RAFAEL BARBOSA DE ARAÚJO

**Avaliação das camadas internas e externas da retina
com tomografia de coerência óptica,
eletrorretinograma multifocal e perimetria
automatizada padrão em olhos com 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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Rafael Barbosa de
Avaliação das camadas internas e externas da
retina com tomografia de coerência óptica,
eletrorretinograma multifocal e perimetria
automatizada padrão em olhos com atrofia em banda
do nervo óptico / Rafael Barbosa de Araújo. -- São
Paulo, 2017.

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

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Eletrorretinografia 2.Quiasma
óptico 3.Tomografia de coerência óptica 4.Testes de
campo visual 5.Atrofia óptica 6.Retina

USP/FM/DBD-525/17

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa, Gabriela, companheira de todas as horas, que me completa e me dá o suporte para ser cada vez mais uma pessoa melhor. O alicerce de cumplicidade que amplia os meus horizontes.

Aos meu pais, Maria de Lourdes e Reginaldo, que foram e são meus exemplos de valores e perseverança. O amor que sinto por vocês me dá o que preciso para seguir em frente sempre.

À minha irmã, Juliana, que me inunda diariamente com criatividade e leveza, demonstrando como encarar os desafios com coragem e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mario Luiz Ribeiro Monteiro pela orientação excepcional nesta empreitada e por acreditar no meu potencial como pesquisador. Seu exemplo de retidão e ética na ciência será sempre meu norte e sua disciplina em ampliar os conhecimentos sempre uma missão.

À Dra. Maria Kiyoko Oyamada por todos os ensinamentos em neuro-oftalmologia e, em especial, na instigante área da eletrofisiologia, além de todas as orientações e suporte ao longo da execução da coleta de dados deste estudo.

Ao Dr. Leandro Cabral Zacharias pela amizade e pelas incontáveis horas de aprendizado desde o início da minha formação como oftalmologista.

À sra. Regina Ferreira de Almeida pelo auxílio constante e presteza imediata, tornando mais fácil o desenrolar dos nossos projetos e alcance dos nossos objetivos na pós-graduação.

À sra. Claudineia pela ajuda inestimável junto aos pacientes e acompanhantes durante a condução deste estudo.

Aos funcionários da Divisão de Oftalmologia do HCFMUSP que tornaram mais curtos os caminhos.

A todos os pacientes e controles que participaram voluntariamente deste projeto, contribuindo com o crescimento da ciência.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
2.1	Gerais	9
2.2	Específicos	9
3	REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1	Definição e Epidemiologia	12
3.2	Tomografia de coerência óptica na quantificação da perda neural em afecções compressivas das vias ópticas	15
3.3	Tomografia de coerência óptica na avaliação das camadas internas da retina em neuropatias ópticas	17
3.4	Tomografia de coerência óptica na avaliação das camadas externas da retina em neuropatias ópticas	18
3.5	Métodos eletrofisiológicos de avaliação da retina em neuropatias ópticas	22
4	MÉTODOS	27
4.1	Desenho do estudo	28
4.2	Amostra	28
4.3	Exame de campo visual	31
4.4	Tomografia de coerência óptica	32
4.5	Eletrorretinograma multifocal	35
4.6	Potenciais oscilatórios multifocais	37
4.7	Análise dos dados e estatística	39
5	RESULTADOS	42
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	62
8	REFERÊNCIAS	65

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AB:	Atrofia em banda
AV:	Acuidade visual
CAPPesq:	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCG:	Camada de células ganglionares
CFNR:	Camada de fibras nervosas da retina
CFNRpp:	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
CFR:	Camada de fotorreceptores
CGR:	Células ganglionares da retina
CNE:	Camada nuclear externa
CNI:	Camada nuclear interna
CPE:	Camada plexiforme externa
CPI:	Camada plexiforme interna
CRT:	Tubo de raios catódicos, do inglês, <i>Cathodic Ray Tube</i>
CV:	Campo visual
CV 10-2:	Campo visual 10-2
CV 24-2:	Campo visual 24-2
DO:	Disco óptico
DP:	Desvio-padrão
EM:	Esclerose múltipla

EPR:	Epitélio pigmentado da retina
ERG:	Eletrorretinograma
ERGct:	Eletrorretinograma de campo total
ERGmf:	Eletrorretinograma multifocal
GEE:	Equações de estimativa generalizadas, do inglês, <i>generalized estimating equations</i>
GHT:	Do inglês, <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISCEV:	Do inglês, <i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
MB:	Membrana de Bruch
MD:	Do inglês, <i>Mean Deviation</i>
MLE:	Membrana limitante externa
NI:	Nasal inferior
NMO:	Neuromielite óptica
NO:	Nervo óptico
NS:	Nasal superior
OCT:	Do inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
PERG:	Eletrorretinograma de padrão reverso
PEVmf:	Potencial evocado visual multifocal
PEVpr:	Potencial evocado visual de padrão reverso
PIO:	Pressão intraocular

PO:	Potencial oscilatório
PO1:	Primeira onda positiva dos potenciais oscilatórios multifocais
PO2:	Segunda onda positiva dos potenciais oscilatórios multifocais
PO3:	Terceira onda positiva dos potenciais oscilatórios multifocais
POMf:	Potenciais oscilatórios multifocais
PSD:	Do inglês, <i>Pattern standard deviation</i>
ROC:	Do inglês, <i>Receiver operating characteristic</i>
SITA:	<i>Swedish interactive thresholding algorithm</i>
SM:	Sensibilidade média
SPSS:	Do inglês, <i>Statistical package for social sciences</i>
TCO:	Tomografia de coerência óptica
TCO-DS:	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
TCO-SS:	Tomografia de coerência óptica tipo <i>Swept-Source</i>
TCO-DT:	Tomografia de coerência óptica de domínio temporal (<i>time domain</i>)
TI:	Temporal inferior
TS:	Temporal superior

LISTA DE SÍMBOLOS

cd/m^2 :	candela por metro quadrado
cd.s.m^{-2} :	candela por segundo por metro quadrado
cm:	centímetro
D:	dioptrias
dB:	decibéis
Hz:	Hertz
logMAR	logarítimo do mínimo ângulo de resolução
mm:	milímetro
mmHg:	milímetros de mercúrio
ms:	milissegundos
nV/deg^2 :	nanovolts por grau de excentricidade ao quadrado
μm :	micrômetros
μV :	microvolts
1/L:	1/Lambert

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - a. Modelo esquemático da distribuição da CFNR na região macular e em torno do nervo óptico; b. representação do meridiano vertical que separa a retina nasal da temporal; c. campo visual com defeito hemianópico temporal correspondente à AB do DO. 14
- Figura 2** – Representação das quatro bandas hiperrefletivas da retina externa visualizadas na TCO com sua correlação histológica, sendo a banda 1 correlacionada com a membrana limitante externa, a banda 2 representativa da seção elipsoide dos segmentos internos dos fotorreceptores, a banda 3 compreendendo a linha de microinvaginações dos segmentos externos dos fotorreceptores nos processos apicais das células do EPR, e a banda 4 se alinha com o complexo EPR e membrana de Bruch, com maior hiperrefletividade na região de maior densidade de melanossomos. 20
- Figura 3** - Exemplo de traçado normal de ERGmf. As setas apontam os picos das ondas N1, P1 e N2. 25
- Figura 4** - Representação esquemática da área macular rastreada com TCO e sua divisão em grade macular central 6 x 6 mm, com 36 quadrados, sendo 9 em cada quadrante. 34
- Figura 5** - Corte vertical da TCO na fóvea de um controle normal demonstrando as linhas de segmentação automática realizadas pelo aparelho. Observe as camadas segmentadas em CFNR, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE e CFR. 34
- Figura 6** - À esquerda: padrão de estímulo utilizado no ERGmf e POMf, com 61 hexágonos corrigidos pela excentricidade angular. À direita: paciente sendo submetido ao exame com eletrodo referência no rebordo orbitário lateral e terra na glabella. 36
- Figura 7** - Traçado adquirido do ERGmf para exemplificar a medição de amplitudes de N1 e P1. 37
- Figura 8** – Exemplo de traçado de POMf de controle normal (quadrante nasal superior). Em destaque os componentes da onda: PO1, PO2 e PO3. 39
- Figura 9** – Representação da disposição dos 61 hexágonos de estímulo utilizado tanto para aquisição do ERGmf quanto dos POMf em um olho direito. Notar a exclusão dos hexágonos presentes no círculo mais periférico e nas linhas mediais vertical e horizontal. A: Análise em quadrantes. B: Análise em hemirretinas. 39
- Figura 10** - Mapa de desvio padrão do CV 10-2, respostas locais derivadas do POMf e do ERGmf, e mapas pseudocromáticos gerados pela TCO baseado na espessura de cada camada retiniana segmentada analisada. Os hexágonos sobrepostos nas representações de POMf e ERGmf indicam a área utilizada para análise e a área hachurada em cinza representa a área aproximada à testada pelo CV 10-2. A: Paciente com AB do NO. Notar a redução da amplitude nos setores nasais das respostas do POMf correspondente ao espessamento das camadas intermediárias e externas da retina. B: Resultados de um controle normal para fins de comparação. 46

- Figura 11** - Traçados dos somatórios das ondas dos POmf e ERGmf de um controle saudável e de um paciente com AB do NO. Notar a redução da amplitude das ondas positivas dos POmf, especialmente a segunda e terceira ondas. A amplitude final utilizada para análise neste estudo foi o somatório das três ondas PO1, PO2 e PO3. 49
- Figura 12** - Valores médios das amplitudes somadas dos POmf e das ondas N1 e P1 do ERGmf apresentadas em boxplots, com seus respectivos desvios-padrão. Observar que as amplitudes dos POmf nas hemirretinas nasal e temporal foram significativamente menores nos pacientes com AB que nos controles. Amplitude média de N1 foi reduzida no quadrante nasal inferior dos pacientes com AB. * $p < 0,001$ 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e de SM global e por hemisfério dos pacientes com AB do NO e dos controles normais.	43
Tabela 2 - Valores médios ($\pm$ desvio padrão) em μm dos parâmetros de espessura macular em diferentes camadas e quadrantes da retina.	47
Tabela 3 – Amplitudes médias ($\pm$ desvio padrão) em nV/deg^2 do somatório das três ondas positivas do POmf e das ondas N1 e P1 do ERGmf.....	48
Tabela 4 – Correlação entre os parâmetros de espessura macular segmentada pela TCO Spectralis (em μm) por quadrantes e hemirretinas e suas respectivas amplitudes de POmf e ERGmf (nV/deg^2).	52
Tabela 5 - Correlação entre espessura das camadas da retina segmentadas com TCO (em μm) e parâmetros de sensibilidade média do CV 10-2 (em 1/Lambert).	53

RESUMO

Araújo RB. *Avaliação das camadas internas e externas da retina com tomografia de coerência óptica, eletrorretinograma multifocal e perimetria automatizada padrão em olhos com atrofia em banda do nervo óptico* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivos: Comparar as alterações de espessura das camadas da retina macular adquiridas com tomografia de coerência óptica (TCO) e as amplitudes das ondas de eletrorretinograma multifocal (ERGmf) convencional e com estímulo lentificado entre olhos com hemianopsia temporal sequelar por compressão quiasmática e controles saudáveis, além de avaliar as correlações entre TCO, ERGmf e campo visual (CV) central. **Métodos:** Quarenta e três olhos (30 pacientes) com hemianopsia temporal sequelar por tumores hipofisários previamente submetidos a descompressão quiasmática e 37 olhos saudáveis (19 controles) foram submetidos a TCO-DS da mácula, ERGmf e CV tipo 10-2. Após segmentação, foram medidas as espessuras maculares da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE) e camada de fotorreceptores (CFR). Amplitudes e potenciais oscilatórios (PO) multifocais foram adquiridos com o ERGmf convencional e com estímulo lentificado, respectivamente, analisados em valores médios por quadrantes e hemicampos. **Resultados:** Espessuras da CFNR, CCG e CPI foram significativamente menores em todos os quadrantes, enquanto CNI, CPE e CFR tiveram medidas significativamente maiores nos quadrantes nasais nos pacientes comparados com os controles. Correlações significantes entre a TCO e os valores de CV 10-2 foram positivas para CFNR, CCG e CPI, e negativas para CNI, CPE e CFR. As amplitudes médias dos POs e de N1 do ERGmf se mostraram significativamente reduzidas na

hemirretina nasal dos pacientes. Correlações significantes foram encontradas entre as amplitudes de PO e ERGmf para com medidas de TCO da hemirretina nasal interna e externa, respectivamente. **Conclusões:** Pacientes com hemianopsia temporal sequelar por compressão quiasmática previamente tratada apresentam adelgaçamento significativo de CFNR, CCG e CPI e espessamento de CNI, CPE e CFR, associados com amplitudes reduzidas de PO e N1, sugerindo que o dano axonal à retina interna desencadeia lesão secundária das camadas externas da retina nesta condição.

Descritores: eletrorretinografia; quiasma óptico; tomografia de coerência óptica; testes de campo visual; atrofia óptica; retina.

SUMMARY

Araújo RB. *Evaluation of inner and outer retinal layers with optical coherence tomography, multifocal electroretinography and standard automated perimetry in eyes with band atrophy of the optic nerve* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Purpose: To compare optical coherence tomography (OCT)-measured macular retinal layers in eyes with permanent temporal hemianopia from chiasmal compression and controls, compare regular and slow-flash multifocal electroretinography (mfERG) in patients and controls, and assess the correlation between OCT, mfERG and central visual field (VF) data. **Methods:** Forty-three eyes (30 patients) with permanent temporal hemianopia from pituitary tumors previously submitted to chiasm decompression and 37 healthy eyes (19 controls) were submitted to macular SD-OCT, mfERG and 10-2 VF testing. After segmentation, macular retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL) and photoreceptor layer plus (PRL+) thickness was measured. Amplitudes and oscillatory potentials (OP) were measured on regular and slow-flash mfERG, respectively, and expressed as mean values per quadrant and hemifield. **Results:** RNFL, GCL and IPL thickness measurements were significantly reduced in all quadrants while INL, OPL and PRL were significantly increased in the nasal quadrants in patients compared to controls. Significant correlations between OCT and 10-2 SAP measurements were positive for RNFL, GCL and IPL and negative for INL, OPL and PRL. OPs and mfERG N1 amplitudes were significantly reduced in the nasal hemiretina of patients. Significant correlations were found between OP and mfERG amplitudes for inner and outer nasal hemiretina OCT measurements, respectively. **Conclusions:** Patients with permanent temporal

hemianopia from previously treated chiasmal compression displayed significant RNFL, GCL, IPL thinning and INL, OPL and PRL thickening associated with reduced OP and mfERG N1 amplitudes, suggesting axonal injury to the inner retina leads to secondary damage to the outer retina in this condition.

Descriptors: electroretinography; optic chiasm; optic coherence tomography; visual field tests; optic atrophy; retina.

1 INTRODUÇÃO

O estudo da relação entre estrutura e função do nervo óptico (NO) e da retina faz parte da propedêutica oftalmológica para melhor compreensão das afecções da via óptica anterior, envolvendo tanto exames de aspecto funcional, como a acuidade visual (AV), o campo visual (CV) e exames eletrofisiológicos, quanto exames de cunho estrutural, como o aspecto do disco óptico (DO) no fundo de olho e medidas de espessura da camada de fibras nervosas retiniana (CFNR) e da camada de células ganglionares (CCG), tanto na região peripapilar quanto na mácula(1, 2). Atualmente, dentre as várias tecnologias disponíveis, a tomografia de coerência óptica (TCO) se destaca pela boa representação morfológica e pela capacidade de quantificação das alterações estruturais do fundo do olho. Nos últimos anos, vários estudos evidenciaram alterações retinianas em diversas doenças do NO, como neurite óptica associada ou não a esclerose múltipla (EM)(3, 4), neuromielite óptica (NMO)(5), anomalias congênitas(6), trauma(7), glaucoma(8) e neuropatias compressivas(9-11).

Dentre as afecções da via óptica anterior, a atrofia em banda (AB) do NO decorrente de lesões do quiasma óptico se apresenta como um interessante modelo para estudo das alterações retinianas, uma vez que há predileção de dano às fibras axonais provenientes da hemirretina nasal, com relativa preservação das fibras do lado temporal(12). Nesse modelo, decorrentes de compressão quiasmática, a perda neural respeita a característica disposição anatômica das fibras nervosas retinianas, onde as fibras provenientes da hemirretina nasal decussam para o lado contralateral no quiasma óptico, enquanto as fibras provenientes da hemirretina temporal mantêm-se ipsilaterais(12). A organização geral da camada de CFNR tem características específicas que permitem correlacionar, a partir da região de atrofia do DO, qual localização retiniana é responsável pela perda de fibras nervosas. Essa correlação respeita a disposição das fibras nervosas retinianas, que se dividem nas hemirretinas

superior e inferior por uma rafe horizontal, tendo as fibras traçando percurso arqueado sobre ela. Ainda, é possível dividir as fibras nervosas em quadrantes na retina, a partir de uma linha vertical que passa pela fóvea. As fibras nervosas retinianas provenientes dos quadrantes temporal superior e inferior penetram através dos polos superior e inferior do DO, enquanto as fibras de origem nos quadrantes nasais entram no DO por toda sua circunferência (Figura 1). Sendo assim, essa divisão em quadrantes permite localizar perdas de fibras nervosas dos quadrantes temporais através de atrofia localizada do DO nas regiões superior e inferior, perdas de fibras maculares pela região temporal do disco e perdas da retina nasal através do padrão de AB do disco.

Em lesões quiasmáticas de longa duração, é visualizado, portanto, o padrão de AB do DO, com atrofia dos setores nasal e temporal do disco e preservação relativa dos setores inferior e superior. A decussação exatamente das fibras provenientes da hemirretina nasal no quiasma óptico permite que a compressão desta região leve à atrofia dessas fibras, respeitando o meridiano vertical que passa pela fóvea, preservando as fibras provenientes da hemirretina temporal. Com estudos prévios utilizando a TCO, já foi possível observar este característico padrão de perda da CFNR nestes pacientes(13-15).

Avanços recentes da tecnologia da TCO possibilitaram aumento significativo da resolução das imagens retinianas. Estes aparelhos permitem avaliar novos aspectos relativos às alterações estruturais da retina, possibilitando a segmentação de suas diferentes camadas e definição de detalhes de modo que se tornaram uma ferramenta valiosa na propedêutica não apenas das doenças retinianas, mas também na quantificação da perda neural retiniana em pacientes com doenças das vias ópticas anteriores. Medidas de espessura reduzida da CFNR peripapilar (CFNRpp) e da

espessura da CFNR e CCG macular atualmente são importantes sinais clínicos em diversas neuropatias ópticas, como glaucoma(16-18), neurite óptica associada a EM ou NMO(19-21), neuropatias ópticas hereditárias e compressivas(11, 22-27). Esses recursos forneceram uma grande quantidade de dados novos a respeito de alterações nas camadas da retina, mas não apenas na CFNR e de CCG, nas quais já se espera que existam alterações degenerativas, mas também na camada nuclear interna (CNI). Recentemente, uma nova anormalidade denominada edema macular microcístico, localizada na CNI, foi descrita nas imagens da TCO da retina de pacientes com EM e mais frequentemente na NMO(28, 29). Uma vez que a EM e a NMO são afecções inflamatórias, autoimunes e desmielinizantes, as anormalidades na CNI encontradas pela TCO, em primeiro, foram interpretadas como evidência de acometimento direto da retina nas duas condições e de que poderia existir uma alteração patológica primária da retina na EM e na NMO. Subsequentemente, no entanto, foram observadas tais alterações em pacientes com compressão quiasmática, além de gliomas de quiasma óptico(30), neuropatias ópticas hereditárias(31) e glaucoma(32). Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de tais microcistos ainda são desconhecidos; enquanto que o envolvimento inflamatório da retina já foi considerado, outros mecanismos possíveis consistem em estiramento mecânico da retina em pontos de fragilidade e à degeneração trans-sináptica das camadas internas e mais externas da retina também é possível, um fenômeno já observado em achados clínicos e histopatológicos experimentais em lesões do NO(5, 31, 33). O encontro desses achados em afecções compressivas aponta para um processo degenerativo ou reparador da retina. No entanto, inúmeras questões permanecem em aberto a respeito do desenvolvimento de tais afecções e novos estudos são necessários para melhor compreendê-los. O acometimento secundário da CNI da retina abre a possibilidade de

alterações também em outras estruturas retinianas, como os fotorreceptores, as células bipolares e epitélio pigmentado da retina (EPR).

A relação entre as alterações estruturais e medidas funcionais das vias neurais do olho são essenciais para o raciocínio diagnóstico e para o seguimento de pacientes com afecções da via óptica anterior. Entre os exames de avaliação da função visual, a perda de sensibilidade no CV é, após a medida da AV, o parâmetro mais amplamente utilizado para quantificação da perda visual. O CV pode ser manual ou computadorizado, como é mais usualmente avaliado. Por sua vez, o exame de CV não diferencia em qual camada da retina está o dano causador do defeito perimétrico, e portanto, uma falha na transmissão do impulso elétrico neurológico em qualquer das células da via óptica provocará alterações no exame. Sabe-se ainda que, em pacientes com glaucoma, é necessária que haja morte de cerca de 30-50% de células ganglionares da retina CGR para que surja um defeito no CV, mostrando que danos iniciais ao NO podem não ser adequadamente detectados pela perimetria computadorizada(34, 35).

Testes eletrofisiológicos consistem numa outra forma objetiva de mensurar a função das células retinianas, tendo capacidade de diferenciar a função destas células em diferentes camadas da retina. Diversos estudos já mostraram a correlação positiva entre a função das CGR e valores de eletrorretinograma de padrão reverso (PERG)(22, 36-38). Ainda mais classicamente, a função das camadas externas da retina, e mais especificamente, dos fotorreceptores é avaliada através do eletrorretinograma de campo total (ERGct), onde os principais componentes do traçado do exame correspondem a atividade de cones e bastonetes, enquanto a atividade das células retinianas cujos núcleos estão localizados na CNI podem ser avaliados através da análise dos potenciais oscilatórios (PO), que são compreendidos

como representação da atividade preferencial das células amácrinas e suas interações com células bipolares e ganglionares(39-44). Entretanto, o ERGct é uma resposta retiniana global e, portanto, não ideal para avaliar possíveis perdas axonais localizadas e suas consequências na retina em pacientes com doenças do nervo óptico. O eletrorretinograma multifocal (ERGmf), por sua vez, reflete uma resposta derivada de cones, gerada predominantemente por atividade de células bipolares de diferentes áreas da retina central(45). No seu protocolo habitual de aquisição do exame, o ERGmf é o teste objetivo eletrofisiológico padrão para medir atividade dos fotorreceptores, principais representantes das camadas externas da retina; entretanto, foi sugerido em estudos prévios que formas não padronizadas de estimulação e de análise podem amplificar as contribuições das células bipolares e amácrinas ao traçado do exame(40). Uma estratégia de sequência lentificada de ERGmf foi desenvolvida por Sutter et al.(46) a fim de amplificar a captação da atividade das camadas intermediárias da retina através da aquisição dos PO para estudo topográfico multifocal. Normalmente em exames de ERGmf, a ausência de PO nos registros pode ser explicada pelos curtos períodos de intervalo entre os estímulos. Dessa forma, a estratégia modificada de ERGmf com *flashes* lentificados, através da introdução de três quadros negros entre os quadros brancos de estímulo, foi suficiente para mensuração dos potenciais oscilatórios multifocais (POmf)(46). Esta estratégia de aquisição de POmf foi utilizada em outros estudos para avaliação da função das camadas internas e intermediárias da retina em pacientes com miopia(47, 48), diabetes mellitus(49) e glaucoma(50), apresentando sucesso em detectar alterações nessas condições. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo avaliou as diferentes respostas do ERGmf convencional nem com *flashes* lentificados em pacientes com AB do NO.

Enquanto as camadas internas da retina são sabidamente afetadas nas doenças das vias ópticas anteriores, ainda não é claro se há envolvimento associado das camadas externas da retina nestes casos, incluindo a camada de fotorreceptores (CFR). Alguns estudos histológicos(51, 52) e eletrorretinográficos(53) em pacientes com glaucoma tem sugerido acometimento da CFR nesta doença, apesar de outros estudos não terem corroborado o resultado(54, 55). Em pacientes com EM, Saidha et al.(56) encontraram sinais de envolvimento primário das camadas externas da retina em um subgrupo da doença, e outros estudos recentes indicam que as anormalidades encontradas na retina externa podem ser secundárias à neurite óptica associada àquela condição(57, 58). Entretanto, as alterações causadas na retina externa pelas doenças primárias das vias ópticas anteriores ainda não são bem compreendidas. O tema tem importância não apenas do ponto de vista fisiopatológico, mas também no auxílio clínico na diferenciação diagnóstica entre doenças da retina e do nervo óptico.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Comparar medidas de espessura das camadas internas e externas da retina pela TCO e valores de amplitude das ondas do ERGmf e dos POmf entre pacientes com AB do NO e os normais, correlacionando os parâmetros entre si e com sensibilidade do campo visual computadorizado 10-2 (CV 10-2).

2.2 Específicos

1. Comparar as medidas de espessura de diferentes camadas retinianas maculares adquiridas através da segmentação das imagens da TCO entre olhos com AB de NO e controles normais.
2. Correlacionar a espessura média da CFR da retina macular divididas por quadrantes medida pela TCO com os valores de amplitude de N1 e P1 mensurados no ERGmf.
3. Correlacionar a espessura média da camada plexiforme interna (CPI), CNI, camada plexiforme externa (CPE) e da camada nuclear externa (CNE) e CFR divididos por quadrantes medida pela TCO com o somatório das amplitudes da primeira, segunda e terceira ondas positivas (PO1, PO2 e PO3) dos POmf em seus respectivos quadrantes.
4. Correlacionar os valores de espessura das camadas da retina com os valores topograficamente relacionados encontrados no CV computadorizado com estratégia 10-2.

5. Avaliar a capacidade de discriminação dos POmf de diferenciar olhos normais daqueles de pacientes com AB.
6. Avaliar a relação entre as medidas do ERGmf e dos POmf com os dados obtidos pela TCO e CV 10-2.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição e Epidemiologia

As lesões compressivas da via óptica anterior acometem o NO em toda sua extensão e o quiasma óptico. O quiasma óptico pode ser acometido por tumores supra-selares como adenomas hipofisários, o craniofaringioma e o meningioma supra-selar. Os tumores hipofisários, que em 90% das vezes são adenomas, representam 7 a 17.8% dos tumores intracranianos e são responsáveis por acometer o quiasma óptico em 50% dos casos(59, 60). Adenomas pituitários com diâmetro maior que 10 mm, são denominados macroadenomas e podem apresentar além do quadro endocrinológico, sinais e sintomas decorrentes da compressão quiasmática. O quiasma óptico pode ainda ser acometido por meningiomas da região supra-selar e por craniofaringiomas(61).

Dentre as funções visuais acometidas nos pacientes com compressão quiasmática, merece destaque o CV, tanto no diagnóstico quanto no seguimento da doença. O defeito campimétrico característico das afecções quiasmáticas é a hemianopsia bitemporal, completa ou parcial. Apesar de importante na avaliação das afecções quiasmáticas, o exame de CV, não permite, num único exame, a diferenciação entre lesão quiasmática ativa (tumor ainda comprimindo o quiasma) e sequelar (sequela de compressão prévia já tratada). Pacientes com defeito da CV por compressão ativa da via óptica podem melhorar a função visual se tratados adequadamente. Por outro lado, defeitos sequelares não melhoram a despeito de tratamento clínico ou cirúrgico(62). A informação quanto a reversibilidade ou não da disfunção visual é um parâmetro importante no tratamento desta afecção.

Os métodos neurorradiológicos ainda são os mais usados para saber se a compressão quiasmática é ativa ou sequelar. No entanto, nem sempre é possível por

estes métodos a definição precisa se a perda visual é permanente ou potencialmente reversível, particularmente em lesões recidivadas e em pacientes com algum tempo de evolução da compressão quiasmática. Nos últimos anos o desenvolvimento de tecnologias de medida da CFNR e de outras estruturas neurais da retina se tornaram métodos muito importantes. Assim a presença de atrofia óptica e perda da CFNR são indicações de perda neural irreversível ao passo que a sua integridade anatômica é indicação importante de possível melhora funcional caso se obtenha a descompressão da via óptica(63). A organização geral da CFNR tem três características principais. A primeira é que as fibras do feixe papilomacular contêm as fibras que se originam na área foveal. Aquelas que são do setor nasal da mácula projetam-se diretamente do DO enquanto que aquelas da mácula temporal arqueiam-se em torno das primeiras. A segunda característica é que as fibras da retina temporal à mácula arqueiam-se em torno das fibras maculares originadas mais precocemente durante o desenvolvimento embrionário. Estas fibras da retina temporal periférica ou da média periferia entram, portanto nos polos superior e inferior do DO. Uma linha de transição na retina temporal (chamada rafe) se desenvolve e delimita as fibras que vão arquear por cima daquelas que seguirão trajeto inferior. Esta rafe estabelece uma separação anatômica e fisiológica entre a retina temporal superior e a inferior. A terceira característica é a distribuição radial das fibras que entram no setor nasal do DO (Figura 1-a). A divisão naso-temporal da retina (e do CV) é uma linha vertical que passa pela fóvea. As fibras que se originam das células ganglionares da retina (CGR) localizadas nasalmente à fóvea decussam no quiasma óptico, enquanto que, as demais temporais não cruzam. As fibras da retina temporal que não cruzam no quiasma penetram o DO apenas pelos pólos superior e inferior enquanto que as fibras originárias na retina nasal e que cruzam no quiasma penetram o DO em toda sua volta (Figura 1-b).

Figura 1 - a. Modelo esquemático da distribuição da CFNR na região macular e em torno do nervo óptico; b. representação do meridiano vertical que separa a retina nasal da temporal; c. campo visual com defeito hemianópico temporal correspondente à AB do DO.

Nas afecções quiasmáticas de longa duração, a observação fundoscópica revela uma AB do DO, ou seja, nos setores nasal e temporal, além de uma diminuição do aspecto estriado da CFNR nos mesmos setores(12). Esses achados ocorrem devido à atrofia relativamente seletiva das fibras nasais decussadas no quiasma óptico que ocupam todos os setores do DO, enquanto as fibras originárias da hemirretina temporal são comparativamente preservadas, permanecendo sem atrofia as fibras da CFNR que penetram o DO pelas arcadas superior e inferior (embora com alguma redução) levando então ao aspecto denominado AB do NO(64). Usando a TCO pudemos observar este padrão de perda da CFNR em vários estudos prévios(11, 14, 65-67). Em decorrência do acometimento da metade nasal da retina com preservação relativa da metade temporal da retina, pacientes com AB e hemianopsia temporal significativa e preservação do hemicampo nasal apresentam também fundo de olho com alterações importantes na CCG da hemirretina nasal que já foram identificadas tanto pela TCO (pelas medidas de espessura macular) como pelo PERG(36, 65, 68) (Figura 1-c).

3.2 Tomografia de coerência óptica na quantificação da perda neural em afecções compressivas das vias ópticas

Dentre os instrumentos tomográficos atualmente utilizados para detectar a perda neural nas afecções do NO, estão disponíveis atualmente a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (TCO-DS), e mais recentemente a tomografia de coerência óptica tipo *Swept-Source* (TCO-SS), que consegue imagens de melhor definição das camadas externas da retina e particularmente da coroide. Outros métodos que já foram utilizados incluem o polarímetro de varredura a laser e o microscópio confocal de varredura.

A TCO é atualmente o método mais utilizado para quantificar a perda neural retiniana e consiste em uma técnica de obtenção de imagem não-invasiva, que usa um interferômetro com luz de baixa coerência e produz imagens bidimensionais de corte coronal da retina com resolução de 3-10 micras de onde se pode medir a espessura da CFNR e a espessura macular. De forma simplificada, pode-se dizer que o TCO utiliza a luz refletida do tecido estudado para gerar imagens da mesma maneira que a ecografia utiliza o som(69). A espessura da CFNR é quantificada através de um logaritmo computadorizado, que identifica as bordas anterior e posterior da CFNR. Os aparelhos iniciais de TCO utilizavam a tecnologia de aquisição domínio do tempo (*time domain*, TCO-DT) enquanto que os mais recentes passaram a incorporar a tecnologia de domínio Fourier ou espectral (*Fourier/Spectral domain*, TCO-DS)(69). Estes aparelhos funcionam através da emissão de dois feixes de laser, um que irá incidir sobre o tecido estudado e outro será direcionado a um espelho de referência. Estes feixes de luz, após refletirem na superfície, seja do tecido ou no espelho de referencia, retornam e

combinam-se sofrendo um fenômeno conhecido como interferometria. A medida desta interferência permite a reconstrução da imagem no aparelho, sendo que na TCO-DT o espelho de referencia é móvel e na TCO-DS o espelho é fixo, porém o princípio matemático da transformada de *Fourier* permitiu uma maior velocidade e melhor qualidade na aquisição da imagem quando comparado à TCO-DT(70).

Outra habilidade da TCO é de quantificar a espessura macular. A mácula corresponde a uma área circular ao redor do centro da fóvea com cerca de 4-5 mm de diâmetro, na qual se encontram aproximadamente 50% das CGR(34), com um pico de densidade ocorrendo 750-1100 micra do centro da fóvea, onde a densidade celular pode estar arranjada em 4-6 CCGs(71). Portanto, as CGR juntamente com a CFNR contribuem com 30-35% da espessura retiniana da região macular(72). A diminuição da espessura macular em afecções como o glaucoma e a neurite óptica é atribuída até o momento atual, principalmente, à atrofia das CGR e CFNR na região macular(73, 74).

Vários trabalhos já demonstraram a capacidade das medidas de espessura macular em verificar a perda neural em pacientes com glaucoma e em várias outras afecções do NO incluindo lesões compressivas e lesões inflamatórias da via óptica(1, 73-75). Os resultados mostram diferença significativa entre os olhos de pacientes com afecções do NO e controles normais evidenciando que a espessura macular também é um importante elemento para estimar a perda neural nestes pacientes. Nas avaliações iniciais comparando a medida da espessura total da mácula e as medidas da CFNRpp mostraram resultados comparáveis com os dois tipos de quantificação da perda neural tanto em pacientes com glaucoma como também nas neuropatias compressivas e inflamatórias do NO(68, 73, 76).

Avanços recentes na tecnologia da TCO permitiram as medidas segmentadas de diferentes camadas retinianas. Em alguns novos aparelhos é possível medir, na região

macular, a espessura da CFNR, da CCG da retina, da CPI, da CNI, da CPE e da CNE além da camada de fotorreceptores (CFR) e do EPR. Estes avanços possibilitaram melhorar a habilidade diagnóstica da TCO no diagnóstico das afecções e para correlação estrutura-função nas diversas doenças(73).

3.3 Tomografia de coerência óptica na avaliação das camadas internas da retina em neuropatias ópticas

Em pesquisas dos últimos anos, foram descritos achados nas camadas internas da retina além da já consolidada atrofia da CFNR, descritos como alterações microcísticas na CNI, onde se encontram os núcleos das células bipolares da retina, além dos núcleos das células de Müller, horizontais e amácrinas. Em pacientes com EM, estes microcistos foram, num primeiro momento, associados com pior prognóstico visual relacionado às crises de neurite óptica, sugerindo-se que houvesse algum mecanismo de perda de integridade da barreira hematorretiniana que cause perda visual além da perda de fibras nervosas(77). Um aumento da espessura da CNI foi associada com atividade de doença em pacientes com EM, indicando uma possível inflamação local na retina e corroborando com a hipótese de edema macular microcístico por extravasamento inflamatório local(29).

Entretanto, não foi evidenciado nenhum sinal de extravasamento em exames de angiofluoresceinografia em pacientes apresentando este tipo de alteração microcística de retina associada à atrofia óptica(31). Em relatos subsequentes, foram descritos alterações microcísticas semelhantes encontradas na CNI de pacientes com neuropatia óptica compressiva, propondo um mecanismo de degeneração microcística da retina, ao

invés de edema por quebra da barreira hematorretiniana(30). Esse mecanismo de degeneração trans-sináptica em doenças que levam a atrofia do NO já havia sido proposto em estudos histopatológicos em olhos enucleados(78). Estudo histológico realizado por Van Buren em macacos evidenciou degeneração trans-sináptica retrógrada da CNI. Foi realizada a secção tanto do quiasma quanto do trato óptico, com posterior análise microfotográfica da retina mostrando denervação cavitária (cística) presente na CNI. Van Buren também evidenciou em paciente com lesão quiasmática descoberta 20 meses antes da morte degeneração da CNI da hemirretina afetada(79).

Outros autores sugeriram que um dano às células de Müller seja responsável pela formação dos microcistos intrarretinianos, além de descrever que estes achados não são específicos da EM(80). Barboni et al.(31) sugere ainda que a atrofia óptica é insuficiente para a formação das alterações na CNI, e que a tração vítrea sobre as áreas onde o vítreo é mais aderido, como na mácula, seria corresponsável pela formação dos microcistos na CNI, em casos com maior perda de células ganglionares e de fibras nervosas.

Ainda não há consenso na literatura sobre o mecanismo exato responsável pelas alterações microcísticas e de aumento de espessura da CPI e da CNI nas neuropatias ópticas. Apesar de a hipótese inflamatória ter sido aventada, as mais aceitas atualmente são a de que haja algum mecanismo degenerativo trans-sináptico ou que exista algum fator mecânico que atue sobre uma retina fragilizada e cause tais alterações.

3.4 Tomografia de coerência óptica na avaliação das camadas externas da retina em neuropatias ópticas

Existem ainda poucos dados sobre possíveis anormalidades na retina externa secundárias a doenças do NO. Além disso, ainda é, até certo ponto, controversa a correlação entre as bandas hiperrefletivas visualizadas na retina externa à TCO com seus respectivos componentes histológicos. A correlação anatômica das quatro bandas hiperrefletivas visualizadas na TCO na retina externa são ainda assunto discutível. As melhores correlações são entre a banda mais interna (primeira banda) com a membrana limitante externa, e entre a banda mais externa com o EPR. A segunda banda, comumente atribuída à junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores, quando em comparação com cortes histológicos em escala, alinha-se mais aproximadamente com a linha das porções elipsoides dos segmentos internos dos fotorreceptores. Por sua vez, a terceira banda corresponde à linha das microinvaginações dos segmentos externos dos fotorreceptores nos processos apicais das células do EPR (Figura 2)(81). Atualmente com TCO de domínio espectral é possível a visualização e segmentação de cada uma dessas camadas para estudos individualizados das respectivas espessuras, podendo-se correlacionar com análises funcionais obtidas da mesma área da retina.

Figura 2 – Representação das quatro bandas hiperrefletivas da retina externa visualizadas na TCO com sua correlação histológica, sendo a banda 1 correlacionada com a membrana limitante externa, a banda 2 representativa da seção elipsoide dos segmentos internos dos fotorreceptores, a banda 3 compreendendo a linha de microinvaginações dos segmentos externos dos fotorreceptores nos processos apicais das células do EPR, e a banda 4 se alinha com o complexo EPR e membrana de Bruch, com maior hiperrefletividade na região de maior densidade de melanossomos.

As neuropatias ópticas, independente das várias etiologias possíveis, carregam entre si um achado em comum que é a atrofia da CFNR, associada a degeneração retrógrada da CCG da retina e degeneração anterógrada dos sítios de correspondência centrais. No entanto, vários sintomas que acompanham a história clínica de doentes com neuropatias ópticas apontam para lesões possivelmente afetando as camadas externas da retina, como por exemplo as deficiências de visão de cores no eixo azul-amarelo reconhecidas no glaucoma(82). Segundo a regra de Kollner, os defeitos de visão de cores no eixo verde-vermelho apontam para doenças do NO, enquanto o eixo azul-amarelo é mais afetado em desordens retinianas. Portanto, é aceitável que se espere alguma alteração das camadas externas da retina e fotorreceptores em neuropatias

ópticas. Foi demonstrado em série de casos com análise de TCO *en face* que a densidade de cones está diminuída em pacientes com neuropatias ópticas glaucomatosas e não glaucomatosas, com segmentos externos dos fotorreceptores mais curtos que em áreas de retina saudável(82, 83), inclusive com correlação positiva nas áreas da retina com diminuição da espessura das camadas internas da retina, com diminuição da sensibilidade visual nesses pontos e com diminuição na densidade de cones na camada de fotorreceptores(84).

Foi descrito caso de criança com hipoplasia congênita de NO que apresentava além da diminuição da espessura das camadas internas da retina e da CCG, uma suposta hipoplasia das camadas externas da retina, incluindo a CNE e a camadas dos segmentos internos/externos dos fotorreceptores(6), mostrando que alterações nas camadas externas da retina podem estar presentes em neuropatias ópticas e que não são exclusivas de uma etiologia apenas.

Estudo com avaliação de fotorreceptores mensuradas a partir de tecnologia de óptica adaptativa *en face* verificou diminuição da densidade de cones em pacientes com glaucoma e outras neuropatias ópticas secundárias a EM, neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica, drusas de NO e hipertensão intracraniana, com boa correlação com as áreas de menor sensibilidade no exame de CV. Foram descritas alterações de integridade das linhas das camadas externas da retina nas áreas maculares correspondentes aos defeitos de CV, demonstrando, à análise na TCO, que neuropatias ópticas podem causar alterações nas camadas externas da retina, principalmente após dano de longo prazo na retina interna(82). A diminuição da densidade de cones já foi demonstrada também em pacientes com glaucoma com TCO e instrumentos de óptica adaptativa em outro estudo(83) e, apesar destes estudos não terem avaliado mudanças

de espessura mensurada na TCO das camadas externas da retina, exemplificam como é possível haver anormalidades na retina externa decorrente de uma neuropatia óptica.

3.5 Métodos eletrofisiológicos de avaliação da retina em neuropatias ópticas

A medida de AV e os exames de CV são as formas mais utilizadas de avaliar as funções visuais. Uma terceira forma de avaliar a integridade da via óptica e das células retinianas é através da análise proporcionada pelos exames eletrofisiológicos, em especial, o eletrorretinograma (ERG). Diversos estudos já avaliaram a correlação entre a integridade anatômica da CFNR e da CCG e a função das mesmas mensuradas com PERG(36, 37, 85-88), com resultados positivos de correlação, uma vez que o traçado do PERG é creditado principalmente à atividade de CGR.

No entanto, para avaliar alterações funcionais das células das CNI, onde estão localizados os núcleos das células bipolares, além dos das células amácrinas, horizontais e células de Muller, o foco do exame deve ser a análise dos PO. É de conhecimento amplo na literatura que os PO em um ERGct indicam a atividade das células da retina interna, especialmente como marcadores de distúrbios microcirculatórios retinianos(89).

Os PO compõem um traçado componente da fase escotópica do ERGct obtido através de filtros que isolam as oscilações entre o vale da onda a e o pico da onda b, representando os impulsos elétricos gerados pelas camadas intermediárias da retina, como a CNI, onde estão localizados os núcleos de células bipolares em maior número, além dos núcleos de células amácrinas, horizontais e células de Müller. As células horizontais regulam as conexões entre fotorreceptores e células bipolares, as amácrinas

estabelecem conexões entre as bipolares e as células ganglionares, e as células de Müller são as principais células da glia neurorretiniana, responsáveis pela sustentação das camadas da retina.

Horiguchi et al.(90) registrou ERGmf em coelhos utilizando estímulos lentificados, a partir de uma sequência-m binária pseudo-randomizada, após injeção de análogos do glutamato, e neurotransmissores inibitórios como glicina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Nos seus resultados foram encontrados diminuição das amplitudes dos PO, sugerindo que as amplitudes de N1 e P1 do cerne de primeira ordem do método de ERGmf com estímulos lentificados refletem a atividade das células bipolares *ON* e *OFF*.

As origens celulares específicas ainda não foram elucidadas, apesar de vários estudos com agentes farmacológicos de bloqueios específicos de células retinianas tenham nos trazido a um melhor entendimento dos mecanismos retinianos de geração de PO. Foram sugeridas teorias de que os PO sejam derivados da atividade de células amácrinas e/ou das interações entre células bipolares, amácrinas e ganglionares, e ainda por uma atividade isolada das células bipolares(91).

Entretanto, o ERGct é um exame que avalia a atividade global em massa da retina, não sendo possível avaliar topograficamente a função macular. Wu e Sutter(46) descreveram uma técnica para captação dos POMf. Devido ao efeito de condicionamento das células retinianas ao estímulo luminoso, *flashes* repetidos em intervalos curtos acarretam respostas eletrorretinográficas subsequentes cada vez menores. Por isso, normalmente em ERGmf, a ausência de ondas correspondentes aos PO é explicada pelos curtos períodos de intervalo entre os estímulos. Foi verificado que, aumentando o intervalo entre estímulos para cerca de 15 segundos, é possível se ter um traçado confiável de registro dos POMf. Isso foi alcançado a partir da introdução de três

quadros de ausência de estímulo (negros) entre cada quadro de estímulo (claro).

Desde estes registros iniciais, pouco se tem estudado sobre os POMf. Assim como os PO registrados pelos meios convencionais, entende-se que os POMf são derivados da função da retina interna. Existem variâncias de respostas na dependência de níveis diferentes de luminância, sugerindo que exista interação de cones e bastonetes no traçado dos POMf. Esta interação parece ser maior em relação aos cones no cerne de primeira ordem (*first order kernel*) e aos bastonetes no cerne de segunda ordem (*second order kernel*)(92). O cerne de primeira ordem é a diferença entre a resposta média a um estímulo com luz e um estímulo sem luz. O cerne de segunda ordem reflete a interação entre dois *flashes* consecutivos, sendo calculado a partir da média ponderada das respostas, onde o peso é +1 se os estímulos consecutivos forem diferentes, e -1 se forem iguais(46, 93). A presença de sinal neste tipo de análise demonstra a interferência da resposta nos estímulos prévios ao último realizado.

Sabe-se que o cerne de primeira ordem é maior que o de segunda ordem, porém não alcança os valores de amplitude do ERGmf com atividade pura de cones, e ainda, que existe uma diminuição contínua da resposta a partir dos 30 graus centrais da retina. As respostas de segunda ordem, por sua vez, apresentam valores máximos nos anéis 2 e 3 do ERGmf, aproximadamente entre 1,7 e 11 graus de excentricidade a partir do centro da fóvea(92). Estes dados indicam que ambos os cernes de primeira e segunda ordem sofrem influência da interação entre cones e bastonetes, apesar de se acreditar que exista ainda um componente adicional derivado apenas de cones presentes no cerne de primeira ordem. No presente estudo, sobressai em importância a análise dos PO para correlação com as alterações estruturais retinianas, especialmente na CNI, composta principalmente pelos núcleos de células bipolares e na CFR.

O ERGmf, por sua vez, foi desenvolvido para uma melhor correlação

topográfica das alterações eletrofisiológicas. Tipicamente testado com 61 ou 103 hexágonos com alternância de iluminação pseudo-randomizada, onde cada elemento tem 50% de chance de ficar preto ou branco a cada vez que a tela muda(94). As células responsáveis pela deflagração do traçado do ERGmf são os cones maculares, e esses são as principais estruturas estudadas pelo exame.

O traçado normal do ERGmf é composto por uma onda inicial negativa N1, seguida por um pico positivo P1 e outra onda negativa N2 (Figura 3). A maior parte do impulso registrado pelo ERGmf é gerado ou pelas células bipolares ou devido à atividade da CNI derivada delas. Sabe-se também que, em casos das doenças de fotorreceptores, como na retinose pigmentar, o achado típico é a diminuição da amplitude nos registros, principalmente nas áreas periféricas, onde o CV é mais afetado. Portanto, aceita-se que doenças que destroem os segmentos externos dos fotorreceptores levam a uma diminuição na amplitude do ERGmf. Logo, tanto lesões de células bipolares quanto de fotorreceptores acarretam defeitos profundos no ERGmf, e se essa perda for difusa, essencialmente pode eliminar o registro eletrorretinográfico(95).

Figura 3 - Exemplo de traçado normal de ERGmf. As setas apontam os picos das ondas N1, P1 e N2.

Perdas seletivas de diferentes tipos de células podem desencadear diferentes tipos de alterações no tempo implícito e na amplitude de P1. As análises dessas

alterações nos traçados de ERGmf podem apontar para diferentes estruturas retinianas. Uma lesão de cones, por exemplo, pode diminuir a amplitude de P1 com atraso no tempo implícito. Doença das estruturas da CPE pode demonstrar amplitude de P1 normal ou aumentada com grande atraso de tempo implícito. Alteração de células bipolares tipo *ON* causam redução da amplitude de P1 com pequeno atraso de tempo implícito, enquanto de células bipolares tipo *OFF* aumentam a amplitude de P1 com tempo implícito ligeiramente mais rápido. Lesões na CPI apresentam amplitude aproximadamente normal com atraso de tempo implícito menor que 3 milissegundos. Por fim, lesões acometendo células ganglionares não alteram significativamente a amplitude e o tempo implícito no ERGmf(95).

A identificação dos diferentes tipos de padrões de alteração no ERGmf levanta a possibilidade de correlacionar topograficamente os valores de amplitude de P1 com as diferentes espessuras das camadas retinianas, a fim de obter uma análise específica de estrutura e função. Mais uma vez, o modelo da AB mostra-se interessante nesse aspecto, uma vez que oferece uma hemirretina saudável e outra afetada no mesmo paciente, isolando as alterações de camadas de retina de outras possíveis alterações inter-indivíduos que uma análise apenas entre pacientes diferentes poderia ter.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte transversal, observacional e descritivo. Foi realizado sob os princípios da Declaração de Helsinki, com aprovação da comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) da diretoria clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2015.

4.2 Amostra

4.2.1 Pacientes

Foram recrutados 30 pacientes com inclusão de 43 olhos com AB de NO. Os pacientes foram provenientes do serviço ambulatorial de Neuro-oftalmologia do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Exame oftalmológico completo, com medida da AV com melhor correção, avaliação de reflexos pupilares, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia, foi realizado em todos os indivíduos.

4.2.1.1 Critérios de inclusão: pacientes com AB

1. Presença de compressão quiasmática por tumores de hipófise com evidência neurorradiológica tratados clinicamente ou cirurgicamente, com documentação radiológica de descompressão das vias ópticas há pelo menos seis meses;
2. Campo visual Humphrey 24-2 SITA (*Swedish interactive thresholding algorithm*) Standard (CV 24-2) com pelo menos três pontos contíguos dentro do hemis campo temporal com PSD com $P < 5\%$, e pelo menos um deles com $P < 1\%$, excluindo os pontos adjacentes à mancha cega e limites do CV, respeitando a linha média vertical e estável há pelo menos 6 meses;
3. Boa colaboração para realização dos exames;
4. Idade acima de 18 anos;
5. Melhor AV corrigida melhor ou igual a 0,18 logMAR (20/30);
6. Equivalente esférico entre $\pm 4,00$ D, com cilindro dentro de $\pm 1,50$ D;
7. Pressão intraocular aferida menor que 22 mmHg.

4.2.1.2 Critérios de exclusão

1. Cirurgia intraocular prévia, exceto por cirurgia de catarata sem complicações há mais de 6 meses;
2. Opacidade de meios;
3. Glaucoma, diabetes mellitus, anomalias de papila ou outras doenças capazes de causar perda de CV ou dano ao NO;
4. Defeito de CV maior ou igual a 3 pontos contíguos no *pattern deviation* com $P < 1\%$ no hemis campo nasal;
5. Utilização de drogas que interfiram na condução nervosa ou que causem maculopatias, como cloroquina e hidroxicloroquina;

6. Condições médicas ou psicológicas que impeçam o paciente de concluir o estudo ou assinar o consentimento informado;
7. Uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas.

4.2.2 Grupo controle

Para formação do grupo controle, 37 olhos de 19 indivíduos foram recrutados entre funcionários voluntários e acompanhantes saudáveis dos pacientes do HCFMUSP. Os controles foram emparelhados por sexo e idade ao grupo de estudo o mais próximo possível e submetidos a exame oftalmológico completo de forma semelhantes ao realizado nos pacientes incluídos no estudo.

4.2.2.1 Critérios de inclusão

1. Indivíduo apresentando idade pareada com o respectivo paciente do grupo em estudo com um desvio de mais ou menos cinco anos;
2. AV corrigida de 20/20 e refração dentro de cinco dioptrias esféricas e três cilíndricas;
3. Pressão intraocular (PIO) menor que 22 mmHg;
4. Exame de CV automatizado confiável e normal definido como MD (do inglês *Mean Deviation*) e resultado normal do GHT (do inglês *Glaucoma Hemifield Test*);
5. Aspecto normal do NO (ausência de escavação glaucomatosa e defeitos da CFNR) e da mácula à oftalmoscopia;
6. Ausência de doença ocular prévia e doenças sistêmicas que acometa o NO ou mácula;

7. Boa colaboração para realização dos exames de CV, TCO e ERG.

4.3 Exame de campo visual

O exame de CV foi realizado com perímetro computadorizado de HumphreyTM (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750), usando, para avaliação dos critérios de inclusão, o teste dos limiares, com estratégia 24-2 SITA Standard. Esta estratégia examina 52 pontos nos 24 graus centrais além de dois pontos a mais na região nasal chegando a 30 graus centrais, a partir de estímulo do tamanho III de Goldmann sobre um fundo de luz branca com luminância de 100cd/m^2 (31.5 apostilb). A estratégia 10-2 foi realizada para correlação dos valores de sensibilidade por quadrantes com a espessura das camadas da retina, avaliando 68 pontos dentro dos 10 graus centrais do CV. A sensibilidade no CV foi calculada utilizando unidade 1/Lambert de cada ponto testado, a partir da divisão por 10 do valor em decibel e o subsequente cálculo do logaritmo invertido (*unlog*) do quociente, a fim de transformar a escala logarítmica dos valores medidos em decibéis numa escala linear em 1/L. Estudos prévios sugerem que exista uma correlação linear entre o número de CGR e os valores de sensibilidade do CV quando em unidades 1/L, sendo, portanto, mais fidedignos à correlação entre estrutura e função encontrada na retina(96). A análise primária consistiu em comparar as médias do desvio a partir dos valores normais no mapa de desvio total nos hemis campos nasal e temporal, e nos quadrantes nasal superior (NS), nasal inferior (NI), temporal superior (TS) e temporal inferior (TI). O desvio médio por setores e os valores médios de sensibilidade foram também calculados. Os valores médios de sensibilidade foram calculados a partir da média dos valores de sensibilidade em dB dos pontos testados em cada quadrante e hemis campo. A média dos valores de cada quadrante foi

utilizada para análise. Em ambos os casos, a correção refrativa adequada para perto foi empregada e todos os exames tiveram que apresentar índices de confiabilidade favoráveis, definidos como índices de perda de fixação, falsos positivos e falsos negativos menores que 20%.

4.4 Tomografia de coerência óptica

Ao exame de TCO-DS, foi realizado escaneamento da área macular e da região da cabeça do NO, com dilatação pupilar, através de um equipamento com tecnologia *Fourier-domain* comercialmente disponível (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemanha). As TCOs foram realizadas num intervalo máximo de duas semanas entre todos os exames do estudo. Todos os pacientes foram submetidos a dilatação da pupila com colírio de tropicamida a 1% antes da realização do exame. Os participantes foram examinados utilizando o protocolo de polo posterior do *Spectralis Nsite Axonal Analytics* pré-determinado pelo *software* do aparelho. O índice de qualidade da aquisição foi estabelecido em no mínimo 25 para inclusão. As imagens foram obtidas com o modo de alinhamento e acompanhamento automático da imagem fundoscópica, com a tecnologia denominada *eye-tracking* (TruTrack; Heidelberg Engineering). O alinhamento entre o NO e a fôvea foi automaticamente realizado pelo *software* do aparelho através do sistema *Fovea-to-Disc Alignment*, obtendo 61 cortes verticais com 16 aquisições cada, a partir dos quais se obteve uma imagem volumétrica macular de uma área cuboide dos 30° x 25° centrais (9.2 x 7.6 mm). Um quadrado central de 6 x 6 mm da área avaliada foi utilizado para análise (Figura 4). Todas as imagens foram revisadas a respeito da qualidade objetiva e subjetiva das imagens(97, 98). Critérios para aceitação das imagens fundoscópicas adquiridas pelo Spectralis® incluíram:

ausência de grandes movimentos oculares (definidos como uma descontinuação abrupta da imagem, com visualização de grandes vasos desconexos), intensidade de sinal consistente e ausência de bandas escuras (decorrentes de artefato causado pelo piscar) ao longo da aquisição.

As medidas da espessura macular e segmentação das camadas retinianas foram calculadas automaticamente pelo *software* contido no aparelho, com oito linhas separando as diferentes camadas (Figura 5), incluindo: 1. a borda entre o vítreo e a CFNR; 2. a borda entre a CFNR e a CCG; 3. a borda entre a CPI e a CCG; 4. a borda entre a CPI e a CNI; 5. a borda entre a CNI e a CPE; 6. a borda entre a CPE e a CNE; 7. a linha exatamente em cima da membrana limitante externa (MLE); 8. e a borda entre a membrana de Bruch (MB) e a coróide. As linhas foram todas conferidas individualmente e manualmente corrigidas quando necessário. A partir desta grade exemplificada na figura 4, a média dos valores dos 9 quadrados de cada quadrante foi calculada para cada uma das seguintes camadas da retina individualmente:

1. Camada de fibras nervosas retinianas (CFNR)
2. Camada de células ganglionares (CCG)
3. Camada plexiforme interna (CPI)
4. Camada nuclear interna (CNI)
5. Camada plexiforme externa (CPE)
6. Camada nuclear externa (CNE)
7. Camada de fotorreceptores (CFR): considerada a espessura entre a membrana limitante externa e a MB.

Figura 4 - Representação esquemática da área macular rastreada com TCO e sua divisão em grade macular central 6 x 6 mm, com 36 quadrados, sendo 9 em cada quadrante.

Figura 5 - Corte vertical da TCO na fóvea de um controle normal demonstrando as linhas de segmentação automática realizadas pelo aparelho. Observe as camadas segmentadas em CFNR, CCG, CPI, CNI, CPE, CNE e CFR

4.5 Eletrorretinograma multifocal

O ERGmf foi realizado de acordo com o protocolo de aquisição recomendado pela *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV)(94), utilizando-se o RETIsan SystemTM, (Roland Consult, Wiesbaden, Alemanha, 2006). Todos os indivíduos foram previamente submetidos a dilatação pupilar com 3 gotas de colírio de tropicamida a 1%. Com o paciente adaptado ao claro por 10 minutos, em uma luminância ambiente de 30 cd.s.m⁻², com o queixo e a testa bem apoiados nos suportes do aparelho a 26 cm da tela e com o posicionamento de armação de prova com lentes corretivas e adição para perto. Os pacientes foram instruídos a fixar o olhar centro da tela, demarcado pelo cruzamento central de duas linhas diagonais. O estímulo foi apresentado a partir de um monitor CRT (*Cathodic Ray Tube*) de tela plana, monocular e consistiu em 61 hexágonos escalonados com um fator de distorção e excentricidade de 4.0, alternando entre preto (0 cd/m²) e branco (200 cd/m²) numa frequência de 75 Hz, em estratégia de sequência-m pseudo-randomizada, com 50% de chance de alternar para a outra cor (Figura 6). A área retiniana estimulada foi de aproximadamente 60°, abrangendo cerca de 25% da população total de cones. O valor utilizado para contraste na tela foi maior ou igual a 90%. As aquisições foram amplificadas e automaticamente filtradas entre 10-100 Hz.

Figura 6 - À esquerda: padrão de estímulo utilizado no ERGmf e POMf, com 61 hexágonos corrigidos pela excentricidade angular. À direita: paciente sendo submetido ao exame com eletrodo referência no rebordo orbitário lateral e terra na glabella.

Durante o transcorrer do exame, todos os indivíduos foram monitorados pelo examinador. Dois tipos de eletrodos foram utilizados para captação de registro no exame (Figura 6). Eletrodos em lente de contato com anel de ouro tipo ERG-Jet (Fabrinal SA, La Chaux de Fonds, Suíça) foram utilizados como eletrodos ativos e posicionados sobre a córnea dos examinados após uma gota de proximetacaína 0,5% para anestesia tópica, com auxílio de uma gota de metilcelulose a 5% para estabilização da lente de contato. Os outros dois eletrodos foram do tipo disco de ouro e colocados no rebordo lateral do olho examinado (como referência) e na região glabellar (como terra).

O exame de cada olho foi realizado com a apresentação de 8 ciclos de estímulos, com duração total de, em média, 6 minutos por olho. Os mapas finais com o registro das ondas foram checados quanto à centralização e qualidade das ondas finais e a aquisição repetida quando necessário. Os cursores de demarcação das ondas N1 e P1 foram corrigidos quando necessário. Para as medidas de amplitude foram consideradas o valor mensurado do vale de N1 ao pico de P1 (Figura 7), e as medidas de tempo padrão foram o tempo implícito de P1, que é o tempo entre o início do estímulo e o pico da onda P1, conforme orientação do padrão internacional da ISCEV(94).

Figura 7 - Traçado adquirido do ERGmf para exemplificar a medição de amplitudes de N1 e P1.

4.6 Potenciais oscilatórios multifocais

Para aquisição de valores de POMf foi realizado procedimento semelhante ao ERGmf, utilizando o RETIScan System, versão 3.20.30 (Roland Consult, Wiesbaden, Germany), porém modulando os intervalos de estímulos em um mecanismo de ERGmf de *flashes* lentificados. As respostas foram registradas monocularmente utilizando os eletrodos tipo ERG-Jet como ativos e dois eletrodos tipo disco de ouro no rebordo orbitário lateral (referencia) e na glabella (terra), nas mesmas posições do exame de ERGmf. As pupilas foram dilatadas com tropicamida a 1% e o olho contralateral foi ocluído durante o exame.

O estímulo com *flashes* lentificados consistiu em 61 hexágonos apresentados à retina central com tamanhos em escala dependente da excentricidade. Cada hexágono foi modulado temporalmente para variar entre o estímulo preto (0 cd/m^2) e o branco (200 cd/m^2) respeitando uma sequencia-m binária pseudo-randomizada, com $2^{13} - 1$ passos no comprimento da sequencia. Para este protocolo de aquisição, o estímulo foi

identificado a partir da inserção de três quadros pretos em cada passo a fim de ter quatro quadros de duração, totalizando 98 s por ciclo de estímulo. A luminância da tela ao redor dos quadros de estímulo foi de aproximadamente 100 cd/m².

Todos os indivíduos foram solicitados a manter a fixação no prolongamento de linhas vermelhas no centro da tela em forma de cruz e evitar piscar as pálpebras. Os registros identificados como artefatos foram automaticamente excluídos e repetidos. Foram realizados 8 ciclos de estímulo em cada sessão, chegando a aproximadamente 13 minutos por olho. Os sinais adquiridos foram filtrados entre 100 e 300 Hz e amplificados (100.000 x amplificador Grass).

Foram determinadas as amplitudes das três ondas mais importantes (PO1, PO2 e PO3), conforme exemplo na Figura 8. As amplitudes foram mensuradas em médias ponderadas baseadas nas respostas por densidade corrigida pelo tamanho angular dos hexágonos de estímulo, sendo demonstradas em unidades nV/deg². As respostas do POmf foram agrupadas em quadrantes, excluindo os hexágonos que cruzaram as linhas médias verticais e horizontais, num total de 7 hexágonos por quadrante.

Ambas as aquisições do ERGmf e do POmf foram avaliadas posteriormente a partir de um padrão individualizado de análise, que excluiu o círculo mais periférico do estímulo na retina, além dos hexágonos localizados nas linhas centrais vertical e horizontal, a fim de isolar o estímulo em quadrantes e correlacionar a área macular testada com a área examinada pela TCO, como demonstrado na Figura 9.

POmf

Figura 8 – Exemplo de traçado de POmf de controle normal (quadrante nasal superior). Em destaque os componentes da onda: PO1, PO2 e PO3.

Figura 9 – Representação da disposição dos 61 hexágonos de estímulo utilizado tanto para aquisição do ERGmf quanto dos POmf em um olho direito. Notar a exclusão dos hexágonos presentes no círculo mais periférico e nas linhas mediais vertical e horizontal. A: Análise em quadrantes. B: Análise em hemirretinas.

4.7 Análise dos dados e estatística

Os dados analisados na estatística descritiva foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, em detrimento do teste de Kolmogorov-Smirnov, dado maior poder nos estudos com n menor que 50 (99, 100). Os valores com distribuição normal foram analisados com médias e desvios padrões e os de distribuição anormal em mediana e distribuição em quartis.

Os parâmetros de espessura das camadas da retina medidos pela TCO foram tabulados conforme descritos acima, calculando-se a média entre os 9 quadrados por quadrante macular de cada camada retiniana segmentada.

Os dados de sensibilidade do CV foram analisados para a estratégia 10-2 e 24-2, dividindo em quatro quadrantes. A sensibilidade média (SM) foi calculada nas unidades dB e 1/L para os quatro quadrantes.

Foram analisados ainda os valores somados das amplitudes de PO1, PO2 e PO3 do POMf e os valores de amplitudes de N1 e P1 do ERGmf por quadrantes, excluindo os valores correspondentes ao anel mais periférico da estimulação do exame, a fim de avaliar aproximadamente apenas os 10-15 graus centrais, para melhor correlação com os dados do CV 10-2 e da TCO.

Os parâmetros da TCO, do CV 10-2 e do POMf foram comparados entre os olhos com AB do DO e os controles normais a partir de teste de equações de estimativas generalizadas (GEE).

A sensibilidade do CV 10-2 expressada em dB foi convertida para unidade linear 1/L dividindo o dB por 10 e aplicando o anti-log do quociente, para transformar uma variável logarítmica numa linear. A correlação entre os valores de sensibilidade em 1/L e as medidas de espessura das diferentes camadas da retina foram calculadas a partir do teste de Pearson.

Foram correlacionados ainda os valores médios de amplitude no POmf por hemirretina com as médias das espessuras da CPI, CNI, CPE, CNE e CFR por hemirretina e com as sensibilidades médias por hemicampo do CV 10-2 através do coeficiente de correlação de Spearman (ρ) para valores do CV em dB ou coeficiente de correlação de Pearson (r) para valores de CV em unidades 1/L.

A capacidade de diferenciação entre os pacientes a partir das diferenças de medidas da TCO, do POmf e do ERGmf foram analisadas quantitativamente através do cálculo da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A análise estatística foi realizada com o software comercialmente disponível, IBM® SPSS® Statistics (versão 23.0.0.0; Inc, Chicago, IL). Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significantes.

5 RESULTADOS

A tabela 1 demonstra os dados demográficos dos 43 olhos dos 30 pacientes com AB do NO e dos 37 olhos dos 19 controles normais, além dos valores de sensibilidade no CV 10-2 e 24-2 globais e por hemicampo. Dezesete olhos contralaterais do grupo com AB do NO não preencheram critérios de inclusão e foram excluídos da análise. Um olho do grupo controle apresentou baixos índices de confiabilidade no CV e também foi excluído. O grupo com AB de NO apresentou valores de sensibilidade, tanto no CV 10-2 quanto no 24-2, significativamente menores que o grupo controles, nas medidas de SM global e nas dos hemicampos temporais. A partir do teste de CV 24-2, 22 olhos do grupo com AB tinham hemianopsia temporal completa, 11 olhos tinham um defeito acometendo cerca de 1 quadrante, e 10 olhos tinham defeito acometendo área menor que 1 quadrante.

Tabela 1 – Dados demográficos e de SM global e por hemicampo dos pacientes com AB do NO e dos controles normais.

	AB de NO	Controles	Valor <i>p</i>
Indivíduos	30	19	-
Olhos estudados	43	37	-
Idade, anos, média	53,7 (13,3)	49,7 (12,9)	0,182
Sexo Masculino/Feminino	25/18	14/23	0,119
Campo Visual (estratégia 24-2)			
SM (DP) em dB	18,9 (4,8)	28,3 (1,4)	<0,001
SM do Hemicampo Nasal (DP) em dB	27,6 (1,9)	28,8 (1,5)	0,002
SM do Hemicampo Temporal (DP) em dB	10,1 (9,0)	27,7 (1,5)	<0,001
Campo Visual (estratégia 10-2)			
SM (DP) em dB	22,3 (4,8)	32,0 (1,4)	<0,001
SM do Hemicampo Nasal (DP) em dB	30,1 (4,4)	31,9 (1,1)	0,016
SM do Hemicampo Temporal (DP) em dB	14,6 (11,4)	32,0 (1,8)	<0,001

* $p < 0.05$. Foi utilizado teste de qui-quadrado para análise de sexo e teste t de Student para os valores de sensibilidade do CV e idade. SM; sensibilidade média. DP; desvio-padrão.

Os parâmetros de espessura macular para cada camada estratificada da retina estão apresentados na tabela 2. A figura 10 abaixo representa os mapas pseudocromáticos de espessura de cada camada retiniana segmentada provenientes de um paciente exemplo do grupo com AB e um controle saudável, com seus respectivos mapas de desvio total do CV 10-2 e traçados eletrorretinográficos. As medidas de espessura da CFNR, CCG e CPI foram significativamente mais delgadas nos olhos com AB do NO que nos controles. As maiores diferenças foram encontradas nos quadrantes nasais. Estas mensurações ainda tiveram as maiores áreas sobre a curva ROC em distinção entre olhos com AB dos normais. Por sua vez, nos quadrantes NS e NI, as espessuras da CNI, CPE e CFR foram significativamente mais espessas nos olhos com AB que nos controles, sem diferença estatística encontrada nos quadrantes temporais. Ainda, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na análise da CNE nos quatro quadrantes.

A tabela 3 e a figura 11 demonstram os resultados tanto das medidas dos POMf quanto do ERGmf em diferentes quadrantes e hemisférios dos pacientes com AB e dos controles. Quando comparados aos controles saudáveis, pacientes com AB tiveram amplitudes somadas dos POMf significativamente menores em ambas as hemirretinas temporal e nasal, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa nas análises por quadrantes, como explicitado em *boxplots* na figura 12. Em olhos com AB, o somatório médio das três ondas positivas dos POMf foi 17.0 ± 5.1 nV/deg² para a hemirretina nasal e 16.8 ± 5.8 nV/deg² para a temporal, comparadas com 19.5 ± 4.7 e 20.1 ± 5.8 nV/deg² nos indivíduos normais. A

redução na amplitude de N1 e P1 observada em todos os quadrantes no ERGmf foi não-significante com exceção da amplitude de N1 no quadrante NI dos olhos com AB.

Figura 10 - Mapa de desvio padrão do CV 10-2, respostas locais derivadas do POMf e do ERGmf, e mapas pseudocromáticos gerados pela TCO baseado na espessura de cada camada retiniana segmentada analisada. Os hexágonos sobrepostos nas representações de POMf e ERGmf indicam a área utilizada para análise e a área hachurada em cinza representa a área aproximada à testada pelo CV 10-2. A: Paciente com AB do NO. Notar a redução da amplitude nos setores nasais das respostas do POMf correspondente ao espessamento das camadas intermediárias e externas da retina. B: Resultados de um controle normal para fins de comparação.

Tabela 2 - Valores médios ($\pm$ desvio padrão) em μm dos parâmetros de espessura macular em diferentes camadas e quadrantes da retina.

Parâmetro	AB	Controles	P valor*	AUC
Quadrante NS				
CFNR	32,2 $\pm$ 9,5	50,5 $\pm$ 8,0	<0,001	0,933
CCG	23,5 $\pm$ 3,8	34,5 $\pm$ 2,3	<0,001	0,982
CPI	19,8 $\pm$ 2,9	27,6 $\pm$ 1,7	<0,001	0,977
CNI	34,8 $\pm$ 3,2	32,4 $\pm$ 5,2	0,015	0,778
CPE	27,9 $\pm$ 3,3	26,4 $\pm$ 2,0	0,009	0,624
CNE	60,5 $\pm$ 5,4	59,3 $\pm$ 8,7	0,528	0,494
CFR	81,4 $\pm$ 3,0	79,5 $\pm$ 2,3	0,007	0,692
Quadrante NI				
CFNR	38,8 $\pm$ 12,2	57,8 $\pm$ 7,6	<0,001	0,897
CCG	22,6 $\pm$ 3,4	33,7 $\pm$ 2,3	<0,001	0,988
CPI	18,8 $\pm$ 2,5	26,7 $\pm$ 1,9	<0,001	0,987
CNI	34,3 $\pm$ 2,9	31,1 $\pm$ 2,2	<0,001	0,809
CPE	27,4 $\pm$ 3,3	26,9 $\pm$ 2,0	0,044	0,613
CNE	58,2 $\pm$ 11,2	53,6 $\pm$ 8,0	0,086	0,577
CFR	79,7 $\pm$ 2,9	78,2 $\pm$ 2,3	0,031	0,654
Quadrante TS				
CFNR	18,8 $\pm$ 2,6	20,2 $\pm$ 2,2	0,046	0,654
CCG	26,6 $\pm$ 4,6	33,5 $\pm$ 4,6	<0,001	0,896
CPI	24,8 $\pm$ 3,1	28,5 $\pm$ 2,2	<0,001	0,837
CNI	31,2 $\pm$ 2,4	30,4 $\pm$ 1,9	0,181	0,619
CPE	26,1 $\pm$ 2,1	25,6 $\pm$ 1,4	0,263	0,563
CNE	58,0 $\pm$ 4,4	58,6 $\pm$ 7,7	0,725	0,404
CFR	79,9 $\pm$ 2,9	79,2 $\pm$ 2,3	0,349	0,570
Quadrante TI				
CFNR	22,4 $\pm$ 4,2	25,6 $\pm$ 4,1	0,002	0,717
CCG	27,8 $\pm$ 4,2	33,3 $\pm$ 2,8	<0,001	0,870
CPI	24,0 $\pm$ 2,9	27,5 $\pm$ 2,3	<0,001	0,833
CNI	30,9 $\pm$ 2,2	30,3 $\pm$ 2,0	0,286	0,595
CPE	25,7 $\pm$ 1,6	25,4 $\pm$ 1,5	0,572	0,549
CNE	54,8 $\pm$ 8,0	54,3 $\pm$ 7,4	0,782	0,423
CFR	79,1 $\pm$ 2,6	78,6 $\pm$ 2,5	0,481	0,553

* Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). Valores estatisticamente significantes estão em negrito. CFNR: Camada de fibras nervosas da retina; CCG: Camada de células ganglionares; CPI: Camada plexiforme interna; CNI: Camada nuclear interna; CPE: Camada plexiforme externa; CNE: Camada nuclear externa; CFR: Camada de fotorreceptores; e AUC: área sob a curva ROC.

Tabela 3 – Amplitudes médias ($\pm$ desvio padrão) em nV/deg² do somatório das três ondas positivas do POmf e das ondas N1 e P1 do ERGmf.

<i>Parâmetro</i>	AB	Controles	P valor*	AUC
Quadrante NS				
POmf	19,6 $\pm$ 6,8	21,5 $\pm$ 5,4	0,203	0,599
ERGmf – amplitude N1	9,1 $\pm$ 3,9	9,0 $\pm$ 3,4	0,901	0,522
ERGmf – amplitude P1	36,0 $\pm$ 10,7	35,8 $\pm$ 6,9	0,951	0,503
Quadrante NI				
POmf	18,0 $\pm$ 5,8	19,1 $\pm$ 5,5	0,437	0,570
ERGmf – amplitude N1	7,4 $\pm$ 3,0	8,8 $\pm$ 2,6	0,045	0,679
ERGmf – amplitude P1	31,3 $\pm$ 9,4	35,0 $\pm$ 8,0	0,104	0,645
Quadrante TS				
POmf	20,7 $\pm$ 6,1	23,2 $\pm$ 7,2	0,114	0,605
ERGmf – amplitude N1	8,6 $\pm$ 3,9	9,5 $\pm$ 3,6	0,363	0,580
ERGmf – amplitude P1	35,3 $\pm$ 9,8	37,0 $\pm$ 6,3	0,444	0,555
Quadrante TI				
POmf	17,7 $\pm$ 6,9	17,8 $\pm$ 6,0	0,201	0,613
ERGmf – amplitude N1	7,9 $\pm$ 3,1	9,6 $\pm$ 3,5	0,063	0,649
ERGmf – amplitude P1	32,0 $\pm$ 8,6	36,0 $\pm$ 8,0	0,059	0,657
Hemirretina nasal				
POmf	17,0 $\pm$ 5,1	19,5 $\pm$ 4,7	0,029	0,651
ERGmf – amplitude N1	8,6 $\pm$ 3,5	9,1 $\pm$ 2,6	0,506	0,602
ERGmf – amplitude P1	34,4 $\pm$ 9,9	36,4 $\pm$ 7,4	0,373	0,582
Hemirretina temporal				
POmf	16,8 $\pm$ 5,0	20,1 $\pm$ 5,8	0,013	0,679
ERGmf – amplitude N1	8,5 $\pm$ 3,3	9,8 $\pm$ 3,3	0,136	0,638
ERGmf – amplitude P1	34,5 $\pm$ 9,0	37,5 $\pm$ 7,2	0,167	0,616

Equações de estimativas generalizadas (GEE). Valores estatisticamente significantes em negrito. AUC: área sob a curva ROC.

Figura 11 - Traçados dos somatórios das ondas dos POMS e ERGmf de um controle saudável e de um paciente com AB do NO. Notar a redução da amplitude das ondas positivas dos POMS, especialmente a segunda e terceira ondas. A amplitude final utilizada para análise neste estudo foi o somatório das três ondas PO1, PO2 e PO3.

Figura 12 - Valores médios das amplitudes somadas dos P0mf e das ondas N1 e P1 do ERGmf apresentadas em boxplots, com seus respectivos desvios-padrão. Observar que as amplitudes dos P0mf nas hemirretinas nasal e temporal foram significativamente menores nos pacientes com AB que nos controles. Amplitude média de N1 foi reduzida no quadrante nasal inferior dos pacientes com AB. * $p < 0,001$.

Os resultados da análise de correlação de Spearman entre as espessuras das camadas retinianas segmentadas e as medidas eletrofisiológicas estão dispostas na tabela 4. Correlações positivas foram encontradas entre a amplitude somada dos PO e as espessuras: da CFNR na hemirretina nasal; da CCG nos quadrantes TS e TI, e na hemirretinas nasal e temporal; da CPI nas hemirretinas nasal e temporal; e da CNI no quadrante NS.

A tabela 5 demonstra as correlações entre a espessura de cada camada retiniana e a sensibilidade média do CV 10-2 (em 1/Lambert) divididos por quadrante. Foram encontradas correlações significantes entre a espessura macular nos quadrantes nasais (CFNR, CCG, CPI, CNI e CFR) e os parâmetros de CV 10-2 dos quadrantes temporais. As correlações com o CV 10-2 foram positivas para a CFNR, CCG e CPI, e negativas para a CNI e CFR. As correlações mais fortes foram encontradas entre a espessura da CCG no quadrante NI e a sensibilidade do CV 10-2 no quadrante TS (0,831, $p<0,001$) e entre a espessura da CCG no quadrante NS e a sensibilidade do CV 10-2 no quadrante TI (0,821, $p<0,001$).

Tabela 4 – Correlação entre os parâmetros de espessura macular segmentada pela TCO Spectralis (em μm) por quadrantes e hemirretinas e suas respectivas amplitudes de POmf e ERGmf (nV/deg^2).

Parâmetros de TCO						
	NS	NI	TS	TI	Nasal	Temporal
<i>Parâmetros eletrofisiológicos</i>						
CFNR						
POmf	0,213	0,201	0,124	0,144	<u>0,28</u>	0,19
ERGmf – N1	0,06	0,20	-0,05	0,11	0,12	0,09
ERGmf – P1	0,09	0,21	-0,11	0,08	0,15	0,02
CCG						
POmf	0,17	0,22	<u>0,25</u>	<u>0,28</u>	0,31	0,33
ERGmf – N1	0,04	0,34	0,14	0,17	0,18	0,17
ERGmf – P1	0,13	0,29	0,15	0,19	0,22	0,17
CPI						
POmf	0,10	0,17	0,17	0,19	<u>0,26</u>	<u>0,23</u>
ERGmf – N1	0,38	0,37	0,08	0,13	0,18	0,12
ERGmf – P1	0,14	0,30	0,09	0,12	0,22	0,12
CNI						
POmf	<u>0,23</u>	0,03	0,10	0,12	-0,19	0,04
ERGmf – N1	-0,05	0,02	0,09	0,10	-0,01	0,08
ERGmf – P1	0,10	0,04	0,11	0,16	0,05	0,16
CPE						
POmf	-0,03	0,10	-0,09	0,00	0,09	0,02
ERGmf – N1	-0,00	-0,02	0,06	0,07	0,01	0,05
ERGmf – P1	0,09	0,14	0,09	0,12	0,09	0,08
CNE						
POmf	-0,11	-0,07	0,01	-0,03	-0,15	0,03
ERGmf – N1	0,14	-0,08	0,19	<u>0,23</u>	-0,03	0,23
ERGmf – P1	0,13	-0,01	<u>0,24</u>	0,11	-0,06	0,18
CFR						
POmf	-0,14	-0,10	0,01	-0,01	-0,18	-0,03
ERGmf – N1	-0,06	-0,14	-0,06	-0,15	-0,12	-0,12
ERGmf – P1	0,10	-0,21	-0,01	-0,10	0,03	-0,07

Coeficiente de correlação de Spearman. Valores sublinhados = $p < 0,05$; Valores em negrito = $p < 0,01$.

Tabela 5 - Correlação entre espessura das camadas da retina segmentadas com TCO (em μm) e parâmetros de sensibilidade média do CV 10-2 (em 1/Lambert).

		Campo Visual 10-2					
		NS	NI	TS	TI	Nasal	Temporal
<i>Dados da TCO</i>							
CFNR							
	Quadrante NS	<u>0,25</u>	0,32	0,68	0,72	0,46	0,72
	Quadrante NI	0,30	<u>0,26</u>	0,70	0,72	0,51	0,74
	Quadrante TS	<u>0,23</u>	0,18	0,30	0,36	0,42	0,38
	Quadrante TI	<u>0,27</u>	0,16	0,44	0,45	0,47	0,49
CCG							
	Quadrante NS	0,29	0,42	0,83	0,82	0,42	0,83
	Quadrante NI	<u>0,26</u>	0,40	0,83	0,80	0,37	0,81
	Quadrante TS	0,32	0,34	0,61	0,64	0,52	0,65
	Quadrante TI	0,44	0,36	0,71	0,71	0,60	0,74
CPI							
	Quadrante NS	<u>0,22</u>	0,38	0,81	0,77	0,30	0,79
	Quadrante NI	0,16	0,38	0,79	0,74	<u>0,26</u>	0,75
	Quadrante TS	0,35	0,33	0,65	0,65	0,53	0,69
	Quadrante TI	0,35	0,30	0,67	0,66	0,48	0,70
CNI							
	Quadrante NS	-0,11	-0,11	<u>-0,26</u>	<u>-0,28</u>	-0,21	<u>-0,25</u>
	Quadrante NI	-0,18	-0,18	-0,49	-0,48	-0,31	-0,46
	Quadrante TS	0,05	-0,06	-0,12	-0,09	-0,05	-0,06
	Quadrante TI	0,04	0,01	-0,08	-0,04	-0,05	-0,02
CPE							
	Quadrante NS	-0,01	0,02	-0,18	<u>-0,22</u>	-0,07	-0,19
	Quadrante NI	-0,00	0,07	-0,07	-0,12	-0,03	-0,11
	Quadrante TS	0,01	0,10	-0,17	-0,17	-0,07	-0,11
	Quadrante TI	0,00	0,12	-0,11	-0,09	-0,05	-0,08
CNE							
	Quadrante NS	0,01	-0,02	-0,13	-0,11	-0,06	-0,15
	Quadrante NI	-0,08	-0,07	-0,14	-0,12	-0,14	-0,15
	Quadrante TS	0,04	0,06	0,07	0,06	0,02	0,03
	Quadrante TI	0,02	0,06	-0,02	0,06	0,01	0,02
CFR							
	Quadrante NS	-0,12	-0,14	-0,29	-0,29	-0,09	-0,29
	Quadrante NI	-0,08	-0,11	<u>-0,27</u>	-0,27	-0,07	-0,31
	Quadrante TS	-0,13	-0,14	-0,18	-0,19	-0,12	-0,19
	Quadrante TI	-0,12	-0,14	-0,15	-0,16	-0,08	-0,16

Coefficiente de correlação de Pearson. Dados subscritos = $p < 0,05$; dados em negrito = $p < 0,01$.

6 DISCUSSÃO

Já está bem documentado na literatura que existe degeneração das CGR em doenças das vias ópticas anteriores(2, 8, 16, 33, 101). Nossos resultados confirmam que em pacientes com hemianopsia temporal sequelar decorrente de compressão quiasmática, as espessuras da CFNR, CCG e CPI estão reduzidas não somente nos quadrantes nasais, como também, até um certo ponto, nos quadrantes temporais da área macular. Apesar do racional clássico de que em pacientes com hemianopsia temporal com CV nasal dentro dos limites da normalidade deveriam ter as fibras retinianas temporais que não decussam no quiasma óptico intactas, e consequentemente não apresentarem alterações maculares nos quadrantes temporais, nós encontramos diminuição da espessura das camadas internas da retina tanto na hemirretina nasal quanto na temporal, corroborando com estudos prévios em pacientes com quadros clínicos similares(22, 25, 27, 102).

Presume-se que o dano causado às células ganglionares e às fibras nervosas retinianas originadas na hemirretina temporal ocorra antes da descompressão quiasmática, e que apesar do CV nasal ser descrito e rotulado como dentro dos limites normais, haja algum grau de dano subclínico já existente na retina temporal. Apesar desta limitação, nosso modelo de estudo é interessante uma vez que nos permite comparar claramente as diferenças, às vezes importantes, entre hemirretinas nasais afetadas de hemirretinas temporais poupadas. Portanto, julgamos que o modelo utilizado neste estudo aparenta ser válido para o propósito de investigar alterações estruturais e funcionais nas camadas retinianas além da CFNR e da CCG nos pacientes com hemianopsia temporal por compressão quiasmática prévia.

Em um estudo prévio, no qual foi medida a espessura da CNI juntamente com a CPE, foi encontrado um espessamento desta camada da retina apenas nos quadrantes nasais de pacientes com compressão quiasmática(33). Este achado foi

confirmado no presente estudo através do achado de aumento da espessura de tanto a CNI quanto a CPE, neste caso medidas separadamente, dando suporte à ideia de que o dano primário à CFNR e à CCG causado por degeneração axonal secundária à compressão das fibras nervosas no quiasma óptico está associada com anormalidades estruturais secundárias na CNI (Tabela 2). Também encontramos anormalidades funcionais a nível de CNI, como indicado a partir das amplitudes somadas dos POMf significativamente menores na hemirretina nasal dos pacientes com AB do NO. Com o propósito de ampliar os traçados dos componentes de PO derivados de áreas maculares específicas, utilizamos uma estratégia de ERGmf modificada com *flashes* lentificados (através da inserção de quadros pretos entre os estímulos brancos).

Estudos prévios já sugeriram que os POMf adquiridos com esta técnica são um sinal de atividade das células retinianas cujos núcleos estão localizados na CNI, especialmente das células amácrinas e bipolares com certa influência da interação entre cones e bastonetes(103), através de testes farmacológicos(43) e clínicos(39, 47, 104, 105). Diminuição de amplitude dos POMf já foi documentada em outras condições que sabidamente afetam a retina interna, como retinopatia diabética(89), miopia patológica(48) e glaucoma(50). O nosso estudo é o primeira em documentar valores de amplitude reduzidos no POMf adquirido através do ERGmf com *flashes* lentificados associados a medidas estruturais com segmentação de imagens de TCO especificamente da CNI em pacientes com AB.

Um estudo prévio encontrou uma associação entre o espessamento da CNI na retina nasal de pacientes com AB e uma alta incidência de anormalidades microcísticas na CNI(33), um fenômeno observado em vários estudos sobre outras neuropatias ópticas(29, 31, 32, 106, 107), tanto em pacientes com doença no quiasma óptico, quanto em neurites ópticas por EM e por NMO, em tumores do NO, e

inclusive lesões retroquiasmáticas(28, 30, 32, 77, 108, 109). Nestes estudos, os descritos microcistos retinianos foram achados mais proeminentemente na região parafoveal, correspondendo à área macular com maior concentração tanto de células de Müller quanto de células ganglionares(34). Alguns pesquisadores(31, 110) sugeriram que um mecanismo baseado na tração vitreoretiniana poderia estar associado à formação desses microcistos; entretanto, nós acreditamos ser improvável que esta seja a melhor explicação fisiopatológica, pois na maioria dos casos secundários à compressão a nível de quiasma óptico, há um respeito notável na presença de microcistos apenas na hemirretina nasal(33). Visto que as células de Müller tem fundamental importância na manutenção da arquitetura das células retinianas, acreditamos que a atrofia da CCG pode exercer um efeito tracional sobre as células de Müller, resultando em aumento da espessura de áreas com dano importante de células ganglionares. Van Buren et al.(79) descreveu evidência histológica de degeneração trans-sináptica na CNI em primatas e humanos após lesão do nervo óptico, com cavitações degenerativas na metade interna da CNI, topografia que sugere o acometimento de células amácrinas e de Müller. Entretanto, de acordo com outro estudo histopatológico desenvolvido por Gills et al.(78), este padrão de degeneração é causado mais provavelmente por lesão às células bipolares, devido seu maior número na região macular, uma vez que a concentração de células amácrinas e de Müller seria incompatível com a quantidade de cavitações degenerativas encontradas nestes pacientes. Esses achados histológicos datando da década de 1960 tem aparência, ao observar as lâminas estudadas, com as imagens que vemos hoje nos cortes retinianos adquiridos por TCO(33). O achado atual de aumento da espessura da CNI à TCO, associado à redução da amplitude das ondas do POfm corroboram com a hipótese de que o dano das vias ópticas anteriores desencadeia anormalidades nas

células ganglionares e, possivelmente, também nas células presentes na CNI. Por sua vez, Sriram et al.(111) não encontraram diferenças estatisticamente significantes na espessura da CNI avaliando tanto pacientes com neurite óptica quanto com glaucoma, a despeito da perda extensa de células ganglionares de longo prazo em ambos os grupos. Saidha et al.(29) também não verificaram diferenças na espessura da CNI entre pacientes com EM a afinamento macular em relação a controles saudáveis. Em ambos os estudos não foram descritos achados de alterações microcísticas na CNI. Apesar de alguns estudos prévios apresentarem resultados controversos, nossos achados sugerem uma combinação fisiopatológica entre um estiramento mecânico das estruturas retinianas e uma degeneração secundárias de células bipolares, amácrinas e de Müller na CNI.

A fim de investigar outras possíveis anormalidades secundárias na retina, nós avaliamos as estruturas externas retinianas através da segmentação baseada na TCO e dados provenientes do ERGmf convencional. Foi encontrada uma redução isolada da amplitude de N1 nos quadrantes maculares NI, enquanto a espessura da CFR foi mais espessa nos quadrantes NS e NI dos pacientes com AB. Entretanto, ao avaliarmos as amplitudes de P1, não foram encontradas diferenças significantes independente do quadrante. Até o presente momento, nenhum estudo pesquisou a presença de anormalidades nas camadas externas da retina em pacientes com AB, mas já foram descritas evidências de dano aos fotorreceptores em pacientes com glaucoma e outras neuropatias ópticas por autores que utilizaram métodos de imagem de alta resolução através de óptica adaptativa, apresentando boa correlação entre áreas de perda de células ganglionares e densidade de cones diminuída(82). TCO de ultra-alta resolução(83) e aquisição de imagem de tecido impregnado com técnica de multi-fóton(112) também revelaram anormalidades na camada de fotorreceptores em

pacientes com glaucoma. Apesar das diferenças entre o ERGct convencional e o ERGmf, a onda N1 do ERGmf é compreendida como uma representação multifocal da onda a derivada do ERGct, indicando atividade dos fotorreceptores na retina externa(95). Estudos recentes com TCO descreveram alterações estruturais na retina externa secundárias a neurite óptica, com espessamento das camadas externas da retina, especialmente em casos mais graves(57, 58). De toda forma, nenhum estudo prévio avaliou a estrutura da retina externa em outras neuropatias ópticas, deixando com que o mecanismo responsável por essas anormalidades ainda permaneça em incerteza.

No presente estudo, a espessura da CFR foi mensurada como aumentada apenas na hemirretina nasal dos pacientes com AB, achado associado com uma redução isolada da amplitude de N1 nos quadrantes NI, sugerindo que tenha ocorrido algum grau de estiramento mecânico das camadas externas da retina com algum dano celular concomitante. Como a única anormalidade encontrada nos dados de ERGmf foram a redução da amplitude de N1 nos quadrantes NI, não é possível afirmar que houve degeneração trans-sináptica acometendo fotorreceptores no nosso grupo de pacientes. Por outro lado, como o quadrante NI tende a ser a região mais acometida em pacientes com compressão quiasmática por adenomas da pituitária (afetando principalmente o quadrante NS do CV), é possível inferir que as amplitudes anormais de N1 encontradas no quadrante NI correspondente podem ser resultado de um certo nível de dano retiniano, portanto afetando apenas o quadrante mais acometido pela compressão das fibras nervosas. Mais estudos ainda são necessários para elucidar estes achados.

Também analisamos as associações entre as medições de TCO, ERGmf e POMf com os dados de CV, utilizando a estratégia 10-2. Estudos anteriores avaliando

a relação estrutura-função em pacientes com compressão quiasmática utilizaram as mensurações de TCO plotadas sobre dados obtidos de exames de CV tipo 24-2 ou 30-2(11, 22, 25, 33, 113, 114). Apesar destas estratégias serem adequadas para a investigação da relação estrutura-função com dados de TCO derivados de imagens da CFNRpp, elas proporcionam pouca informação para correlacionar com medidas de espessura macular, que geralmente se baseiam em um cubo de 6 x 6 mm centralizado na fôvea. Ainda por cima, o CV 10-2 avalia 68 pontos de teste dentro dos 10 graus centrais da retina, fornecendo ao examinador muito mais informação sobre a sensibilidade retiniana na área macular(34). Enquanto bastante atenção tem se dado aos testes de CV central em pacientes com glaucoma(115, 116), nenhum estudo prévio investigou a correlação entre os parâmetros de CV tipo 10-2 e medidas de TCO-DS ou dados de ERG em pacientes com lesões compressivas de quiasma óptico. No nosso estudo, a correlação entre as alterações encontradas na espessura das camadas retinianas medidas com TCO e a sensibilidade testada no CV 10-2 foi positivo para as camadas internas da retina com espessura diminuída, enquanto foi negativa para as camadas que tiveram medidas de espessura aumentadas (CNI e CFR). A correlação mais forte encontrada foi entre a sensibilidade do CV 10-2 espessura da CCG, o que repete achados encontrados em estudos prévios realizados com o CV tipo 24-2(33). Os valores dos coeficientes de correlação foram discretamente superiores no presente estudo (chegando a 0.83 para os valores de melhor performance) que os encontrados em estudo anterior utilizando o teste 24-2 em um grupo similar de pacientes(33), sugerindo que dados do CV mais central podem ser úteis na avaliação da perda de CV em pacientes com compressão das vias ópticas anteriores, apesar da diferença não ser grande o suficiente para permitir-nos inferir que o exame 10-2 tem melhor eficácia que o 24-2. É importante ressaltar que

este estudo, entretanto, foi desenhado e conduzido para avaliar pacientes com hemianopsia temporal sequelar permanente, com critério de seleção baseado na presença de defeito hemianópico estável encontrado no CV 24-2. Portanto, estudos futuros serão necessários para comparar os testes 10-2 e 24-2 especialmente no que confere à detecção de defeitos de CV precoces por compressão quiasmática. Correlações significativamente positivas foram encontradas entre os POf e as espessuras de CFNR, CCG e CNI medidas pela TCO. Dentre as análises referentes às camadas externas da retina, nenhuma correlação significativa foi observada entre medidas da TCO e amplitudes de N1 e P1 do ERGmf, com exceção de uma correlação com a espessura da CNE nos quadrantes temporais. Acreditamos que as anormalidades encontradas neste estudo nas camadas externas da retina sejam muito sutis para desencadear uma correlação clinicamente significativa.

7 CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

1. As medidas de espessura média da CFNR, CCG e CPI foram menores nos pacientes com AB que nos controles em todos os quadrantes; com relação à CNI e CFR, as medidas de espessura foram maiores nos pacientes que nos controles, apenas nos quadrantes nasais, indicando estiramento mecânico destas estruturas;
2. Não foi encontrado correlação significativa entre as medidas de espessura da CFR macular com os valores de amplitude de N1 e P1 mensurados no ERGmf;
3. Houve correlação significativa entre a amplitude dos POf e as espessuras da CPI nas hemirretinas nasal e temporal e da CNI no quadrante nasal superior;
4. Houve boa correlação entre os valores de sensibilidade do CV 10-2 e as medidas de espessura da CFNR, CCG e CPI em todos os quadrantes, além de correlação inversa significativa entre os quadrantes nasais da CNI e da CFR com os hemis campos temporais correspondentes.
5. Foi encontrada redução da amplitude somada dos POf nas hemirretinas nasal e temporal, sugerindo dano funcional associado às anormalidades estruturais.
6. Houve redução na amplitude de N1 no ERGmf apenas no quadrante NI nos olhos com AB do DO.

Concluimos, portanto, que a espessura das camadas internas da retina é mais fina em pacientes com AB de NO que em controles, exceto pela CNI, que apresenta valores médios espessados nos quadrantes nasais e normais nos temporais. Em relação às camadas externas, observamos maiores valores de espessura na CFR nos quadrantes nasais do grupo com AB. Nos mesmo quadrantes nasais foi encontrado

diminuição da amplitude somada média nos POmf, sugerindo dano funcional das células retinianas com núcleos localizados na CNI. Além disso, a diminuição da amplitude de N1 no quadrante NI sugere uma possível alteração funcional de fotorreceptores na região mais afetada pela compressão quiasmática. São necessários outros estudos para reprodução dessas alterações, afim de alcançar maior aprofundamento fisiopatológico e seguimento longitudinal em casos semelhantes para melhores conclusões.

8 REFERÊNCIAS

1. Monteiro MLR. Retinal nerve fiber evaluation in neuro-ophthalmic diseases of the anterior visual pathway. *Revista Brasileira De Oftalmologia*. 2012;71(2):125-38.
2. Monteiro MLR, 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. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2008;71(4):534-9.
3. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Freedman MS. Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2010;45(5):520-6.
4. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(2):573-9.
5. Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WA, Balk L, Petzold A. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):952-61.
6. Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Miller MT, Blair MP. Macular thinning associated with unilateral optic nerve hypoplasia. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2013;42(0):e6-e9.
7. Cunha LP, Costa-Cunha LVF, Malta RFS, Monteiro MLR. Comparison between retinal nerve fiber layer and macular thickness measured with OCT detecting progressive axonal loss following traumatic optic neuropathy. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2009;72(5):622-5.
8. Francoz M, Fenolland J-R, Giraud J-M, El Chehab H, Sendon D, May F, et al. Reproducibility of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness

measurement with cirrus HD-OCT in normal, hypertensive and glaucomatous eyes. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(3):322-8.

9. Akashi A, Kanamori A, Ueda K, Matsumoto Y, Yamada Y, Nakamura M. The Detection of Macular Analysis by SD-OCT for Optic Chiasmal Compression Neuropathy and Nasotemporal Overlap. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(7):4667-72.

10. Bialer OY, Goldenberg-Cohen N, Toledano H, Snir M, Michowiz S. Retinal NFL thinning on OCT correlates with visual field loss in pediatric craniopharyngioma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2013;48(6):494-9.

11. 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.

12. Unsöld R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Archives of ophthalmology*. 1980;98:1637-8.

13. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, Nagai A, Nakanishi Y, Kusahara S, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2278-83.

14. Monteiro MLR, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros Fa. 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 (London, England)*. 2007;21(1):16-22.

15. Nakamura M, Ishikawa-Tabuchi K, Kanamori A, Yamada Y, Negi A. Better performance of RTVue than Cirrus spectral-domain optical coherence tomography in

detecting band atrophy of the optic nerve. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2012;250(10):1499-507.

16. Hood DC, Raza AS. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. The British journal of ophthalmology. 2014;98 Suppl 2:ii1-ii9.

17. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2009;116(12):2305-14.e1-2.

18. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. Progress in retinal and eye research. 2007;26(6):688-710.

19. Monteiro MLR, Fernandes DB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science. 2012;53(7):3959-66.

20. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. Neurology. 2009;73(4):302-8.

21. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. Neurology. 2009;72(12):1077-82.

22. Monteiro MLR, Cunha LP, Costa-Cunha LVF, Maia OO, Oyamada MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. Investigative ophthalmology & visual science. 2009;50(8):3535-41.

23. Barboni P, Savini G, Feuer WJ, Budenz DL, Carbonelli M, Chicani F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness variability in Leber hereditary optic neuropathy carriers. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(6):985-91.
24. Barboni P, Savini G, Parisi V, Carbonelli M, La Morgia C, Maresca A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in dominant optic atrophy measurements by optical coherence tomography and correlation with age. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2076-80.
25. Akashi A, Kanamori A, Ueda K, Matsumoto Y, Yamada Y, Nakamura M. The Detection of Macular Analysis by SD-OCT for Optic Chiasmal Compression Neuropathy and Nasotemporal Overlap. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(7):4667-72.
26. Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Savino PJ, Law A, Evans J, Gamble GD. In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1879-85.
27. Monteiro MLR, Costa-Cunha LVF, Cunha LP, Malta RFS. Correlation between macular and retinal nerve fibre layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. *Eye*. 2010;24(8):1382-90.
28. Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, Arnow S, Green AJ. Microcystic Inner Nuclear Layer Abnormalities and Neuromyelitis Optica. *JAMA Neurol*. 2013;1-5.
29. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Relationships of the inner nuclear layer of the retina with clinicoradiologic disease characteristics in multiple sclerosis; A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):963-72.
30. Abegg M, Zinkernagel M, Wolf S. Microcystic macular degeneration from

optic neuropathy. *Brain*. 2012;135(Pt 12):e225.

31. Barboni P, Carelli V, Savini G, Carbonelli M, La Morgia C, Sadun AA. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration. *Brain*. 2013.
32. Wolff B, Basdekidou C, Vasseur V, Mauget-Faÿsse M, Sahel J-A, Vignal C. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy: a novel spectral-domain OCT finding. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013;33(10):2133-8.
33. Monteiro MLR, Hokazono K, Fernandes DB, Costa-Cunha LVF, Sousa RM, Raza AS, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(5):3328-36.
34. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5-25.
35. De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A, Girkin CA, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. 24-2 Visual Fields Miss Central Defects Shown on 10-2 Tests in Glaucoma Suspects, Ocular Hypertensives, and Early Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017:1-8.
36. Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro MLR. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2008;117(3):223-32.
37. Forte R, Ambrosio L, Bonavolontà P, Ambrosio G. Pattern electroretinogram optimized for glaucoma screening (PERGLA) and retinal nerve fiber thickness in suspected glaucoma and ocular hypertension. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2010;120(2):187-92.
38. Hokazono K, Raza AS, Oyamada MK, Hood DC, Monteiro MLR. Pattern

electroretinogram in neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis and its correlation with FD-OCT and perimetry. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2013;127(3):201-15.

39. Bearse MA, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal Function in Normal and Diabetic Eyes Mapped with the Slow Flash Multifocal Electroretinogram. 2003:296-304.

40. Jr MAB, Shimada Y, Sutter EE. Distribution of oscillatory components in the central retina. *Documenta Ophthalmologica*. 2000;100:185-205.

41. Heynen H, Wachtmeister L, van Norren D. Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. *Vision Res*. 1985;25(10):1365-73.

42. Wachtmeister L, Dowling JE. The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1978;17(12):1176-88.

43. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Progress in retinal and eye research*. 1998;17(4):485-521.

44. Wachtmeister L. Some aspects of the oscillatory response of the retina. *Prog Brain Res*. 2001;131:465-74.

45. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*. 1992;32(3):433-46.

46. Wu S, Sutter EE. A topographic study of oscillatory potentials in man. *Vis Neurosci*. 1995;12(6):1013-25.

47. Chen JC, Brown B, Schmid KL. Evaluation of inner retinal function in myopia using oscillatory potentials of the multifocal electroretinogram. *Vision Research*. 2006;46(24):4096-103.

48. Chen JC, Brown B, Schmid KL. Slow flash multifocal electroretinogram in myopia. *Vision Research*. 2006;46(18):2869-76.

49. Kurtenbach A, Langrova H, Zrenner E. Multifocal oscillatory potentials in type 1 diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):3234-41.
50. Palmowski-Wolfe AM, Allgayer RJ, Vernaleken B, Schötzau A, Ruprecht KW. Slow-stimulated multifocal ERG in high- and normal-tension glaucoma. *Documenta Ophthalmologica*. 2006;112(3):157-68.
51. Panda S, Jonas JB. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(8):2532-6.
52. de CC. Histopathology of retina and optic nerve with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1962;67:483-7.
53. Vaegan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp Eye Res*. 1995;60(6):697-706.
54. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Yu M, Lai G, Lam DS. Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thicknesses on evaluation of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2485-92.
55. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, Pease ME, Quigley EN. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):200-5.
56. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*. 2011;134(2):518-33.
57. Al-Louzi OA, Bhargava P, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Crainiceanu C, et al. Outer retinal changes following acute optic neuritis. *Multiple sclerosis*. 2016;22(3):362-72.
58. Behbehani R, Abu Al-Hassan A, Al-Salahat A, Sriraman D, Oakley JD,

- Alroughani R. Optical coherence tomography segmentation analysis in relapsing remitting versus progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172120.
59. Anderson D, Faber P, Marcovitz S, Hardy J, Lorenzetti D. Pituitary tumors and the ophthalmologist. *Ophthalmology*. 1983;90:1265-70.
60. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary prolactinoma. *Minerva endocrinol*. 2004;29(4):241-75.
61. Chicani CF, Miller NR. Visual outcome in surgically treated suprasellar meningiomas. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2003;23(1):3-10.
62. Monteiro MLR, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2010;45(4):404-8.
63. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1098-104.
64. Mikelberg FS, Yidegiligne HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma: a quantitative analysis. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1993;28:69-71.
65. Costa-Cunha LVF, Cunha LP, Malta RFS, Monteiro MLR. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(1):56-63.e2.
66. Monteiro MLR, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic

- nerve. American Journal of Ophthalmology. 2007;143(5):896-9.
67. Moura FC, Costa-Cunha LVF, Malta RFS, Monteiro MLR. Relationship between visual field sensitivity loss and quadrantic macular thickness measured with Stratus-Optical coherence tomography in patients with chiasmal syndrome. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2010;73(5):409-13.
68. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro MLR. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. Ophthalmology. 2007;114(1):175-81.
69. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. Science. 1991;254:1178-81.
70. Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Witkin AJ, Duker JS, Ko TH, Carvalho M, et al. High-Definition and 3-dimensional Imaging of Macular Pathologies with High-speed Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2006;113(May 2005):1-24.
71. Wässle H, Grünert U, Röhrenbeck J, Boycott BB. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. Nature. 1989;341:643-6.
72. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: A pilot study. Ophthalmology. 1998;105(1):224-31.
73. Fernandes DB, Raza AS, Nogueira R, Wang D, Callegaro D, Hood DC, et al. Evaluation of Inner Retinal Layers in Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Using Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2013;120(2):387-94.
74. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, 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.

75. Medeiros Fa, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 2005;139(1):44-55.

76. Monteiro ML, Fernandes DB, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3959-66.

77. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1786-93.

78. Gills Jr JP, Wadsworth JAC. DEGENERATION OF THE INNER NUCLEAR LAYER OF THE RETINA FOLLOWING LESIONS OF THE OPTIC NERVE. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1966;64:66-88.

79. Van Buren JM. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1963;26:402-9.

80. Balk LJ, Killestein J, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Petzold A. Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 12):e226; author reply e7-e; author reply e7.

81. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(8):1609.

82. Werner JS, Keltner JL, Zawadzki RJ, Choi SS. Outer retinal abnormalities

associated with inner retinal pathology in nonglaucomatous and glaucomatous optic neuropathies. *Eye (London, England)*. 2011;25(3):279-89.

83. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, Brandt JD, Keltner JL, Doble N, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):131-41.

84. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(5):2103-19.

85. Atilla H, Tekeli O, Ornek K, Batioglu F, Elhan AH, Eryilmaz T. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2006;13(1):55-9.

86. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Odel JG, Grippo TM, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(7):2411-8.

87. Monteiro ML, Cunha LP, Costa-Cunha LV, Maia OO, Jr., Oyamada MK. 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.

88. 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(5):905-12.

89. Onozu H, Yamamoto S. Oscillatory potentials of multifocal electroretinogram in diabetic retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2003;106:327-32.

90. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyake Y. Effect of

glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1998;39(11):2171-6.

91. Chen JC, Brown B, Schmid KL. Evaluation of inner retinal function in myopia using oscillatory potentials of the multifocal electroretinogram. *Vision Res*. 2006;46(24):4096-103.

92. Kurtenbach A, Weiss M. Effect of aging on multifocal oscillatory potentials. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision*. 2002;19(1):190-6.

93. Bearse MA, Shimada Y, Sutter EE. Distribution of oscillatory components in the central retina. *Doc Ophthalmol*. 2000;100(2-3):185-205.

94. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*. 2012;124(1):1-13.

95. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Progress in retinal and eye research*. 2000;19(5):607-46.

96. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between Electrophysiological, Psychophysical, and Anatomical Measurements in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43(7):2213-20.

97. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1334-9.

98. Trimboli-Heidler C, Vogt K, Avery RA. Volume Averaging of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Impacts Retinal Segmentation in Children. *Translational vision science & technology*. 2016;5(4):12.

99. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;10(2):486-9.
100. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clinica Chimica Acta*. 2006;366(1-2):112-29.
101. Kardon R. The Role of the Macula OCT Scan in Neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(4):353-61.
102. Moura FC, Medeiros Fa, Monteiro MLR. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(1):175-81.
103. Wu S, Sutter EE, Wu SSE. A topographic study of oscillatory potentials in man. *Visual neuroscience*. 1995;12(6):1013-25.
104. Tan W, Wright T, Dupuis A, Lakhani E, Westall CA. Localizing functional damage in the neural retina of adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(4):2432-41.
105. Bearse MA, Han Y, Schneck ME, Barez S, Jacobsen C, Adams AJ. Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004;45(9):3259-65.
106. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, Garrick R, Parratt J, Graham SL, et al. Inner nuclear layer thickening is inversely proportional to retinal ganglion cell loss in optic neuritis. *PloS one*. 2013;8(10):e78341-e.
107. Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, Wang D, Callegaro D, Hood DC, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(2):387-94.

108. Gocho K, Kikuchi S, Kabuto T, Kameya S, Shinoda K, Mizota A, et al. High-resolution en face images of microcystic macular edema in patients with autosomal dominant optic atrophy. *BioMed research international*. 2013;2013:676803-.
109. Monteiro ML, Araújo RB, Suzuki AC, Cunha LP, Preti RC. Homonymous Hemianopic Hyporeflective Retinal Abnormality on Infrared Confocal Scanning Laser Photography: A Novel Sign of Optic Tract Lesion. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(1):46-9.
110. Carbonelli M, La Morgia C, Savini G, Cascavilla ML, Borrelli E, Chicani F, et al. Macular Microcysts in Mitochondrial Optic Neuropathies: Prevalence and Retinal Layer Thickness Measurements. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127906.
111. Sriram P, Graham SL, Wang C, Yiannikas C, Garrick R, Klistorner A. Transsynaptic retinal degeneration in optic neuropathies: optical coherence tomography study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(3):1271-5.
112. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, Becker DL, Hernandez MR, Boulton ME, et al. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: A novel multiphoton-DAPI approach. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2008;49(5):1940-5.
113. Nakamura M, Ishikawa-Tabuchi K, Kanamori A, Yamada Y, Negi A. Better performance of RTVue than Cirrus spectral-domain optical coherence tomography in detecting band atrophy of the optic nerve. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012;250(10):1499-507.
114. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(11):4827-35.

115. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Progress in retinal and eye research*. 2013;32:1-21.
116. Sullivan-mee M, Karin Tran MT, Pensyl D, Tsan G, Katiyar S. Prevalence, features, and severity of glaucomatous visual field loss measured with the 10-2 achromatic threshold visual field test. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;168:40-51.

9 APÊNDICE

A seguir apresentamos um artigo em que foram publicados os resultados obtidos nesta tese.

**MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL INNER AND OUTER RETINAL
LAYER ABNORMALITIES IN EYES WITH PERMANENT TEMPORAL
HEMIANOPIA FROM CHIASMAL COMPRESSION**

(Artigo publicado na revista Frontiers in Neurology em 04 de Dezembro de 2017,
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00619>)

Morphological and Functional Inner and Outer Retinal Layer Abnormalities in Eyes with Permanent Temporal Hemianopia from Chiasmal Compression

Rafael B. de Araújo¹, Maria K. Oyamada¹, Leandro C. Zacharias¹, Leonardo P. Cunha², Rony C. Preti¹ and Mário L. R. Monteiro^{1*}

¹Laboratory of Investigation in Ophthalmology (LIOM 33), Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil, ²Department of Ophthalmology, School of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:

Andrzej Gzylowski,
University of Warmia and Mazury in
Olsztyn, Poland

Reviewed by:

Enrico Borrelli,
University of California, Los Angeles,
United States
Andrés Cruz-Hernández,
University of California, San
Francisco, United States

*Correspondence:

Mário L. R. Monteiro
mlrmonteiro@terra.com.br

Specialty section:

This article was submitted to
Neuro-Ophthalmology,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 25 September 2017

Accepted: 06 November 2017

Published: 04 December 2017

Citation:

Araújo RBd, Oyamada MK,
Zacharias LC, Cunha LP, Preti RC
and Monteiro MLR (2017)
Morphological and Functional Inner
and Outer Retinal Layer Abnormalities
in Eyes with Permanent Temporal
Hemianopia from Chiasmal
Compression.
Front. Neurol. 8:619.
doi: 10.3389/fneur.2017.00619

Purpose: The aims of this study are to compare optical coherence tomography (OCT)-measured macular retinal layers in eyes with permanent temporal hemianopia from chiasmal compression and control eyes; to compare regular and slow-flash multifocal electroretinography (mfERG) in patients and controls; and to assess the correlation between OCT, mfERG, and central visual field (SAP) data.

Methods: Forty-three eyes of 30 patients with permanent temporal hemianopia due to pituitary tumors who were previously submitted to chiasm decompression and 37 healthy eyes of 19 controls were submitted to macular spectral domain OCT, mfERG, and 10-2 SAP testing. After segmentation, the thickness of the macular retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer, and photoreceptor layer (PRL) was measured. Amplitudes and oscillatory potentials (OPs) were measured on regular and slow-flash mfERG, respectively, and expressed as the mean values per quadrant and hemifield.

Results: RNFL, GCL, and IPL thickness measurements were significantly reduced in all quadrants, whereas INL, OPL, and PRL thicknesses were significantly increased in the nasal quadrants in patients compared to those in controls. Significant correlations between OCT and 10-2 SAP measurements were positive for the RNFL, GCL, and IPL and negative for the INL, OPL, and PRL. OPs and mfERG N1 amplitudes were significantly reduced in the nasal hemiretina of patients. Significant correlations were found between OP and mfERG amplitudes for inner and outer nasal hemiretina OCT measurements, respectively.

Conclusion: Patients with permanent temporal hemianopia from previously treated chiasmal compression demonstrated significant thinning of the RNFL, GCL, IPL, and thickening of the INL, OPL, and PRL associated with reduced OP and mfERG N1 amplitudes, suggesting that axonal injury to the inner retina leads to secondary damage to the outer retina in this condition.

Keywords: optical coherence tomography, oscillatory potentials, multifocal electroretinography, standard automated perimetry, chiasmal compression, temporal hemianopia

INTRODUCTION

Optical coherence tomography (OCT) has become a valuable tool not only in the workup of patients with retinal diseases but also in the quantification of retinal neural loss in patients with optic pathway diseases. Reduced thickness of the OCT-measured peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL), macular RNFL, and ganglion cell layer (GCL) thickness are important signs in a number of optic neuropathies, including glaucoma (1–3), optic neuritis from multiple sclerosis (MS) or neuromyelitis optica (NMO) (4–6), and hereditary and compressive optic neuropathies (7–13). Therefore, the quantification of peripapillary RNFL and inner macular layers with high-resolution OCT became a common procedure to diagnose and monitor such conditions.

However, more recently, the widespread use of OCT in optic nerve diseases has revealed retinal abnormalities in layers other than the RNFL and the GCL. Increased thickness and microcystic abnormalities in the inner nuclear layer (INL) were first noticed in MS and NMO (14–18) and later in other optic neuropathies (19–21), in chiasmal compression (22), and in optic tract lesion (23). Although the mechanism has not been clearly established, the presence of INL microcysts in areas of GCL loss points to either mechanical stretching of the retina in the area or retrograde trans-synaptic cell degeneration (19, 20, 22). The observation of secondary INL abnormalities in eyes with anterior visual pathway lesions increases the likelihood of finding abnormalities in the outer retinal layers as well. These layers can now be measured separately with spectral domain OCT (SD-OCT) technology.

Outer retinal layer function may be evaluated with full-field electroretinography (fERG). The main components of regular ERG data reflect cone and rod responses, while the activity of retinal cells with nuclei located in the INL may be assessed by analyzing the oscillatory potentials (OPs), which are thought to arise preferentially from amacrine cell activity and its interaction with bipolar and ganglion cells (24–29). However, fERG is a global retinal response and therefore not ideal for evaluating possible localized consequences of retinal axonal loss in optic nerve diseases. Multifocal electroretinography (mfERG), on the other hand, reflects a cone-driven response, predominantly generated by bipolar cell activity from different areas in the central retina (30). In its regular protocol, mfERG is a standard test for the evaluation of outer retinal layer function, but it has been suggested that nonstandard modes of mfERG stimulation and analysis can enhance the contributions of amacrine and bipolar cells in the INL (25). In that regard, modified slow-flash mfERG (SF-mfERG) successfully enhanced OPs, believed to represent intermediate retinal layer activity, in different regions of the macula (31). Previous studies have evaluated inner and intermediate retinal layer function using multifocal OPs (mfOPs) in normal aged persons (30) and patients with retinal diseases (24, 32–36) and glaucoma (37). However, no previous study has specifically addressed the mfERG response in patients with chiasmal disease.

While the inner retinal layers are known to be affected in optic nerve diseases, it remains unclear whether the structures of the outer retinal layer, including the photoreceptor layer (PRL), are also involved. Some histological (38, 39) and electroretinographic (40)

studies in glaucoma suggest that the PRL is affected in the disease, but other studies have failed to confirm that (41, 42). In MS patients, Saidha et al. (43) found indications of primary involvement of the outer retinal layer in a subset of the disease, and recent studies indicate that outer retinal changes may be secondary to optic neuritis in that condition (44, 45). However, the effect of primary anterior visual pathway disease on the outer retina is still not well understood. The subject is important, not only from the pathophysiological point of view but also because it helps avoid diagnostic confusion between optic nerve and retinal diseases. Patients with band atrophy (BA) of the optic nerve (46–48) resulting from middle chiasmal compression provide a good model for the investigation of retinal abnormalities secondary to anterior visual pathway disease. Typical cases have temporal hemianopia with normal nasal visual field (VF) (48, 49). Because such patients are affected at the chiasmal level, have no primary ocular diseases and present eyes with temporal hemianopia with normal or near-normal nasal hemifield (with a clear distinction between nasal and temporal hemiretinal involvements), they provide valuable information on possible secondary retinal layer involvement (22, 49). However, to our knowledge, no previous study has used OCT or mfERG to evaluate the segmented outer retinal layers of patients with VF loss from chiasmal compression.

Therefore, the purposes of the present study are to compare segmented inner and outer retinal layers using high-resolution SD-OCT and assess their function using SF-mfERG and regular mfERG recordings in eyes with temporal hemianopia and controls, as well as to determine the relationship between such measurements. We also evaluated the relationship between SD-OCT findings and central VF data from standard automated perimetry (SAP; 10-2-testing strategy) in the same set of patients.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Forty-three eyes of 30 patients with temporal hemianopia from previous chiasmal compression and 37 eyes of 19 healthy controls were included in this observational, prospective, cross-sectional study. All patients had received treatment for suprasellar lesions and had stable visual acuity and VF defects for at least 6 months prior to the study. Approval from the Institutional Ethics Committee was obtained, and all subjects filled informed consent. The study designers followed the principles of the Declaration of Helsinki.

To be eligible, patients were required to (i) be older than 18 years; (ii) have radiologic evidence of a previous suprasellar tumor compressing the chiasm, followed by optic pathway decompression at least 6 months prior to study entry; and (iii) have at least one eye with complete or partial temporal hemianopia and a nasal hemifield within normal limits. An abnormal temporal hemifield was defined on 24-2 VF examination as follows: a cluster of at least three non-edge locations worse than a P value of 5%, with at least one worse than a P level of 1% on the pattern deviation plot of the temporal hemifield; best-corrected visual acuity of 20/30 or better; spherical equivalent of ± 4.00 diopters and IOP < 22 mmHg. Patients with a history of

intraocular diseases, diabetes, clinical signs of glaucoma, or other optic neuropathies were excluded.

The control group consisted of healthy subjects recruited among hospital personnel. All individuals had no abnormalities in the ophthalmic examination or the 24-2 SAP. Normal VF was defined as a pattern standard deviation within the 95% confidence limits and a Glaucoma Hemifield Test result within normal limits.

VF Testing

All subjects were submitted to SAP using the Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) Standard 24-2 test (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec) with a Goldmann III size stimulus on a 31.5-aposilb background for inclusion purposes. Eligible eyes underwent SITA 10-2 testing, and only reliable VFs were included (fixation loss <20%, false-positive rate <15%, and false-negative rate <30%). The primary analysis consisted of averaging VF deviation from normal values on the total deviation plot in the nasal and temporal hemifields and in the superonasal (SN), inferonasal (IN), superotemporal (ST), and inferotemporal (IT) quadrants. Sectoral mean deviation (MD) and mean sensitivity values were calculated. At each test point, sensitivity values were measured in decibel by averaging the values of the total deviation plot for points in each quadrant and hemifield. Also, for the purpose of calculation, the deviation from normal at each test

location was converted from decibel to unlogged 1/Lambert (1/L) units using the formula: $1/L = 10^{dB/10}$.

OCT Analysis and Segmentation

Within 2 weeks of VF testing, the subjects were submitted to SD-OCT scanning (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) of the macular area following pupil dilation with 1% tropicamide. All participants were examined using the posterior pole protocol of the Spectralis Nite Axonal Analytics software. A quality index of at least 20 was required for all images. The images were acquired using the automated eye alignment eye-tracking software (TruTrack; Heidelberg Engineering) and corrected with the Fovea-to-Disc Alignment system to obtain macular volumetric retinal scans comprising 61 single vertical lines of 16 frames each, covering a cuboid area of $30^\circ \times 25^\circ$ volume scan ($9.2 \text{ mm} \times 7.6 \text{ mm}$) centered on the fovea, to increase the accuracy of horizontal raphe measurements, and to minimize the variation in head orientation. A central $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$ square of the scanned area was used for analysis (Figure 1). The software scores the quality of the signal strength of the images on a scale from poor (0 dB) to excellent (40 dB). All images were reviewed with regard to subjective and objective quality (50, 51). Criteria for acceptable Spectralis® fundus images included the following: absence of large eye movements (defined as an abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel),

FIGURE 1 | Demarcation of the area in the macula scanned by spectral domain optical coherence tomography. The enhanced squares represent the area used for analysis, divided into four quadrants and two hemifields (white lines). Note the inclination of the scans due to fovea-disc correction. Peripheral squares were excluded from calculations.

consistent signal intensity across the scan, and absence of black bands (caused by blinking) throughout the examination.

Seven retinal layers were identified by automatic segmentation performed by the Spectralis® software, with manual correction when needed. After segmentation, we measured the thickness of the following layers between the outer limiting membrane and Bruch's membrane: the RNFL, the GCL, the inner plexiform layer (IPL), the INL, the outer plexiform layer (OPL), the outer nuclear layer (ONL), and the PRL (52) (Figure 2). The average thickness in macular quadrants and hemifields was calculated for each layer.

Electroretinography

Multifocal electroretinography was recorded using the RETiscan System (Roland Consult, Wiesbaden, Germany) following the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) guidelines (53). The tests were performed monocularly, after anesthetizing the cornea with one drop of proxymetacaine 0.5%, using ERG-Jet contact lens electrodes (Fabrinal SA, La Chaux de Fonds, Switzerland). Gold-cup reference and surface electrodes were placed on the subject's forehead and temple, respectively. The pupils were previously dilated with 1% tropicamide, and the subject was light adapted for 10 min before the examination. The stimulus array consisted of 61 hexagons scaled with a 4.0 distortion and eccentricity factor randomly displayed on a CRT monitor at a distance of 26 cm and directed at the central 30° of the retina. The luminance of the stimuli was modulated between black (0 cd/m²) and white (200 cd/m²), according to a modified pseudorandom m-sequence. The recordings were amplified and automatically bandpass filtered (filter range 10–100 Hz). The mfERG N1 and P1 amplitudes were measured according to ISCEV guidelines (53).

Multifocal OP responses were acquired by SF-mfERG stimulation, with the same 61-hexagon array and the same display used for mfERG recordings. Each hexagon was temporally modulated between black (0 cd/m²) and white (200 cd/m²) in a pseudorandom binary m-sequence comprising 2¹⁵–1 steps. The display luminance around the hexagons was approximately 100 cd/m². For this acquisition protocol, the sequence was slowed by inserting

three dark frames making each step four frames long (53.3 ms). Each recording session took approximately 13 min per eye, with 98 s per stimulation cycle. Retinal signals were bandpass filtered between 100 and 300 Hz and amplified (range, 100 µV) (54).

The subjects were asked to fix their gaze on the red cross at the center of the stimulus screen. Recordings with artifacts from head movements, blinking or contact lens uncoupling were discarded and repeated. The amplitudes of the three major waveforms (P1, P2, and P3) of the SF-mfERG recordings were measured and summed to determine the total OP amplitude (Figure 3). The responses were measured using scaled density regional averages in nV/deg² to reflect the correct angular size for each hexagon stimulating the retina. Disregarding the outermost line of stimulus, SF-mfERG Ops, and conventional mfERG N1 and P1 responses were evaluated for a customized quadrantic pattern (excluding the hexagons in the central vertical and horizontal lines) and for the nasal and temporal hemiretinas (excluding the hexagons in the central vertical line) (Figure 4).

Statistical Analysis

The statistical analysis of the computed data was performed with IBM SPSS Statistics v. 23.0. The Kolmogorov-Smirnov test was used to confirm the normality assumption. BA patients and normal controls were compared with regard to OCT quadrantic and hemiretinal macular thickness, mean OP amplitudes, and mfERG amplitudes using generalized estimating equations. Receiver operating characteristic (52) curves were used to assess the discrimination ability of each parameter. Correlations between either SD-OCT or electrophysiology measurements and mean SAP sensitivity were verified with either Spearman's ranked correlation coefficients (ρ) for SAP values in decibels (40) or Pearson's correlation coefficients (r) for SAP values in 1/L units. The level of statistical significance was set at 5% ($P < 0.05$).

RESULTS

A total of 43 eyes with BA and 37 healthy eyes were studied. All patients had pituitary adenoma. The mean age $\pm$ SD was

53.7 ± 13.3 years for the patients and 49.7 ± 12.9 years for the controls ($P = 0.182$, Student's t -test). One subject from the control group had one eye excluded due to a macular scar. On 24-2 SAP testing, 22 eyes presented complete temporal hemianopia, 11 had a defect affecting approximately one quadrant, and 10 had a defect involving less than one quadrant. The mean ± SD of 10-2 SAP MD was -10.38 ± 6.8 dB in the BA group and -1.62 ± 1.2 dB in the control group. In BA eyes, the temporal and nasal mean defect

was -18.0 ± 1.2 and -2.6 ± 1.1 , respectively. The corresponding values for normal eyes were -1.2 ± 1.0 and -1.1 ± 0.9 . The mean defect of the VF quadrants on the 10-2 test was -17.9 ± 11.3 (ST), -2.2 ± 3.5 (SN), -18.1 ± 13.1 (IT), and -2.9 ± 3.3 (IN). The corresponding values for controls were -1.2 ± 1.2 , -1.1 ± 1.1 , -1.1 ± 0.9 , and -1.2 ± 0.8 . All VF sensitivity parameters in both hemifields were significantly smaller in BA patients than in controls.

The macular thickness parameters for each retinal layer and each quadrant are presented in Table 1, and the pseudocolor thickness maps of each segmented layer from a typical BA patient and a normal control are shown in Figure 5, with their respective 10-VF total deviation plot and electrophysiological waveforms. RNFL, GCL, and IPL thickness measurements in all four macular quadrants were significantly smaller in eyes with BA than in control eyes. The largest differences were found in the nasal quadrants. These measurements also had the best area under the receiver operating characteristic curve for distinguishing eyes with BA from controls. On the other hand, in the SN and IN quadrants, INL, OPL, and PRL thickness was significantly greater in BA eyes than in control eyes, while no significant difference was found for the temporal quadrants. Moreover, no significant difference was found for ONL measurements, regardless of the quadrant (Table 1).

Table 2 and Figure 6 show the results of both regular and SF-mfERG measurements in different quadrants and hemifields of BA eyes and controls. When compared to normals, BA patients had significantly lower mean OP amplitudes in both the nasal and temporal hemiretinas, but no significant difference was found between quadrantic measurements. In BA eyes, the averaged sum of the three positive wavelets was 17.0 ± 5.1 for the nasal hemiretina and 16.8 ± 5.8 for the temporal hemiretina, compared to 19.5 ± 4.7 and 20.1 ± 5.8 in control eyes, respectively. The reduction in N1 and P1 amplitude observed in all quadrants on

FIGURE 3 | Spatially summed waveforms of regular and slow-flash mfERG of a 34-year-old healthy control. OP amplitude (upper graph) is the difference in nanovolts between a peak and the preceding trough. The final OP amplitude is the sum of the three amplitudes. In the mfERG waveform (lower graph), the N1 amplitude is the difference in nanovolts between the baseline and the first trough; the P1 amplitude is the difference in nanovolts between the first trough and the first peak.

FIGURE 4 | Representation of the 61-hexagon array of retinal stimulation used in both regular and slow-flash mfERG. Note the exclusion of peripheral and midline hexagons from the analysis. (A) Quadrantic analysis. (B) Hemiretinal analysis.

TABLE 1 | Mean values ($\pm$ SD) of the segmented macular layers thicknesses (in micrometers) by quadrants with AUC.

Parameter	Band atrophy	Controls	P value*	AUC
Superonasal quadrant				
RNFL	32.2 $\pm$ 9.5	50.5 $\pm$ 8.0	<0.001	0.933
GCL	23.5 $\pm$ 3.8	34.5 $\pm$ 2.3	<0.001	0.982
IPL	19.8 $\pm$ 2.9	27.6 $\pm$ 1.7	<0.001	0.977
INL	34.8 $\pm$ 3.2	32.4 $\pm$ 5.2	0.015	0.778
OPL	27.9 $\pm$ 3.3	26.4 $\pm$ 2.0	0.000	0.624
ONL	60.5 $\pm$ 5.4	59.3 $\pm$ 8.7	0.528	0.494
PRL	81.4 $\pm$ 3.0	79.5 $\pm$ 2.3	0.007	0.692
Inferonasal quadrant				
RNFL	38.8 $\pm$ 12.2	57.8 $\pm$ 7.8	<0.001	0.897
GCL	22.6 $\pm$ 3.4	33.7 $\pm$ 2.3	<0.001	0.988
IPL	18.8 $\pm$ 2.5	26.7 $\pm$ 1.9	<0.001	0.987
INL	34.3 $\pm$ 2.9	31.1 $\pm$ 2.2	<0.001	0.809
OPL	27.4 $\pm$ 3.3	26.9 $\pm$ 2.0	0.044	0.613
ONL	58.2 $\pm$ 11.2	53.6 $\pm$ 8.0	0.086	0.577
PRL	79.7 $\pm$ 2.9	78.2 $\pm$ 2.3	0.031	0.654
Superotemporal quadrant				
RNFL	18.8 $\pm$ 2.6	20.2 $\pm$ 2.2	0.046	0.654
GCL	26.6 $\pm$ 4.6	33.5 $\pm$ 4.6	<0.001	0.898
IPL	24.8 $\pm$ 3.1	28.5 $\pm$ 2.2	<0.001	0.837
INL	31.2 $\pm$ 2.4	30.4 $\pm$ 1.9	0.181	0.619
OPL	26.1 $\pm$ 2.1	25.6 $\pm$ 1.4	0.263	0.563
ONL	58.0 $\pm$ 4.4	58.6 $\pm$ 7.7	0.725	0.404
PRL	79.9 $\pm$ 2.9	79.2 $\pm$ 2.3	0.349	0.570
Inferotemporal quadrant				
RNFL	22.4 $\pm$ 4.2	25.6 $\pm$ 4.1	0.002	0.717
GCL	27.8 $\pm$ 4.2	33.3 $\pm$ 2.8	<0.001	0.870
IPL	24.0 $\pm$ 2.9	27.5 $\pm$ 2.3	<0.001	0.833
INL	30.9 $\pm$ 2.2	30.3 $\pm$ 2.0	0.286	0.595
OPL	25.7 $\pm$ 1.6	25.4 $\pm$ 1.5	0.572	0.549
ONL	54.8 $\pm$ 8.0	54.3 $\pm$ 7.4	0.782	0.423
PRL	79.1 $\pm$ 2.6	78.6 $\pm$ 2.5	0.481	0.563

*Generalized estimating equations.

Significant values are in bold.

AUC, area under the receiver operating characteristic curve; RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer; IPL, inner plexiform layer; INL, inner nuclear layer; OPL, outer plexiform layer; ONL, outer nuclear layer; PRL, photoreceptor layer.

regular flash mfERG was non-significant except for N1 amplitude in the IN quadrant of BA eyes.

Table 3 shows the correlations between the thickness of each retinal layer and mean VF sensitivity (1/L) per quadrant on 10-2 SAP. Significant correlations were found between macular thickness (RNFL, GCL, IPL, INL, and PRL) in the nasal quadrants and VF parameters in the temporal quadrants. Correlations with 10-2 sensitivity were positive for RNFL, GCL, and IPL and negative for INL and PRL measurements. The strongest correlations were between GCL thickness in the IN quadrant and VF sensitivity in the ST quadrant (0.831, $P < 0.01$) and between GCL thickness in the SN quadrant and VF sensitivity in the IT quadrant (0.821, $P < 0.01$).

The results of the Spearman correlation analysis between segmented macular thickness and electrophysiological measurements are shown in Table 4. A positive significant correlation was found only between OP amplitude and INL thickness in the SN quadrant.

DISCUSSION

Our findings confirm that in patients with sequel temporal hemianopia due to chiasmal compression, RNFL, GCL, and IPL thickness is reduced not only in the nasal quadrants but also, to a certain extent, in the temporal quadrants of the macular area (Table 1). Despite the rationale that our patients with temporal hemianopia and nasal VF within normal limits should have normal uncrossed nerve fibers and normal retinal structures temporal to the macula, we found reduced inner retinal layers in both the nasal and the temporal hemiretina, matching previous studies in similar sets of patients (7, 11, 13, 55).

Presumably, damage to the retinal ganglion cell (RGC) and retinal nerve fibers originating in the temporal hemiretina occurred before chiasmal decompression, and although the nasal VF was labeled as being within normal limits at the time of the study, some subclinical damage already existed in the temporal retina. Despite this limitation, our model is interesting in that it allows to compare clearly (often severely) affected nasal hemiretinas to relatively preserved temporal hemiretinas. Therefore, the model seems valid for the main purpose of the current study that was to investigate structural and functional changes in retinal layers other than the RNFL and the GCL in patients with temporal hemianopia from previous chiasmal compression.

In a previous study, increased INL thickness (measured together with the OPL) in segmented SD-OCT measurements in patients with chiasmal compression was limited to the nasal hemiretina (22). This observation was confirmed in the present study by the finding of increased thickness in both the INL and OPL (measured separately), supporting the notion that primary damage to the RNFL and GCL caused by axonal degeneration from chiasmal compression is associated with secondary structural abnormalities in the INL (Table 1). We also observed functional abnormalities at the level of the INL, as indicated by the significantly lower mean mfOP amplitude in the affected nasal hemiretina (Table 2). To enhance the OP components from specific areas of the macula, we used SF-mfERG (inserting periods of darkness between the stimuli). Previous pharmacological (28) and clinical (24, 36, 56, 57) studies suggest that mfOPs are a sign of INL cell activity (especially from amacrine and bipolar cells), with some influence of rod and cone interaction (31). Decreased mfOP amplitude has been documented in other conditions known to affect the inner retina, such as diabetic retinopathy (35), progressive myopia (32), and glaucoma (37). The current study is the first to document reduced mfOP values on SF-mfERG along with abnormal OCT structural measurements in the INL of BA patients (Tables 1 and 2). In a previous study, increased INL thickness in the nasal retina of BA patients was associated with a high incidence of microcystic INL abnormalities (22), a phenomenon observed in studies on other optic neuropathies (17, 20, 58–60). In such studies, retinal microcysts were more prominent in the parafoveal area, corresponding to the area with the largest concentration of both Müller and ganglion cells (61). Researchers (20, 62) have suggested that vitreous traction could be associated with the occurrence of INL microcysts, but we find it an unlikely pathogenic factor, since in a previous study, the microcysts were restricted to the nasal hemiretina of eyes with

FIGURE 5 | 10-2 visual field pattern deviation plot, local responses on regular and slow-flash mfERG and pseudocolor thickness maps generated from the posterior pole OCT scan, based on the thickness of the layers evaluated. **(A)** Patient with band atrophy and temporal hemianopia. Note the amplitude reduction in the nasal sectors on slow-flash mfERG and concomitant increase in outer layer thickness. **(B)** Normal control.

TABLE 2 | Mean amplitudes ($\pm$ SD) of multifocal OPs and multifocal ERG parameters (in nV/dog).

Parameter	Band atrophy	Controls	P value*	AUC
Superonasal quadrant				
mOP	19.6 $\pm$ 6.8	21.5 $\pm$ 5.4	0.203	0.599
mfERG-N1 amplitude	9.1 $\pm$ 3.9	9.0 $\pm$ 3.4	0.901	0.522
mfERG-P1 amplitude	36.0 $\pm$ 10.7	35.8 $\pm$ 6.9	0.951	0.503
Inferonasal quadrant				
mOP	18.0 $\pm$ 5.8	19.1 $\pm$ 5.5	0.437	0.570
mfERG-N1 amplitude	7.4 $\pm$ 3.0	8.8 $\pm$ 2.8	0.045	0.679
mfERG-P1 amplitude	31.3 $\pm$ 9.4	35.0 $\pm$ 8.0	0.104	0.645
Superotemporal quadrant				
mOP	20.7 $\pm$ 6.1	23.2 $\pm$ 7.2	0.114	0.605
mfERG-N1 amplitude	8.6 $\pm$ 3.9	9.5 $\pm$ 3.6	0.363	0.580
mfERG-P1 amplitude	35.3 $\pm$ 9.8	37.0 $\pm$ 6.3	0.444	0.566
Inferotemporal quadrant				
mOP	17.7 $\pm$ 6.9	17.8 $\pm$ 6.0	0.201	0.613
mfERG-N1 amplitude	7.9 $\pm$ 3.1	9.6 $\pm$ 3.5	0.063	0.649
mfERG-P1 amplitude	32.0 $\pm$ 8.6	36.0 $\pm$ 8.0	0.059	0.657
Nasal hemiretina				
mOP	17.0 $\pm$ 5.1	19.5 $\pm$ 4.7	0.029	0.651
mfERG-N1 amplitude	8.6 $\pm$ 3.5	9.1 $\pm$ 2.6	0.506	0.602
mfERG-P1 amplitude	34.4 $\pm$ 9.9	36.4 $\pm$ 7.4	0.373	0.582
Temporal hemiretina				
mOP	16.8 $\pm$ 5.0	20.1 $\pm$ 5.8	0.013	0.679
mfERG-N1 amplitude	8.5 $\pm$ 3.3	9.8 $\pm$ 3.3	0.136	0.638
mfERG-P1 amplitude	34.5 $\pm$ 9.0	37.5 $\pm$ 7.2	0.167	0.616

*Generalized estimating equations.

Significant values in bold.

AUC, area under the receiver operating characteristic curve; OP, oscillatory potentials; ERG, electroretinography.

temporal hemianopia and BA of the optic nerve (22), making it unlikely that the vitreous would draw only the hemiretina with severe GCL loss. In view of the importance of Müller cells for

the maintenance of the retinal framework, we believe that RGC atrophy may have a tractional effect on Müller cells, resulting in increased thickness in areas with RGC damage. Van Buren (63) found histological evidence of retrograde trans-synaptic degeneration in the INL of primates and humans after optic nerve damage, with cavitory degeneration in the inner half of INL, suggesting damage of the amacrine and Müller cells. However, according to Gills and Wadsworth (64), this pattern of degeneration was more likely caused by bipolar cell loss since the amount of cell loss was incompatible to amacrine or Müller cell damage alone. These findings from the 1960s resemble the microcystic abnormalities observed on OCT today (22). The present findings of INL enlargement on OCT and reduced OP on mfERG support the hypothesis that optic pathway damage leads to abnormalities in the RGC and possibly also in the retinal cells of the INL. In fact, our study points to a combination of mechanical stretching of the retinal structures and secondary degeneration of the bipolar, amacrine, and Müller cells in the INL.

To investigate other potential secondary abnormalities in the retina, we evaluated the outer retinal structures by analyzing segmented OCT-measured outer retinal layers and mfERG data. An isolated reduction in N1 amplitude was found in the macular IN quadrant, and PRL thickness was greater in the SN and IN quadrants. However, the P1 amplitude did not differ significantly between BA and normal subjects regardless of the quadrant. To date, no study has investigated the presence of outer retinal abnormalities in BA patients, but evidence of photoreceptor damage in glaucoma and other optic neuropathies by authors using adaptive optics have been reported, with good correlation between areas of ganglion cell loss and lower cone density (65). Ultrahigh-resolution OCT (66) and multiphoton imaging of stained tissue (67) have also revealed PRL abnormalities in

TABLE 3 | Correlation between spectralis OCT segmented macular thickness parameters (in micrometers) and mean 10-2 visual field sensitivity parameters (in 1/Lambert).

OCT parameters	10-2 Visual field					
	SN	IN	ST	IT	Nasal	Temporal
RNFL						
Supernasal quadrant	<u>0.25</u>	0.32	0.68	0.72	0.46	0.72
Inferonasal quadrant	0.30	<u>0.26</u>	0.70	0.72	0.51	0.74
Superotemporal quadrant	<u>0.23</u>	0.18	0.30	0.36	0.42	0.38
Inferotemporal quadrant	<u>0.27</u>	0.16	0.44	0.45	0.47	0.40
GCL						
Supernasal quadrant	0.29	0.42	0.63	0.62	0.42	0.63
Inferonasal quadrant	<u>0.26</u>	0.40	0.63	0.60	0.37	0.61
Superotemporal quadrant	0.32	0.34	0.61	0.64	0.52	0.65
Inferotemporal quadrant	0.44	0.36	0.71	0.71	0.60	0.74
IPL						
Supernasal quadrant	<u>0.22</u>	0.36	0.61	0.77	0.30	0.79
Inferonasal quadrant	0.16	0.36	0.79	0.74	<u>0.26</u>	0.75
Superotemporal quadrant	0.35	0.33	0.65	0.65	0.53	0.60
Inferotemporal quadrant	0.35	0.30	0.67	0.66	0.48	0.70
INL						
Supernasal quadrant	-0.11	-0.11	<u>-0.26</u>	<u>-0.28</u>	-0.21	<u>-0.25</u>
Inferonasal quadrant	-0.18	-0.18	-0.49	-0.48	-0.31	-0.46
Superotemporal quadrant	0.05	-0.06	-0.12	-0.09	-0.05	-0.06
Inferotemporal quadrant	0.04	0.01	-0.08	-0.04	-0.05	-0.02
OPL						
Supernasal quadrant	-0.01	0.02	-0.18	<u>-0.22</u>	-0.07	-0.19
Inferonasal quadrant	-0.00	0.07	-0.07	-0.12	-0.03	-0.11
Superotemporal quadrant	0.01	0.10	-0.17	-0.17	-0.07	-0.11
Inferotemporal quadrant	0.00	0.12	-0.11	-0.09	-0.05	-0.08
ONL						
Supernasal quadrant	0.01	-0.02	-0.13	-0.11	-0.06	-0.15
Inferonasal quadrant	-0.08	-0.07	-0.14	-0.12	-0.14	-0.15
Superotemporal quadrant	0.04	0.06	0.07	0.06	0.02	0.03
Inferotemporal quadrant	0.02	0.06	-0.02	0.06	0.01	0.02
PRL						
Supernasal quadrant	-0.12	-0.14	-0.29	-0.29	-0.09	-0.29
Inferonasal quadrant	-0.08	-0.11	<u>-0.27</u>	-0.27	-0.07	-0.31
Superotemporal quadrant	-0.13	-0.14	-0.18	-0.19	-0.12	-0.19
Inferotemporal quadrant	-0.12	-0.14	-0.15	-0.16	-0.08	-0.16

Pearson's correlation coefficient. Underline type = $P < 0.05$; bold type = $P < 0.01$. OCT, optical coherence tomography; SN, supernasal quadrant; IN, inferonasal quadrant; ST, superotemporal quadrant; IT, inferotemporal quadrant; RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer; IPL, inner plexiform layer; INL, inner nuclear layer; OPL, outer plexiform layer; ONL, outer nuclear layer; PRL, photoreceptor layer.

glaucoma patients. Despite the differences between conventional ERG and mfERG, the mfERG N1 wave response is thought to correspond to a multifocal form of the full-field ERG a-wave component, indicating photoreceptor activity in the outer retina (68). Recent OCT studies have described changes in outer retinal structures following optic neuritis, with thickening of the outer retinal layers, especially in severe cases (44, 45). Nonetheless, no previous study has evaluated the outer retina in other optic neuropathies, and the actual mechanism responsible for these abnormalities remains unclear.

In the current study, the PRL thickness increased only in the nasal hemiretina of BA patients, along with an isolated

TABLE 4 | Correlation between spectralis OCT segmented macular thickness parameters (in micrometers) in quadrants and hemiretinas and their respective OPs on slow-flash mfERG and amplitudes (nV/deg) on regular mfERG.

Electrophysiology parameters	OCT parameters					
	SN	IN	ST	IT	Nasal	Temporal
RNFL						
OP	0.213	0.201	0.124	0.144	<u>0.28</u>	0.19
mfERG-N1	0.06	0.20	-0.05	0.11	0.12	0.09
mfERG-P1	0.09	0.21	-0.11	0.06	0.15	0.02
GCL						
OP	0.17	0.22	<u>0.25</u>	<u>0.26</u>	0.31	0.33
mfERG-N1	0.04	0.34	0.14	0.17	0.18	0.17
mfERG-P1	0.13	0.29	0.15	0.19	0.22	0.17
IPL						
OP	0.10	0.17	0.17	0.19	<u>0.26</u>	<u>0.23</u>
mfERG-N1	0.36	0.37	0.08	0.13	0.18	0.12
mfERG-P1	0.14	0.30	0.09	0.12	0.22	0.12
INL						
OP	<u>0.23</u>	0.03	0.10	0.12	-0.19	0.04
mfERG-N1	-0.05	0.02	0.09	0.10	-0.01	0.08
mfERG-P1	0.10	0.04	0.11	0.16	0.05	0.16
OPL						
OP	-0.03	0.10	-0.09	0.00	0.09	0.02
mfERG-N1	-0.00	-0.02	0.06	0.07	0.01	0.05
mfERG-P1	0.09	0.14	0.09	0.12	0.09	0.08
ONL						
OP	-0.11	-0.07	0.01	-0.03	-0.15	0.03
mfERG-N1	0.14	-0.08	0.19	<u>0.23</u>	-0.03	0.23
mfERG-P1	0.13	-0.01	<u>0.24</u>	0.11	-0.06	0.18
PRL						
OP	-0.14	-0.10	0.01	-0.01	-0.18	-0.03
mfERG-N1	-0.06	-0.14	-0.06	-0.15	-0.12	-0.12
mfERG-P1	0.10	-0.21	-0.01	-0.10	0.03	-0.07

Spearman's correlation coefficient. Underline type = $P < 0.05$; bold type = $P < 0.01$. OCT, optical coherence tomography; SN, supernasal quadrant; IN, inferonasal quadrant; ST, superotemporal quadrant; IT, inferotemporal quadrant; OP, oscillatory potentials; RNFL, retinal nerve fiber layer; GCL, ganglion cell layer; IPL, inner plexiform layer; INL, inner nuclear layer; OPL, outer plexiform layer; ONL, outer nuclear layer; PRL, photoreceptor layer; mfERG, multifocal electroretinography.

N1 amplitude reduction in the IN quadrant, suggesting some mechanical stretching of the outer retinal layers, with some cell injury. Since the only abnormality of mfERG was the reduction of N1 amplitude in the IN retinal quadrant, it is not possible to affirm that there is also trans-synaptic degeneration of the photoreceptors in our set of patients. On the other hand, since the IN retinal quadrant is the most extensively damaged sector in patients with chiasmal compression (which tends to affect the ST VF quadrant), it is possible to infer from the abnormal N1 amplitude observed in the corresponding IN quadrant that secondary photoreceptor degeneration does in fact occur but only when a certain level of retinal damage is reached, therefore affecting only the most heavily damaged retinal quadrant. Further studies are necessary to better understand these findings.

We also evaluated the association between OCT/mfERG measurements and VF data in our patients with chiasmal compression, using the 10-2 SAP testing strategy. Previous studies evaluating structure-function relationships in such patients have used OCT measurements plotted against data obtained with the 24-2 strategy or the 30-2 strategy (7, 8, 11, 22, 69, 70). Although these

strategies may seem adequate for investigating structure-function relationships with OCT-derived peripapillary RNFL thickness measurements, they provide little information to correlate with macular thickness measurements, which are usually based on a 6 mm × 6 mm central area around the fovea. On the other hand, the 10-2 testing strategy evaluates 68 test points in the central 10° providing much more information within the macular area (61). While significant attention has been given to central VF testing in glaucoma (71, 72), no previous study has assessed the correlation between 10-2 SAP testing and SD-OCT or ERG data in chiasmal compressive lesions. In the current study, the correlation between changes in OCT-measured thickness and 10-2 SAP sensitivity was positive for the inner layers with reduced thickness and negative for layers with increased thickness (INL and PRL). The strongest correlation was between SAP and GCL, matching data from previous 24-2 VF studies (22). The coefficients were slightly greater in the present study (up to 0.83 for the best-performing measurements) than in our previous study, using the 24-2 test in a similar set of patients (22), suggesting that more central VF data would be useful in the evaluation of patients with chiasmal compression, but the difference was not large enough to allow for inferences. However, it is important to stress that our study was conducted on patients with permanent temporal hemianopia secondary to chiasmal compression selected based on the presence of abnormalities on 24-2 VF testing. Thus, it would be interesting to compare the 10-2 and the 24-2 testing strategy with regard to early detection in patients with suspected chiasmal compression. As for OCT and mfERG, significant correlations were found between mfOPs and OCT-measured RNFL, GCL, and INL thickness in the nasal hemiretina. No significant correlation was found between OCT and regular mfERG-measured N1 and P1 amplitudes except for a correlation with ONL thickness in the temporal retinal quadrants (Table 4). We believe that the abnormalities in the outer retinal layers were too subtle to yield a clinically significant correlation.

REFERENCES

- Hood DC, Raza AS. On Improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol* (2014) 98(Suppl 2):iii-9. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305156
- Yan Q, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wolfstein G, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* (2009) 116:e1-2. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.025
- Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* (2007) 26:688-710. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.08.001
- Monteiro MLR, Fernandes DR, Apóstolos-Perreira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2012) 53:3959-66. doi:10.1167/jov.53.11.9324
- Ritchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* (2009) 73:302-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a78b8
- Nalsmith RT, Tullam NT, Xu J, Klawetter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* (2009) 72:1077-82. doi:10.1212/01.wnl.0000345042.53843.d5
- Monteiro MLR, Cunha LP, Costa-Cunha LVE, Mala OO, Oyama MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2009) 50:3535-41. doi:10.1167/jov.08.3993
- Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronshtein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *Br J Ophthalmol* (2004) 88:896-9. doi:10.1136/bjo.2003.038489
- Barboni P, Savini G, Feuer WJ, Budenz DL, Carbonelli M, Chicani F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness variability in Leber hereditary optic neuropathy carriers. *Br J Ophthalmol* (2012) 22:985-91. doi:10.5301/ejo.5000154
- Barboni P, Savini G, Parisi V, Carbonelli M, La Morgia C, Maresca A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in dominant optic atrophy measurements by optical coherence tomography and correlation with age. *Ophthalmology* (2011) 118:2076-80. doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.027
- Akashi A, Karamori A, Ueda K, Matsuoto Y, Yamada Y, Nakamura M. The detection of macular atrophy by SD-OCT for optic chiasmal compression neuropathy and nasotemporal overlap. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014) 55:4667-72. doi:10.1167/jov.14.14766
- Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Savino PJ, Law A, Evans J, Gamble GD. In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence

- tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2008) 49:1879–85. doi:10.1167/107.1127
13. Monteiro MLR, Costa-Cunha LVE, Cunha LP, Malta RFS. Correlation between macular and retinal nerve fiber layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. *Eye* (2010) 24:1382–90. doi:10.1038/eye.2010.48
14. Abegg M, Zinkernagel M, Wolf S. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy. *Brain* (2012) 135:e225. doi:10.1093/brain/awz215
15. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* (2012) 135:1786–93. doi:10.1093/brain/awz098
16. Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, Arnow S, Green AJ. Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuroinflammation. *JAMA Neurol* (2013) 70(5):629–33. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1832
17. Fernandes DR, Raza AS, Nogueira RCI, Wang D, Callegaro D, Hood DC, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology* (2013) 120:387–94. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.066
18. Sotirchos ES, Saidha S, Byrnie G, Mealy MA, Ibrahim MA, Sepah YJ, et al. In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology* (2013) 80:1406–14. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c27a
19. Burggraaf MC, Triou J, de Vries-Knapert WA, Balik I, Petzold A. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014) 55:652–61. doi:10.1167/10.13-12912
20. Barboni P, Carelli V, Savini G, Carbonelli M, La Morgia C, Sadun AA. Microcystic macular degeneration from optic neuropathy: not inflammatory, not trans-synaptic degeneration. *Brain* (2013) 136(Pt 7):e239. doi:10.1093/brain/awz014
21. Balik IJ, Kiliçli N, Polman CH, Ullrichs BM, Petzold A. Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain* (2012) 135:e226. doi:10.1093/brain/awz216
22. Monteiro MLR, Hokazono K, Fernandes DR, Costa-Cunha LVE, Sousa RM, Raza AS, et al. Evaluation of inner retinal layers in eyes with temporal hemianopic visual loss from chiasmal compression using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014) 55:3328–36. doi:10.1167/10.14-14118
23. Monteiro ML, Araújo RR, Suzuki AC, Cunha LP, Preti RC. Homonymous hemianopic hyporeflective retinal abnormality on infrared confocal scanning laser topography: a novel sign of optic tract lesion. *J Neurol* (2016) 364:6–9. doi:10.1007/s00407-015-0307-8
24. Bearse MA, Han Y, Schneek ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2004) 45:296–304. doi:10.1167/10.04-0424
25. Bearse MA Jr, Shimada Y, Sutter EE. Distribution of oscillatory components in the central retina. *Doc Ophthalmol* (2000) 100:185–205. doi:10.1023/A:1002783719958
26. Heynen H, Wachmeister L, van Norren D. Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. *Vision Res* (1985) 25:1365–73. doi:10.1016/0042-6989(85)90214-7
27. Wachmeister L, Dowling JE. The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1978) 17:1176–88.
28. Wachmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* (1998) 17:485–521. doi:10.1016/S1350-9462(98)00006-8
29. Wachmeister L. Some aspects of the oscillatory response of the retina. *Prog Brain Res* (2001) 131:465–74. doi:10.1016/S0079-6123(01)31037-3
30. Kuriyama A, Weiss M. Effect of aging on multifocal oscillatory potentials. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* (2002) 19:190–6. doi:10.1364/JOSA.19.000190
31. Wu S, Sutter EE. A topographic study of oscillatory potentials in man. *Vis Neurosci* (1995) 12:1013–25. doi:10.1017/S0952523800006696
32. Chen JC, Brown B, Schmid KL. Slow flash multifocal electroretinogram in myopia. *Vision Res* (2006) 46:2869–76. doi:10.1016/j.visres.2006.02.021
33. Ogata K, Yamamoto S, Mitamura Y, Sugawara T, Mizunoya S. Changes in multifocal oscillatory potentials after internal limiting membrane removal for macular hole. *Doc Ophthalmol* (2007) 114:75–81. doi:10.1007/s10633-006-9042-9
34. Cheng JYC, Lau CD, Yeo IYS, Chee SP. The outer and inner retinal function in patients with multiple evanescent white dot syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* (2009) 37:478–84. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02062.x
35. Onozu H, Yamamoto S. Oscillatory potentials of multifocal electroretinogram in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* (2003) 106:327–32. doi:10.1023/A:1022903627332
36. Bearse MA, Han Y, Schneek ME, Barz S, Jacobsen C, Adams AJ. Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2004) 45:3259–65. doi:10.1167/10.04-0308
37. Palmowski-Witke AM, Allgayer RJ, Vernalen R, Schützau A, Rupprecht KW. Slow-stimulated multifocal ERG in high- and normal-tension glaucoma. *Doc Ophthalmol* (2006) 112:157–68. doi:10.1007/s10633-006-0007-9
38. Panda S, Jonas JB. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1992) 33:2532–6.
39. de CC. Histopathology of retina and optic nerve with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* (1962) 67:483–7. doi:10.1001/archoph.1962.0096020483017
40. Vaegan, Graham SL, Goldberg I, Backland I, Hollings FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp Eye Res* (1995) 60:697–706. doi:10.1016/S0014-4835(05)80011-9
41. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Yu M, Lai G, Lam DS. Impact of age-related change of retinal nerve fiber layer and macular thickness on evaluation of glaucoma progression. *Ophthalmology* (2013) 120:2485–92. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.021
42. Kendall KR, Quigley HA, Kerrigan LA, Pease ME, Quigley EN. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1995) 36:200–5.
43. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* (2011) 134:518–33. doi:10.1093/brain/awz346
44. Al-Louzi OA, Bhargava P, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Crainiceanu C, et al. Outer retinal changes following acute optic neuritis. *Mult Scler* (2016) 22:362–72. doi:10.1177/1352458515590646
45. Behbehani R, Abu Al-Hassan A, Al-Salahat A, Sriraman D, Oakley JD, Alroughani R. Optical coherence tomography segmentation analysis in relapsing remitting versus progressive multiple sclerosis. *PLoS One* (2017) 12:e0172120. doi:10.1371/journal.pone.0172120
46. Mikelberg JS, Yildizoglu HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma – a quantitative analysis. *Cas J Ophthalmol* (1993) 28:69–71.
47. Unsöld R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopia. *Arch Ophthalmol* (1980) 98:1637–8. doi:10.1001/archoph.1980.01020040489020
48. Monteiro MLR, Medeiros FA, Ostroski MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* (2003) 87:32–7. doi:10.1136/bjo.87.1.32
49. Cunha LP, Oyama MK, Monteiro MLR. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Doc Ophthalmol* (2008) 117:223–32. doi:10.1007/s10633-008-9126-9
50. Lelle MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* (2011) 118:1334–9. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.029
51. Trimboli-Heldier C, Vogt K, Avery RA. Volume averaging of spectral-domain optical coherence tomography impacts retinal segmentation in children. *Trans Vis Sci Technol* (2016) 5:12. doi:10.1167/tvst.5.4.12
52. Cruz-Herranz A, Balik I, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiedra EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology* (2016) 86:2303–9. doi:10.1212/WNL.0000000000002774
53. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* (2012) 124:1–13. doi:10.1007/s10633-011-9296-8. ISCEV
54. Marmor MF, Holder GE, Sedgwick MW, Yamamoto S. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol* (2004) 108:107–14. doi:10.1023/B:DOOP.0000036793.44912.45
55. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro MLR. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical

- coherence tomography. *Ophthalmology* (2007) 114:175–81. doi:10.1016/j.ophtaha.2006.06.045
56. Chen JC, Brown B, Schmid KL. Evaluation of inner retinal function in myopia using oscillatory potentials of the multifocal electroretinogram. *Vision Res* (2006) 46:4096–103. doi:10.1016/j.visres.2006.07.033
 57. Tan W, Wright T, Dupuis A, Lakhani E, Westall CA. Localizing functional damage in the neural retina of adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2014) 55:2432–41. doi:10.1167/13-13232
 58. Saldha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Relationships of the inner nuclear layer of the retina with clinicoradiologic disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* (2012) 11:663–72. doi:10.1016/S1473-4422(12)70213-2
 59. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, Garrick R, Parrill J, Graham SL, et al. Inner nuclear layer thickening is inversely proportional to retinal ganglion cell loss in optic neuritis. *PLoS One* (2013) 8:e78341. doi:10.1371/journal.pone.0078341
 60. Wolff B, Hasdekkou C, Vazquez V, Maugey-Fajon M, Sahel J-A, Vignal C. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy: a novel spectral-domain OCT finding. *Retina* (2013) 33:2133–8. doi:10.1097/IAE.0b013e31828e68d0
 61. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* (1990) 300:5–25. doi:10.1002/cne.903000103
 62. Carbonelli M, La Morgia C, Savini G, Cascavilla ML, Borrelli E, Chicani E, et al. Macular microcysts in mitochondrial optic neuropathies: prevalence and retinal layer thickness measurements. *PLoS One* (2015) 10:s0127906. doi:10.1371/journal.pone.0127906
 63. Van Buren JM. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1963) 26:402–9. doi:10.1136/jnnp.26.5.402
 64. Gills JP Jr, Wadsworth JA. Degeneration of the inner nuclear layer of the retina following lesions of the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* (1966) 64:66–88.
 65. Werner JS, Keltner JL, Zawadzki RJ, Choi SS. Outer retinal abnormalities associated with inner retinal pathology in nonglaucomatous and glaucomatous optic neuropathies. *Eye (Lond)* (2011) 25:279–89. doi:10.1038/eye.2010.218
 66. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, Brandt JD, Keltner JL, Doble N, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol* (2011) 95:131–41. doi:10.1136/bjo.2010.183756
 67. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, Becker DL, Hernandez MR, Boulton ME, et al. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: a novel multiphoton-DAPI approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2008) 49:1940–5. doi:10.1167/10vs.07-0735
 68. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* (2000) 19:607–46. doi:10.1016/S1350-9462(00)00013-6
 69. Nakamura M, Ishikawa-Tsuchi K, Kanamori A, Yamada Y, Negi A. Better performance of RTVue than Cirrus spectral-domain optical coherence tomography in detecting band atrophy of the optic nerve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2012) 250:1499–507. doi:10.1007/s00417-012-2095-4
 70. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino FJ, Fan J, Jiang Y, 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) 47:4827–35. doi:10.1167/10vs.06-0327
 71. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* (2013) 32:1–21. doi:10.1016/j.preteyres.2012.08.003
 72. Sullivan-mee M, Karin Tran MT, Peney D, Tian G, Kalyar S. Prevalence, features, and severity of glaucomatous visual field loss measured with the 10-2 achromatic threshold visual field test. *Am J Ophthalmol* (2016) 168:40–51. doi:10.1016/j.ajoph.2016.05.003

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Araújo, Oyama, Zacharias, Cunha, Pirelli and Monteiro. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.