visual. Em todas as análises de regressão, a perda de

sensibilidade do campo visual foi usada como variável dependente, enquanto que as amplitudes do PERG e as espessuras maculares e da CFNR foram utilizadas como variáveis independentes. $P < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Análises estatísticas foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS v. 15.0 (SPSS inc., Chicago, IL, EUA) e NCSS Software v.07.1.19, 2007 (Kaysville, Utah, EUA).

4 Resultados

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS INDIVÍDUOS DO ESTUDO

Oitenta e dois olhos de 82 indivíduos (41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos normais) preencheram os critérios de inclusão para o estudo. A idade média $\pm$ desvio padrão (DP) foi $46,0 \pm 12,8$ anos (variando entre 21 a 73) nos pacientes com AB, e $41,1 \pm 13,2$ anos (variando entre 25 a 78 anos) nos controles normais ($P = 0,09$; teste t de Student). Vinte e cinco (61%) pacientes com AB e 21 (51%) controles normais eram do sexo masculino.

Na PAP, 18 olhos apresentavam hemianopsia temporal completa, 10 apresentavam hemianopsia temporal incompleta maior que um quadrante do campo visual, 5 com defeitos em aproximadamente 1 quadrante, e em 8, presença um defeito de campo visual envolvendo menos de 1 quadrante. O desvio médio (MD) $-9,7 \text{ dB} \pm 4,7$.

O adenoma hipofisário ocorreu em 36 pacientes (88%) entre as causas da AB do nervo óptico, de forma semelhante aos achados de outros estudos envolvendo pacientes com síndrome quiasmática^{20, 176, 177}. Quatro pacientes (9,7%) apresentavam craniofaringioma e 1 (2,4%) paciente meningioma.

As características clínicas e os dados referentes ao exame de campo visual dos 41 pacientes com AB do nervo óptico e dos 41 controles normais estão dispostas de forma detalhada nas **tabelas 10 e 11**, respectivamente, em **anexos**.

4.2 RESULTADOS DOS PARÂMETROS DO CAMPO VISUAL

Os resultados dos parâmetros avaliados nos pacientes com AB do nervo óptico comparados com os controles normais serão apresentados.

Inicialmente, foram calculados os valores médios $\pm$ DP do MD e TMD em 41 olhos com AB e 41 olhos de controles normais. Os valores do MD e TMD foram significativamente menores nos doentes do que nos controles ($P < 0,001$) (**Tabela 1**), tanto em dB como na unidade 1/L. Foram avaliados também os 16 pontos centrais na PAP e os 8 pontos localizados nasal e temporalmente, em correspondência com as áreas estimuladas pelo PERG (Tabela 1; Figura 14). As AROCs do MD e TMD foram 0,96 e 0,99, respectivamente (tanto para os valores em dB quanto 1/L). Não houve diferença significativa entre os valores das AROCs. Os valores do CMD e CTMD foram significativamente menores tanto na escala em dB como 1/L ($P < 0,001$) (**Tabela 1**). Os três melhores parâmetros foram CTMD em dB (AROC=0,98), CTMD em 1/L (AROC=0,97) e CMD em dB (AROC=0,95). Não

houve diferença estatisticamente significativa entre estes 3 melhores parâmetros. Os parâmetros nasais, o CNMD tanto em dB quanto 1/L, apresentaram o pior desempenho diagnóstico e diferiram significativamente dos parâmetros temporais e centrais ($P < 0,05$ para todas comparações). Estes resultados estão em acordo com o esperado, uma vez que os pacientes apresentavam defeitos restritos ao hemisfério temporal.

Tabela 1 - Médias $\pm$ desvio padrão (em dB e 1/Lambert) dos parâmetros do campo visual 24°, MD e TMD e do campo visual central (18°), CMD, CNMD e CTMD em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%

Parâmetros	Atrofia em banda n=41	Controles n=41	P*	AROC (DP)	Sensibilidade	
					Especificidade ≥ 95%	Especificidade ≥ 80%
Campo visual 24º						
MD(dB)	-9,75 ± 4,73	-1,50 ± 1,17	<0,001	0,96(0,02)	85/95	97/80
MD(1/Lambert)	189,76 ± 78,30	732,84 ± 189,03	<0,001	0,96(0,02)	83/95	97/80
TMD (dB)	-20,39 ± 10,33	-1,62 ± 1,97	<0,001	0,99(0,01)	100/95	100/80
TMD(1/Lambert)	212,01 ± 134,32	774,03 ± 453,36	<0,001	0,99(0,01)	100/95	100/80
Campo visual central						
CMD (dB)	-10,37 ± 6,04	-1,28 ± 1,05	<0,001	0,95(0,02)	63/95	98/80
CMD (1/Lambert)	438,45 ± 169,68	820,07 ± 192,53	<0,001	0,89(0,03)	56/95	78/80
CNMD (dB)	-1,50 ± 1,75	-0,96 ± 1,07	0,108	0,58(0,64)	02/95	17/80
CNMD (1/Lambert)	788,30 ± 278,54	845,74 ± 199,83	0,305	0,57(0,06)	02/95	17/80
CTMD (dB)	-19,24 ± 11,70	-1,29 ± 1,12	<0,001	0,98(0,01)	88/95	100/80
CTMD (1/Lambert)	178,61 ± 231,50	794,36 ± 200,39	<0,001	0,97(0,01)	85/95	98/80

* Teste t de Student. Valores estatisticamente significativos estão em itálico

4.3 RESULTADOS DOS PARÂMETROS DO PERG DE ESTIMULAÇÃO DE CAMPO TOTAL, HEMICAMPO TEMPORAL E HEMICAMPO NASAL

O objetivo inicial do trabalho foi avaliar a habilidade diagnóstica dos parâmetros do PERG de estimulação de campo total e hemianópico em diferenciar os pacientes com AB do nervo óptico dos controles normais. Os resultados parciais deste trabalho foram publicados previamente num estudo incluindo 26 olhos de pacientes com AB do nervo óptico e 26 olhos de controles normais¹²⁶.

No presente estudo, foram analisadas as amplitudes de P50, N95 e a soma P50+N95 do PERG e, estes valores, foram significativamente menores nos pacientes do que nos controles normais, tanto para o PERG de estimulação de campo total, de hemicampo temporal e hemicampo nasal ($P < 0,001$) (**Tabela 2**). Os registros de um paciente e um controle estão demonstrados na **Figura 15**. Foram avaliados também os valores da área sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95% (**Tabela 2; Gráfico 1**). Os parâmetros amplitude de N95 (0,89) e P50+N95 (0,87) do PERG de estimulação de hemicampo temporal e P50+N95 (0,86) do PERG de estimulação de campo total apresentaram as maiores áreas sob a curva ROC (**Gráfico 2**). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as AROCs destes parâmetros, exceto para a amplitude de P50 do PERG de estimulação de hemicampo nasal ($P < 0,05$; para todas as comparações).

A sensibilidade para especificidade de 95% dos parâmetros N95 e P50+N95 do PERG de estimulação de campo temporal e P50+N95 do PERG de estimulação de campo temporal foi 95%. Das três formas de estimulação, aquela que apresentou os menores valores nas AROCs foram as do PERG de estimulação de campo nasal, onde os valores das amplitudes de N95+P50 e N95 foram iguais a 0,82 e da amplitude de P50 igual a 0,76 ($P < 0,05$). De forma geral, as amplitudes de N95 e P50+N95 apresentaram melhor desempenho diagnóstico nas três formas de estimulação (campo total, temporal e nasal).

Tabela 2 - Médias $\pm$ desvio padrão das amplitudes (em μV) e tempo de pico (ms) do PERG de estimulação de campo total, hemicampos temporal e nasal em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%

Parâmetros	Atrofia em banda n=41	Controles n=41	P*	AROC (DP)	Sensibilidade	
					Especificidade ≥ 95%	Especificidade ≥ 80%
Campo Total						
P50 amplitude (μV)	2,83 ± 1,20	4,71 ± 1,57	<0,001	0,82 (0,04)	39/95	73/80
N95 amplitude (μV)	4,46 ± 1,60	7,20 ± 2,16	<0,001	0,83 (0,04)	51/95	71/80
P50+N95 amplitude (μV)	7,22 ± 2,68	11,92 ± 3,50	<0,001	0,86 (0,04)	54/95	68/80
N95:P50 amplitude	1,71 ± 0,59	1,68 ± 0,31	0,063	0,63 (0,06)	03/95	05/80
P50 tempo de pico (ms)	51,99 ± 4,54	53,48 ± 2,22	0,381	0,52 (0,07)	00/95	29/80
N95 tempo de pico (ms)	91,24 ± 11,96	93,09 ± 6,11	0,778	0,54 (0,68)	05/95	12/80
Hemicampo Temporal						
P50 amplitude (μV)	1,78 ± 0,77	2,86 ± 0,88	<0,001	0,83 (0,05)	42/95	78/80
N95 amplitude (μV)	2,09 ± 0,75	3,69 ± 1,06	<0,001	0,89 (0,03)	61/95	81/80
P50+N95 amplitude (μV)	3,86 ± 1,37	6,55 ± 1,70	<0,001	0,87 (0,04)	56/95	78/80
N95:P50 amplitude	1,31 ± 0,63	1,68 ± 0,98	0,320	0,76 (0,06)	02/95	68/80
P50 tempo de pico (ms)	52,85 ± 5,05	54,99 ± 2,86	0,210	0,67 (0,06)	07/95	17/80
N95 tempo de pico (ms)	92,41 ± 13,13	94,89 ± 7,58	0,299	0,51 (0,06)	05/95	10/80
Hemicampo Nasal						
P50 amplitude (μV)	1,82 ± 0,66	2,57 ± 0,82	<0,001	0,76 (0,05)	42/95	66/80
N95 amplitude (μV)	2,67 ± 0,75	3,96 ± 1,14	<0,001	0,82 (0,05)	51/95	68/80
P50+N95 amplitude (μV)	4,50 ± 1,18	6,52 ± 1,81	<0,001	0,82 (0,05)	54/95	71/80
N95:P50 amplitude	1,64 ± 0,67	1,66 ± 0,36	0,840	0,59 (0,07)	02/95	10/80
P50 tempo de pico (ms)	53,29 ± 5,40	53,87 ± 1,77	0,547	0,57 (0,07)	00/95	07/80
N95 tempo de pico (ms)	89,70 ± 9,28	90,10 ± 8,67	0,840	0,48 (0,06)	07/95	19/80

* Teste *t* de Student. Valores estatisticamente significativos estão em *itálico*

Gráfico 1 - Curvas ROC dos parâmetros do PERG para o diagnóstico de atrofia em banda do nervo óptico

Gráfico 2 - Curvas ROC dos três parâmetros do PERG que apresentaram melhor desempenho diagnóstico para atrofia em banda do nervo óptico

Figura 15 - Representação esquemática da forma de onda registrada pelo PERG transiente em forma de tabuleiro de xadrez em um controle normal (A) (controle 1, tabela 11, anexos) e um paciente com hemianopsia temporal e AB do nervo óptico (B) (paciente 15, tabela 10 anexo), por meio da estimulação de campo total (acima), hemianópica nasal (centro) e hemianópica temporal (abaixo)

4.4 Resultados dos parâmetros do Stratus OCT

4.4.1 Resultados dos parâmetros da CFNR do Stratus OCT

A **tabela 3** apresenta a média $\pm$ DP dos 17 parâmetros da camada de fibras nervosas da retina analisados pelo Stratus OCT. Todos os parâmetros dos olhos com AB do nervo óptico foram significativamente menores comparados aos olhos normais ($P < 0,001$). Os três parâmetros com melhor

desempenho diagnóstico foram a espessura média (AROC=0,99), espessura no quadrante inferior e a espessura no segmento de 9 horas (AROC=0,98 em ambas). Não houve diferença significativa entre as AROCs destes parâmetros ($P > 0,05$; para todas as comparações).

Tabela 3 - Valores médios $\pm$ desvio padrão (μm) dos parâmetros da CFNR do Stratus OCT em olhos com AB do nervo óptico e controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%

Parâmetro/ Espessura (μm)	Atrofia em Banda n=41	Controles n=41	P^*	AROC (DP)	Sensibilidade	
					Especificidade $\geq 95\%$	Especificidade $\geq 80\%$
Média	64,08 $\pm$ 12,44	107,38 $\pm$ 16,19	<i>< 0,001</i>	0,99(0,01)	90/95	100/80
Superior	81,71 $\pm$ 25,99	133,39 $\pm$ 18,53	<i>< 0,001</i>	0,93 (0,03)	58/95	98/80
Temporal	44,07 $\pm$ 13,92	72,49 $\pm$ 11,62	<i>< 0,001</i>	0,94 (0,03)	45/95	100/80
Inferior	85,00 $\pm$ 20,97	138,83 $\pm$ 17,32	<i>< 0,001</i>	0,98 (0,01)	93/95	98/80
Nasal	45,07 $\pm$ 16,84	77,39 $\pm$ 15,46	<i>< 0,001</i>	0,91 (0,03)	56/96	89/80
12 h	90,90 $\pm$ 33,95	137,68 $\pm$ 26,25	<i>< 0,001</i>	0,85 (0,05)	17/96	85/80
1 h	59,88 $\pm$ 29,07	122,24 $\pm$ 23,58	<i>< 0,001</i>	0,93 (0,03)	51/96	98/80
2 h	47,50 $\pm$ 17,71	96,90 $\pm$ 19,46	<i>< 0,001</i>	0,96 (0,02)	80/96	98/80
3 h	36,74 $\pm$ 8,91	62,88 $\pm$ 15,48	<i>< 0,001</i>	0,92 (0,03)	73/96	83/80
4 h	40,24 $\pm$ 11,53	75,90 $\pm$ 17,08	<i>< 0,001</i>	0,95 (0,02)	83/96	93/83
5 h	58,10 $\pm$ 22,18	119,78 $\pm$ 18,22	<i>< 0,001</i>	0,97 (0,02)	85/96	100/80
6 h	101,83 $\pm$ 28,66	152,95 $\pm$ 23,40	<i>< 0,001</i>	0,90 (0,03)	63/96	88/80
7 h	99,00 $\pm$ 29,00	144,49 $\pm$ 25,10	<i>< 0,001</i>	0,86 (0,04)	44/96	76/83
8 h	41,71 $\pm$ 12,92	73,83 $\pm$ 15,40	<i>< 0,001</i>	0,94 (0,02)	68/96	83/80
9 h	30,76 $\pm$ 7,55	57,20 $\pm$ 7,29	<i>< 0,001</i>	0,98 (0,01)	100/96	100/80
10 h	50,33 $\pm$ 18,66	85,68 $\pm$ 15,29	<i>< 0,001</i>	0,92 (0,03)	49/96	88/86
11 h	97,90 $\pm$ 30,06	138,22 $\pm$ 21,99	<i>< 0,001</i>	0,85 (0,04)	41/80	83/80

* Teste t de Student. Valores estatisticamente significativos estão em *itálico*

4.4.2 Resultados dos parâmetros maculares do Stratus OCT

A **tabela 4** apresenta a média $\pm$ DP dos 12 parâmetros de espessura macular analisados pelo Stratus OCT. Todos os parâmetros dos olhos com AB do nervo óptico foram significativamente menores do que aqueles dos olhos normais ($P < 0,001$), com exceção do parâmetro foveal. Os três parâmetros com melhor desempenho diagnóstico foram a espessura média nasal (AROC=0,95) e a espessura média e a espessura superior interno (AROC=0,90 em ambas). Não houve diferença significativa entre as AROCs destes parâmetros ($P > 0,05$; para todas as comparações).

Tabela 4 - Valores médios $\pm$ desvio padrão (μm) dos parâmetros maculares do Stratus OCT em olhos com AB do nervo óptico e controles normais com os valores das áreas sobre a curva ROC (AROC) e de sensibilidade para especificidades fixas de 80% e 95%

Parâmetro/ Espessura (μm)	Atrofia em Banda n=41	Controles n=41	<i>P</i> *	AROC (DP)	Sensibilidade	
					Especificidade $\geq 95\%$	Especificidade $\geq 80\%$
Espessura média	222,96 $\pm$ 12,09	248,87 $\pm$ 16,34	<i>< 0,001</i>	0,90 (0,03)	56/95	83/80
Fóvea	189,71 $\pm$ 20,78	195,59 $\pm$ 29,04	0,29	0,56 (0,06)	20/95	39/81
Temporal Interno	249,78 $\pm$ 16,94	265,56 $\pm$ 20,81	<i>< 0,001</i>	0,71 (0,06)	37/95	51/80
Superior Interno	244,20 $\pm$ 16,88	278,00 $\pm$ 19,69	<i>< 0,001</i>	0,90 (0,04)	51/95	80/83
Nasal Interno	236,71 $\pm$ 18,64	274,90 $\pm$ 23,76	<i>< 0,001</i>	0,89 (0,03)	81/95	95/80
Inferior Interno	250,12 $\pm$ 15,49	277,24 $\pm$ 21,12	<i>< 0,001</i>	0,85 (0,04)	49/95	68/80
Temporal Externo	213,68 $\pm$ 12,73	226,07 $\pm$ 16,83	<i>< 0,001</i>	0,73 (0,06)	27/95	43/80
Superior Externo	220,46 $\pm$ 12,92	245,83 $\pm$ 16,85	<i>< 0,001</i>	0,89 (0,04)	41/95	83/80
Nasal Externo	219,34 $\pm$ 15,43	260,29 $\pm$ 20,33	<i>< 0,001</i>	0,89 (0,03)	81/95	95/80
Inferior Externo	212,00 $\pm$ 11,58	233,61 $\pm$ 15,18	<i>< 0,001</i>	0,87 (0,04)	44/95	73/80
Média Temporal	279,03 $\pm$ 16,35	295,80 $\pm$ 21,39	<i>< 0,001</i>	0,73 (0,05)	32/95	44/80
Média Nasal	223,31 $\pm$ 15,27	263,63 $\pm$ 19,44	<i>< 0,001</i>	0,95 (0,02)	78/95	93/80

* Teste *t* de Student. Valores estatisticamente significativos estão em itálico

4.5 CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO PERG, ESPESSURA DA CFNR E REGIÃO MACULAR MEDIDAS PELO OCT E CAMPO VISUAL CENTRAL

Para avaliação da correlação estrutura-função, o parâmetro escolhido do PERG foi a amplitude P50+N95. Esta escolha foi baseada no bom desempenho diagnóstico apresentado por este parâmetro, conforme publicado previamente¹²⁶, e, também, por representar toda a resposta de onda evocada, ou seja, a soma dos componentes positivo (P50) e negativo (N95). Estes dois componentes de onda são, provavelmente, originados em diferentes locais da retina^{14, 21, 22}. Portanto, a análise destes parâmetros em conjunto pode fornecer repostas complementares na avaliação do dano neural.

A **tabela 5** demonstra os valores das amplitudes de P50 + N95 do PERG de estimulação de campo total, hemisocampo nasal e temporal e os valores da espessura da CFNR e da região macular obtidos pelo OCT. Todos os parâmetros avaliados foram significativamente menores nos doentes do que nos normais ($P < 0,001$).

Tabela 5 - Médias $\pm$ desvio padrão das amplitudes do PERG de estimulação de campo total, hemis campos temporal e nasal (em μV) e da espessura da CFNR e da região macular medidos pelo OCT (μm) em 41 olhos com AB do nervo óptico e 41 olhos de controles normais

Parâmetros	Atrofia em banda n=41	Controles n=41	<i>P*</i>
PERG amplitude P50 + N95 (μV)			
Estimulação de campo total	7,22 $\pm$ 2,68	11,92 $\pm$ 3,50	<i><0,001</i>
Estimulação de hemis campo temporal	3,86 $\pm$ 1,39	6,55 $\pm$ 1,71	<i><0,001</i>
Estimulação de hemis campo nasal	4,50 $\pm$ 1,18	6,52 $\pm$ 1,81	<i><0,001</i>
OCT - Espessura da CFNR (μm)			
Segmento de 150° temporal	66,78 $\pm$ 16,07	99,98 $\pm$ 14,62	<i><0,001</i>
Segmento de 30° - 9 horas do relógio	30,76 $\pm$ 7,55	57,20 $\pm$ 7,20	<i><0,001</i>
Média dos segmentos de 7 e 11 horas do relógio	100,63 $\pm$ 26,28	141,35 $\pm$ 20,92	<i><0,001</i>
OCT - Espessura macular (μm)			
Espessura média global	222,96 $\pm$ 12,09	248,87 $\pm$ 16,34	<i><0,001</i>
Espessura média nasal	223, 31 $\pm$ 15,27	263,63 $\pm$ 19,44	<i><0,001</i>
Espessura média temporal	279,03 $\pm$ 16,35	295, 80 $\pm$ 21,38	<i><0,001</i>

* Teste *t* de Student. Valores estatisticamente significativos estão em itálico

4.5.1 Correlação entre os parâmetros amplitude de P50+N95 do PERG e a perda de sensibilidade do campo visual central

A **tabela 6** demonstra a correlação entre os parâmetros do PERG com a perda de sensibilidade do campo visual nos 16 pontos centrais, expressos em dB e unidades 1/L. Uma correlação significativa foi observada entre o CMD e CTMD e a amplitude do PERG de estimulação de campo total, assim como entre a amplitude do PERG de estimulação de hemisampo nasal e todos os três parâmetros da perda de DLS no campo visual. Nenhuma correlação significativa foi observada entre as amplitudes do PERG de estimulação de hemisampo temporal e os parâmetros de perda DLS no campo visual.

Tabela 6 - Correlação entre a perda de sensibilidade do campo visual central e as amplitudes P50+N95 do PERG em 41 olhos com AB do nervo óptico

	CMD		CTMD		CNMD	
	<i>dB</i>	<i>1/L</i>	<i>dB</i>	<i>1/L</i>	<i>dB</i>	<i>1/L</i>
Amplitude do PERG de campo total (μV)	0,36	0,38	0,33	0,34	0,29	0,26
Amplitude do PERG de hemisampo nasal (μV)	0,44	0,45	0,40	0,36	0,35	0,34
Amplitude do PERG de hemisampo temporal (μV)	0,26	0,24	0,23	0,19	0,22	0,18

Os dados são coeficientes de correlação de Pearson. Valores em negrito, $P < 0,05$; negrito e *italico*, $P < 0,01$

4.5.2 Correlação entre os parâmetros do OCT e a perda de sensibilidade do campo visual central

A **tabela 7** demonstra a correlação entre os parâmetros do OCT e a perda de sensibilidade do campo visual nos 16 pontos centrais, expressos em dB e unidades 1/L. Uma correlação significativa foi encontrada para as medidas da espessura da CFNR no segmento de 150° temporal e ambos CMD e CTMD, em dB ($R = 0,48$ e $0,47$, respectivamente) assim como para a os valores na unidade 1/L ($R = 0,45$ e $0,56$, respectivamente). Nenhuma correlação significativa foi observada para espessura da CFNR no segmento de 150° temporal e CNMD ou entre espessura da CFNR no segmento de 9 horas e quaisquer parâmetros do campo visual. Uma correlação significativa foi observada entre os parâmetros de espessura macular e o CMD e o CTMD, mas não com o CNMD (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Correlação entre a perda de sensibilidade do campo visual central e a espessura da CFNR e macular medidos pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico

	CMD		CTMD		CNMD	
	dB	1/L	dB	1/L	dB	1/L
Espessura da CFNR segmento de 150° (μm)	0,48	0,45	0,47	0,56	0,13	0,17
Espessura da CFNR - 9 horas do relógio (μm)	-0,01	-0,06	0,02	0,15	-0,21	-0,21
Média das espessuras da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio (μm)	0,47	0,47	0,45	0,51	0,21	0,25
Espessura macular média global (μm)	0,51	0,33	0,53	0,56	0,05	-0,00
Espessura macular média nasal (μm)	0,48	0,20	0,49	0,49	-0,03	-0,13
Espessura macular média temporal (μm)	0,52	0,37	0,53	0,58	0,08	0,05

Os dados são coeficientes de correlação de Pearson. Valores em negrito, $P < 0,05$; negrito e itálico, $P < 0,01$

4.5.3 Correlação entre os parâmetros amplitude de P50+N95 do PERG e as espessuras da CFNR e maculares medidos pelo OCT

A **tabela 8** demonstra a correlação entre os parâmetros amplitude de P50+N95 nas 3 formas de estimulação do PERG (campo total e hemis campos nasal e temporal) e as espessuras da CFNR e maculares medidos pelo OCT nos olhos com AB do nervo óptico. Nenhuma correlação significativa foi observada entre as amplitudes de P50+N95 do PERG e os parâmetros de espessura da CFNR e maculares ($P < 0,05$), salvo entre a amplitude P50+N95 do PERG de estimulação de hemis campo nasal e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Correlação entre os parâmetros amplitude de P50+N95 do PERG e as espessuras da CFNR e maculares medidos pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico

Parâmetros do OCT	Amplitude do PERG de Campo Total (μV)	Amplitude do PERG de Hemis campo Nasal (μV)	Amplitude do PERG de Hemis campo Temporal (μV)
Espessura média da CFNR segmento de 150° temporal (μm)	0,26	0,29	0,15
Espessura da CFNR segmento de 30° - 9 horas do relógio (μm)	-0,10	-0,11	-0,00
Média das espessuras da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio (μm)	0,31	0,33	0,19
Espessura macular média global (μm)	0,14	0,18	0,1
Espessura macular média nasal (μm)	0,05	0,11	0,3
Espessura macular média temporal (μm)	0,23	0,22	0,22

Os dados são coeficientes de correlação de Pearson. Valores em negrito, $P < 0,05$

4.5.4 Correlação entre os parâmetros de espessura da CFNR e da região macular medidas pelo OCT

A **tabela 9** demonstra a correlação entre os parâmetros de espessura da CFNR e da região macular nos pacientes com AB do nervo óptico. Correlações significativas foram observadas entre a espessura macular média global e espessura macular média temporal e a espessura média da CFNR no segmento de 150° temporal e entre espessura macular média global e a espessura macular média nasal e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio, entretanto o mesmo não ocorreu entre nenhum dos parâmetros de espessura macular e espessura da CFNR no segmento de 9 horas (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Correlação entre os parâmetros de espessura da CFNR e da região macular medidas pelo OCT em 41 olhos com AB do nervo óptico

Parâmetros da CFNR	Espessura macular média global (μV)	Espessura macular média nasal (μV)	Espessura macular média temporal (μV)
Espessura média da CFNR segmento de 150° temporal (μm)	0,51	0,3	0,58
Espessura da CFNR segmento de 30° - 9 horas do relógio (μm)	0,25	0,26	0,15
Média das espessuras da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio (μm)	0,38	0,44	0,19

Os dados são coeficientes de correlação de Pearson. Valores em negrito, $P < 0,05$; negrito e itálico, $P < 0,01$

4.5.5 Análise de regressão linear dos melhores parâmetros do PERG, da CFNR e região macular medidos pelo OCT e da perda de sensibilidade do campo visual

A **figura 16** demonstra os resultados da análise de regressão linear dos melhores parâmetros das amplitudes do PERG, espessura da CFNR e região macular medidos pelo OCT, e os parâmetros de perda de sensibilidade do campo visual em unidades 1/L, os dois parâmetros com a melhor correlação de cada aparelho foram seleccionados. Para a correlação entre os parâmetros do campo visual em DLS (1/L) e o PERG, as melhores correlações foram entre o entre CMD DLS e a amplitude P50+N95 do PERG de campo total ($R^2=0,14$) e entre CTMD DLS e a amplitude P50+N95 do PERG de hemisocampo nasal ($R^2=0,20$). Para a correlação entre os parâmetros de campo visual e espessura da CFNR peripapilar, as melhores correlações foram entre o CMD DLS e a espessura da CFNR no segmento de 150° temporal ($R^2=0,20$) e entre o CTMD DLS e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio ($R^2=0,26$). Por último, a correlação entre os parâmetros de campo visual e a espessura macular, as melhores correlações foram entre o CMD DLS e a espessura macular média ($R^2=0,11$) e o CTMD DLS e a espessura macular média nasal ($R^2=0,24$).

4.6 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

O modelo de regressão logística multivariada identificou as melhores variáveis em prever o grau de gravidade do CMD, sendo a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio e a amplitude do PERG de estimulação de hemisfério nasal. Em prever o grau de gravidade do CTMD, as melhores variáveis foram a espessura média da CFNR no segmento de 150° temporal e espessura macular média temporal. Somente a amplitude do PERG de estimulação de hemisfério nasal foi capaz em prever o grau de gravidade do CNMD.

Figura 16 - Gráficos de dispersão do PERG (linha superior), CFNR peripapilar setorial (linha do meio) e medidas maculares (linha inferior) plotados com a perda de sensibilidade diferencial a luz (DLS) do campo visual expressa na escala anti-logaritmica (1/L). Os dois parâmetros com a melhor correlação de cada aparelho foram selecionados

5 Discussão

Os resultados parciais desta tese foram objetos de duas publicações^{121, 126}. O primeiro trabalho¹²⁶ avaliou a habilidade diagnóstica do PERG na detecção da perda neural em 26 olhos de 26 pacientes com perda de campo visual temporal permanente secundário AB do nervo óptico comparado a 26 controles normais. O segundo¹²¹, correlacionou os parâmetros do PERG, OCT e PAP em 41 olhos com AB do nervo óptico. Os resultados, a discussão e as conclusões destes trabalhos serão abordados a seguir.

5.1 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO ELETRORRETINOGRAMA DE PADRÃO REVERSO NA DETECÇÃO DE ATROFIA EM BANDA DO NERVO ÓPTICO

Neste estudo, a avaliação do desempenho diagnóstico dos parâmetros do PERG em detectar AB do nervo óptico foi feita por comparação dos valores médios, análise da área sob a curva ROC e das sensibilidades para especificidades fixas.

As amplitudes de ondas P50, N95 e P50+N95 geradas pelo PERG nas três formas de estimulação: a de campo total, a de hemis campo nasal e

temporal foram significativamente menores nos olhos com AB do que nos controles normais. Nossos resultados estão em acordo com estudos prévios que indicam que o PERG é capaz em detectar a perda das CGR^{21, 24, 155}. Uma vez que nossos pacientes apresentavam perda de campo visual temporal bem estabelecida e de longa evolução, muitas vezes com presença de defeitos hemianópicos completos, resultantes da perda axonal da retina, e considerando que em estudos prévios^{33, 41, 123}, documentamos neste grupo de pacientes, tanto a perda de CFNR e quanto a perda das células ganglionares pelo OCT, era esperado que os parâmetros do PERG fossem capazes em diferenciar estes olhos dos controles normais. Estes achados corroboram com o potencial apresentado pelos parâmetros do PERG em detectar o dano as CGR nas diversas afecções da via óptica anterior^{129, 178-183}. Holder¹⁴ avaliou os achados de PERG em 36 pacientes com doenças do nervo óptico, incluindo neurite óptica desmielinizante, neuropatia óptica compressiva, neuropatia óptica isquêmica, e encontrou em 29 de 36 pacientes com doença do nervo óptico, as amplitudes de N95 reduzidas. Ruther et al.¹⁸⁴ avaliou 19 pacientes com tumores afetando a via óptica um pouco antes e entre 5 a 10 dias após a cirurgia, analisando as amplitudes tanto do PERG transiente quanto do estacionário. Estes autores demonstraram que para todas as variáveis do PERG testadas, existia um valor crítico que além do qual o resultado visual poderia ser ruim ou favorável, sendo que os pacientes que apresentaram maiores amplitudes no PERG, sempre mantiveram ou melhoraram a visão no pós-operatório, concluindo

que a correlação positiva entre as amplitudes PERG e a evolução pós-cirúrgica, no caso de tumores que afetam a via óptica, poderia ser útil em prever o resultado visual para esses pacientes. Em outro artigo, Parmar et al.²⁰ avaliaram retrospectivamente os dados clínicos e eletroretinográficos de 72 olhos de 36 pacientes com compressão ativa do quiasma óptico e que foram submetidos a descompressão cirúrgica. Estes autores calcularam a relação da amplitude N95:P50 e demonstraram que os valores desta relação se correlacionaram com melhora visual pós-operatória. A melhora do campo visual foi maior nos olhos que apresentaram uma relação N95:P50 normal (65%). O campo visual permaneceu inalterado em 26% dos olhos com relação N95:P50 normal comparado a 67% daqueles com razões anormais. Apenas 8% dos olhos apresentaram piora do campo visual após cirurgia, em proporções similares para olhos com razões N95:P50 normais e anormais, concluindo que o PERG é um método útil como indicador de prognóstico visual na avaliação pré-operatória da cirurgia para compressão quiasmática.

Estudos correlacionando melhora do campo visual e os parâmetros do PERG, entretanto, podem sofrer influência de outros fatores, incluindo, por exemplo, complicações cirúrgicas relacionadas. Além do mais, a melhora visual pode ser lenta, alcançando máxima melhora somente após vários meses¹¹⁷. Na presente pesquisa, foi adotada uma abordagem diferente na avaliação dos pacientes com perda de campo visual de longa duração e perda neural documentada, quando comparados aqueles que utilizam PERG na avaliação de pacientes com glaucoma, por exemplo.

A vantagem de estudos em pacientes com AB do nervo óptico, entretanto, é que a correlação entre os defeitos de campo visual a perda neural da retina parece ser mais exata quando comparada aos pacientes com glaucoma, que podem apresentar perda neural acentuada sem uma correspondência exata com os defeitos de campo visual.

No presente estudo, os três parâmetros com melhor desempenho diagnóstico foram a amplitude de N95 (AROC=0,89) e P50+N95 (AROC=0,87) do PERG de estimulação de hemisocampo temporal e P50+N95 (AROC=0,86) do PERG de estimulação de campo total. Os parâmetros do PERG de estimulação nasal apresentaram um desempenho diagnóstico um pouco pior (AROC=0,82 para as amplitudes de N95+P50 e N95 e 0,76 para amplitude de P50), mas ainda adequados na diferenciação de olhos com AB dos controles normais. Portanto, estes dados indicam que apesar dos resultados do PERG de estimulação de campo total e de hemisocampo temporal estarem dentro do esperado, o bom desempenho diagnóstico dos parâmetros do PERG de estimulação do hemisocampo nasal foi algo surpreendente. Uma vez que os 41 pacientes apresentavam o hemisocampo nasal normal, não era esperado que o PERG de estimulação do hemisocampo nasal destes pacientes, fosse significativamente diferente dos controles normais. Além disso, quando foi realizado uma comparação direta entre os parâmetros de estimulação dos hemisocampos nasal e temporal utilizando teste *t* pareado, era esperado encontrar uma diferença estatisticamente significativa nos olhos em AB do nervo óptico. Ao contrário do esperado, nenhuma diferença significativa foi encontrada,

indicando uma ausência de assimetria entre os parâmetros do PERG de hemicampo nasal e temporal em olhos com compressão quiasmática.

Algumas hipóteses podem justificar estes achados. Primeiro, durante a estimulação dos hemicampos, luz proveniente do hemicampo com campo visual normal, pode espalhar para o hemicampo com campo visual com defeito (ao longo do meridiano vertical) e que perdas na fixação podem ocorrer. Graham et al.¹⁷ submeteu indivíduos normais e pacientes com glaucoma a estimulação de hemicampo superior e inferior e encontraram que a soma a amplitude do PERG de estimulação de hemicampo superior com hemicampo inferior foi maior que valor esperado de 1. Os autores sugerem que perdas de fixação e espalhamento da luz podem ser responsável por 50% das respostas observadas em cada metade, um fenômeno que pode explicar algum dos nossos achados¹⁷. Segundo, pacientes com compressão do quiasma, as fibras não cruzadas da hemirretina temporal podem ser lesadas de forma variável antes de o quiasma ser descomprimido e o PERG é provavelmente mais sensível que a PAP na avaliação da função das CGR, de forma que os parâmetros do PERG podem, na verdade, terem sido afetados, mesmo com o exame de campo visual normal. De fato, uma vez que foram selecionados pacientes que já haviam sido tratados previamente, o hemicampo nasal, ou seja, a hemirretina temporal, pode ter sido afetado anteriormente durante a compressão das fibras não cruzadas temporais no quiasma óptico. Em acordo com esta hipótese, um estudo prévio com o mesmo grupo de pacientes, Moura et al.³³ avaliaram a espessura macular na detecção da

AB do nervo óptico pelo Stratus OCT™ e encontraram redução da espessura macular das hemirretinas temporais (campo nasal) de forma estatisticamente significativa, mesmo com o campo nasal preservado, concluindo que este achado poderia ser justificado pelo comprometimento das fibras nervosas temporais em algum momento da doença quismática, e inferindo também que esta perda axonal mais discreta não promoveu alteração no campo visual. Bach et al.¹⁸⁵ concluíram que o PERG pode revelar o comprometimento da função das CGR que não foi detectada previamente pela perimetria convencional, ponto de vista compartilhado por outros autores²¹. Em terceiro, os parâmetros do PERG para estimulação hemianópica podem não ser adequados em detectar a perda neural localizada correspondente a perda de campo visual uma vez que a resposta pode ser mais difusa, afastando-se da área estimulada¹⁷.

Aspectos relacionados a organização anatômica e fisiológica da retina e a origem dos potenciais elétricos e seus mecanismos de transmissão sináptica podem também justificar os achados do PERG de estimulação hemianópica. A retina é formada por seis classes de neurônios (os fotorreceptores e as células horizontais, bipolares, amácrimas, interplexiformes e ganglionares) e estes estão arranjados em três camadas paralelas, exceto na região perifoveal, onde temos apenas uma única camada.⁴² Os fotorreceptores, neurônios de primeira ordem, liberam um neurotransmissor, o glutamato, que interage com os receptores dos neurônios de segunda ordem, as células bipolares e as horizontais. As células horizontais são interneurônios da retina externa,

que recebem sinais dos fotorreceptores e conduzem a informação de forma lateral, alimentando de volta os fotorreceptores terminais e promovendo conexões com as células bipolares.⁴² As células bipolares transmitem os impulsos originados nos fotorreceptores até a retina interna (camada plexiforme interna) que por sua vez, os transmite até as células amácrimas e, finalmente, até as células ganglionares. As células amácrimas são interneurônios internos, que a exemplo das células horizontais (interneurônios externos), realizam transmissão do impulso lateralmente através de sinapses com outras células amácrimas, que o transmitem até as células ganglionares, que por sua vez, por meio de mecanismos de retroalimentação, transmitem os impulsos até as células ganglionares terminais.¹⁸⁶ A forma com que os potenciais elétricos são originados e transmitidos por estes conjuntos de neurônios, dando origem a uma extensa rede de interconexões, com transmissões dos impulsos elétricos ocorrendo tanto no sentido vertical quanto horizontal na retina, pode justificar a ausência de assimetria das respostas provenientes das hemirretinas nasal e temporal, decorrente a um espalhamento destas respostas ao longo do meridiano vertical, sendo o PERG, portanto, capaz em detectar respostas das estruturas retinianas mais internas de forma mais difusa do que localizada.

Estudos prévios em pacientes com lesões quiasmáticas indicaram que a amplitude de N95 e que a relação da amplitude N95:P50 são os melhores parâmetros em identificar olhos com dano neural permanente²⁰,²¹. De fato, nosso estudo confirmou que a amplitude de N95, em particular

no PERG de estimulação de hemisfério temporal, apresentou boa capacidade diagnóstica, com a maior área sobre a curva ROC entre todos os parâmetros do PERG avaliados. Entretanto, nossos resultados demonstraram que a razão entre as amplitudes N95:P50 não foram úteis em discriminar olhos com AB dos controles normais. A justificativa para tal fato deve - se em parte a presença de defeito de hemisfério temporal permanente e acentuada. Nestes casos, os valores das amplitudes de P50, tanto no setor nasal quanto no temporal, estavam reduzidas, de forma proporcional a redução encontrada para os valores das amplitudes de N95. Isto resultou em uma relação N95:P50 com valores próximos a 1, apresentando assim, um menor poder discriminatório.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para os tempos de pico de P50 e N95. O atraso significativo na formação e condução da onda pode ser encontrado classicamente em pacientes com esclerose múltipla. Parisi et al.⁷¹ encontraram alterações tanto para amplitude de N95 como para o tempo de pico de P50 e estes parâmetros se correlacionaram de forma significativa com a espessura da CFNR em pacientes com esclerose múltipla. Outra possível explicação para o pobre desempenho diagnóstico encontrado para os tempos de pico de P50 e N95 no presente estudo, foi o tamanho dos quadrados utilizados para geração do estímulo (0,8° ou 48'). Neste estudo,⁷¹ a correlação esteve presente para utilização de quadrados menores (15'), e não com quadrados maiores (60'). Esta correlação entre os valores dos parâmetros do PERG e o tamanho do

estímulo visual foi também observada por Tobimatsu et al.¹³⁷ em gatos que foram submetidos a secção do nervo óptico. Estes autores¹³⁷ observaram um comprometimento das respostas do PERG com a utilização de quadrados menores após a degeneração e morte das CGR, enquanto que a resposta evocada com quadrados maiores não se modificou de forma significativa. Apesar do tamanho do quadrado utilizado em nosso estudo poder justificar o pobre desempenho diagnóstico dos tempos de pico do PERG, isto não parece não ter comprometido o desempenho diagnóstico das amplitudes de N95 e P50. Além disso, em outros estudos envolvendo pacientes com lesões da via óptica anterior, utilizando estímulos de diferentes tamanhos, encontraram alterações limitadas as amplitudes P50 e N95, mas não para o tempo de pico.^{14, 15}

5.2 CORRELAÇÃO ESTRUTURA FUNÇÃO ENTRE O ELETORRETINOGRAMA DE PADRÃO REVERSO, A TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA E A PERIMETRIA AUTOMATIZADA PADRÃO

Outro importante objetivo foi avaliar a correlação entre os parâmetros do PERG, OCT e campo visual. Como demonstrado anteriormente, todos os parâmetros de amplitudes do PERG, espessura da CFNR e macular pelo OCT e de campo visual foram significativamente menores nos olhos com AB

do que nos controles normais. Ao avaliar pacientes com doenças da via óptica anterior, é importante saber como as diferentes tecnologias diagnósticas quantificam o dano neural permanente de forma que se possa estimar a possível melhora da função visual após o tratamento e a possível piora que pode ocorrer com a progressão da doença.

Estudos prévios avaliaram a correlação estrutura-função entre a sensibilidade do campo visual e os parâmetros do PERG ou do OCT em pacientes com glaucoma^{21, 25, 27}. É atribuído ao PERG a capacidade em detectar a função das estruturas mais internas da retina^{14, 21, 35}, portanto, as amplitudes do PERG devem estar relacionadas ao número das CGR funcionantes. Em olhos glaucomatosos, foi demonstrado que as amplitudes do PERG estão reduzidas^{183, 187, 188}, e correlações significativas foram encontradas entre as amplitudes do PERG e a sensibilidade do campo visual^{17, 21, 185, 189, 190}. No entanto, a correlação exata entre as alterações nos parâmetros do PERG e do campo visual é incerta. Alguns autores relataram que os parâmetros do PERG são frequentemente anormais em pacientes com glaucoma, mesmo na ausência de defeitos no campo visual central^{27, 185, 190, 191}, portanto, estes achados falam contra a correlação entre estes dois parâmetros. Em contraste, Garway-Haeth et al.²⁷ demonstraram evidências de uma contínua e linear correlação estrutura-função entre o número de CGR e sensibilidade diferencial a luz expressas na unidade 1/L. Em um outro trabalho conduzido por Hood et al.²¹ foi sugerido que no glaucoma pequenas perdas no campo visual estão associadas a reduções das amplitudes do PERG maiores do que as esperadas, enquanto que perdas de campo visual mais

acentuadas são associadas com reduções de amplitudes do PERG menores do que as esperadas.

Apesar da correlação entre as amplitudes do PERG e a perda de campo visual continuar sendo debatida, diversos estudos tem documentado a boa correlação entre os parâmetros das medidas da CFNR e macular obtidas pelo OCT e a sensibilidade no campo visual em pacientes com glaucoma³⁹, neuropatia óptica isquêmica¹⁹², e compressão do quiasma óptico^{33, 34}.

Este estudo foi pioneiro em avaliar a correlação estrutura-função entre as amplitudes do PERG, medidas de espessura da CFNR e macular pelo OCT e a perda sensibilidade no campo visual em pacientes com compressão do quiasma óptico. Ao descrevermos o padrão de perda neural em pacientes com perda de campo visual no setor temporal, duas regiões distintas serão encontradas no fundo de olho, uma nasal a fóvea (correspondendo ao campo visual temporal), com perda neuronal moderada a acentuada, e uma temporal a fóvea (correspondendo ao campo visual nasal). Enquanto as estruturas neuronais originadas nasalmente a mácula estão certamente lesadas, as estruturas temporais a mácula estão relativamente preservadas. De fato, conforme indicado em estudos prévios, mesmo quando o campo visual nasal está dentro dos limites da normalidade, as estruturas neuronais temporais a mácula podem estar parcialmente lesadas, provavelmente pela compressão tumoral antes da descompressão da via óptica ter sido alcançada³³.

A presente pesquisa indica que apesar das amplitudes do PERG de estimulação de campo total e hemisampo nasal terem correlacionado bem com a maioria dos parâmetros de perda de sensibilidade no campo visual, nenhuma correlação foi encontrada entre o PERG de estimulação de hemisampo temporal e os parâmetros de perda de sensibilidade no campo visual avaliados. Primeiro, a ausência de correlação entre as amplitudes do PERG de estimulação de hemisampo temporal e perda de sensibilidade no campo visual foi surpreendente. Entretanto, este achado pode ser justificado uma vez que a maioria de nossos pacientes apresentava defeitos de campo visual temporal acentuado, portanto, a ausência de correlação pode estar relacionada a gravidade do defeito. Hood et al.²¹ não encontraram uma correlação significativa entre os parâmetros do PERG e a perda de campo visual em pacientes com glaucoma que apresentavam defeitos de campo visual acentuados. Por outro lado, a presença de uma correlação significativa entre as amplitudes do PERG de estimulação de campo total ou hemisampo nasal e a perda de sensibilidade no campo visual, sugerem que a correlação entre as amplitudes do PERG e a perda de sensibilidade no campo visual são mais significativas durante estágios mais precoces do dano ao campo visual. Os presentes achados, portanto sugerem que a correlação os parâmetros de amplitudes do PERG com a perda de campo visual pode ser útil em casos mais leves de perda neuronal, mas com uso limitado em olhos com perda de campo visual acentuada. O modelo de regressão logística multivariada identificou as melhores variáveis em prever a gravidade do CMD como sendo a média da espessura da CFNR

nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio e as amplitudes do PERG de estimulação de hemisfério nasal, ou seja, todos estes parâmetros relativos a retina temporal a fóvea. É importante lembrar que a perda neuronal é muito menos acentuada neste lado da retina do que na retina nasal a fóvea.

A correlação entre a espessura da CFNR e a sensibilidade do campo visual somente foi testada em detalhes em um estudo prévio conduzido com as associações estrutura-função em pacientes com síndromes quiasmáticas. Danesh-Mayer et al.³⁴ estudaram olhos com defeitos de campo visual temporal secundários a compressão quiasmática e encontraram que a distribuição topográfica da CFNR é relacionada global e localmente a diminuição da sensibilidade na PAP. O presente estudo está em acordo com estes achados em que a espessura média da CFNR no segmento de 150° temporal e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 30° de 7 e 11 horas do relógio correlacionou com a perda de sensibilidade no campo visual. A ausência de correlação significativa entre a espessura da CFNR no segmento de 9 horas do relógio e a perda de sensibilidade no campo visual pode ser explicada pelo fato de que a maioria de nossos pacientes apresentarem defeito de campo visual temporal acentuado, e o segmento de 9 horas do relógio ser geralmente o mais intensamente afetado em pacientes com defeito de campo visual temporal.

As medidas da espessura macular correlacionaram melhor com a perda de sensibilidade no campo visual do que com as medidas da espessura da CFNR, provavelmente pela disposição da CFNR ao redor do disco óptico. Desta forma, em consonância com a descrição publicada em

um estudo prévio¹⁶⁵, nas doenças do nervo óptico, a disposição das fibras nervosas ao redor do disco óptico é adequada para correlação estrutura-função, mas a situação é diferente nas doenças do quiasma ou trato óptico que se manifestam com defeitos de campo visual hemianópicos, separando o dano neuronal ao longo do meridiano vertical. Este padrão de perda neuronal se correlaciona diretamente com as medidas nasais e temporais maculares. Por outro lado, as fibras originadas na hemirretina temporal penetram no disco óptico superior e inferiormente, entrando no disco óptico em regiões que também recebem fibras nervosas da hemirretina nasal. Apenas o segmento nasal do disco óptico recebe fibras exclusivamente da hemirretina nasal. Todas as outras áreas recebem fibras originadas de ambas as hemirretinas nasal e temporal, resultando menor especificidade comparada com as medidas da espessura dos segmentos maculares.

Apesar de tanto os parâmetros das amplitudes do PERG e a espessura das medidas do OCT geralmente se correlacionarem bem como um todo com a perda de sensibilidade no campo visual, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre as amplitudes do PERG e as medidas de espessura do OCT, exceto entre a amplitude do PERG de estimulação de hemicampo nasal e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio (**Tabela 4**). Ao estudar pacientes com glaucoma, Parisi et al.³⁸ encontraram que os valores das medidas de espessura média e temporal da CFNR do OCT correlacionaram significativamente com as amplitudes do PERG. Uma correlação similar foi observada em pacientes com esclerose múltipla⁷¹. Toffoli et al.¹⁹³ utilizaram o GDx em acessar a

espessura da CFNR em pacientes com glaucoma e encontraram uma correlação significativa entre a maioria dos parâmetros de espessura da CFNR e as amplitudes do PERG. Entretanto, nenhuma correlação significativa foi observada entre os segmentos nasal e temporal do disco óptico e as amplitudes do PERG. Por outro lado, Falsini et al.¹⁹¹ não acharam correlação alguma entre as amplitudes do PERG e a espessura da CFNR pelo OCT em pacientes com hipertensão ocular, mas encontraram uma correlação significativa em pacientes com glaucoma inicial quando a perda da CFNR já estava presente. Discordâncias entre o presente estudo e algumas destas outras publicações podem estar relacionadas nas diferenças na gravidade da perda neural.

É interessante destacar que a única correlação significativa encontrada foi entre os valores do PERG obtidos estimulando a hemicampo nasal relativamente preservado e a espessura da CFNR na hemirretina temporal. Estes achados sugerem que, em casos onde o dano neuronal é inicial, a associação entre as amplitudes do PERG com as medidas da espessura da CFNR e macular pelo OCT podem ser utilizados para melhorar a correlação estrutura-função.

6 Conclusões

Os resultados desse estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

1. As amplitudes do PERG nas três formas de estimulação: de campo total, de hemisocampo temporal e de hemisocampo nasal foram eficazes em diferenciar olhos com AB do nervo óptico dos controles normais. Os três parâmetros com melhor desempenho diagnóstico foram a amplitude de N95 e amplitude P50+N95 do PERG de estimulação de hemisocampo temporal e a amplitude de P50+N95 do PERG de estimulação de campo total.
2. As amplitudes do PERG de estimulação de hemisocampo nasal (relacionados a hemirretina temporal) foram capazes em diferenciar olhos com AB do nervo óptico de controles normais. Estes achados sugerem que as amplitudes do PERG podem ser úteis em detectar a perda neural de forma mais sensível e precoce do que na PAP.
3. A comparação entre as amplitudes do PERG de estimulação hemianópica, nasal e temporal, não demonstraram diferenças significativas entre si, tanto nos olhos com AB do nervo óptico quanto nos controles normais.
4. Os parâmetros de amplitude do PERG de estimulação de campo total e hemisocampo nasal se correlacionaram de forma significativa com a perda de sensibilidade no campo visual central, enquanto que as amplitudes do PERG de estimulação temporal não se correlacionaram.

5. Nenhuma correlação significativa foi observada entre as amplitudes do PERG e os parâmetros de espessura da CFNR e maculares, salvo entre a amplitude do PERG de estimulação de hemisfério nasal e a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio.
6. As medidas da espessura macular se correlacionaram melhor com a perda de sensibilidade no campo visual do que com as medidas da espessura da CFNR.
7. O modelo de regressão logística multivariada identificou as melhores variáveis em prever o grau de gravidade do CMD, sendo a média da espessura da CFNR nos segmentos de 7 e 11 horas do relógio e a amplitude do PERG de estimulação de hemisfério nasal. Em prever o grau de gravidade do CTMD, as melhores variáveis foram a espessura média da CFNR no segmento de 150° temporal e espessura macular média temporal. Somente a amplitude do PERG de estimulação de hemisfério nasal foi capaz em prever o grau de gravidade do CNMD.

Os achados do presente estudo suportam a hipótese de que em casos de perdas mais iniciais do campo visual, a correlação estrutura-função entre as amplitudes do PERG e do campo visual é melhor, enquanto que na presença de perdas axonais mais acentuadas, a correlação entre os parâmetros da espessura da CFNR e macular obtidos pelo Stratus OCT e do campo visual ainda continuam presentes.

7 Anexos

Tabela 10 - Características clínicas e dados do campo visual dos 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico analisados no estudo

Paciente	Sexo	Idade	Tumor	Olho	AV	Tipo de defeito de campo visual	MD	TMD	CMD	CTMD	CNMD
1	M	29	Craniofaringioma	OD	1	Hemianopsia completa	-14,33	-32,20	-17,31	-34,88	0,25
2	M	23	Craniofaringioma	OD	1	Hemianopsia completa	-13,71	-27,90	-14,13	-24,63	-3,63
3	F	48	Adenoma	OE	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-2,96	-5,86	-2,19	-4,00	-0,38
4	M	47	Adenoma	OD	0,9	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,19	-22,95	-10,50	-19,50	-1,50
5	F	36	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-7,86	-20,27	-10,75	-19,88	-1,63
6	M	40	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-4,09	-6,86	-3,75	-5,25	-2,25
7	F	70	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-5,56	-11,86	-5,31	-10,88	0,25
8	M	25	Adenoma	OD	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-3,04	-5,23	-2,69	-4,50	-0,88
9	M	33	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,89	-26,40	-11,88	-24,50	0,75
10	F	52	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-8,83	-17,81	-8,00	-13,63	-2,38
11	F	48	Adenoma	OD	1	Hemianopsia completa	-13,00	-31,36	-15,06	-30,88	0,75
12	M	43	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-13,24	-27,00	-16,31	-30,88	-1,75
13	M	41	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-13,53	-28,90	-9,38	-19,25	0,50
14	M	52	Adenoma	OD	1	Hemianopsia completa	-14,13	-31,14	-12,81	-24,38	-1,25
15	F	39	Adenoma	OE	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-3,43	-8,65	-2,44	-4,50	-0,38
16	F	43	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,85	-23,63	-6,38	-13,75	1,00
17	M	65	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-9,62	-23,95	-11,50	-22,75	-0,25
18	M	56	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-2,31	-7,95	-1,19	-3,38	1,00
19	F	42	Adenoma	OE	1	Hemianopsia completa	-13,77	-32,59	-17,13	-34,38	0,13
20	M	50	Adenoma	OD	1	Hemianopsia completa	-12,29	-27,68	-14,44	-28,13	-0,75
21	F	65	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-6,99	-15,45	-10,63	-21,13	-0,13
22	M	25	Adenoma	OE	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,03	-16,77	-13,13	-21,00	-5,25
23	M	47	Adenoma	OD	0,7	Hemianopsia completa	-13,82	-28,64	-15,25	-30,00	-0,50
24	F	38	Adenoma	OD	1	Hemianopsia completa	-14,27	-29,77	-15,88	-30,88	-0,88
25	F	55	Adenoma	OE	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-0,44	-2,22	-0,13	-0,75	0,50
26	F	41	Adenoma	OD	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-4,87	-7,09	-3,50	-4,75	-2,25
27	M	53	Adenoma	OE	1	Hemianopsia completa	-14,85	-31,45	-17,06	-32,50	-1,63
28	M	73	Adenoma	OE	0,9	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,79	-19,00	-12,81	-20,38	-5,25
29	M	21	Craniofaringioma	OD	1	Hemianopsia completa	-15,70	-28,86	-17,31	-30,38	-4,25
30	F	53	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-10,03	-15,32	-3,38	-5,00	-1,75
31	M	53	Adenoma	OD	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-2,64	-4,23	-1,50	-2,13	-0,88
32	M	36	Craniofaringioma	OD	0,7	Hemianopsia completa	-13,95	-28,47	-15,81	-28,88	-2,75
33	F	62	Adenoma	OE	0,8	Hemianopsia completa	-15,92	-29,14	-17,94	-29,75	-6,13
34	M	45	Adenoma	OD	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-3,68	-6,05	-2,31	-2,75	-1,88
35	F	57	Meningioma	OE	1	Hemianopsia completa	-14,35	-30,86	-17,63	-33,38	-1,88
36	M	66	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-5,38	-7,45	-4,69	-6,25	-3,13
37	M	51	Adenoma	OE	1	Hemianopsia completa	-14,41	-30,27	-18,50	-33,88	-3,13
38	M	29	Adenoma	OE	1	Hemianopsia < 1 quadrante	-2,64	-5,32	-3,00	-4,00	-2,00
39	M	43	Adenoma	OE	0,9	Hemianopsia completa	-14,96	-32,86	-17,88	-34,38	-1,38
40	M	54	Adenoma	OD	1	Hemianopsia ≥ 1 quadrante	-7,30	-14,45	-7,13	-12,13	-2,13
41	F	39	Adenoma	OE	1	Hemianopsia completa	-15,20	-32,14	-16,69	-30,88	-2,50

Tabela 11 - Características clínicas e dados do campo visual dos 41 controles analisados no estudo

Controle	Sexo	Idade (anos)	Olho	AV	MD	TMD	CMD	CTMD	CNMD
1	M	34	OD	1	-1,76	-2,11	-1,19	-1,50	-0,88
2	F	36	OD	1	-3,23	-1,53	-2,13	-1,88	-2,38
3	M	26	OD	1	-1,02	-2,00	0,25	0,13	0,38
4	M	37	OE	1	-0,17	-2,40	-1,13	-1,38	-0,88
5	M	38	OE	1	-2,18	-2,31	-1,81	-1,50	-2,13
6	M	26	OD	1	-1,80	-2,65	-0,75	-0,63	-0,88
7	F	28	OE	1	-0,25	4,00	0,00	-0,13	0,13
8	M	30	OD	1	-0,28	1,25	-1,44	-1,50	-1,38
9	F	37	OD	1	-2,10	-2,39	0,06	-0,25	0,38
10	M	25	OE	1	-0,43	1,80	0,00	0,00	0,00
11	M	51	OE	1	-3,10	-2,95	-2,81	-2,75	-2,88
12	M	33	OE	1	-1,33	-1,60	0,31	0,38	0,25
13	F	41	OD	1	-1,53	-2,26	-1,81	-1,63	-2,00
14	F	31	OD	1	-2,20	-2,55	-1,06	-1,50	-0,63
15	F	25	OE	1	-1,50	-2,23	0,50	0,63	0,38
16	F	28	OD	1	0,28	0,00	-2,06	-2,63	-1,50
17	M	35	OD	1	-0,50	-2,00	-3,81	-4,13	-3,50
18	M	28	OD	1	-1,55	-1,69	0,31	0,13	0,50
19	M	35	OD	1	0,12	1,25	-2,06	-2,00	-2,13
20	M	34	OD	1	-2,57	-2,72	-0,13	0,25	-0,50
21	F	29	OE	1	-0,09	1,80	-0,19	-0,63	0,25
22	F	27	OE	1	0,15	-2,00	-0,69	-1,50	0,13
23	M	45	OE	1	0,24	1,91	-2,44	-2,75	-2,13
24	M	36	OE	1	-1,38	-2,57	-2,50	-2,88	-2,13
25	M	49	OD	1	-1,32	-3,25	-0,56	-0,63	-0,50
26	F	69	OD	1	-0,89	-2,18	-1,25	-2,50	0,00
27	F	58	OD	1	-1,75	-2,06	-1,44	-1,63	-1,25
28	F	39	OD	1	-3,86	-4,65	-2,31	-2,13	-2,50
29	M	40	OE	1	-4,10	-3,77	-1,19	-1,75	-0,63
30	M	45	OD	1	-1,80	-2,23	-1,25	-1,50	-1,00
31	F	49	OD	1	-3,13	-3,05	-1,88	-2,13	-1,63
32	F	49	OD	1	-3,24	-4,14	-1,63	-1,50	-1,75
33	F	51	OD	1	-2,06	-2,15	-1,75	-1,88	-1,63
34	M	39	OD	1	-1,27	-2,36	-0,81	-1,00	-0,63
35	F	47	OD	1	-1,02	1,30	-1,19	-1,38	-0,88
36	F	47	OD	1	-1,32	-3,79	-2,44	-2,75	-2,13
37	F	45	OD	1	-1,00	-1,50	0,00	-0,13	0,13
38	F	47	OD	1	-1,01	-1,62	-0,75	-0,63	-0,88
39	F	66	OD	1	-1,50	1,60	-1,81	-2,13	-1,50
40	M	74	OD	1	1,17	1,90	1,00	0,88	1,13
41	M	78	OD	1	-1,02	-1,03	-0,44	-0,38	-0,50

Tabela 12 - Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μV) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemisampo nasal e temporal) em 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico

Paciente	PERG de campo total						Perg de hemisampo nasal						PERG de hemisampo temporal					
	Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude			
	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95
1	45,00	85,00	1,89	4,57	2,42	6,46	47,00	75,00	1,82	2,06	1,13	3,88	47,00	71,00	2,98	2,45	0,82	5,43
2	50,00	92,50	5,13	7,43	1,45	12,56	49,50	75,00	2,15	1,95	0,90	4,10	50,00	101,00	2,47	3,45	1,40	5,92
3	57,50	105,50	4,51	5,68	1,26	10,19	58,50	111,00	2,77	2,77	1,00	5,54	57,50	90,50	2,38	2,08	0,87	4,46
4	54,00	98,00	3,04	3,38	1,11	6,42	43,00	100,00	1,18	2,73	2,31	3,91	42,00	67,00	1,25	1,51	1,21	2,76
5	52,00	77,00	2,99	3,40	1,14	6,39	56,00	85,00	1,46	2,23	1,53	3,69	55,00	79,00	2,12	2,05	0,97	4,17
6	48,00	85,00	5,08	5,86	1,15	10,93	50,00	75,00	3,74	2,69	0,72	6,43	51,00	75,00	3,19	1,90	0,60	5,09
7	61,00	88,50	1,29	1,15	0,89	2,44	64,00	95,50	1,80	2,70	1,50	4,50	52,00	84,00	2,05	1,90	0,93	3,95
8	52,50	94,00	4,14	6,74	1,63	10,88	56,00	87,00	3,30	3,11	0,94	6,40	53,00	83,00	2,55	3,90	1,53	6,45
9	54,00	93,00	3,04	5,34	1,76	8,38	52,50	89,50	1,32	3,49	2,64	4,81	53,00	97,50	2,33	2,19	0,94	4,52
10	48,00	88,00	1,23	3,31	2,68	4,54	47,00	73,00	1,12	1,74	1,55	2,86	47,50	70,00	4,36	3,50	0,80	7,86
11	54,00	98,00	3,15	6,35	2,02	9,50	55,50	96,00	1,98	3,67	1,85	5,65	54,50	99,00	2,05	3,23	1,57	5,28
12	61,50	99,00	2,98	3,84	1,29	6,81	50,50	89,00	2,02	2,58	1,28	4,60	55,50	100,00	2,08	2,60	1,25	4,67
13	40,00	42,00	5,30	8,40	1,58	13,70	49,00	85,00	2,61	3,25	1,25	5,86	52,50	98,50	2,25	2,92	1,30	5,17
14	49,00	87,50	2,45	4,10	1,67	6,55	51,00	89,00	1,23	2,36	1,93	3,59	53,50	97,00	2,18	1,87	0,86	4,05
15	46,00	69,00	2,39	4,03	1,69	6,42	64,00	91,00	1,70	3,47	2,04	5,17	63,00	91,50	1,26	2,70	2,14	3,96
16	55,00	97,50	2,72	4,46	1,64	7,18	50,00	92,00	2,61	3,34	1,28	5,94	54,00	106,00	1,31	1,98	1,51	3,29
17	54,50	83,60	1,89	3,79	2,01	5,68	63,50	92,50	2,18	2,76	1,27	4,94	57,00	72,50	1,14	1,12	0,97	2,26
18	51,50	98,50	1,98	5,48	2,77	7,45	56,00	102,00	1,24	2,52	2,03	3,76	55,00	98,00	1,55	1,81	1,17	3,36
19	55,00	97,50	2,72	4,46	1,64	7,18	50,00	92,00	2,61	3,34	1,28	5,94	54,00	106,00	1,31	1,98	1,51	3,29
20	54,50	83,60	1,89	3,79	2,01	5,68	63,50	92,50	2,18	2,76	1,27	4,94	57,00	72,50	1,14	1,12	0,97	2,26

Continua...

Tabela 12 (conclusão) - Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μV) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemisampo nasal e temporal) em 41 pacientes com atrofia em banda do nervo óptico

Paciente	PERG de campo total						Perg de hemisampo nasal						PERG de hemisampo temporal					
	Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude			
	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95
21	49,00	87,50	3,50	4,78	1,36	8,28	51,00	87,50	1,93	2,80	1,45	4,73	56,00	94,00	2,47	3,03	1,23	5,50
22	45,50	80,50	3,53	4,54	1,29	8,07	52,00	87,50	1,98	2,07	1,05	4,05	44,50	108,50	1,79	2,49	1,39	4,27
23	52,00	85,50	3,22	3,59	1,11	6,81	47,00	94,50	1,48	2,62	1,78	4,10	51,50	90,00	1,34	1,46	1,09	2,80
24	51,50	96,00	3,50	4,76	1,36	8,25	49,50	96,50	1,89	2,04	1,08	3,93	50,50	84,00	1,34	1,84	1,37	3,18
25	52,50	97,00	3,54	5,68	1,61	9,22	55,00	96,50	1,66	2,50	1,51	4,16	52,50	110,00	1,93	2,31	1,20	4,24
26	50,00	88,50	4,94	6,49	1,31	11,43	50,00	100,00	2,81	3,34	1,19	6,15	42,00	105,50	0,77	2,35	3,05	3,12
27	53,00	96,50	2,20	3,94	1,79	6,13	49,00	94,00	1,31	2,71	2,06	4,02	54,00	102,50	1,41	2,16	1,53	3,57
28	48,50	85,00	1,22	2,49	2,05	3,71	52,00	80,00	1,06	2,25	2,12	3,31	53,00	95,50	1,30	2,06	1,58	3,36
29	45,00	86,00	1,13	1,78	1,58	2,91	43,00	74,00	1,00	1,36	1,36	2,36	49,00	76,00	0,73	0,76	1,05	1,49
30	57,00	98,00	4,42	5,18	1,17	9,60	59,00	93,00	2,87	3,90	3,90	6,77	57,50	103,50	2,03	2,15	1,06	4,18
31	59,00	107,00	2,09	3,69	1,77	5,77	57,00	87,50	1,44	2,49	1,73	3,93	58,00	96,00	1,61	1,71	1,06	3,32
32	52,50	102,00	1,23	2,13	1,73	3,36	63,00	83,00	1,03	1,51	1,47	2,54	70,00	116,00	1,54	1,13	0,73	2,67
33	47,50	102,00	2,00	2,37	1,18	4,37	54,00	103,00	1,31	2,70	2,07	4,00	48,00	104,00	0,45	1,59	3,56	2,04
34	52,50	94,00	2,77	5,78	2,09	8,55	56,00	96,50	1,81	3,51	1,94	5,31	56,00	104,00	2,86	3,69	1,29	6,54
35	51,00	91,00	4,12	3,40	0,83	7,52	51,00	97,00	1,90	3,87	2,04	5,77	47,00	76,00	1,36	1,23	0,90	2,59
36	61,00	120,00	0,99	3,20	3,24	4,19	58,00	106,00	1,73	4,01	2,32	5,74	55,00	111,00	1,06	0,94	0,88	2,00
37	53,00	83,00	1,06	3,34	3,15	4,40	53,00	71,00	1,23	1,07	0,87	2,30	50,00	74,00	0,68	2,09	3,08	2,77
38	54,00	94,00	2,85	8,06	2,83	10,91	50,00	86,00	1,08	4,00	3,70	5,08	52,00	99,00	1,08	1,56	1,44	2,64
39	52,00	96,00	3,50	3,74	1,07	7,23	51,00	85,00	1,08	1,61	1,49	2,69	52,00	93,00	2,05	1,71	0,84	3,76
40	52,50	100,50	2,31	4,31	1,87	6,62	57,00	81,00	1,43	1,62	1,13	3,05	52,50	97,50	1,30	1,76	1,35	3,06
41	49,50	88,00	2,17	4,26	1,96	3,20	51,00	91,00	1,91	2,18	1,14	4,09	52,00	90,00	1,78	1,42	0,80	3,20

Tabela 13 - Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μV) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemicampo nasal e temporal) em 41 controles normais

Paciente	PERG de campo total						Perg de hemicampo nasal						PERG de hemicampo temporal					
	Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude			
	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95
1	50,50	93,00	3,14	6,71	1,84	9,85	50,50	85,50	2,23	3,80	1,69	6,03	53,00	96,50	1,49	2,32	1,82	3,80
2	52,50	94,00	4,67	8,30	1,79	12,97	54,50	95,50	2,59	3,79	1,75	6,38	53,00	93,50	3,55	4,43	1,76	7,98
3	55,00	94,00	4,38	5,36	1,71	9,74	54,00	84,00	2,10	2,83	1,56	4,92	55,50	94,50	2,44	2,44	1,70	4,87
4	54,00	90,00	5,34	8,91	1,67	14,25	59,00	82,00	2,94	3,26	1,39	6,20	55,00	90,50	3,17	3,94	1,65	7,11
5	52,00	89,00	2,95	4,42	1,71	7,37	50,50	88,00	1,27	2,01	1,74	3,28	51,50	90,50	1,71	2,23	1,76	3,94
6	51,50	86,50	3,46	5,24	1,68	8,70	47,50	86,00	1,12	2,88	1,81	4,00	54,00	87,00	2,63	2,48	1,61	5,11
7	51,00	95,00	4,29	7,45	1,86	11,74	55,00	90,00	1,74	1,95	1,64	3,69	52,00	98,00	1,52	3,38	1,88	4,90
8	55,00	89,00	4,72	8,31	1,62	13,03	50,00	88,50	2,32	3,75	1,77	6,06	55,50	86,50	3,42	4,91	1,56	8,33
9	54,00	92,00	7,32	10,11	1,70	17,43	53,50	102,50	3,20	4,81	1,92	8,01	54,00	98,50	3,87	5,40	1,82	9,27
10	54,50	94,00	4,56	7,17	1,72	11,73	55,50	89,00	2,11	3,98	1,60	6,09	58,00	91,00	1,79	3,61	1,57	5,40
11	56,00	94,00	3,97	4,30	1,68	8,27	60,50	85,50	3,00	4,60	1,41	7,60	64,00	96,00	3,83	2,79	1,50	6,62
12	51,00	82,50	2,85	4,80	1,62	7,65	53,50	94,00	1,40	2,66	1,76	4,06	50,50	96,00	2,57	4,00	1,90	6,57
13	56,00	102,00	2,38	8,65	1,82	11,03	52,50	100,00	2,10	4,23	1,90	6,33	57,50	112,50	2,37	5,15	1,96	7,51
14	51,50	93,00	3,93	4,47	1,81	8,40	54,00	97,00	1,47	3,21	1,80	4,68	53,50	93,00	2,66	2,63	1,74	5,29
15	51,00	90,00	5,19	3,83	1,76	9,02	59,00	96,00	2,70	2,57	1,63	5,27	54,50	100,00	2,47	1,97	1,83	4,44
16	54,00	89,00	7,67	9,62	1,65	17,29	54,00	88,50	3,27	4,77	1,64	8,04	53,00	85,00	3,59	4,43	1,60	8,02
17	52,00	86,00	6,47	10,37	1,65	16,84	53,00	82,50	3,79	4,71	1,56	8,50	52,00	94,00	4,12	4,69	1,81	8,81
18	52,50	89,00	7,88	10,02	1,70	17,90	52,50	82,00	3,59	6,05	1,56	9,64	54,00	88,50	3,83	4,74	1,64	8,57
19	53,00	95,50	7,14	9,98	1,80	17,12	53,50	89,00	4,09	5,53	1,66	9,62	52,50	96,00	4,06	5,15	1,83	9,20
20	53,00	88,00	6,30	7,40	1,66	13,70	52,50	79,50	3,13	4,31	1,51	7,44	53,50	87,50	3,66	4,25	1,64	7,91

Continua...

Tabela 13 (conclusão) - Valores médios dos tempos de pico (ms) e amplitudes (μV) do eletrorretinograma de padrão reverso para as três formas de estimulação (campo total, hemicampo nasal e temporal) em 41 controles normais

Paciente	PERG de campo total						Perg de hemicampo nasal						PERG de hemicampo temporal					
	Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude				Tempo de pico		Amplitude			
	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95	P50	N95	P50	N95	N95:P50	P50+N95
21	53,50	89,50	4,86	7,89	1,67	12,75	54,50	80,50	2,77	4,07	1,48	6,83	52,00	91,50	2,33	3,76	1,76	6,09
22	54,00	90,00	4,63	8,05	1,67	12,67	56,00	95,00	2,54	3,93	1,70	6,47	55,00	92,00	2,74	4,28	1,67	7,02
23	53,00	114,00	3,30	5,10	1,55	8,39	57,00	118,00	2,56	4,95	1,93	7,51	64,50	119,00	1,15	4,40	3,84	5,55
24	50,00	91,50	4,12	7,30	1,77	11,42	54,50	80,50	1,66	3,88	2,33	5,54	55,50	91,50	2,46	3,99	1,62	6,45
25	54,00	95,00	6,27	9,33	1,49	15,60	54,00	79,00	3,13	4,88	1,56	8,01	54,00	99,50	4,32	4,11	0,95	8,43
26	53,00	94,00	3,30	5,83	1,77	9,13	49,00	82,00	1,85	2,72	1,47	4,57	54,00	86,00	2,00	2,41	1,21	4,41
27	53,00	96,50	6,53	9,57	1,47	16,10	55,50	81,00	3,50	5,53	1,58	9,02	55,00	98,00	3,47	4,50	1,30	7,97
28	57,00	95,00	6,76	9,71	1,44	16,47	56,00	100,00	3,12	4,85	1,55	7,97	56,00	96,00	2,63	4,09	1,56	6,72
29	58,00	94,00	5,10	8,56	1,68	13,66	57,00	92,00	3,32	3,11	0,94	6,43	56,00	90,00	4,22	2,87	0,68	7,09
30	52,00	97,00	2,23	6,89	3,09	9,12	50,00	93,00	1,44	2,28	1,58	3,72	55,00	85,00	2,50	2,78	1,11	5,28
31	48,00	96,00	2,92	4,35	1,49	7,27	49,00	109,00	1,30	3,56	2,74	4,86	54,00	81,00	2,64	2,26	0,86	4,90
32	51,00	96,00	3,49	6,47	1,85	9,96	54,00	84,00	3,42	3,03	0,89	6,45	56,00	95,00	2,88	2,86	0,99	5,74
33	54,00	92,00	4,10	4,49	1,10	8,59	52,00	91,00	2,90	3,38	1,17	6,28	51,00	106,00	1,66	2,81	1,69	4,47
34	55,00	88,00	5,27	7,47	1,42	12,74	51,00	89,00	2,20	5,44	2,47	7,64	55,00	96,00	3,40	4,53	1,33	7,93
35	54,00	86,00	5,42	8,13	1,50	13,55	54,00	94,00	2,05	4,94	2,41	6,99	55,00	96,00	2,88	4,23	1,47	7,11
36	55,00	87,00	6,99	10,80	1,55	17,79	54,00	83,00	2,53	4,67	1,85	7,20	56,00	86,00	3,70	3,55	0,96	7,25
37	52,00	86,00	4,14	7,01	1,69	11,15	54,00	83,00	3,91	6,15	1,57	10,06	57,00	97,00	3,90	6,02	1,54	9,92
38	55,00	91,00	5,34	7,70	1,44	13,04	54,00	83,00	3,64	5,65	1,55	9,29	54,00	98,00	3,00	4,64	1,55	7,64
39	58,00	108,50	4,76	9,00	1,89	13,76	55,00	105,00	3,45	3,81	1,11	7,26	59,00	103,00	2,78	3,38	1,22	6,15
40	57,00	103,00	3,73	3,22	0,86	6,95	57,00	98,00	2,61	3,98	1,52	6,59	58,00	100,00	2,93	3,55	1,21	6,48
41	56,00	101,00	1,51	3,20	2,12	4,71	56,00	89,00	1,27	1,76	1,39	3,03	56,00	109,00	0,89	1,57	1,77	2,46

Figura 17 - Carta de aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

8 Referências

1. Miller N, Newman N. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins. 2005:22-3.
2. Hoyt WF, Schlicke B, Eckelhoff RJ. Fundoscopic appearance of a nerve-fibre-bundle defect. *Br J Ophthalmol* 1972;56(8):577-83.
3. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1973;12(11):814-29.
4. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, et al. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1583-9.
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
6. Weinreb RN. Evaluating the retinal nerve fiber layer in glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1403-6.
7. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):22-6.
8. Monteiro ML, Medeiros FA, Ostroscki MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):32-7.
9. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110(1):177-89.

10. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):41-6.
11. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):838-43.
12. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography--2007 update. *Doc Ophthalmol* 2007;114(3):111-6.
13. Arden GB, Vaegan, Hogg CR. Clinical and experimental evidence that the pattern electroretinogram (PERG) is generated in more proximal retinal layers than the focal electroretinogram (FERG). *Ann N Y Acad Sci* 1982;388:580-607.
14. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* 1987;71(3):166-71.
15. Marx MS, Podos SM, Bodis-Wollner I, et al. Flash and pattern electroretinograms in normal and laser-induced glaucomatous primate eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(3):378-86.
16. Bach M, Speidel-Fiaux A. Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1989;73(2):173-81.
17. Graham SL, Wong VA, Drance SM, Mikelberg FS. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(9):3347-56.
18. Berninger TA, Heider W. Pattern electroretinograms in optic neuritis during the acute stage and after remission. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228(5):410-4.

19. Ruether K, Kellner U. Inner retinal function in hereditary retinal dystrophies. *Acta Anat (Basel)* 1998;162(2-3):169-77.
20. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, et al. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):1024-6.
21. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2411-8.
22. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2797-810.
23. Hood DC. Objective measurement of visual function in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(2):78-82.
24. Ventura LM, Porciatti V, Ishida K, et al. Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112(1):10-9.
25. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, et al. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3904-11.
26. Parisi V, Miglior S, Manni G, et al. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113(2):216-28.
27. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(7):2213-20.

28. Holopigian K, Snow J, Seiple W, Siegel I. Variability of the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1988;70(1):103-15.
29. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):741-8.
30. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99(1):19-28.
31. Drance SM, Airaksinen PJ, Price M, et al. The correlation of functional and structural measurements in glaucoma patients and normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1986;102(5):612-6.
32. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77-83.
33. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(1):175-81.
34. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4827-35.
35. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(4):531-61.
36. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 2004;18(11):1133-43.

-
37. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110(11):2185-91.
 38. Parisi V, Manni G, Centofanti M, et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108(5):905-12.
 39. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2889-95.
 40. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(6):688-710.
 41. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):896-9.
 42. Miller N, Newman N. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins. 2005:03-74.
 43. Anderson DR. Ascending and descending optic atrophy produced experimentally in squirrel monkeys. *Am J Ophthalmol* 1973;76(5):693-711.
 44. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982;100(5):807-14.
 45. Hoyt WF. Fundoscopy of the retinal nerve fiber layer in neurosurgical practice. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1973;13:3-20.

46. Hoyt WF. Fundoscopic changes in the retinal nerve-fibre layer in chronic and acute optic neuropathies. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1976;96(3):368-71.
47. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980;98(9):1564-71.
48. Vannas A, Raitta C, Lemberg S. Photography of the nerve fiber layer in retinal disturbances. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977;55(1):79-87.
49. Quigley HA. Examination of the retinal nerve fiber layer in the recognition of early glaucoma damage. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:920-66.
50. Eikelboom RH, Cooper RL, Barry CJ. A study of variance in densitometry of retinal nerve fiber layer photographs in normals and glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(11):2373-83.
51. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4(2):3-6.
52. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119(5):627-36.
53. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):586-96.
54. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):325-32.

-
55. Inc. CZM. Stratus OCT model 3000 User Manual. Dublin, 2003.
 56. Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF, Monteiro ML. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2009;147(1):56-63 e2.
 57. Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):412-9.
 58. Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, et al. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express* 2004;12(11):2404-22.
 59. Christopoulos V, Kagemann L, Wollstein G, et al. In vivo corneal high-speed, ultra high-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1027-35.
 60. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high-density scanning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3154-60.
 61. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103(11):1889-98.
 62. Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol* 2001;85(6):673-7.

-
63. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1716-24.
 64. Gurses-Ozden R, Ishikawa H, Hoh ST, et al. Increasing sampling density improves reproducibility of optical coherence tomography measurements. *J Glaucoma* 1999;8(4):238-41.
 65. Gurses-Ozden R, Teng C, Vessani R, et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT-3). *J Glaucoma* 2004;13(3):238-44.
 66. Sanchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ, et al. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(10):1812-8.
 67. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(9):1993-2003.
 68. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):985-93.
 69. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2003;18(2):50-7.
 70. Mehta JS, Plant GT. Optical coherence tomography (OCT) findings in congenital/long-standing homonymous hemianopia. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):727-9.

71. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2520-7.
72. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R, Jr. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135(3):406-8.
73. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112(1):120-6.
74. Tatsumi Y, Kanamori A, Kusuhashi A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in optic tract syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(4):294-6.
75. Monteiro ML, Hokazono K. Retinal nerve fiber layer loss documented by optical coherence tomography in patients with optic tract lesions. *Rev. bras. oftalmol* 2009;68(1):48-52.
76. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6(2):89-95.
77. Sanchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, et al. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2004;111(10):1866-72.
78. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma* 2003;12(1):45-9.

-
79. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, et al. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107(7):1309-15.
 80. Parisi V, Manni G, Gandolfi SA, et al. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(8):1828-33.
 81. Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105(2):224-31.
 82. Vessani RM, Cunha LP, Monteiro ML. Progressive macular thinning after indirect traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):697-8.
 83. Cunha LP, Costa-Cunha LV, Malta RF, Monteiro ML. Comparison between retinal nerve fiber layer and macular thickness measured with OCT detecting progressive axonal loss following traumatic optic neuropathy. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(5):622-5.
 84. Cunha LP, Vessani RM, Monteiro ML. Localized neural loss detected by macular thickness reduction using optical coherence tomography: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(5):743-6.
 85. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1135-42.
 86. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(1):200-5.

-
87. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma* 2005;14(5):358-63.
 88. Kusuhara S, Nakamura M, Nagai-Kusuhara A, et al. Macular thickness reduction in eyes with unilateral optic atrophy detected with optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2006;20(8):882-7.
 89. Miller N, Newman N. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins. 2005:503-18.
 90. Anderson D, Faber P, Marcovitz S, et al. Pituitary tumors and the ophthalmologist. *Ophthalmology* 1983;90(11):1265-70.
 91. Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, et al. Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(6):468-77.
 92. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004;29(4):241-75.
 93. Sam S, Molitch ME. The pituitary mass: diagnosis and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6(1):55-62.
 94. Hollenhorst R, Young B. Ocular manifestations produced by adenomas of the pituitary gland: analysis of 1000 cases. In: Kohler P, Ross G, eds. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
 95. Lumenta CB, Schirmer M. The incidence of brain tumors: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol*. 1984;7:332-7.

-
96. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, et al. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57(6):1088-95; discussion -95.
 97. Kim JW, Rizzo JF, Lessell S. Controversies in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45(4):15-23.
 98. Mashiyama S, Mori T, Seki H, Suzuki J. Multiple brain tumours with von Recklinghausen's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;84(1-2):29-35.
 99. Sorva R, Heiskanen O. Craniopharyngioma in Finland. A study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;81(3-4):85-9.
 100. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(4):397-409.
 101. Bergland R. The arterial supply of the human optic chiasm. *J Neurosurg* 1969;31(3):327-34.
 102. McIlwaine GG, Carrim ZI, Lueck CJ, Chrisp TM. A mechanical theory to account for bitemporal hemianopia from chiasmal compression. *J Neuroophthalmol* 2005;25(1):40-3.
 103. Levy MJ, Jager HR, Powell M, et al. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol* 2004;61(5):721-5.
 104. Moura FC, Goncalves AC, Monteiro ML. Seesaw nystagmus caused by giant pituitary adenoma: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(1):139-41.
 105. Monteiro M. Sensibilidade ao contraste em portadores de defeitos campimétricos atribuídos a tumores hipofisários. *Arq. Bras. Oftal.* 1994; 57:339-47.

-
106. Shikishima K, Kitahara K, Mizobuchi T, Yoshida M. Interpretation of visual field defects respecting the vertical meridian and not related to distinct chiasmal or postchiasmal lesions. *J Clin Neurosci* 2006; 13(9):923-8.
 107. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102(1):21-6.
 108. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(3):268-72.
 109. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(4):431-7.
 110. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1277-83.
 111. Keltner JL, Johnson CA. Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders. *Arch Ophthalmol* 1995;113(4):475-81.
 112. Pereira A, Monteiro ML. Computerized and manual perimetry in patients with severe temporal visual field defects due to suprasellar tumors. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68:587-91.
 113. Monteiro ML, Pereira A. Perimetria computadorizada na detecção de defeitos campimétricos discretos (ao perímetro de Goldmann) causados por tumores hipofisários. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66:803-9.

-
114. Grochowicki M, Vighetto A, Berquet S, et al. Pituitary adenomas: automatic static perimetry and Goldmann perimetry. A comparative study of 345 visual field charts. *Br J Ophthalmol* 1991;75(4):219-21.
 115. Muhr C, Bergstrom K, Enoksson P, et al. Follow-up study with computerized tomography and clinical evaluation 5 to 10 years after surgery for pituitary adenoma. *J Neurosurg* 1980;53(2):144-8.
 116. Hudson H, Rissell C, Gauderman WJ, Feldon SE. Pituitary tumor volume as a predictor of postoperative visual field recovery. Quantitative analysis using automated static perimetry and computed tomography morphometry. *J Clin Neuroophthalmol* 1991;11(4):280-3.
 117. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, et al. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol* 2000;130(6):813-20.
 118. Kupfer C, Chumbley L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat* 1967;101(Pt 3):393-401.
 119. Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol* 1980;98(9):1637-8.
 120. Mikelberg FS, Yidegiligne HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma: a quantitative analysis. *Can J Ophthalmol* 1993;28(2):69-71.
 121. Monteiro ML, Cunha LP, Costa-Cunha LV, et al. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3535-41.

-
122. Monteiro ML, Cunha LP, Vessani RM. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using Stratus OCT fast and regular scan protocols in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(4):534-9.
 123. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, et al. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye (Lond)* 2007;21(1):16-22.
 124. Monteiro ML, Moura FC. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter and the stratus optical coherence tomograph in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Eye (Lond)* 2008;22(5):641-8.
 125. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):896-9.
 126. Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Doc Ophthalmol* 2008;117(3):223-32.
 127. Leal BC, Moura FC, Monteiro ML. Comparison of scanning laser polarimetry, optical coherence tomography 1 and Stratus optical coherence tomography for the detection of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(4):531-7.
 128. Leal BC, Moura FC, Monteiro ML. Retinal nerve fiber layer loss documented by Stratus OCT in patients with pituitary adenoma: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(2):251-4.

-
129. Berninger TA, Arden GB. The pattern electroretinogram. *Eye (Lond)* 1988;2 Suppl:S257-83.
130. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye (Lond)* 1997;11 (Pt 6):924-34.
131. Fiorentini A, Maffei L, Pirchio M, et al. The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(3):490-3.
132. Holder GE. Pattern electroretinography in patients with delayed pattern visual evoked potentials due to distal anterior visual pathway dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(12):1364-8.
133. Mafei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981;211(4485):953-5.
134. Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings in the cat. *Exp Brain Res* 1982;48(3):327-34.
135. Maffei L, Fiorentini A, Bisti S, Hollander H. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res* 1985;59(2):423-5.
136. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2001;11 Suppl 2:S41-9.
137. Tobimatsu S, Celesia GG, Cone S, Gujrati M. Electroretinograms to checkerboard pattern reversal in cats: physiological characteristics and effect of retrograde degeneration of ganglion cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73(4):341-52.

-
138. Bobak P, Bodis-Wollner I, Harnois C, et al. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1983;96(1):72-83.
 139. Pakalnis A, Drake ME, Jr., Dadmehr N, Weiss K. Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67(4):333-6.
 140. Stefano E, Cupini LM, Rizzo P, et al. Simultaneous recording of pattern electroretinogram (PERG) and visual evoked potential (VEP) in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 1991;91(1):20-8.
 141. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J Neurol* 1993;240(8):489-94.
 142. Holder G, Chesterton J. The visual evoked potential in Harada's disease *Neuro-Ophthalmology* 1984;4(1):43-5.
 143. Bowd C, Tafreshi A, Vizzeri G, et al. Repeatability of pattern electroretinogram measurements using a new paradigm optimized for glaucoma detection. *J Glaucoma* 2009;18(6):437-42.
 144. Porciatti V, Saleh M, Nagaraju M. The pattern electroretinogram as a tool to monitor progressive retinal ganglion cell dysfunction in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):745-51.
 145. Link B, Ruhl S, Peters A, et al. Pattern reversal ERG and VEP--comparison of stimulation by LED, monitor and a Maxwellian-view system. *Doc Ophthalmol* 2006;112(1):1-11.
 146. Porciatti V, Ventura LM. Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording. *Ophthalmology* 2004;111(1):161-8.

-
147. Bui BV, Fortune B, Cull G, et al. Baseline characteristics of the transient pattern electroretinogram in non-human primates: inter-ocular and inter-session variability. *Exp Eye Res* 2003;77(5):555-66.
 148. Parisi V, Pernini C, Guinetti C, et al. Electrophysiological assessment of visual pathways in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(3):229-35.
 149. Otto T, Bach M. [Reproducibility of the pattern electroretinogram]. *Ophthalmologe* 1997;94(3):217-21.
 150. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, Krieglstein GK. Reproducibility and intraindividual variability of the pattern electroretinogram. *Ger J Ophthalmol* 1994;3(4-5):216-9.
 151. Froehlich J, Kaufman DI. Improving the reliability of pattern electroretinogram recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84(4):394-9.
 152. Fernandez-Tirado FJ, Ucles P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(2):168-74.
 153. O'Donaghue E, Arden GB, O'Sullivan F, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1992;76(7):387-94.
 154. Arai M, Yoshimura N, Sakaue H, et al. A 3-year follow-up study of ocular hypertension by pattern electroretinogram. *Ophthalmologica* 1993;207(4):187-95.
 155. Bach M, Unsoeld AS, Philipppin H, et al. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4881-7.

-
156. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(5):1710-5.
157. Bartel P, Becker P, Robinson E. The intrasession repeatability of pattern electroretinograms and the effects of digital filtering. *Doc Ophthalmol* 1991;76(4):351-8.
158. Graham SL, Drance SM, Chauhan BC, et al. Comparison of psychophysical and electrophysiological testing in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(13):2651-62.
159. Bach M, Hiss P, Rover J. Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1988;69(3):315-22.
160. Susanna Jr R, Medeiros F, . *Perimetria Computadorizada, 1ed. Rio de Janeiro.*, 2001; 395.
161. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva, 1 ed. Porto Alegre*, 1999; 432.
162. Huang ML, Chen HY. Development and comparison of automated classifiers for glaucoma diagnosis using Stratus optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4121-9.
163. Chen HY, Huang ML. Discrimination between normal and glaucomatous eyes using Stratus optical coherence tomography in Taiwan Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(9):894-902.
164. Jeoung JW, Park KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005;112(12):2157-63.

-
165. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107(10):1809-15.
166. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-806.
167. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):44-55.
168. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):112-29.
169. Royston P. Estimating departure from normality. *Stat Med* 1991;10(8):1283-93.
170. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *Bmj* 1998;316(7139):1236-8.
171. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BdB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2003(11):7-31.
172. CB B. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med*. 1987; (6):411-23.
173. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3):837-45.

-
174. Beam CA, Wieand HS. A statistical method for the comparison of a discrete diagnostic test with several continuous diagnostic tests. *Biometrics* 1991;47(3):907-19.
 175. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3662-8.
 176. Foroozan R. Chiasmal syndromes. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(6):325-31.
 177. Mejico LJ, Miller NR, Dong LM. Clinical features associated with lesions other than pituitary adenoma in patients with an optic chiasmal syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137(5):908-13.
 178. Kirkham TH, Coupland SG. The pattern electroretinogram in optic nerve demyelination. *Can J Neurol Sci* 1983;10(4):256-60.
 179. Seiple W, Price MJ, Kupersmith M, et al. The pattern electroretinogram in optic nerve disease. *Ophthalmology* 1983;90(9):1127-32.
 180. Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(11):1280-7.
 181. Ota I, Miyake Y. The pattern electroretinogram in patients with optic nerve disease. *Doc Ophthalmol* 1986;62(1):53-9.
 182. Price MJ, Drance SM, Price M, et al. The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(6):542-7.

-
183. Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA, et al. The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106(7):923-8.
184. Ruther K, Ehlich P, Philipp A, et al. Prognostic value of the pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(4):259-63.
185. Bach M, Sulimma F, Gerling J. Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1997;94(3):253-63.
186. Stephen J. Ryan, Thomas E. Ogden, David R. Hinton. Retina, Third Edition, vol 1: Basic Science and Inherited Retinal Disease. St. Louis: Mosby. 2001:138-170.
187. Watanabe I, Iijima H, Tsukahara S. The pattern electroretinogram in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br J Ophthalmol* 1989;73(2):131-5.
188. Pfeiffer N, Bach M. The pattern-electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. A cross-sectional and longitudinal study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1(1):35-40.
189. Neoh C, Kaye SB, Brown M, et al. Pattern electroretinogram and automated perimetry in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1994;78(5):359-62.
190. Korth M, Horn F, Storck B, Jonas J. The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227(2):123-30.

-
191. Falsini B, Marangoni D, Salgarello T, et al. Structure-function relationship in ocular hypertension and glaucoma: interindividual and interocular analysis by OCT and pattern ERG. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(8):1153-62.
 192. Hood DC, Anderson S, Rouleau J, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model. *Ophthalmology* 2008;115(5):904-10.
 193. Toffoli G, Vattovani O, Cecchini P, et al. Correlation between the retinal nerve fiber layer thickness and the pattern electroretinogram amplitude. *Ophthalmologica* 2002;216(3):159-63.

Apêndices

Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression

Leonardo P. Cunha · Maria K. Oyamada ·
Mário L. R. Monteiro

Received: 5 November 2007 / Accepted: 25 March 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract *Purpose* To evaluate the ability of full-field and hemifield pattern electroretinogram (PERG) parameters to differentiate between healthy eyes and eyes with band atrophy (BA) of the optic nerve. *Methods* Twenty-six eyes from 26 consecutive patients with permanent temporal hemianopic visual field defects and BA of the optic nerve from previous chiasmal compression and 26 healthy subjects were studied prospectively. All patients were submitted to an ophthalmic examination including Humphrey 24-2 SITA Standard automated perimetry. Full-field and hemifield (nasal and temporal) stimulation transient pattern electroretinograms (PERG) were recorded using checkerboard screens. Amplitudes and peak times for the P50 and N95 as well as the overall P50+N95 amplitude were measured. The intraocular N95:P50 amplitude ratio was calculated. Comparisons were made using Student's *t*-test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to describe the ability of PERG parameters to discriminate the groups.

Results Full-field P50, N95, and P50+N95 amplitude values were significantly smaller in eyes with BA than in control eyes ($P < 0.001$). Nasal and temporal hemifield PERG studies revealed significant differences in N95 and P50+N95 amplitudes measurements. No significant difference was observed regarding peak times or N95:P50 amplitude ratios. Nasal and temporal hemifield PERG values did not differ significantly in eyes with BA or in controls. Using the 10th percentile of normals as the lower limit of normal, 16 of 26 eyes were considered abnormal according to the best discriminating parameters. *Conclusions* Transient PERG amplitude measurements were efficient at differentiating eyes with BA and permanent visual field defects from normal controls. Hemifield stimulation PERG parameters were unable to detect asymmetric hemifield neural loss, but further studies are required to clarify this issue.

Keywords Band atrophy · Chiasmal compression · Pattern electroretinogram · Temporal hemianopia

Study registered on ClinicalTrials.gov number: NCT00553761

L. P. Cunha · M. K. Oyamada · M. L. R. Monteiro
Division of Ophthalmology, Hospital das Clínicas of
the University of São Paulo Medical School, São Paulo,
Brazil

M. L. R. Monteiro (✉)
Av. Angélica 1757 conj. 61, 01227-200 São Paulo, SP,
Brazil
e-mail: mlrmonteiro@terra.com.br

Introduction

The pattern electroretinogram (PERG) is an electrical potential thought to be derived from retinal ganglion cells and neighboring inner retinal structures when a temporally modulated patterned stimulus (checkerboard or grating) of constant mean luminance is

viewed [1, 2]. The primary features of the transient PERG are P50 (a prominent positive peak at 50 ms) and N95 (a slow, broad trough at approximately 95 ms) [3–5]. Experimental evidence indicates that N95 depends on the action potential generated by the ganglion cells [3–5]. The origin of P50 is even more uncertain, but it is probably generated by the ganglion cell bodies and/or by structures distal to the ganglion cells [5]. Several clinical studies have indicated that damage to the retinal ganglion cells and their fibers can be revealed by PERG recordings in patients with glaucoma [6–9] as well as in many neuro-ophthalmic conditions including demyelinating optic neuritis [10], ischemic optic neuropathy, and compressive anterior optic pathway dysfunction [4, 11, 12].

Although the connection between the PERG and ganglion cell damage is generally accepted [3–5, 13, 14], the PERG has not yet gained wide acceptance as an objective assessment of ganglion cell loss. For example, although the test has been shown in several studies [15–17] to be valuable as an indicator of neural loss in glaucoma, other authors have questioned its usefulness, claiming that results may be normal in patients with glaucomatous damage [13, 18–20]. Recently Hood et al. [3] studied 15 patients with confirmed visual field (VF) deficits from glaucoma and concluded that PERG can detect early neural loss even before it is noticeable in the VF, but that patients with clear glaucomatous damage can have normal-appearing PERGs.

Studies involving patients with conditions like glaucoma, however, are probably not the ideal setting for assessing the value of tests intended to quantify neural loss. Results are often difficult to interpret as

neural loss patterns may vary in glaucoma and, in most cases, are difficult to predict clinically. The pattern of neural loss in patients with previous optic chiasmal compression and long-standing VF defects may serve as a model for evaluating the ability of any instrument to accurately measure ganglion cell function. Patients with long-standing extensive mid-chiasmal lesions affecting the crossed nerve fibers and complete or near-complete bitemporal hemianopia with preserved nasal fields generally display very distinctive changes in the peripapillary area (Fig. 1). In these patients, the crossed nerve fibers originating in the nasal hemiretina are lost while the uncrossed fibers (which originate in the temporal hemiretina and penetrate the optic nerve through the superior and inferior arcuate fiber bundles) are preserved. Therefore, retinal nerve fiber layer (RNFL) loss occurs predominantly on the nasal and temporal sides of the optic disc, a pattern that can be identified ophthalmoscopically as band atrophy (BA) of the optic nerve. Distinctive changes may also be observed in the ganglion cell layer, with severe loss occurring in the hemiretina nasally to the macula and relative preservation on the temporal side (Fig. 1). Using optical coherence tomography we were able to document both RNFL loss around the nerve as well as ganglion cell loss in the nasal hemiretina [21, 22] of eyes with such pattern of neural loss.

Although previous studies have tested the PERG as a predictor of visual recovery after optic pathway decompression [4, 11, 12], this is to our knowledge the first study to test the PERG as a detector of well-established nasal RNFL and ganglion cell loss in patients with permanent temporal VF defects from

Fig. 1 Visual field (left), optic nerve (middle), and fundus photograph (right) of a patient with band atrophy of the optic nerve. Note the characteristic pattern of retinal nerve fiber layer loss in the temporal and nasal portions of the optic nerve with

relative preservation of the superior and inferior arcuate fibers (middle) and the demarcation between the retinal area with preserved ganglion cells (temporal) and the with atrophic ganglion cells (nasal). T = temporal; N = nasal

previous chiasmal compression. The purpose of this study was therefore to evaluate the ability of full-field and hemifield pattern electroretinogram parameters to differentiate eyes with permanent temporal VF defect and neural loss in the nasal hemiretina from normal controls.

Material and methods

Subjects

A total of 26 eyes from 26 patients (16 male) with temporal hemianopia from chiasmal compression and 26 eyes from 26 normal (15 male) controls were enrolled in this prospective cross-sectional study. All patients with history of chiasmal lesions had already been submitted to previous treatment of the suprasellar lesion and had stable visual field (VF) defects and visual acuity (VA) for at least 1 year prior to study entry.

Subjects underwent a complete ophthalmologic examination including VF evaluation. Visual field testing was performed using standard automated perimetry (SAP) with the 24-2 SITA-Standard strategy (Humphrey Field Analyzer, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA). VF and PERG examinations were performed on the same day or within a maximum period of 2 weeks.

Among the inclusion criteria for the study were best-corrected VA of 20/30 or better in the study eye, age between 18 and 75 years, spherical refraction within ± 5 D and cylinder refraction within ± 4 D, intraocular pressure less than 22mmHg, and reliable VF. A reliable Humphrey VF test was defined as one with fewer than 25% fixation losses, false-positive responses, or false-negative responses. Patients with clinical signs of glaucomatous optic neuropathy or optic disc anomaly or history of intraocular pressure elevation were excluded. Patients with BA were required to have complete or partial temporal hemianopia on Humphrey perimetry and a nasal hemifield within normal limits on both tests. A normal nasal hemifield was defined on SAP as the absence of any cluster of at least 3 points with $P < 5\%$ on the pattern deviation plot. Only one eye of each patient was selected for analysis. In 22 patients, only one eye met the inclusion criteria. For the four patients in whom both eyes fulfilled the inclusion criteria, one eye was

randomly selected for analysis. The severity of VF defect in patients with BA was evaluated by the mean deviation (MD) and by calculating the temporal mean defect (TMD). This was performed by averaging the values of the total deviation plot for the 22 temporal points of the SAP 24-2 test, excluding the 2 points immediately above and below the blind spot.

The control group consisted of normal healthy volunteers recruited from among the hospital staff. All normal subjects had normal ophthalmic examination and normal SAP visual fields. A normal SAP VF was defined as a pattern standard deviation (PSD) within the 95% confidence limits and a glaucoma hemifield test result within normal limits. Healthy control eyes also had healthy-looking optic discs and RNFL. One eye of each healthy subject was included for analysis with the selection of right or left eye matching that of patients with BA.

Participants were recruited for examination at the Division of Ophthalmology of the University of São Paulo Medical School and approval from the Institutional Review Board Ethics Committee was obtained for the study. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from all participants.

Recording

Transient checkerboard PERG was recorded in accordance with the guidelines of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) [1] using the RETiscan System (Roland Consult, Wiesbaden, Germany, 2006). The checkerboard stimulus was generated by a 21-inch rectangular black-and-white computer flat screen monitor in a semidark, acoustically isolated room. The stimulus was generated on a pattern-reversing checkerboard subtending visual angle of 23° (horizontal) $\times$ 17° (vertical) at 1 m viewing distance. The black-and-white checks (measuring 0.8°) had a mean luminance of 80 cd/m^2 and a contrast of 97%. The pattern reversed at a rate of 8.6 reversals per second (4.3 Hz), with an analysis time of 180 ms. Online artifact rejection was set at 100 μV and the bandpass of the amplifier ranged between 5 and 50 Hz.

Each patient's refraction was optimally corrected and stimulation was monocular after occlusion of the other eye. The subject was instructed to look at a 10-mm "X" fixation target at the center of the screen.

Sweeps contaminated by eye blinks or gross eye movements were rejected automatically. DTL electrodes were used for all recordings, while gold cup electrodes and ground electrodes served as reference on the temples and forehead, respectively. The conjunctiva was anesthetized with tetracaine eye drops. No miotic or mydriatic drugs were used.

Three checkerboard pattern presentations were used in this study: full-field, temporal hemifield, and nasal hemifield. The averaged response of 200 artifact-free reversals was recorded for each test with a minimum of two trials per presentation. Each wave acquisition required approximately 3 min. The results shown are the average of the two recordings.

Measurements

For all acquisitions, amplitudes and peak times at P50 and N95 were measured relative to baseline and stimulus onset. In addition, the overall amplitude, taken as the maximum peak-to-trough amplitude (P50+N95), and the intraocular N95:P50 ratio were calculated for each acquisition.

Statistics

Descriptive statistics included mean $\pm$ standard deviation for the variables that were normally distributed. Analysis of histograms and the Shapiro-Wilk test were used to evaluate the normality assumption.

PERG parameters of eyes with BA and normal controls were compared using Student's *t*-test. *P* values less than .05 were considered statistically significant. Results of statistical significance were provided after Bonferroni's correction based on the number of comparisons within each analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to describe the ability of PERG parameters to discriminate BA from healthy eyes. The method of DeLong et al. [23] was used to compare areas under the ROC curves (AUCs). For each parameter, sensitivities at fixed specificities of 80% and 95% were calculated. The proportion of eyes defined as abnormal (under the lower 10th percentile of normal eyes) was compared for each test parameter and type of stimulation using McNemar's test. Statistical analyses were performed using the software SPSS v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 26 eyes with temporal hemianopia and 26 control eyes were studied. Data concerning age, sex, type of tumor, VA, MD, TMD, and VF are given in Table 1. The mean age $\pm$ standard deviation (SD) was 42.0 ± 12.2 years (range: 21–70) in BA patients, and 35.8 ± 10.4 years (range: 26–66) in normal subjects. On SAP, 12 eyes with BA were found to have complete temporal hemianopia; 4 eyes had defects of approximately one quadrant; and 10 eyes had defects involving less than one quadrant of the visual field. Median (first quartile, third quartile) of SAP mean deviation and SAP TMD were -12.7 dB (-14.0 dB, -9.4 dB) and -27.3 dB (-30.9 dB, -19.7 dB). The fundoscopic examination revealed signs of BA of the optic disc and RNFL in all 26 eyes with temporal hemianopic field defect.

Table 2 shows PERG amplitude and peak time measurements in eyes with BA and healthy eyes using full-field stimulation. Records from patient No 15 and one control are shown in Fig. 2. After Bonferroni's correction ($\alpha = 0.008$; six comparisons), P50, N95 and, P50+N95 amplitudes were all significantly lower for eyes with BA than for normal eyes ($P < 0.001$). There was no significant difference in the N95:P50 amplitude ratio or in P50 and N95 peak time values. AUCs and sensitivities at fixed specificities are also shown in Table 2. The AUCs for P50, N95, and P50+N95 amplitudes measured 0.85, 0.85, and 0.88, respectively. There were no statistically significant differences between the AUCs for these parameters ($P > 0.05$ for all comparisons).

Table 3 shows PERG amplitude and peak time measurements in eyes with BA and healthy eyes using nasal hemifield stimulation, as well as AUCs and sensitivities at fixed specificities. Only N95 and P50+N95 amplitudes were significantly lower for eyes with BA than for normal eyes ($P < 0.001$). The AUCs for N95 and P50+N95 amplitudes measured 0.84 and 0.80, respectively. There were no statistically significant differences between the AUCs for these parameters ($P = 0.28$).

Table 4 shows PERG amplitude and peak time measurements in eyes with BA and healthy eyes using temporal hemifield stimulation. N95 and P50+N95 amplitudes were significantly lower for eyes with BA than for normal eyes ($p < 0.001$), but no significant difference was observed for the other

Table 1 Age, sex, study eye, tumor diagnosis, time from decompression, visual acuity, and visual field defect in the 26 patients (26 eyes) with temporal hemianopia from chiasmal compression

Patient	Age (years)	Sex	Eye	Type of tumor	TD (years)	VA	MD (dB)	TMD (dB)
1	38	F	OD	ADENOMA	13	1	−14.3	−29.8
2	47	M	OD	ADENOMA	3	0.7	−13.8	−28.6
3	29	M	OD	CRANIOPHARYNGIOMA	1	1	−14.3	−32.2
4	53	M	OS	ADENOMA	3	1	−15.0	−32.3
5	23	M	OD	CRANIOPHARYNGIOMA	2	1	−13.7	−27.9
6	21	M	OD	CRANIOPHARYNGIOMA	3	1	−10.9	−21.0
7	57	F	OS	MENINGIOMA	4	1	−14.3	−30.9
8	37	F	OS	ADENOMA	1.5	0.9	−15.3	−31.5
9	47	M	OD	ADENOMA	15	0.9	−10.4	−22.9
10	36	F	OD	ADENOMA	5	1	−7.9	−20.3
11	40	M	OD	ADENOMA	1.8	1	−4.1	−6.9
12	70	F	OD	ADENOMA	3	1	−5.6	−11.9
13	25	M	OD	ADENOMA	1.5	1	−3.0	−5.2
14	33	M	OD	ADENOMA	1	1	−10.9	−26.4
15	52	F	OS	ADENOMA	1	1	−8.8	−17.8
16	48	F	OD	ADENOMA	4	1	−13.0	−31.4
17	43	M	OS	ADENOMA	1	1	−13.2	−27.0
18	41	M	OS	ADENOMA	1.3	1	−13.5	−28.9
19	52	M	OD	ADENOMA	20	1	−14.1	−31.1
20	39	F	OS	ADENOMA	8	1	−3.4	−8.7
21	43	F	OS	ADENOMA	3	1	−10.8	−23.6
22	65	M	OD	ADENOMA	5	1	−9.6	−23.9
23	42	F	OS	ADENOMA	16	1	−13.8	−32.6
24	50	M	OD	ADENOMA	13	1	−12.3	−27.7
25	36	M	OD	CRANIOPHARYNGIOMA	4	0.7	−13.9	−28.5
26	25	M	OS	ADENOMA	4	1	−10.0	−16.8

M: male; F: female; OD: right eye; OS: left eye; TD: time from decompression; VA: visual acuity; MD: mean deviation; TMD: temporal mean defect; VF: visual field

Table 2 Mean values ($\pm$ standard deviation) of full-field stimulation PERG amplitudes (in μ V) and peak times (in ms) in 26 control eyes and 26 eyes with band atrophy with areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) and sensitivities at fixed specificities

Parameter	Band atrophy (<i>n</i> = 26)	Normal (<i>n</i> = 26)	<i>P</i> *	AUC (SE)	Sensitivity/Specificity	
					Specificity $\geq 95\%$	Specificity $\geq 80\%$
P50 amplitude (μ V)	2.9 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 1.6	<i><0.001</i>	0.85 (0.05)	38/96	77/80
N95 amplitude (μ V)	4.5 $\pm$ 1.7	7.4 $\pm$ 2.2	<i><0.001</i>	0.85 (0.05)	54/96	65/80
P50+N95 amplitude (μ V)	7.4 $\pm$ 2.7	12.3 $\pm$ 3.5	<i><0.001</i>	0.88 (0.05)	50/96	81/81
N95:P50 amplitude	1.6 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.5	0.880	0.46 (0.08)	4/96	11/80
P50 peak time (ms)	51.5 $\pm$ 5.0	53.4 $\pm$ 1.9	0.073	0.60 (0.09)	0/96	15/81
N95 peak time (ms)	88.6 $\pm$ 12.4	93.6 $\pm$ 7.1	0.078	0.58 (0.09)	12/96	15/77

* Student's *t*-test. Significant values are in italic

Fig. 2 Representative transient PERG waveform from a normal subject (**a**) and a patient with temporal hemianopia and band atrophy of the optic nerve (**b**), using full-field (above), nasal hemifield (center), and temporal hemifield stimulation (below)

Table 3 Mean values ($\pm$ standard deviation) of nasal hemifield stimulation PERG amplitudes (in μ V) and peaks time (in ms) in 26 control eyes and 26 eyes with band atrophy with areas

Parameter	Band atrophy (<i>n</i> = 26)	Normal (<i>n</i> = 26)	<i>P</i> *	AUC (SE)	Sensitivity/Specificity	
					Specificity $\geq 95\%$	Specificity $\geq 80\%$
P50 amplitude (μ V)	2.0 ± 1.2	2.6 ± 0.8	0.042	0.71 (0.08)	8/96	65/81
N95 amplitude (μ V)	2.5 ± 0.7	3.9 ± 1.1	<i><0.001</i>	0.82 (0.06)	65/96	73/81
P50+N95 amplitude (μ V)	4.5 ± 1.6	6.5 ± 1.9	<i>0.001</i>	0.77 (0.07)	46/96	69/81
N95:P50 amplitude	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.4	0.554	0.59 (0.08)	0/96	12/84
P50 peak time (ms)	52.6 ± 6.0	53.9 ± 2.9	0.334	0.65 (0.08)	0/92	15/81
N95 peak time (ms)	86.7 ± 8.2	89.9 ± 9.1	0.180	0.58 (0.08)	12/96	31/81

* Student's *t* test. Significant values are in italic

parameters. AUCs and sensitivities at fixed specificities are also shown in Table 4. The AUCs for N95 and P50+N95 amplitudes measured 0.87 and 0.81, respectively. There were no statistically significant differences between the AUCs for these parameters ($P = 0.27$).

Likewise, no statistically significant difference ($P > 0.05$ for all comparisons) was observed between the full-field PERG parameter with the greatest AUC (P50+N95 amplitude: 0.88), that of the temporal hemifield test (N95 amplitude: 0.87), and that of the nasal hemifield test (N95 amplitude: 0.84).

Intraocular comparisons of nasal and temporal hemifield recording parameters showed no significant difference in any study parameter of either patients with temporal VF defects or controls.

We also wanted to evaluate how many eyes with clearly abnormal VF defect would present abnormality

under the receiver operating characteristic curves (AUC) and sensitivities at fixed specificities

on the N95 amplitude, the overall P50+N95 amplitude, and the N95:P50 amplitude ratio for temporal, nasal, and full-field stimulation. PERG parameters were defined as normal when above the lower 10th percentile value of the normal controls. Under these conditions and using full-field stimulation, N95, P50+N95, and the N95:P50 amplitude ratio were abnormal in 13, 16, and 2 eyes, respectively. With nasal hemifield stimulation, abnormality was observed in 7, 9, and 6 eyes, respectively. The corresponding numbers were 15, 12, and 6 for temporal hemifield stimulation (Fig. 3). The N95, and P50+N95 amplitudes were significantly more sensitive than the N95:P50 amplitude ratio when using full-field and temporal hemifield stimulation ($P < 0.05$, McNemar's test), but no significant difference was observed between the three parameters in the nasal hemifield test. The N95 amplitude parameter was

Table 4 Mean values ($\pm$ standard deviation) of temporal hemifield stimulation PERG amplitudes (in μ V) and peaks time (in ms) in 26 control eyes and 26 eyes with band atrophy

Parameter	Band atrophy (<i>n</i> = 26)	Normal (<i>n</i> = 26)	<i>P</i> *	AUC (SE)	Sensitivity/Specificity	
					Specificity $\geq 95\%$	Specificity $\geq 80\%$
P50 amplitude (μ V)	2.3 $\pm$ 1.5	2.9 $\pm$ 0.9	0.112	0.73 (0.07)	0/96	65/80
N95 amplitude (μ V)	2.3 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 1.0	<i><0.001</i>	0.87 (0.05)	62/96	73/80
P50+N95 amplitude (μ V)	4.6 $\pm$ 1.7	6.7 $\pm$ 1.7	<i><0.001</i>	0.82 (0.06)	38/96	69/80
N95:P50 amplitude	1.1 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.6	0.066	0.64 (0.08)	15/96	31/80
P50 peak time (ms)	52.8 $\pm$ 5.8	54.8 $\pm$ 3.4	0.129	0.64 (0.08)	8/96	18/80
N95 peak time (ms)	89.8 $\pm$ 15.0	95.6 $\pm$ 7.6	0.094	0.58 (0.09)	4/96	12/80

* Student's *t* test. Significant values are in italic

Fig. 3 The N95 amplitudes (Left) and the overall P50+N95 amplitude (Right) of the PERG using full-field stimulation and hemifield (nasal and temporal) stimulation in 26 eyes with temporal hemianopia from chiasm compression.

Dashed line: the cutoff for determining that PERG is abnormal, using the 10th percentile of controls as the lower limit of normal

significantly more sensitive in detecting abnormality in the temporal hemifield test than in the nasal hemifield test ($P = 0.004$).

Discussion

In the present study we found several PERG amplitude parameters to be significantly lower in eyes with BA of the optic nerve than in healthy control eyes. In full-field PERG, P50, N95, and P50+N95 were significantly lower in eyes with BA than in control eyes. When using hemifield stimulation, N95 and P50+N95 were significantly smaller in eyes with BA. Our results match those of previous studies indicating that PERG is capable of detecting retinal ganglion cell loss [3, 15, 24]. Since our patients had long-standing and often severe temporal visual field loss with resulting axonal damage to the retina, and considering that we have

previously documented both RNFL and retinal ganglion cell loss in such patients by OCT analysis [21, 22, 25], one would expect PERG parameters to be able to differentiate such eyes from normal controls. Holder [4] evaluated PERG findings for 36 patients with optic nerve disease, including demyelination, compression, and ischemic optic neuropathy, and found 29 of the 36 patients with optic nerve disease to have reduced N95 amplitude. Ruther et al. [11] evaluated 19 patients shortly before and 5–10 days after tumor surgery using both transient and steady-state PERG amplitude measurements. The authors found a good correlation between the change pre- and post-surgical visual performance for most of the PERG amplitudes tested. Based on the fact that long-standing lesions with permanent axonal damage and reduced amplitudes were associated with poor improvement, they concluded that PERG amplitude measurements can be useful predictors of improvement. Parmar et al. [12]

retrospectively evaluated the notes and electrodiagnostic records of 72 eyes from 36 patients with active chiasmal compression submitted to surgical decompression. The authors calculated the N95:P50 amplitude ratio and found it to be correlated with visual field improvement. Improvement in VF was shown by a greater proportion of eyes with a normal N95:P50 ratio (65%) than with an abnormal ratio (27%). VF remained unaltered in 26% of the eyes with normal N95:P50 ratios compared with 67% of those with abnormal ratios. Only 8% of eyes presented VF deterioration following surgery, in similar proportions for eyes with normal and abnormal N95:P50 ratios.

Studies correlating VF improvement and PERG parameters, however, may suffer the influence of other factors, including surgical complications. Furthermore, visual improvement may be slow, reaching maximum values only after several months [26]. In the current study we took a different approach evaluating patients with long-standing VF deficits and documented neural loss, as in studies using PERG to evaluate patients with glaucoma. The advantage of studying patients with BA, however, is that the correlation between VF defects and retinal neural loss is likely to be more accurate in this group than in patients with glaucoma, who may have marked neural loss without corresponding VF defects. In our study the best-performing AUC parameters were P50+N95 amplitude in full-field stimulation and N95 amplitude in both temporal and nasal hemifield stimulation (Tables 2–4). The amplitude of N95 in the temporal hemifield test (AUC = 0.87) and the P50+N95 amplitude in the full-field test (AUC = 0.88) yielded the largest areas under the ROC curves. AUCs for the same parameters in the nasal stimulation test indicated a somewhat poorer, but still adequate, performance in differentiating eyes with BA from normal controls (N95 amplitude, AUC = 0.84).

When each eye was screened for abnormalities based on normal values (above the 10th normal percentile) we found that 16 out of the 26 eyes were considered abnormal in the full-field test, 15 in the temporal hemifield test, but only nine in the nasal hemifield test.

In the current study, PERG abnormalities were limited to the P50 and N95 amplitude measurements and not to the P50 and N95 peak times. On the other hand, in a study on patients with optic neuritis from multiple sclerosis, Parisi et al. [27] found that not only

the N95 amplitude but also the P50 latency as significantly correlated with RNFL thickness. One possible explanation for the poorer performance of the P50 latency in our study could be the 0.8° (48-min) check size used. Whereas Parisi et al. [27] found the above-mentioned significant correlation when small 15-min check stimuli were used for PERG recording, the correlation disappeared when 60-min checks were used. Dependence of transient PERG response on the spatial frequency of the visual stimulus has also been described by Tobimatsu et al. [28] in cats submitted to optic nerve section. They observed an impairment of transient PERG in response to small check size stimulation after the degeneration of ganglion cells, whereas the PERG response evoked by large-check stimulation was not significantly modified. However, while the check size used in our study might be a possible explanation for the poor performance of the P50 latency parameters, it does not seem to have interfered with the N95 amplitude measurement—the most significantly reduced parameter in our study. Furthermore, other studies using stimuli of different sizes have encountered abnormalities limited to the P50 and N95 amplitudes, and not their peak times, in patients with anterior visual pathway lesions [4, 9].

Although, as shown above, several PERG parameters were adequate for diagnosing eyes with BA, it should be pointed out that there was no direct correspondence between the hemifield study parameters. Since the crossed fibers are preferentially damaged in cases of chiasmal compression, the loss of ganglion cells affects predominantly the nasal hemiretina. Our study was designed with the strict inclusion criterion of normal nasal hemifield. Therefore, we expected that the temporal hemifield parameters would discriminate and the nasal stimulation studies would not discriminate eyes with BA from controls. Our data indicate, however, that both full-field and temporal stimulation parameter had a greater discrimination ability (greater AUC and greater number of eyes identified as abnormal) than nasal hemifield stimulation parameters. Thus, although the results from full-field and temporal hemifield stimulation were for the most part within the expected, the good performance of the parameters N95 and P50+N95 amplitudes in the nasal hemifield test was somewhat surprising. Since the nasal VF was normal in the 26 eyes with BA, we did not expect the nasal stimulation PERG parameters of these subjects

to be significantly different from normal controls. Furthermore, when making a direct comparison between nasal hemifield stimulation parameters and temporal hemifield stimulation parameters using a paired *t* test, we expected to find a significant difference in eyes with BA of the optic nerve. On the contrary, no such difference was found, indicating the absence of asymmetry between nasal and temporal hemifield PERG parameters in eyes with chiasmal compression.

There are at least three possible explanations for these findings. First, during hemifield stimulation, light from the hemifield with normal VF may have been scattered in the hemifield with VF defect (along the vertical meridian) and shifts in fixation may have occurred. Graham et al. [9] submitted normal subjects and patients with glaucoma to upper and lower hemifield stimulation and found that the sum of the upper:full-field amplitude and the lower:full-field amplitude was greater than the expected value of 1.0. The authors suggested that fixation drifts and stray light effects might account for the >50% response observed in each half, a phenomenon which may also explain some of our findings [9]. Second, in many patients with chiasmal compression the uncrossed fibers from the temporal hemiretina may have been variably damaged before chiasmal decompression, and PERG is possibly more sensitive than SAP in the assessment of retinal ganglion cell function, so that PERG parameters may actually be affected despite a normal nasal VF examination. In fact, since our study selected patients already treated for previous chiasmal compression, the nasal visual field (temporal hemiretina) may have been affected early on by the compression of the uncrossed temporal fibers at the optic chiasm. Bach et al. [29] believe that PERG could reveal ganglion cell function impairment not previously detected by conventional perimetry, a view shared by other authors [3]. Third, PERG hemifield stimulation parameters may not be adequate to detect localized neural loss corresponding to VF defects since the response may be rather diffuse, spreading away from the stimulated area [9].

Previous studies in patients with chiasmal lesions indicate that the N95 amplitude and the N95:P50 amplitude ratio are the best parameters for identifying eyes with permanent neural damage [3, 12]. Our findings confirm the sensitivity of the former but did not find the latter to be a useful parameter. We

suspect that because our patients had long-standing and mostly severe temporal visual field defects and neural damage, the P50 amplitude was reduced producing a less discriminative effect on the ratio.

In conclusion, our results indicate that transient PERG amplitude measurements were efficient at differentiating eyes with BA from normal controls and helpful in the identification of patients with permanent VF defects. Nevertheless, in view of the present findings, temporal hemifield PERG stimulation does not appear to be an adequate detector of asymmetric hemifield neural loss, although further studies will be necessary to clarify this issue.

Acknowledgements This study is supported by grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP (Nos 06/61549-6; 07/54142-0), São Paulo, Brazil. Approval from the Institutional Review Board Ethics Committee was obtained for the study from “Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)”, Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

References

- Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M (2007) ISCEV standard for clinical pattern electroretinography-2007 update. *Doc Ophthalmol* 114:111–116
- Maffei L, Fiorentini A, Bisti S, Hollander H (1985) Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res* 59:423–425
- Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Odel JG, Grippo TM, Liebmann JM, Ritch R (2005) The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:2411–2418
- Holder GE (1987) Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* 71:166–171
- Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG (2000) The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2797–2810
- Marx MS, Podos SM, Bodis-Wollner I, Howard-Williams JR, Siegel MJ, Teitelbaum CS, Maclin EL, Severin C (1986) Flash and pattern electroretinograms in normal and laser-induced glaucomatous primate eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:378–386
- Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos SM (1987) Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 67:281–301
- Bach M, Speidel-Fiaux A (1989) Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 73:173–181
- Graham SL, Wong VA, Drance SM, Mikelberg FS (1994) Pattern electroretinograms from hemifields in normal

- subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:3347–3356
10. Berninger TA, Heider W (1990) Pattern electroretinograms in optic neuritis during the acute stage and after remission. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228:410–414
 11. Ruther K, Ehlich P, Philipp A, Eckstein A, Zrenner E (1998) Prognostic value of the pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236:259–263
 12. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE (2000) Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol* 84:1024–1026
 13. Graham SL, Drance SM, Chauhan BC, Swindale NV, Hnik P, Mikelberg FS, Douglas GR (1996) Comparison of psychophysical and electrophysiological testing in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2651–2662
 14. Hood DC (2003) Objective measurement of visual function in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 14:78–82
 15. Ventura LM, Porciatti V, Ishida K, Feuer WJ, Parrish RK II (2005) Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology* 112:10–19
 16. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, Feuer WJ, Porciatti V (2006) The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3904–3911
 17. O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, Falcao-Reis F, Moriarty B, Hitchings RA, Spilleers W, Hogg C, Weinstein G (1992) The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 76:387–394
 18. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci MG (2006) Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 113:216–228
 19. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA (2002) Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2213–2220
 20. Holopigian K, Snow J, Seiple W, Siegel I (1988) Variability of the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 70:103–115
 21. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD (2004) Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol* 88:896–899
 22. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML (2007) Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 114:175–181
 23. DeLong EM, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837–845
 24. Bach M, Unsoeld AS, Philippin H, Staubach F, Maier P, Walter HS, Bomer TG, Funk J (2006) Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4881–4887
 25. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA (2007) Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye* 21:16–22
 26. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Bioussé V, Newman NJ (2000) Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol* 130:813–820
 27. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2520–2527
 28. Tobimatsu S, Celesia GC, Cone S, Gurati M (1989) Electroretinogram to checkerboard pattern reversal in cats: physiological characteristics and effect of retrograde degeneration of ganglion cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73:341–352
 29. Bach M, Sulimma F, Gerling J (1998) Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 94:253–263

CLINICAL TRIALS

Relationship between Optical Coherence Tomography, Pattern Electroretinogram and Automated Perimetry in Eyes with Temporal Hemianopia from Chiasmal Compression

Mário L. R. Monteiro, Leonardo P. Cunha, Luciana V. F. Costa-Cunha, Otacílio O. Maia, Jr, and Maria K. Oyamada

PURPOSE. To evaluate the relationship between pattern electroretinogram (PERG) amplitude, macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by optical coherence tomography (OCT), and visual field (VF) loss on standard automated perimetry (SAP) in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression.

METHODS. Forty-one eyes from 41 patients with permanent temporal VF defects from chiasmal compression and 41 healthy subjects underwent transient full-field and hemifield (temporal or nasal) stimulation PERG, SAP and time domain-OCT macular and RNFL thickness measurements. Comparisons were made using Student's *t*-test. Deviation from normal VF sensitivity for the central 18° of VF was expressed in 1/Lambert units. Correlations between measurements were verified by linear regression analysis.

RESULTS. PERG and OCT measurements were significantly lower in eyes with temporal hemianopia than in normal eyes. A significant correlation was found between VF sensitivity loss and full-field or nasal, but not temporal, hemifield PERG amplitude. Likewise a significant correlation was found between VF sensitivity loss and most OCT parameters. No significant correlation was observed between OCT and PERG parameters, except for nasal hemifield amplitude. A significant correlation was observed between several macular and RNFL thickness parameters.

CONCLUSIONS. In patients with chiasmal compression, PERG amplitude and OCT thickness measurements were significant related to VF loss, but not to each other. OCT and PERG quantify neuronal loss differently, but both technologies are useful in understanding structure-function relationship in patients with chiasmal compression. (ClinicalTrials.gov number, NCT00553761.) (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3535–3541) DOI:10.1167/iov.08-3093

From the Division of Ophthalmology, Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

Supported by Grants 06/61549-6 and 07/54142-0 from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP São Paulo, Brazil; and Grant 309709/2007-5 from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasília, Brazil.

Submitted for publication November 1, 2008; revised January 24, 2009; accepted May 18, 2009.

Disclosure: **M.L.R. Monteiro**, None; **L.P. Cunha**, None; **L.V.F. Costa-Cunha**, None; **O.O. Maia, Jr**, None; **M.K. Oyamada**, None

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. This article must therefore be marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. §1734 solely to indicate this fact.

Corresponding author: Mário L. R. Monteiro, Avenida Angélica 1757 conj. 61, 01227-200, São Paulo, SP, Brazil; mlr Monteiro@terra.com.br.

The clinical assessment of anterior pathway diseases involves both visual field (VF) tests and structural evaluation of the neural structures of the fundus—traditionally, the optic nerve head appearance and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and, more recently, macular thickness measurements.^{1,2} Studies evaluating the relationship between functional and structural measurements of the neural structures of the eye are of great importance to the diagnosis and monitoring the course of diseases.¹ For the structure-function relationship, the extent of VF loss, usually assessed by standard automated perimetry (SAP) is the parameter most commonly used to estimate the severity of visual loss. Structural measurements made with recently introduced technologies make it possible to objectively detect and quantify axonal loss. Optical coherence tomography (OCT) is one such device that acquires cross-sectional images of retinal structures from which estimates of the neural integrity of the fundus can be made. Neural integrity may also be objectively assessed by pattern electroretinography (PERG), which is believed to reflect the function of retinal ganglion cell (RGC) and neighboring inner retinal structures when a temporally modulated patterned stimulus of constant mean luminance is viewed.^{3,4}

Several studies involving patients with glaucoma support the hypothesis of a spatial correspondence between RGC loss assessed with OCT or electrophysiology and VF defect.^{5–9} However, structure-function relationships in glaucoma cannot be extrapolated to nonglaucomatous optic neuropathies, especially when these are associated with reversible functional damage and are capable of producing a range of patterns of clinical defects such as central visual loss, color vision impairment, pallor of the neuroretinal rim and different spectra of VF defects. Studies on structure-function relationship in different optic pathway diseases are important in the assessment of the ability of new instruments to estimate neuronal loss. Previous studies have demonstrated that the pattern of neural loss in patients with long-standing chiasmal compression represents a rather unique model of retinal neural loss.^{2,10–12} In these patients, the crossed nerve fibers originating in the nasal hemiretina are lost, with preservation of the uncrossed fibers, which originate in the temporal hemiretina and penetrate the optic nerve through the superior and inferior arcuate fiber bundles. Therefore, RNFL loss occurs predominantly on the nasal and temporal sides of the optic disc, a pattern that can be identified on ophthalmoscopy as band atrophy (BA) of the optic nerve.¹³

Although a good correlation has been documented between RNFL¹ or macular thickness measurements² and SAP perimetry in eyes with BA of the optic nerve, no study so far has been conducted to investigate the correlation between electrophysiological measurements and OCT findings with perimetry in

such patients. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the relationship between macular and RNFL thickness measured by OCT, RGC function assessed by PERG and VF sensitivity determined by SAP in patients with BA of optic nerve from chiasmal compression.

METHODS

Subjects

Forty-one eyes from 41 patients (25 male) with temporal hemianopia from chiasmal compression and 41 eyes from 41 normal (18 male) controls were recruited for examination at the Division of Ophthalmology of the University of São Paulo Medical School. All patients with a history of chiasmal lesions had already submitted to previous treatment of the suprasellar lesion and had had stable VF defects for at least 1 year before study entry. Thirty-six patients had pituitary adenoma, four had craniopharyngioma, and one had suprasellar meningioma. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and informed consent was obtained from all participants. Approval was obtained for the study from the Institutional Review Board Ethics Committee.

Subjects underwent a complete ophthalmic examination including VF evaluation using standard automated perimetry (SAP). VF, OCT, and PERG examinations were performed within a maximum period of 2 weeks. Among the inclusion criteria for the study were best-corrected VA of 20/25 or better in the study eye, age between 20 and 75 years, spherical refraction within ± 5 D and cylinder refraction within ± 4 D, intraocular pressure below 22 mmHg, and reliable VF. Patients with clinical signs of glaucomatous optic neuropathy or optic disc anomaly or history of intraocular pressure elevation were excluded.

The control group consisted of normal healthy volunteers recruited from among the hospital staff with normal ophthalmic examination and normal SAP VF, defined as a pattern SD (PSD) within the 95% confidence limits and a glaucoma hemifield test result within normal limits. Healthy control eyes also had healthy-looking optic discs and RNFL. One eye of each healthy subject was included for analysis.

Visual Field Testing

VF testing was performed using SAP with the 24-2 SITA-Standard strategy (Humphrey Field Analyzer; Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA), with Goldmann size III target. Near refractive correction was used, calculated according to the subjects' age by the perimeter software. Reliability criteria were false positives, false negatives, or fixation losses less than 30%.

Patients with BA were required to have complete or partial temporal hemianopia on SAP and a nasal hemifield within normal limits,

defined as the absence of any cluster of at least three points with $P < 5\%$ on the pattern-deviation plot. Only one eye of each patient was selected for analysis.

PERG Recording and Measurements

Transient checkerboard PERG was recorded in accordance with the guidelines of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)¹⁴ (RETiscan System; Roland Consult, Wiesbaden, Germany). The checkerboard stimulus was generated on a pattern-reversing checkerboard subtending a visual angle of 23° (horizontal) $\times$ 17° (vertical) on the retina at 1 m viewing distance. The black-and-white checks (measuring 0.8°) had a mean luminance of 80 cd/m² and a contrast of 97%. The pattern reversed at a rate of 8.6 reversals per second (4.3 Hz), with an analysis time of 180 ms. Online artifact rejection was set at 100 μ V and the bandpass of the amplifier ranged between 5 and 50 Hz.

Each patient's refraction was optimally corrected, and stimulation was monocular after occlusion of the other eye. The subject was instructed to look at a 10-mm X fixation target at the center of the screen. Sweeps contaminated by eye blinks or gross eye movements were rejected automatically. Fixation on the central target was carefully monitored during the examination, and the patient was constantly reminded to maintain central fixation. DTL electrodes were used for all recordings, and gold cup electrodes and ground electrodes served as reference on the temples and forehead, respectively. The conjunctiva was anesthetized with tetracaine eye drops. No miotic or mydriatic drugs were used.

Three checkerboard pattern presentations were used in this study: full-field, temporal hemifield, and nasal hemifield (Fig. 1). The averaged response of 200 artifact-free reversals was recorded for each test with a minimum of two trials per presentation. Each wave acquisition required approximately 3 minutes. The results shown are the average of the two recordings. For all acquisitions, amplitudes at P50 and N95 were measured relative to baseline and stimulus onset. In addition, the overall amplitude, taken as the maximum peak-to-trough amplitude (P50+N95), was calculated for each acquisition. This parameter was used in our analyses based on findings from previous studies showing it to be highly capable of distinguishing BA eyes from normal eyes.¹⁵

OCT Scanning

Subjects underwent ocular imaging with dilated pupils using a commercially available OCT scanner (Stratus; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Good-quality scans had to have focused images and signal strength equal to or higher than 7 and a ring centered around the optic disc in the case of the RNFL scans. For macula scans, the radial scans had to be centered on the fovea.

FIGURE 1. Top row: PERG stimulation checkerboards (check size: 0.8°) superimposed on fundus photographs: full-field (left), temporal hemifield (middle), and nasal hemifield (right) stimulation. Bottom row: demarcation of points read on 24-2 standard automated perimetry. The 16 points contained in the central square correspond to the area covered by full-field stimulation pattern electroretinography (left); the 8 points contained in the rectangle correspond to the area covered by nasal stimulation PERG (middle) and temporal stimulation PERG (right).

The fast macular thickness protocol was used to obtain macular thickness measurements with OCT generated from six 6-mm linear scans in a spokelike radial configuration with each line 30° apart. Macular thickness parameters were automatically calculated by the software (version 4.0.1). The three macular parameters used in this study (global average macular thickness, average temporal and average nasal thickness) were calculated from the available data.

Global average macular thickness was calculated as the weighted average of the sectoral macular thickness measurements excluding the fovea. Average temporal and nasal thickness was calculated as the weighted average of values from the outer and inner segments of the temporal and the nasal hemiretinas, respectively.

The fast RNFL algorithm (Stratus-OCT; Carl Zeiss Meditec) was used to obtain RNFL thickness measurements. Three images were acquired from each subject, with each image consisting of 256 A-scans along a 3.4-mm diameter ring around the optic disc. Peripapillary RNFL thickness parameters were automatically calculated by the software, including average thickness (360°); temporal, superior, nasal, and inferior quadrant thickness, and thickness in each one of the 12 clock-hour (30°) segments, with the 3-, 6-, 9-, and 12-o'clock position indicating the nasal, inferior, temporal, and superior region, respectively. Based on previously reported correlations between VF locations and regions of the optic disc,^{6,16} RGC axons corresponding to the area tested in the PERG were expected to enter the optic disc in the temporal 150° segment comprising the five 30° segments between 7 and 11 o'clock. To match the area stimulated by PERG, we calculated the RNFL thickness of the temporal sector subtending 150° (75° above and 75° below the horizontal axis; Fig. 2, left). We also analyzed RNFL thickness data from the 9-o'clock segment to check for correlation with PERG nasal hemifield-stimulated findings (Fig. 2, middle) and RNFL thickness based on the average of the 7- and 11-o'clock segments to check for correlations with temporal hemifield-stimulated PERG findings (Fig. 2, right). Data from global, temporal, and nasal average macular thicknesses were also analyzed (Fig. 2).

Data Analysis and Statistics

PERG and OCT parameters of eyes with BA and normal control eyes were first compared by using Student's *t*-test. VF sensitivity for the 16 central points (18° × 18°), roughly the equivalent of the area tested by PERG and in the fast macular thickness scan protocol (Fig. 1). The severity of VF defects in patients with BA was evaluated by calculating the central mean deviation (CMD) from normal for the 16 central test points on SAP. This calculation was performed by averaging the total deviations for the 16 central test points. We also determined the central nasal mean deviation (CNMD) and the central temporal mean deviation (CTMD) by averaging the values of the total deviation plot for the eight nasal and eight temporal points, respectively. For each calculation, the deviation from normal at each test location provided in decibel (dB) was converted to unlogged 1/Lambert (1/L) units by dividing the dB value by 10 and then unlogging the quotient. The average value for each calculation was performed by using the unlogged 1/L values.

To determine the degree of association between measurements, we calculated Pearson's correlation (*r*) between PERG amplitude parameters, VF sensitivity loss parameters and OCT RNFL and macular thickness parameters. Subsequently, the relationship between VF sensitivity loss expressed in 1/L and PERG or OCT parameters was described with linear regression analysis based on the linear model proposed by Hood et al.^{9,17} A multivariate stepwise regression analysis was performed to evaluate the parameters most likely to predict the presence of a VF defect. In all regression analyses VF sensitivity loss was used as the dependent variable, whereas PERG amplitude and RNFL or macular thickness parameters were used as independent variables. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 41 eyes with temporal hemianopia and 41 control eyes were studied. The mean age ± SD was 46.0 ± 12.8 years (range, 21–73) in patients with BA, and 41.1 ± 13.2 years (range, 25–78) in normal subjects (*P* = 0.09; Student's *t*-test). On SAP 18 eyes had complete temporal hemianopia; 10 had incomplete defects greater than one VF quadrant, 5 a defect of approximately one quadrant, and 8 a defect involving less than one quadrant (mean ± SD). SAP mean deviation was −9.7 ± 4.7. The fundoscopic examination revealed signs of BA in all 41 eyes with temporal hemianopic field defect.

Table 1 shows PERG amplitudes evoked by full-field, temporal, and nasal hemifield stimulation, OCT macular and RNFL thickness parameters, and the deviation from normal in the 16 central VF test points expressed in dB and 1/L for eyes with BA and controls. All parameters were significantly lower in BA eyes than in normals.

Table 2 shows the relationship between PERG parameters and VF sensitivity loss in the central 16 VF test points expressed in dB and 1/L units. A significant correlation was observed between CMD or CTMD and the full-field stimulation PERG amplitude as well as between the nasal hemifield stimulation PERG amplitude and all three VF sensitivity loss parameters. No significant correlation was observed between the temporal hemifield stimulation PERG amplitude and any of the VF sensitivity loss parameters. However, a significant correlation was found for temporal 150° RNFL thickness measurement and both CMD and CTMD, in decibels (0.48 and 0.47, respectively) as well as in 1/L units (*R* = 0.45 and 0.56, respectively). No significant correlation was observed for RNFL thickness between the temporal 150 segment and CNMD or between RNFL thickness in the 9-o'clock segment and any VF parameter. A significant correlation was observed between macular thickness parameters, on one side, and VF CMD and CTMD (but not CNMD), on the other (Table 2).

Figure 3 shows the results of the linear regression analysis of the best performing PERG amplitude, OCT RNFL thickness and OCT macular thickness parameters and VF sensitivity loss

FIGURE 2. Top row: sketch of the course of the retinal ganglion cell axons in the retina with test points for the 24-2 SAP field and superimposed PERG checkerboard showing full-field stimulation (left), temporal hemifield stimulation (middle), and nasal hemifield stimulation (right). Bottom row: schematic representation of the disc and macular areas (gray) evaluated with optical coherence tomography (illustrated immediately below the corresponding PERG stimulation area).

TABLE 1. Study Parameter Measurements

Parameter	BA	Control	P*
PERG amplitude (μ V)			
Full-field stimulation	7.21 $\pm$ 2.64	11.29 $\pm$ 3.50	<0.001
Temporal hemifield stimulation	3.86 $\pm$ 1.39	6.55 $\pm$ 1.71	<0.001
Nasal hemifield stimulation	4.50 $\pm$ 1.20	6.52 $\pm$ 1.81	<0.001
OCT RNFL thickness (μ m)			
150° temporal segment	66.78 $\pm$ 16.07	99.98 $\pm$ 14.62	<0.001
30° 9-o'clock segment	30.76 $\pm$ 7.55	57.20 $\pm$ 7.20	<0.001
Average of 7- and 11-o'clock 30° segments	100.63 $\pm$ 26.82	141.35 $\pm$ 20.92	<0.001
OCT macular thickness (μ m)			
Average thickness	222.96 $\pm$ 12.09	248.87 $\pm$ 16.34	<0.001
Nasal average thickness	223.31 $\pm$ 15.27	263.63 $\pm$ 19.44	<0.001
Temporal average thickness	279.03 $\pm$ 16.35	295.8 $\pm$ 21.38	<0.001
Central visual field			
CMD (dB)	-10.37 $\pm$ 6.04	-1.28 $\pm$ 1.05	<0.001
CMD (1/Lambert)	438.45 $\pm$ 169.68	820.07 $\pm$ 192.53	<0.001
CNMD (dB)	-1.50 $\pm$ 1.75	-0.96 $\pm$ 1.07	0.108
CNMD (1/Lambert)	788.30 $\pm$ 278.54	845.74 $\pm$ 199.83	0.305
CTMD (dB)	-19.24 $\pm$ 11.70	-1.29 $\pm$ 1.12	<0.001
CTMD (1/Lambert)	178.61 $\pm$ 231.50	794.36 $\pm$ 200.39	<0.001

n = 41. Data are expressed as the mean $\pm$ SD.

* Student's *t*-test. Significant differences are in italic.

parameters in 1/L units. A multivariate stepwise regression model identified the best variables for predicting CMD severity to be average RNFL thickness in the 7- and 11-o'clock segment and nasal stimulation PERG amplitude. For predicting CTMD severity the best variables were RNFL thickness in the temporal 150° segment and temporal macular average. Only the nasal stimulation PERG amplitude was predictive of CNMD.

No significant correlation was observed between any PERG amplitude and OCT RNFL or macular thickness parameter (*P* < 0.05), save between nasal hemifield stimulation parameter and average RNFL thickness in the 7- and 11-o'clock segments (Table 3). Significant correlations were observed between global macular average or temporal average macular thickness and RNFL thickness in the temporal 150-degree segment and between global average or nasal average macular thickness and average RNFL thickness in the 7- and 11-o'clock segments, but not between any of the macular thickness parameters and RNFL thickness in the 9-o'clock segment (Table 4).

DISCUSSION

In the present study, all the parameters for the PERG amplitude and OCT RNFL and macular thicknesses were significantly smaller in eyes with BA of the optic nerve than in the control

eyes. This was expected because our patients had long-standing and often severe temporal VF loss, and previous studies have documented RNFL loss^{1,2,10,11,18,19} and reduced macular thickness² in such patients. The significantly reduced PERG amplitude observed in eyes with temporal VF defect from chiasmal compression matches findings in previous studies¹⁵ and in studies by other authors involving patients with anterior visual pathway diseases.^{3,20,21} In the present study, however, our main purpose was to evaluate the relationship between OCT, PERG, and VF parameters. When assessing patients with anterior visual pathway diseases, it is important to know how different technologies quantify permanent damage so that we can estimate possible functional improvement after treatment and possible worsening with disease progression. Previous studies have evaluated the structure-function correlation between VF sensitivity and PERG or OCT parameters in patients with glaucoma. The PERG is believed to reflect the function of the inner retina^{3,4,22}; thus, PERG amplitude should be related to the number of functioning RGCs. In glaucomatous eyes, PERG amplitude has been reported to be reduced,^{3,23-25} and significant correlations have been found between PERG amplitude and VF sensitivity.^{4,26-29} The exact relationship between abnormalities in PERG parameters and VF. However, is uncertain. Some authors have reported PERG parameters to be fre-

TABLE 2. Relationship of Central Visual Field Sensitivity Loss, PERG Amplitude Parameters, and OCT Thickness Measurements in Eyes with BA of the Optic Nerve

	CMD		CTMD		CNMD	
	dB	1/L	dB	1/L	dB	1/L
Full field PERG amplitude (μ V)	0.36	0.38	0.33	0.34	0.29	0.26
Nasal hemifield PERG amplitude (μ V)	0.44	0.45	0.40	0.36	0.35	0.34
Temporal hemifield PERG amplitude (μ V)	0.26	0.24	0.23	0.19	0.22	0.18
150° temporal RNFL thickness (μ m)	0.48	0.45	0.47	0.56	0.13	0.17
30° temporal (9-o'clock meridian) RNFL thickness (μ m)	-0.01	-0.06	0.02	0.15	-0.21	-0.21
Average of 7- and 11-o'clock meridian RNFL thickness (μ m)	0.47	0.47	0.45	0.51	0.21	0.25
Average macular thickness (μ m)	0.51	0.33	0.52	0.56	0.05	-0.00
Nasal average macular thickness (μ m)	0.48	0.20	0.49	0.49	-0.03	-0.13
Temporal average macular thickness (μ m)	0.52	0.37	0.53	0.58	0.08	0.05

n = 41. Data are Pearson's correlation coefficients. Bold, *P* < 0.05; bold italic, *P* < 0.01.

FIGURE 3. Scatterplots of pattern electroretinograms (*top row*), sectoral peripapillary RNFL (*middle row*), and macular thickness measurements (*bottom row*) plotted against VF differential light sensitivity (DLS) loss expressed in the antilog (1/L) scale. The two parameters with best correlation with each device were selected.

quently abnormal in patients with glaucoma even in the absence of defects in the central VF,^{6,28–30} thus precluding correlations between the two parameters. In contrast, Garway-Heath et al.⁶ found evidence of a continuous, linear structure-function relationship between the number of ganglion cells

and differential light sensitivity expressed in 1/L units. A study by Hood et al.⁴ suggests that in glaucoma small field losses are associated with greater than expected amplitude losses, whereas large field losses are associated with smaller than expected amplitude losses. Although the relationship between

TABLE 3. Relationship between PERG and OCT Parameters in 41 Eyes with BA of the Optic Nerve

OCT Parameter	Full-field Stimulation PERG Amplitude	Nasal Hemifield Stimulation PERG Amplitude	Temporal Hemifield Stimulation PERG Amplitude
RNFL thickness of 150° temporal segment	0.26	0.29	0.15
RNFL thickness of 30° temporal 9-o'clock segment	−0.10	−0.11	−0.00
Average RNFL thickness of 7- and 11-o'clock segments	0.31	0.33	0.19
Average macular thickness	0.14	0.18	0.10
Nasal average macular thickness	0.05	0.11	0.30
Temporal average macular thickness	0.23	0.22	0.22

Pearson's correlation coefficients. Bold, $P < 0.05$.

TABLE 4. Relationship between OCT RNFL Thickness and Macular Thickness Parameters in 41 Eyes with BA of the Optic Nerve

RNFL Parameter	Average Macular Thickness	Nasal Average Macular Thickness	Temporal Average Macular Thickness
RNFL thickness of 150° temporal segment	0.51	0.30	0.58
RNFL thickness of 30° temporal 9-o'clock segment	0.25	0.26	0.15
Average RNFL thickness of 7- and 11-o'clock segments	0.38	0.44	0.19

Pearson's correlation coefficients. Bold, $P < 0.05$; bold italic, $P < 0.01$.

PERG amplitude and VF loss is still debatable, several studies have documented a good structure-function correlation between OCT RNFL or macular thickness parameters and VF sensitivity in patients with glaucoma,⁸ ischemic optic neuropathy³¹ or optic chiasm compression.^{1,2}

To our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between PERG amplitude, OCT thickness measurements, and VF sensitivity loss in patients with chiasmal compression. When describing the pattern of neural loss in patients with temporal VF defect, two distinct regions in the fundus: one nasal to fovea (corresponding to the temporal VF), with moderate to severe neuronal loss, and one temporal to fovea (corresponding to the nasal VF). While neuronal structures originating nasal to the macula are certainly damaged, the structures temporal to the macula are relatively preserved. In fact, as indicated by previous studies, even when the nasal VF is within normal limits the neuronal structures temporal to the macula may be partially damaged, presumably due to tumor compression before optic pathway decompression was achieved.^{2,15} The present study indicates that although full-field stimulation and nasal hemifield stimulation PERG amplitude correlated well with most of the observed VF sensitivity loss, there was no correlation between temporal hemifield stimulation and the VF sensitivity loss parameters investigated. At first, the absence of correlation between temporal stimulation PERG amplitude and VF sensitivity loss was surprising. However, since our patients had mostly severe temporal VF defects, the lack of correlation may be related to defect severity. Hood et al.⁴ did not find a significant correlation between PERG parameters and VF loss in patients with glaucoma with severe VF defects. On the other hand, the presence of a significant correlation between full-field or nasal hemifield-stimulated PERG amplitude and VF sensitivity loss suggests that the relationship between PERG amplitude and VF sensitivity loss is more significant during the earlier stages of VF damage. Our findings therefore suggest that correlating PERG amplitude parameters with VF loss may be useful in milder cases of neuronal damage but of limited use in eyes with severe VF loss. A multivariate regression model identified the best variables for predicting CMD severity to be average RNFL thickness from the 7- and 11-o'clock segments and nasal stimulation PERG amplitude, all of which parameters relative to the retina temporal to the fovea. It should be remembered that neuronal loss was much less severe on this side of the retina than nasally to the fovea.

The correlation between RNFL thickness and VF sensitivity has only been tested in detail in a previous study dealing with structure-function associations in patients with chiasmal syndrome. Danesh-Mayer et al.¹ studied eyes with temporal VF defects from chiasmal compression and found that RNFL topography is related globally and sectorally to decreased SAP. The present study is in agreement with these findings in that RNFL thickness in the temporal 150° segment and the average RNFL thickness between the 7- and 11-o'clock segments correlated with the VF sensitivity loss. The absence of significant correlation between the 9-o'clock segment and VF sensitivity loss may be explained by the fact that most of our patients had

severe temporal VF defect, and the 9 o'clock segment is usually the most severely affected in patients with temporal VF defects. In our study macular thickness measurements correlated significantly better with VF sensitivity loss than did RNFL thickness measurements, probably due to the disposition of the RNFL around the optic disc. Thus, according to a previously published description,¹⁶ in optic nerve diseases the disposition of the fibers around the disc is adequate for structure-function correlation, but the situation is different in chiasmal or optic tract diseases which manifest as hemianopic field defect separating the neuronal damage along the vertical meridian. This pattern of neuronal loss correlates directly with nasal or temporal macular measurements. On the other hand, the fibers originating in the temporal hemiretina penetrate the optic disc superiorly and inferiorly, entering the disc in regions that also receive nerve fibers from the nasal hemiretina. Only the nasal segment of the optic disc receives fibers exclusively from the nasal hemiretina—all other areas receive fibers from both the nasal and the temporal hemiretina, resulting in lowered specificity compared with that of macular segments.

Although both PERG amplitude parameters and OCT thickness parameters correlated generally well overall with VF sensitivity loss, no significant correlation was found between PERG amplitude and OCT thickness measurements except for a significant correlation between nasal hemifield stimulation PERG amplitude and average RNFL thickness in the 7- and 11-o'clock segments (Table 3). When studying patients with glaucoma, Parisi et al.⁷ found that OCT-measured average and temporal RNFL thickness values correlated significantly with PERG amplitude. A similar correlation has been observed in patients with multiple sclerosis.³² Toffoli et al.³³ used SLP to assess RNFL thickness in patients with glaucoma and found a statistically significant correlation between most RNFL thickness parameters and PERG amplitudes. However, no significant correlation was observed between temporal or nasal optic nerve segments and PERG amplitudes. On the other hand, Falsini et al.³⁰ saw no correlation between PERG amplitude parameters and OCT RNFL thickness in patients with ocular hypertension but found a significant correlation in early glaucoma when RNFL loss was already present. Disagreements between our study and some of these papers may be related to differences in the severity of neural loss. Of interest, the only significant correlation observed was that between PERG values obtained stimulating the relatively normal nasal hemifield and RNFL thickness in the temporal hemiretina. The findings suggest that, in cases of early neuronal damage, the association of PERG amplitude parameters with OCT RNFL and macular thickness measurements may be used to improve structure-function relationships.

In conclusion, our results indicate that in patients with chiasmal compression, PERG amplitude and OCT thickness measurements are significantly related to VF loss but not to each other. Our findings support the hypothesis that at earlier stages of VF loss the structure-function correlation is better between PERG amplitude and SAP, whereas with greater axonal loss the correlation between OCT RNFL or macular thickness parameters and SAP may still be present. Future studies

are necessary to better understand how both electrophysiological and anatomic measurements may be combined to predict functional visual loss.

Acknowledgments

The authors thank Donald Hood for editorial review of the manuscript.

References

1. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:11:4827–4835.
2. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114:175–181.
3. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:166–171.
4. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2411–2418.
5. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2003;110:2185–2191.
6. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2213–2220.
7. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2001;108:905–912.
8. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Tavares IM, Hoffmann EM, Bourne RR, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2889–2895.
9. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:688–710.
10. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:896–899.
11. Monteiro ML, Medeiros FA, Ostroski MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:32–37.
12. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye.* 2007;21:16–22.
13. Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve: the histology of temporal hemianopsia. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1637–1638.
14. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography: 2007 update. *Doc Ophthalmol.* 2007;114:111–116.
15. Cunha LP, Oyama MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Doc Ophthalmol.* 2008;117(3):223–232.
16. Garway-Heath DF, Poinsoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000;107:1809–1815.
17. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3662–3668.
18. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology.* 2004;111:2278–2283.
19. Monteiro ML, Moura FC. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter and the stratus optical coherence tomograph in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Eye.* 2008;22:641–648.
20. Ruther K, Ehlich P, Philipp A, Eckstein A, Zrenner E. Prognostic value of the pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:259–263.
21. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1024–1026.
22. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:531–561.
23. Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA, Ryan S, Calthorpe CM, Odom JV. The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:923–928.
24. Watanabe I, Iijima H, Tsukahara S. The pattern electroretinogram in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:131–135.
25. Pfeiffer N, Bach M. The pattern-electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. A cross-sectional and longitudinal study. *Ger J Ophthalmol.* 1992;11:35–40.
26. Neoh C, Kaye SB, Brown M, Ansons AM, Wishart P. Pattern electroretinogram and automated perimetry in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:359–362.
27. Graham SL, Wong VA, Drance SM, Mikelberg FS. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3347–3356.
28. Korth M, Horn F, Storck B, Jonas J. The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;27:123–130.
29. Bach M, Sulimma F, Gerling J. Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 1997;94:253–263.
30. Falsini B, Marangoni D, Salgarello T, et al. Structure-function relationship in ocular hypertension and glaucoma: interindividual and interocular analysis by OCT and pattern ERG. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1153–1162.
31. Hood DC, Anderson S, Rouleau J, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy: a test of a linear model. *Ophthalmology.* 2008;115:904–910.
32. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2520–2527.
33. Toffoli G, Vattovani O, Cecchini P, Pastori G, Rinaldi G, Ravalico G. Correlation between the retinal nerve fiber layer thickness and the pattern electroretinogram amplitude. *Ophthalmologica.* 2002;216:159–163.