CLARA LIMA AFONSO

**Quantificação da perda neural no papiledema crônico pela
tomografia de coerência óptica e o eletrorretinograma
de padrão reverso**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro
Monteiro

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Afonso, Clara Lima

Quantificação da perda neural no papiledema crônico pela tomografia de coerência óptica e o eletrorretinograma de padrão reverso / Clara Lima Afonso. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Eletrorretinografia 2.Tomografia de coerência óptica
3.Pseudotumor cerebral 4.Retina 5.Papiledema 6.Atrofia óptica

USP/FM/DBD-211/15

Este trabalho recebeu suporte financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) – bolsa Demanda Social.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Ao meu marido Bruno Medrado, pelo apoio, pelo companheirismo e pela compreensão em tantos momentos de dedicação. A nossa convivência, com seu jeito sereno, focado e equilibrado, torna-me uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus pais, Adilson e Janete, por me transmitirem o valor de uma profissão e a importância da determinação na construção do meu próprio caminho. Serei eternamente grata pelas inúmeras oportunidades de crescimento que me proporcionaram, mesmo sendo necessários grandes sacrifícios.

Às minhas irmãs, Juliana e Natália, e à família Medrado, que, hoje, é minha também, pelo amor, estímulo e apoio constantes.

À Carolina Falcochio, amiga irmã, companheira na vida e na Neuroftalmologia. Não tenho como retribuir tanto carinho e tanta ajuda em todos os momentos desse projeto.

Você foi essencial para essa realização.

Ao professor Mário Luiz Monteiro, modelo não somente de devoção à pesquisa e ao ensino, como de ética. Sua orientação e seus ensinamentos são privilégios que não terei como retribuir. Devo minha paixão à vida acadêmica, à convivência com sua dedicação, crítica e preocupação com a alta qualidade científica.

AGRADECIMENTOS

À Dra Maria Kyoko Oyamda, pela inspiração na perfeição em que conduz sua atividade profissional. Serei eternamente grata por seus ensinamentos e pela ajuda na execução do projeto. Obrigada pelo estímulo em aprender a arte da eletrofisiologia.

Aos pacientes e colaboradores, que dispuseram de seu tempo e de sua colaboração para a realização desse projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro.

À Regina Ferreira Almeida, por me guiar durante todo o período da tese no universo da pós-graduação, me acompanhando e me auxiliando desde os primeiros tortos passos.

À Silvia Maria Bernadoni, pela orientação nos exames auxiliares e pela disposição em me ensinar e ajudar.

À Ali Raza, pelo ensino da segmentação macular e a toda a equipe do laboratório de *Vision Science* da *Columbia University*, em especial, a Donald Hood, pelo senso crítico e pela gentileza que inspira a todos.

Aos colegas da pós-graduação, pelo apoio e pela ajuda em diversos momentos de dúvidas e necessidades, em especial, a Daniel Ferraz e Andre Kreuz.

Aos demais amigos, colegas residentes, professores, funcionários e colaboradores do departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que, de diversos modos, contribuíram para essa tese.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Síndrome do Pseudotumor Cerebral	2
1.2 Perda visual na Síndrome do Pseudotumor Cerebral.....	4
1.3 Quantificação da perda neural retiniana no pseudotumor cerebral.....	5
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3.1 Introdução	14
3.2 Fisiopatogenia.....	15
3.2.1 Dinâmica do LCR	15
3.2.2 Estenose do seio venoso	16
3.2.3 Metabólica e neuroendócrina.....	17
3.2.4 Medicações e doenças associadas.....	17
3.3 Nomenclatura.....	18
3.4 Características clínicas.....	19
3.5 Tratamento e seguimento.....	21
3.6 Perspectivas futuras x mecanismos de perda visual	25
3.7 Conclusões	28
4 MÉTODOS.....	30
4.1 Desenho do estudo	30
4.2 Amostra.....	30
4.2.1 Pacientes	30
4.2.1.1 Critérios de inclusão	31
4.2.1.2 Critérios de exclusão.....	31

4.2.2 Grupo-controle.....	32
4.2.2.1 Critérios de inclusão	32
4.3 Exame de Campo Visual.....	32
4.4 Tomografia de coerência óptica.....	35
4.5 Eletrorretinograma de padrão reverso de campo total	37
4.6 Análise estatística	40
5 RESULTADOS	43
5.1 Dados demográficos e clínicos dos indivíduos do estudo	43
5.2 Resultados dos parâmetros da espessura macular total do FD-OCT	43
5.3 Resultados dos parâmetros da CFNR do FD-OCT.....	44
5.4 Correlação entre os resultados da espessura da CFNR peripapilar e da região macular com aqueles do campo visual	45
5.5 Resultados referentes às medidas das camadas maculares segmentadas ao FD-OCT	47
5.6 Resultados dos parâmetros do PERG	49
5.7 Correlação entre os resultados da espessura da CFNR peripapilar e da região macular com o PERG	52
5.8 Análise de regressão linear dos melhores parâmetros do PERG, da CFNR peripapilar e das camadas maculares segmentadas, medidas pelo OCT, e da perda de sensibilidade do campo visual.....	53
6 DISCUSSÃO.....	57
6.1 Desempenho diagnóstico do FD-OCT na detecção de perda neural em pacientes com PTC	57
6.2 Desempenho diagnóstico do PERG na detecção de perda neural em pacientes com PTC	61
6.3 Correlação estrutura função entre o eletrorretinograma de padrão reverso, a tomografia de coerência óptica e a perimetria automatizada padrão.....	62
7 CONCLUSÕES.....	65
8 ANEXOS.....	67
ANEXO A - Artigo: Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome.....	67
ANEXO B - Artigo: Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome	76
9 REFERÊNCIAS.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1/L	Relação 1 sobre Lambert
Angio-RM	Angiorressonância Magnética
Angio-TC	Angiotomografia Computadorizada
AROC	Área sob a curva característica operacional do receptor – do Inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
AV	Acuidade visual
CA	Califórnia
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCG	Camada de células ganglionares
CCG+	Camada de células ganglionares associada a camada plexiforme interna
cd/m²	Unidade de medida de luminância candela por metro quadrado
CFNR	Camada de fibras nervosas retinianas
cm	centímetros
CMD	Desvio médio central – do Inglês <i>Central mean deviation</i>
CNI	Camada nuclear interna
CPSD	Desvio padrão médio corrigido – do Inglês <i>Corrected Pattern Standard Deviation</i>
CV	Campo visual
db	Decibel
DLP	Derivação lomboperitoneal
DP	Desvio padrão
DVP	Derivação ventrículooperitoneal
DTL	Eletrodo – do Inglês, <i>Dawson, Trick and Litzkow</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMT	Espessura macular total
et al.	E outros – do latim <i>et alli</i>

ETDRS	Estudo de avaliação do tratamento precoce da retinopatia diabética – do Inglês <i>Early Treatment Diabetes Retinopathy Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
FBNO	Fenestração de bainha do nervo óptico
FD-OCT	Tomografia de coerência óptica de domínio Fourier – do Inglês <i>Fourier Domain – Optical Coherence Tomography</i>
GCL	Camada de células ganglionares – do Inglês <i>Ganglion cell layer</i>
GDx	Polarímetro de varredura a laser – do Inglês, <i>Glaucoma Diagnosis</i>
GEE	Equações de estimação generalizadas – do Inglês <i>Generalized Estimating Equations</i>
GHT	Teste do hemisfério de glaucoma – do Inglês <i>Glaucoma Hemifield Test</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HII	Hipertensão Intracraniana Idiopática
HRT	Tomógrafo retiniano de Heidelberg – do Inglês <i>Heidelberg Retina Tomography</i>
Hz	<i>Hertz</i>
IL	Illinois
INL	Camada nuclear interna – do Inglês <i>Inner nuclear layer</i>
ISCEV	Sociedade internacional de eletrofisiologia clínica da visão – do Inglês <i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MD	Desvio médio – do Inglês <i>Mean Deviation</i>
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	milissegundos
nm	Nanômetro
N35	Componente negativo da onda do PERG que ocorre, aproximadamente, a 35 milissegundos.
N95	Componente negativo da onda do PERG que ocorre, aproximadamente, a 95 milissegundos.
NO	Nervo óptico
OVT	Obscurecimento visual transitório

OCT	Tomografia de coerência óptica – do Inglês, <i>Optical Coherence Tomography</i>
P	Significância estatística
P50	Componente positivo da onda do PERG que ocorre, aproximadamente, a 50 milissegundos.
PERG	Eletrorretinograma de padrão reverso
PVE	Potencial visual evocado
PIC	Pressão intracraniana
PTC	Pseudotumor cerebral
r	Coefficiente de correlação de Pearson
R	Coefficiente de correlação de Spearman
RNFL	Camada de fibras nervosas retinianas – do Inglês <i>Retinal nerve fiber layer</i>
ROC	Característica operacional do receptor – do Inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SITA	Algoritmo limiar interativo sueco – do Inglês <i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i>
SITA Standard	Estratégia padrão da perimetria SITA
SPSS	Pacote estatístico para ciências sociais – do Inglês <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
t	Teste estatístico <i>t</i> de Student
ST	Seio transversal
TD	Gráfico de desvio total da campimetria computadorizada – do Inglês <i>Total deviation</i>
TM	Marca registrada – do Inglês <i>Trade mark</i>
TMT	Espessura macular total – do Inglês <i>Total Macular Thickness</i>
TVC	Trombose venosa cerebral
Unlog	Função logarítmica inversa
µm	Micrômetro
µV	Microvolt

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação do padrão de estimulação do PERG, com quadrados pretos e brancos alternantes em forma de tabuleiro de xadrez.	8
Figura 2 –	Forma da onda trifásica evocada pelo PERG.	9
Figura 3 –	Figura ilustrativa da demarcação da área macular e do NO com representação esquemática de um mapa de espessura macular e da CFNR peripapilar, rastreados no FD-OCT.....	34
Figura 4 –	Figura ilustrativa da demarcação da área macular e do NO escaneada no FD-OCT, no protocolo de segmentação.	35
Figura 5 -	Exemplo de OCT captados ao redor do NO para obtenção da CFNR peripapilar	36
Figura 6 -	Exemplo da avaliação da espessura total da região macular do OCT.	36
Figura 7 -	Exemplo esquemático de um corte da mácula para segmentação das camadas retinianas., localizando a CFNR, CCG+, CNI e EMT.	37
Figura 8 -	À esquerda, posicionamento dos eletrodos. À direita, desenho esquemático da visualização do estímulo de campo total.	39
Figura 9 -	Exemplo das respostas obtidas no exame de PERG de campo total.	39
Figura 10 -	Exemplos de campo visual, medidas da EMT e espessura da CFNR, ao OCT, em quatro pacientes com PTC e diferentes graus de perda visual, com comparação à população da mesma faixa etária.	47
Figura 11 –	Diagrama de caixa ilustrando a variação interquartis das amplitudes de P50, N95 e P50+N95 para o estímulo de 48' e 14' de arco.	50
Figura 12 -	Exemplos de respostas de PERG com o CV correspondente em um paciente normal, e em três pacientes com papiledema resolvido e diferentes graus de perda campimétrica.	51
Figura 13 –	Parâmetros do PERG e as medidas do OCT dos 72 olhos dos dois grupos estudados.	54

- Figura 14** - Gráfico de dispersão do PERG, plotado com medidas de espessura ao OCT e com a perda de sensibilidade do CV central.55
- Figura 15** - Medidas da espessura da CFNR peripapilar e EMT, no mesmo olho de um paciente com PTC, na presença de edema de NO e após a resolução do edema.59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Média ($\pm$ DP) da medida da EMT ao FD-OCT (em μm) com áreas sob curvas ROC e sensibilidade sob especificidade fixa de pacientes com PTC e controles	44
Tabela 2 –	Média ($\pm$ DP) da medida da espessura da CFNR ao FD-OCT (em μm) com áreas sob curvas ROC e sensibilidade sob especificidade fixa de pacientes com PTC e controles.	45
Tabela 3 –	Relação entre a espessura macular e da CFNR, e os parâmetros do CV em diferentes setores.	46
Tabela 4 -	Características demográficas, AV e análise do CV dos pacientes com PTC e controles sadios.	48
Tabela 5 -	Médias ($\pm$ DP) dos parâmetros maculares (CFNR, CCG+, CNI e EMT) e peripapilares (CFNR) do OCT, entre pacientes com PTC e controles normais, com AROC.	49
Tabela 6 -	Comparação das médias ($\pm$ DP) da amplitude (em μV) e tempo de pico (em ms) obtidos na estimulação do PERG de campo total, no estímulo 48'e 14', entre pacientes com PTC e controles normais, com AROC.	51
Tabela 7 -	Correlação entre os parâmetros de amplitude do PERG e as medidas, ao OCT, da espessura das camadas maculares e peripapilar, e com a perda de sensibilidade do CV central.	52

RESUMO

Afonso CL. *Quantificação da perda neural no papiledema crônico pela tomografia de coerência óptica e o eletrorretinograma de padrão reverso* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

OBJETIVO: Avaliar a capacidade do eletrorretinograma de padrão reverso (PERG) de campo total de detectar alterações funcionais da retina em olhos com papiledema resolvido de pacientes com a síndrome do pseudotumor cerebral (PTC). Utilizar a tomografia de coerência óptica de domínio *Fourier* (FD-OCT) para avaliar a espessura total e das camadas internas da retina (após segmentação dos dados) na área macular e a camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) peripapilar em pacientes com PTC, e compará-las com aquelas de olhos normais. Estudar a correlação entre as amplitudes do PERG, as medidas da tomografia de coerência óptica (OCT) e a perda de campo visual (CV) avaliada pela perimetria computadorizada. **MÉTODOS:** Cinquenta e dois olhos com papiledema clinicamente resolvidos de 29 pacientes portadores de PTC foram submetidos a exame oftalmológico completo, CV, PERG e OCT. As seguintes medidas obtidas pelo OCT foram analisadas: a espessura da CFNR peripapilar, a espessura macular total (EMT), avaliada em oito setores, de acordo com o mapa do *Early Treatment Diabetes Retinopathy Study*, e medidas segmentadas na região da mácula da CFNR, da camada de células ganglionares (CCG) e da camada nuclear interna (CNI). Os resultados do CV foram avaliados, levando em consideração o *mean deviation* (MD) e os valores de diferentes regiões do CV divididos, de acordo com sua correspondência no nervo óptico, seguindo o mapa de Garway-Heath. Foram, também, calculados os desvios médios de 12 ou de 16 pontos centrais do CV, que estimulam áreas semelhantes àquelas avaliada pelo OCT macular e pelo PERG. Os achados foram comparados utilizando-se as equações de estimativas generalizadas para compensação da interdependência dos dois olhos de um mesmo indivíduo. Foram, também, calculadas e comparadas as áreas sob as curvas ROC (*receiver operating characteristics*). As correlações entre os achados do PERG, do OCT e do CV foram avaliadas pela correlação de Pearson ou Spearman. **RESULTADOS:** Comparadas aos controles, as espessuras do OCT, da CFNR peripapilar, CFNR macular, CCG macular e EMT foram significativamente menores em pacientes com PTC. Com relação ao PERG, houve redução da amplitude de N95 e P50+N95, e aumento do tempo de pico de N95, ambos para o estímulo de 48', em olhos doentes, quando comparados ao grupo controle. Correlações estatisticamente significantes foram encontradas entre os valores de amplitude do PERG e da espessura retiniana do OCT. As reduções de espessura das camadas retinianas do OCT também foram significativamente associadas à perda de sensibilidade do CV. **CONCLUSÕES:** O PERG e o OCT foram capazes de demonstrar a perda anatômica e funcional dos

doentes com papiledema decorrente de PTC, apresentando significativa correlação entre os métodos analisados. Tanto o OCT avaliando as medidas maculares como o PERG podem ser úteis na monitorização da perda neural retiniana de pacientes com papiledema decorrente da síndrome do PTC.

Descritores: Eletrorretinografia; Tomografia de coerência óptica; Pseudotumor cerebral; Hipertensão intracraniana idiopática.

SUMMARY

Afonso CL. *Quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome with frequency domain-OCT and pattern electroretinogram* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2015.

PURPOSE: To evaluate the ability of the full field pattern electroretinogram (PERG) to detect functional changes of retina in eyes with resolved papilledema from patients with pseudotumor cerebri (PTC). To analyze full thickness macular measurements, peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness as well as segmented inner retinal layers in patients with PTC using of Fourier domain optical coherence tomography (FD-OCT) and compare them with normal eyes. To study the correlation between the PERG parameters, the optical coherence tomography (OCT) measurements and the visual field (VF) sensitivity loss, using standard automated perimetry.

METHODS: Fifty-two eyes with resolved papilledema of 29 patients with PTC syndrome were submitted to a complete ophthalmic examination including VF, PERG and OCT. The following OCT measurements were analyzed: the peripapillary RNFL thickness, the total macular thickness (TMT), which was sub-divided in 8 sectors according to the Early Treatment Diabetes Retinopathy Study map, and the segmented inner macula layers, RNFL, the ganglion cell layer (GCL) and inner nuclear layer (INL). The VF results were analyzed through the mean deviation (MD) and the different sectors of the VF according to their correspondence to Garway-Heath optic nerve map. Central mean deviation, an average from VF sensitivity for the 12 and 16 central points, an area roughly equivalent to the area tested by macular cube scan protocol and PERG, was evaluated in patients and controls. Generalized estimating equation models accounting for inter-eye correlations were used to compare the results among different groups. Areas under ROC (receiver operating characteristics) curves were also calculated and compared. The correlations between the findings of the PERG, OCT and VF were assessed by Pearson correlation coefficients or Spearman's rank correlation coefficients.

RESULTS: Compared to controls, the OCT thickness of the peripapillary RNFL, macular RNFL, macular GCL and TMT were significantly thinner in eyes with PTC. When PERG was studied, the amplitude of P50 and N95 + N95 were significantly reduced and N95 peak time increased, both based on 48 min check size, in patients when compared with normal controls. Significant correlations were found between the PERG amplitude and OCT retinal thickness. The decreased thickness of the OCT retinal layers was also significantly associated with VF sensitivity loss. **CONCLUSIONS:** PERG and OCT were able to demonstrate anatomical and functional loss in patients with resolved papilledema from PTC, showing significant correlation between the methods analyzed. It is known that the main morbidity of this disease is visual impairment. It is therefore of great importance to monitor the visual function during treatment. Whereas papilledema may be reversible at early stages, permanent visual loss may occur. These findings

suggest that both measurements can be complementary in assessing axonal loss in patients with PTC.

Descriptors: Electroretinography; Optical coherence tomography; Pseudotumor cerebri; Idiopathic intracranial hypertension.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A avaliação das doenças da via óptica anterior envolve tanto exames funcionais, tais como a acuidade visual (AV) e o campo visual (CV), como avaliações estruturais dos elementos neurais do olho, tradicionalmente, o aspecto do disco óptico e, mais recentemente, a camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) e medidas de espessura macular.

Estudos avaliando a relação entre as medidas funcionais e estruturais dos elementos neurais do olho são de grande importância para o diagnóstico e tratamento de várias doenças do nervo óptico (NO)^{1,2}. A perda do CV, que, usualmente, é avaliada pela perimetria computadorizada, é o parâmetro mais comumente utilizado para estimar a gravidade da perda visual. Medidas estruturais, por outro lado, podem ser obtidas por várias tecnologias, sendo a mais comum a tomografia de coerência óptica (OCT). Nos últimos anos, vários estudos mostraram que o OCT é uma arma importante para detectar e quantificar a lesão axonal estrutural de um grande número de doenças do NO, incluindo glaucoma e neuropatias compressivas, inflamatórias/desmielinizantes, isquêmicas e hereditárias^{2,3}. Normalmente, a perda axonal é quantificada pelo OCT baseado na medida da espessura da CFNR peripapilar, mas a medida da espessura macular também pode ser empregada para quantificar a perda das células ganglionares da retina^{2,4-6}.

Entre as afecções do NO, o papiledema representa não somente um sinal importante de hipertensão intracraniana, mas, também, uma causa significativa de perda visual progressiva e permanente, sobretudo, quando é decorrente da síndrome do pseudotumor cerebral (PTC)⁷⁻⁹.

1.1 Síndrome do Pseudotumor Cerebral

A síndrome do PTC pode ser definida como uma condição que cursa com a elevação da pressão intracraniana (PIC) sem sinais neurológicos focais,

ventriculomegalia ou tumor intracraniano. Atualmente, a denominação é aplicada a pacientes com hipertensão intracraniana idiopática (HII), sem nenhuma causa identificável, ou a pacientes com obstrução ou dificuldade de retorno venoso dos seios venosos durais^{10,11}. A perda de CV à perimetria computadorizada é a principal morbidade do PTC e ocorre em até 92% dos olhos⁹. Embora a perda visual seja, inicialmente, reversível, quando a atrofia da CFNR e das células ganglionares ocorre, a perda visual é permanente, o que acontece em uma grande porcentagem de olhos^{8,12-14}. Desta forma, a monitorização da função visual é extremamente importante durante o tratamento do PTC.

A síndrome do PTC acomete, em especial, mulheres jovens, com sobrepeso ou obesas, mas pode desenvolver-se em qualquer idade, incluindo crianças, na ausência de obesidade e em homens. Embora a incidência anual seja baixa (0,9/100.000), a incidência em mulheres entre 20 e 40 anos e 20% acima do peso ideal é 20 vezes maior^{15,16}. O diagnóstico é baseado nos Critérios de Dandy Modificados^{17,18} compostos por: (1) Sinais e sintomas de elevação da PIC (cefaleia, náuseas, vômitos, obscurecimentos visuais transitórios, papiledema); (2) Ausência de sinais neurológicos adicionais, exceto pela paralisia benigna uni ou bilateral do VI nervo; (3) Líquor demonstrando aumento da pressão sem alterações citológicas ou bioquímicas; e (4) Ventrículos cerebrais simétricos, de tamanho normal ou reduzido, demonstrados por exames de neuroimagem.

Os sinais e sintomas presentes na síndrome do PTC com suas respectivas incidências são⁹: cefaleia – que pode ter intensidade e características variáveis; obscurecimentos visuais transitórios (OVT) – períodos de perda visual que, geralmente, duram menos de um minuto, sendo, algumas vezes, desencadeados por alterações posturais ou direcionamento do olhar; diplopia – mais comumente, por acometimento uni ou bilateral do nervo abducente, ou por outras alterações de motilidade ocular¹⁹; zumbidos; náuseas e vômitos⁹. O sinal clínico mais importante é o papiledema, presente em quase todos os casos e, usualmente, bilateral^{20,21}.

Várias condições foram descritas em associação ao PTC²², incluindo desordens metabólicas e sistêmicas, como Doença de Addison, hipoparatiroidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca com hipertensão pulmonar, apneia do sono, insuficiência renal, anemia intensa, doença de Behçet²²⁻³⁰. O uso de

algumas medicações é também associado ao PTC, incluindo tetraciclina, vitamina A, esteroides anabolizantes, suspensão rápida de corticoide, após uso prolongado, hormônio de crescimento, ácido nalidíxico, cordecona, lítio e implante de levonogestrel^{23,31-34}.

Outro fator que merece destaque, pela prevalência e possibilidade de causar grande e rápida elevação da PIC³⁵, é a trombose venosa cerebral (TVC), que, atualmente, é, rotineiramente, pesquisada nesses pacientes. Quando não há qualquer causa aparente para a elevação da PIC, esta é denominada Hipertensão Intracraniana Idiopática (HII).

O tratamento da hipertensão intracraniana objetiva amenizar os sintomas relacionados e, sobretudo, prevenir a perda visual. É feito por meio de medicações hipotensoras liquóricas, sendo acetazolamida a mais utilizada, potente inibidora da enzima anidrase carbônica³⁶. Outras medicações alternativas que podem ser utilizadas são: topiramato, também tem ação inibitória sobre a anidrase carbônica ou diuréticos, como furosemida e clortalidona^{37,38}. Em pacientes com rápida deterioração visual ou com resposta insatisfatória ao tratamento clínico, podem ser realizadas punções liquóricas repetidas, como tratamento paliativo, e, como tratamento definitivo, podem ser feitas derivações liquóricas (derivação ventrículooperitoneal – DVP – ou derivação lomboperitoneal – DLP), ou a fenestração da bainha do nervo óptico (FBNO), que, embora não normalize a pressão liquórica, é, geralmente, efetiva para prevenir a piora da função visual e promover a resolução do papiledema³⁹⁻⁴². Outras medidas no tratamento variam de acordo com a causa do aumento pressórico do líquido, incluindo perda de peso no PTC, anticoagulantes e *stents* venosos nos casos de trombose ou estenose de seios venosos⁴³⁻⁴⁷, correção de doenças de base e suspensão de medicações que possam contribuir ou causar o quadro^{48,49}.

1.2 Perda visual na Síndrome do Pseudotumor Cerebral

A complicação mais grave do PTC é a perda visual, que ocorre pelo efeito do aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) sobre o NO, gerando papiledema na maioria dos casos, quando prolongado, pode evoluir com atrofia

óptica e perda visual irreversível. Cerca de 22% dos pacientes apresentam-se já com perda de AV ao diagnóstico^{8,9,12,13}.

A perda inicial de CV inicia-se com aumento da mancha cega, associada à constrição difusa do campo e perda localizada, inicialmente, no setor nasal inferior^{9,14,50}.

A evolução da perda visual é, no entanto, muito heterogênea na síndrome. Enquanto alguns pacientes perdem visão de forma relativamente rápida³⁵, outros evoluem com papiledema por anos com função visual mantida. Perda visual grave é relatada em cerca de 4%-25% dos pacientes^{8,9,14,52}.

Os fatores responsáveis pela maior ou menor perda visual no PTC ainda não foram completamente identificados mas, a presença de papiledema de alto grau, palidez de NO, e presença de defeitos de CV já foram relacionados, em estudos prévios, com pior função visual final^{9,12}. Outros fatores foram observados em alguns estudos, mas não confirmados por outros, como a hipertensão arterial sistêmica, ganho de peso no ano antecedente ao diagnóstico, maior protrusão da cabeça do NO à tomografia computadorizada para o interior do globo ocular, tamanho pequeno do disco óptico e OVT^{8,9,12,51,52,53}.

1.3 Quantificação da perda neural retiniana no pseudotumor cerebral

A HII já foi chamada de hipertensão intracraniana benigna em razão de seu caráter benigno quando comparada a tumores cerebrais e a outras causas de hipertensão intracraniana. No entanto, esta nomenclatura não deve ser mais utilizada, uma vez que a perda visual ocorre em porcentagem significativa dos casos, podendo evoluir para cegueira quando não tratada e pelo fato de que a ocorrência de defeito perimétrico incide em, aproximadamente, 90% dos pacientes^{9,10}.

A avaliação de lesão da via óptica anterior no PTC é necessária para melhor diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, sobretudo dos casos graves ou refratários ao tratamento. Os níveis pressóricos do líquido, os achados dos exames de neuroimagens e a sintomatologia não necessariamente refletem a gravidade e atividade da doença⁵³.

A retina é uma estrutura única do sistema nervoso central por conter axônios e glia sem a presença de mielina. Em razão da CFNR ser formada por axônios não mielinizados das células ganglionares retinianas e poder ser diretamente visualizada *in vivo*, sua espessura poderia estimar, exclusivamente, a perda axonal em pacientes com várias afecções da via visual anterior⁵⁴.

Em decorrência da necessidade de avaliar e documentar a estrutura do disco óptico e da CFNR de forma mais detalhada, objetiva e reproduzível, ocorreu, nos últimos anos, um grande avanço tecnológico com o desenvolvimento de instrumentos e *softwares* destinados a esse fim. Um desses instrumentos, o OCT, é uma técnica de obtenção de imagem não invasiva que usa um interferômetro com luz de baixa coerência, próxima da faixa de luz infravermelha (810 nm) gerada por uma fonte de Diodo. O OCT produz imagens bidimensionais de um corte coronal da retina em que se pode medir a espessura da CFNR, realizando análises retinianas qualitativa e quantitativa. A tecnologia *Fourier Domain* permite obtenção de imagens com uma resolução axial de 2-3µm e redução em 60 vezes no tempo de aquisição de imagem, quando comparada à tecnologia anterior, *time-domain*⁵⁵. Isto aproxima a imagem da morfologia retiniana de cortes histológicos, proporcionando melhor identificação das camadas retinianas, diminuindo os artefatos de movimentação dos olhos durante a aquisição da imagem e aumentando a reprodutibilidade. A espessura da CFNR é quantificada por meio de um algoritmo que identifica suas bordas anterior e posterior⁵⁶. Os dados são apresentados em quadrantes, em horas e na média global, e calculados por um *software* existente no próprio aparelho^{56,57}. Além da espessura da CFNR peripapilar, o OCT também é capaz de avaliar a espessura retiniana da região macular. Esta medida seria, particularmente, interessante nos pacientes com PTC, pois o edema pode mascarar a diminuição da camada de fibras já existente. A mácula corresponde a uma área circular ao redor do centro da fóvea com cerca de 4-5 mm de diâmetro, na qual encontram-se, aproximadamente, 50% das células ganglionares da retina, com pico de densidade ocorrendo 750-1100 micra do centro da fóvea^{58,59}. A camada de células ganglionares (CCG) juntamente com a CFNR contribui com 30% a 50% da espessura retiniana na região macular⁶⁰. Vários estudos demonstraram que o uso da espessura macular pode ser útil na avaliação de pacientes com glaucoma; no entanto,

nessa afecção, não se observou maior sensibilidade que a medida da CFNR e sua utilização não ganhou ampla aceitação até o momento⁶¹⁻⁶³. Em um estudo de 40 olhos com atrofia em banda do NO, foi demonstrado que os parâmetros maculares com melhor desempenho foram semelhantes aos parâmetros de medida da espessura da CFNR de melhor desempenho. Além disso, foi observado que a espessura macular correlacionou-se melhor com a perda do CV do que as medidas da CFNR⁶⁴.

Deve ser lembrado que os aparelhos, até recentemente, utilizados na prática clínica avaliavam a espessura global da mácula e necessitavam de algoritmos especiais para a mensuração isolada da CCG da retina^{65,66}. O uso da medida da espessura total da retina resulta em redução significativa da sensibilidade da medida na quantificação da perda neural, quando comparada à mensuração apenas da CCG, já que esta corresponde apenas a, aproximadamente, um terço da espessura retiniana. Novos *softwares* da tomografia de coerência óptica de domínio *Fourier* (FD-OCT), no entanto, foram introduzidos possibilitando esse tipo de análise, o que melhorou muito o desempenho dos parâmetros maculares na quantificação da integridade neural da retina em várias afecções da via visual anterior, incluindo o PTC⁶⁷⁻⁶⁹. Atualmente, a perda neural pode ser avaliada por meio da quantificação específica de grupos celulares, como as células ganglionares da retina, pois o FD-OCT permite a segmentação das camadas na região macular, como a CFNR, CCG e CNI. Estudos recentes, baseados nas medidas de espessura das camadas maculares segmentadas, demonstraram que a perda de células ganglionares da retina pode ser um indicador precoce de perda neural em patologias como glaucoma, esclerose múltipla (EM) e neuromielite óptica^{68,70-73}.

Outra forma de se avaliar a função da CFNR e CCG é pelos testes eletrofisiológicos⁷⁴⁻⁷⁷. O eletrorretinograma por padrão reverso (PERG) é a resposta retiniana evocada quando o padrão de grades ou quadrados alternantes é visto. A resposta gerada é uma onda trifásica que representa o registro gráfico do potencial elétrico originado nas camadas retinianas internas (células ganglionares e da camada de fibras nervosas), com base no estímulo gerado por pequenos quadrados de cores pretas e brancas (Figura 1), dispostos de forma semelhante a um tabuleiro de xadrez, que possuem luminância constante e alternam-se em uma frequência determinada, gerando, então, um estímulo de padrão reverso^{75,78,79}.

Figura 1 - Representação do padrão de estimulação do PERG, com quadrados pretos e brancos alternantes em forma de tabuleiro de xadrez

O PERG pode ser categorizado em estacionário ou transiente, dependendo da taxa de reversões por segundo, medidas em Hertz (Hz). O PERG estacionário utiliza rápida taxa de reversão (maior que 5Hz), o que gera ondas sucessivas e sobrepostas que dificultam sua análise individualizada^{79,80}. Por exigir maior tempo para aquisição de suas respostas, seu uso na prática clínica é limitado. O PERG transiente possui menor duração, utiliza taxa de reversão menor (menor que 5Hz) e gera uma onda cujos componentes podem ser analisados mais facilmente e individualmente⁷⁹⁻⁸².

Por convenção, todo componente da onda trifásica gerada durante o exame que estiver direcionado para cima é considerado como positivo e todo o componente direcionado para baixo é negativo (Figura 2). O primeiro componente é pequeno e negativo (N) com, aproximadamente, 35 milissegundos (ms), referido como N35. A seguir, um componente maior e mais prolongado positivo (P), com duração de 45 a 60 ms, referido como P50. Por último, segue-se um grande componente negativo, com cerca de 90 a 100 ms, chamado N95⁷⁸. As medidas das amplitudes são feitas entre os ápices dos picos e dos pontos mínimos dos vales das ondas: a amplitude de P50 é medida do ponto mínimo do vale de N35 ao ápice do pico de P50. A amplitude de N95 é medida do ápice do pico de P50 ao ponto mínimo do vale de N95 (Figura 2). Os tempos de pico são medidos do início da estimulação ao ponto máximo ou mínimo da onda analisada⁷⁹.

Estudos prévios sugeriram que os componentes do PERG, P50 e N95 são evocados em diferentes estruturas e regiões da retina, tendo diferentes significados clínicos^{76,81,82}. O componente P50 é afetado em disfunções retinianas e maculares, enquanto o componente negativo N95 é afetado sobretudo por doenças do NO⁷⁵. A

relação entre os componentes N95 e P50 traduz uma medida efetiva da função das células ganglionares, como demonstrado previamente por estes autores^{75,78,79}. O componente P50 pode estar reduzido, também, nas disfunções mais graves das células ganglionares.

Figura 2 – Forma da onda trifásica evocada pelo PERG

Este estímulo de padrão reverso gerado é detectado fora do olho, por um eletrodo condutor fino de cobre, em contato com a córnea ou conjuntiva bulbar inferior, previamente anestesiada. Um segundo eletrodo, referido como eletrodo de referência, é posicionado na região cantal lateral, sobre a pele acima da sutura zigomática. O terceiro eletrodo, referido como eletrodo terra, é posicionado na glabella, que está situada na região frontal. O olho que não será examinado pode ser ocluído ou não, e podem ser obtidas respostas simultâneas em ambos os olhos, bastando que eletrodos sejam também conectados no olho contralateral^{78,79}.

O PERG pode estar alterado em disfunções maculares ou nas camadas retinianas internas de forma seletiva, e sua relevância clínica e em pesquisas decorre dessa sua seletividade. A Sociedade Internacional para Eletrofisiologia Clínica da Visão (ISCEV) padronizou as normas para registro do PERG a fim de aumentar a reprodutibilidade do exame e facilitar a comparação entre os diferentes examinadores⁷⁸.

Alguns estudos mostraram a utilidade do PERG como parâmetro funcional em diversas afecções, como neurite óptica, atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica, compressão quiasmática e glaucoma^{69,75–77,83–91}. Falsini *et al.*, em 1992, realizaram o PERG em pacientes com HII em fase ativa e observaram exames alterados em 77% desses pacientes, evidenciando grande potencial desse exame na detecção de dano neural⁹².

A avaliação da integridade neural da retina, seja anatômica, por meio do OCT, seja funcional, pelo PERG, pode ser uma forma importante de mensurar a perda axonal em pacientes com PTC, tanto na forma inicial como na doença avançada, além de monitorar a evolução da doença e, possivelmente, também, o impacto do tratamento nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar as medidas do PERG, da espessura da CFNR peripapilar e a espessura macular usando o OCT de alta resolução em olhos de pacientes com papiledema crônico resolvido e controles normais. Avaliar a correlação das medidas obtidas com o OCT, o PERG e o CV nos indivíduos estudados.

2.2 Objetivos específicos

- 1 Avaliar a capacidade da medida da espessura macular (total e após a segmentação de camadas retinianas) obtidas pelo OCT diferenciar olhos normais daqueles de pacientes com PTC.
- 2 Avaliar a capacidade da medida da CFNR peripapilar do OCT diferenciar olhos normais daqueles de pacientes com PTC.
- 3 Avaliar a capacidade do PERG de campo total diferenciar olhos normais dos pacientes de pacientes com PTC.
- 4 Comparar a capacidade de discriminação (olhos normais de olhos de pacientes com PTC) do OCT e do PERG.
- 5 Avaliar a correlação entre os parâmetros do PERG, as medidas de espessura macular total e após a segmentação e da CFNR peripapilar obtidas pelo OCT, e a perda de sensibilidade do CV em olhos de pacientes com papiledema crônico decorrente da síndrome do PTC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Introdução

PTC é uma desordem caracterizada por sinais e sintomas secundários ao aumento da PIC de causa desconhecida. Por definição, a síndrome engloba pacientes com aumento da PIC isolada, isto é, na ausência de lesões expansivas ou ventriculomegalias e constituição liquórica normal⁹³.

Existe uma predileção por mulheres com sobrepeso e em idade reprodutiva. A incidência do diagnóstico da síndrome é crescente em diversas regiões do mundo em razão da combinação do aumento da prevalência da obesidade e, provavelmente, pelo aumento do conhecimento da doença atualmente^{94,95}. Mas a literatura sobre a incidência e prevalência da doença é escassa e bastante variável, provavelmente, em razão da incidência de obesidade de cada região. Um estudo epidemiológico nos Estados Unidos da América, (EUA) em Iowa e Louisiana, estimou a incidência de PTC entre 0,9 a 1/100.000 habitantes e a proporção mulheres-homens de 8:1. A incidência cresce para 19.3/100.00 quando avaliamos mulheres em idade reprodutiva 20% acima do peso ideal¹⁵. Um estudo prospectivo utilizou venografia por ressonância magnética em paciente com cefaleia recorrente sem edema de papila e observou a presença de estenose bilateral do seio transversal em 6,7% dos casos (49 pacientes), sendo diagnosticado HII em 67,8% destes casos que foram submetidos à punção liquórica com manometria (28 pacientes)⁹⁶. A real incidência desta patologia é, provavelmente, maior que nos estudos referidos em razão dos erros diagnósticos dos casos clínicos incompletos, como na ausência de papiledema.

Logo após ter introduzido a punção lombar na Medicina, em 1897, Quincke relatou o primeiro caso de HII. Em 1904, a doença foi nomeada de Pseudotumor Cerebral, mas não foi bem delineada clinicamente até o desenvolvimento de métodos neurorradiológicos. Foley introduziu o termo hipertensão intracraniana benigna⁹⁷, mas, posteriormente, diversos autores documentaram perda visual grave em muitos desses pacientes, e o termo benigno passou a ser inadequado, sendo preferível

HII^{8,12-14}. O termo PTC é mais amplo, englobando tanto a HII como também outras condições que provocam aumento da PIC por obstrução de seios venosos durais ou por alterações no conteúdo proteico do líquido⁹⁸.

3.2 Fisiopatogenia

Em sua totalidade, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a HII permanecem não compreendidos. A HII tornou-se a doença das teorias justamente por diversas hipóteses terem sido postuladas e nenhuma ter conseguido explicar sua fisiopatogenia. Diversos fatores vêm sendo sugeridos como importantes nesse processo, como dinâmica do LCR, obesidade, hormônios sexuais e anormalidades pró-trombóticas⁹⁴.

3.2.1 Dinâmica do LCR

Três alterações justificariam o aumento da PIC: o aumento da resistência ao fluxo de saída do LCR, o aumento de produção do LCR e o aumento da pressão venosa cerebral⁹⁸. Em condições fisiológicas, a taxa de produção do LCR é igual a sua taxa de reabsorção, que é realizada pelas granulações aracnóides⁹⁹. A maioria do LCR é produzida pelo plexo coroideo dentro do sistema ventricular. Embora alguns tenham implicado a superprodução de LCR como um mecanismo importante, existem evidências indicando não haver diferença significativa na taxa de produção que existe entre pacientes com HII e controles¹⁰⁰. Além disso, o papiloma do plexo coroideo, o exemplo típico da superprodução de LCR, invariavelmente, resulta em hidrocefalia que, por definição, é ausente na HII⁹⁹. A maioria do LCR é absorvida pelas vilosidades aracnóides, sobretudo no cérebro, embora as granulações aracnóides espinhais pareçam desempenhar algum papel¹⁰¹. Por meio de cisternografia com radioisótopos, a diminuição da absorção foi comprovada em pacientes com HII, favorecendo a teoria do aumento da resistência ao fluxo de saída,

apesar do conhecimento sobre a regulação precisa do LCR nas vilosidades aracnoideas ainda ser limitado¹⁰².

3.2.2 Estenose do seio venoso

O conceito de que o aumento da pressão do seio venoso dural era a fonte de aumento da PIC em HII avançou na década de 1990 com os estudos com manometria venosa em pacientes com HII e pacientes com HII submetidos à cirurgia bariátrica¹⁰³. Postulou-se que a obesidade mórbida causa aumento da pressão intra-abdominal e da pressão venosa, e a elevação do diafragma leva a um aumento da pressão pleural que resulta na diminuição do retorno venoso do cérebro para o coração, aumentando a PIC⁴⁶. Esta teoria não é completamente justificada pela fisiologia e não pode explicar a escassez de HII em homens com obesidade mórbida.

Há, também, evidências consideráveis de que a maioria dos pacientes com HII apresenta estenose no seio transversal (ST)^{104,105}. Embora não haja concordância se tal estenose é uma causa ou efeito da doença, alguns autores sugerem que este estreitamento pode ser secundário à PIC elevada¹⁰⁶. Higgins *et al.* investigaram 20 pacientes com HII e 40 controles com angiorressonância magnética (Angio-RM). Eles identificaram defeitos de fluxo dos ST bilaterais em 13 dos 20 pacientes com HII e em nenhum dos 40 controles¹⁰⁵. Em um estudo realizado por Bono *et al.*, 14 pacientes com HII que tinham estenose bilateral de ST foram seguidos por um período de 6 anos. Todos tinham repetido Angio-RM seguido de punções lombares. Embora a pressão do LCR estivesse normalizada em nove dos 14 pacientes durante o período de acompanhamento com tratamento médico, estenoses do ST persistiram em todos os pacientes, sugerindo que estes defeitos não devem ser secundários ao aumento da PIC¹⁰⁴.

3.2.3 Metabólica e neuroendócrina

A obesidade vem sendo associada com HII e ganho de peso recente é um achado comum em pacientes com este diagnóstico, o que tem sido relatado em vários estudos, mas o mecanismo fisiopatológico entre a obesidade e o aumento da PIC ainda é indeterminado¹⁰⁷⁻¹¹⁰. É altamente provável que alterações metabólicas e endócrinas, consequentes da obesidade, sejam uma característica quase onipresente nos pacientes com HII e fundamentais em sua patogênese¹¹¹. O tecido adiposo tem sido identificado como um órgão endócrino ativo e tendo, possivelmente, um papel na HII pela produção de leptina e grelina. Uma correlação negativa entre os níveis de grelina plasmática em jejum e o índice de massa corpórea, e positiva entre este e a leptina foi observada¹¹²⁻¹¹⁴. Outras citocinas também estão alteradas na obesidade, reconhecidamente um estado pró-inflamatório¹¹⁵, como a interleucina-6 (IL-6), a proteína quimiotática de monócito (MCP-1/CCL2) e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1)¹¹⁶.

Embora, atualmente, não exista um raciocínio evidente para o mecanismo de ação, é sugerido que a desregulação da insulina, o metabolismo da glicose, os hormônios sexuais, os distúrbios de coagulação e do sono, as adipocinas, glicocorticoides, lipídios e ácidos graxos livres presentes na obesidade possam predispor a HII^{111,117-121}.

3.2.4 Medicamentos e doenças associadas

Diversas medicações têm seu uso relacionado à causa ou precipitação de HII, como tetraciclina, isotretinoína, corticosteroides, ciclosporina, tamoxifeno, levonogestrel, lítio, anticoncepcionais, ácido nalidíxico e nitrofurantoína^{23,31-34}. Apesar da longa lista de medicações relacionadas com a doença, os casos descritos ainda são raros, dificultando a associação causal. Mesmo assim, é recomendada a interrupção da medicação, sobretudo as que possuem relação descrita com frequência, como a família da tetraciclina^{48,49}.

Várias condições foram descritas em associação ao PTC, incluindo desordens metabólicas e sistêmicas, como doença de Addison, hipoparatiroidismo, hipotireoidismo, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca com hipertensão pulmonar, insuficiência renal, anemia intensa e doença de Behçet²²⁻³⁰.

3.3 Nomenclatura

A nomenclatura idiopática deve ser evitada quando o aumento da PIC está relacionado à determinada afecção ou condição, embora nem sempre a relação entre os fatores acima mencionados e a hipertensão intracraniana possa ser estabelecida com segurança. Geralmente, as características clínicas são semelhantes às do grupo sem causa detectável, talvez apenas com uma evolução mais curta e uma maior propensão à remissão completa e espontânea, pois está relacionada à suspensão ou resolução do fator causal associado⁹⁸.

O PTC engloba todas as condições acima, podendo ser totalmente primário (idiopático) ou estar associado a fatores causais. O secundário é decorrente de obstrução no sistema de drenagem venosa craniana ou por alterações na composição do LCR¹²². Todos estes tipos de PTC podem estar associados a quadro clínico semelhante ao dos pacientes sem etiologia definida, mas, em vários deles, existem alterações neurorradiológicas que permitem os separar e identificar alterações que podem exigir tratamentos específicos¹²².

Independentemente do mecanismo final ou da combinação de mecanismos que resultam no aumento da PIC nesses pacientes, qualquer teoria unificadora da patogênese para HII deve levar em conta:

- (1) predileção por mulheres obesas em idade fértil;
- (2) aumento da resistência ao fluxo de saída do LCR¹²³;
- (3) ausência de ventriculomegalia¹²⁴;
- (4) ausência de evidência histológica de edema cerebral¹²⁵.

3.4 Características clínicas

O diagnóstico do PTC é baseado nos Critérios de Dandy Modificados^{17,18} compostos por:

- (1) Sinais e sintomas de elevação da PIC (cefaleia, náuseas, vômitos, OVT, papiledema);
- (2) Ausência de sinais neurológicos adicionais, exceto pela paralisia benigna uni ou bilateral do VI nervo;
- (3) Líquor demonstrando aumento da pressão sem alterações citológicas ou bioquímicas; e
- (4) Ventrículos cerebrais simétricos, de tamanho normal ou reduzido, demonstrados por exames de neuroimagem.

O sintoma mais comum em pacientes com PTC é cefaleia, ocorrendo em, aproximadamente, 90% dos pacientes^{9,126-128}. Geralmente, apresenta-se como alta intensidade, diária e pulsátil, diferente de cefaleias anteriores, podendo despertar o paciente^{126,129}. Esta é, muitas vezes, referida como a já experimentada, podendo estar associada à dor no pescoço, costas ou ombros^{94,126}.

Obscurecimentos visuais transitórios estão presentes em 44% a 72% dos pacientes, geralmente, duram menos que 30 segundos, são seguido por remissão completa e espontânea, podendo ser mono ou binocular^{8,9,12,50,130,131}. Acredita-se que este obscurecimento ocorra por isquemia transitória da cabeça do NO¹³². Embora estes episódios provoquem ansiedade para o paciente, eles não parecem estar associados com resultado visual pobre^{9,52}.

O tinido pulsátil ou zumbido pode estar presente nesses pacientes, sendo, geralmente, unilateral, sem predominância de lado. Em pacientes com PTC, manobra de Valsalva, leve compressão jugular ou virar a cabeça ipsilateralmente, diminui o som¹³³. Acredita-se que seja causado pela transmissão intensificada das pulsações vasculares pela alta pressão do LCR¹³⁴.

Diplopia é relatada em, aproximadamente, um terço desses pacientes e paralisias nervosas são encontrados em 10% a 20%⁹. Excetuando-se a paresia de sexto nervo craniano, o déficit neurológico focal é extremamente incomum, devendo-se investigar um diagnóstico alternativo quando presente¹³⁵.

O sinal clínico mais importante no PTC é o papiledema, presente em quase todos os casos e usualmente bilateral. No entanto, raros casos foram descritos de aumento da PIC com perda visual sem papiledema e alguns com papiledema unilateral^{20,21}. Nos estágios iniciais, apresenta-se com borramento das bordas do disco óptico, protrusão do disco e obscurecimento dos vasos superficiais. Quanto maior o grau de papiledema maior a perda visual; mas a gravidade da perda não pode ser precisamente prevista baseada na gravidade do edema de papila¹³⁶. Outros sinais secundários à compressão da veia central da retina podem ser observados, como ausência de pulso venoso espontâneo, ingurgitamento venoso, hemorragia ou edema retiniano.

O pulso venoso espontâneo é observado em 70% dos pacientes, variando com a conformação do NO, a amplitude do pulso da pressão braquial e coroidal, e com a pressão intraocular¹³⁷. Acredita-se que o pulso venoso desapareça quando a PIC exceda 20 cm de água. A observação da ausência do pulso venoso, apesar de bastante difundida clinicamente, é de pouca utilidade prática, pois, caso esteja presente, não afasta a hipertensão intracraniana pois a PIC pode flutuar e, caso esteja ausente, não representa, necessariamente, anormalidade, pois não é observado em todos os indivíduos. Desse modo, não auxilia muito no diagnóstico diferencial do papiledema^{98,137,138}.

O edema do NO é, direta ou indiretamente, a causa de perda visual. Diversos estudos tentam graduar o edema ou quantificá-los, a fim de medir ou prever a perda visual¹³⁹⁻¹⁴², afinal, é este o grande dano da doença.

Geralmente, AV permanece normal em pacientes com papiledema, exceto quando a condição é de longa data e grave quando pode haver grave e rápida deterioração⁹⁴. A AV também pode reduzir nos casos de descolamento de retina seroso ou edema do disco estendendo-se até a mácula. O teste da AV de Snellen não é sensível para detecção da perda visual, quando comparado à campimetria; também não serve como parâmetro para graduação do papiledema¹³⁵.

Em um estudo recente, observamos que apenas 36% dos pacientes apresentavam AV normal na apresentação, 88% dos olhos tinham defeitos de CV e 68% demonstravam perda visual moderada ou grave⁵². Wall e George também

observaram perda visual em 87% dos olhos examinados, em um estudo prospectivo de 50 pacientes⁹.

Defeito campimétrico ocorre em quase todos os pacientes, sendo suave e pouco provável de ser notado pelo paciente em um terço dos casos^{8,9,13,130}. Os defeitos de CV mais comuns são o aumento da mancha cega, degrau nasal inferior e constrição generalizada de isópteras. Defeitos centrais são incomuns e deve-se buscar outro diagnóstico a menos que o edema esteja estendendo-se até a mácula. O primeiro defeito, geralmente, é o degrau nasal inferior, seguido por perda nasal periférica. Defeitos arqueados podem aparecer, seguidos de depressão gradual do campo, mais pronunciado na periferia¹³⁵. Desde que não acometa a fixação, o aumento da mancha cega não deve ser considerado perda visual significativa.

A perda de CV pode ser progressiva e grave, levando à cegueira em 3% a 15% dos casos^{8,9,12,52,130}. O tempo de perda visual, geralmente, é gradual; no entanto, a perda visual aguda grave pode ocorrer. Com o tratamento, há uma melhora significativa em grande parte dos casos, mas defeitos persistem em, aproximadamente, 50% dos pacientes⁹. A campimetria é fundamental para avaliação e acompanhamento dos pacientes. Ela mostrou-se mais sensível à piora clínica que outros exames funcionais, como eletrorretinograma e potencial visual evocado (PVE)¹⁴.

A utilização de exames radiológicos é essencial para descartar a presença de massas intracranianas ou ventriculomegalia. Nos pacientes com HII, pode-se observar achatamento do polo posterior, sela túrcica vazia, alargamento do espaço subaracnoideo perióptico e deslocamento vertical do NO, que ocorrem em 80%, 70%, 45% e 40% dos pacientes, respectivamente¹⁴³.

3.5 Tratamento e seguimento

Após o diagnóstico da hipertensão intracraniana, devem ser investigadas as causas secundárias para suspensão das medicações relacionadas ou tratamento de doença de base, quando presentes. Como o mecanismo fisiopatológico ainda é desconhecido, o tratamento específico na maioria dos pacientes ainda é impossível.

Os pacientes assintomáticos devem ser acompanhados, mas podem seguir sem tratamento. As principais indicações de tratamento são: cefaleia, papiledema moderado a grave e perda visual associada a defeito perimétrico¹⁴⁴.

A finalidade do tratamento do PTC é a redução da PIC, objetivando a preservação visual e alívio dos sintomas, particularmente, a cefaleia. O quadro oftalmológico deve ser sempre monitorado durante o tratamento por meio da AV, CV e avaliação do papiledema. A medida isolada da visão pode ser enganosa no acompanhamento, sendo o CV o parâmetro mais sensível de piora¹⁴. A monitorização da PIC é importante, mas não deve ser utilizada isoladamente visto sua flutuação durante o dia.

A perda de peso é uma parte crítica do tratamento. Apenas a perda de 5% a 10% do peso total do corpo já é suficiente para grande melhora dos sinais e sintomas⁴³. Sinclair *et al.* realizaram um estudo prospectivo com 25 mulheres obesas e com HII, e comprovaram que a perda de peso reduz eficazmente a PIC, o papiledema e os sintomas¹⁴⁵. Assim, devem ser sempre estimuladas a perda de peso e a manutenção de dieta adequada^{45,46}. Recentemente, foram publicados os resultados do ensaio clínico do grupo de estudo NORDIC em pacientes com PTC que foram divididos em grupo tratamento, submetidos à dieta de baixo sódio e uso de acetazolamida oral, e grupo placebo. O estudo evidenciou melhora dos parâmetros do CV, PIC, grau do papiledema, qualidade de vida relacionada à visão e à perda ponderal, em pacientes do grupo tratamento, quando comparados ao grupo-controle¹⁴⁶. No entanto, nem sempre a perda ponderal com tratamento clínico é suficiente. A cirurgia bariátrica está indicada nos pacientes com obesidade mórbida, nos quais a tentativa de perda de peso não teve sucesso, mostrando grande eficácia^{147,148}.

A acetazolamida, inibidora da anidrase carbônica, é a droga de primeira escolha no tratamento do PTC e age diminuindo a produção do LCR no plexo coroide, reduzindo a PIC. A dose terapêutica é variável, sem consenso na literatura, e o efeito colateral mais comum é parestesia de membros superiores⁹⁴.

A furosemida e o topiramato são drogas que podem ser utilizadas como alternativas aos intolerantes à acetazolamida por também apresentarem efeitos na

redução da PIC¹⁰. O topiramato, em especial, também pode ser utilizado em associação, pois é efetivo na redução da enxaqueca e auxilia na perda ponderal³⁶.

Os esteroides foram muito usados como tratamento no passado e, ocasionalmente, ainda são, apesar do mecanismo de ação não estar esclarecido. Embora eficaz na redução da PIC, esta medicação não está no tratamento padrão, pois apresenta, entre os diversos efeitos colaterais, ganho ponderal, além de alguns relatos de hipertensão intracraniana secundária à sua suspensão^{149,150}. Em alguns casos de PTC fulminante, com perda visual rápida e progressiva, o uso dessa droga endovenosa e em alta dosagem deve ser considerado¹⁵¹.

A punção lombar é defendida como um meio de alívio da PIC elevada, embora haja pouca evidência sobre a eficácia desse procedimento. A punção lombar seriada é controversa, inconveniente e, às vezes, tecnicamente difícil em razão da obesidade desses pacientes¹⁵². Levando em consideração que o volume do LCR é restituído em 1 a 2 horas, o tratamento perde efetividade e vem sendo cada vez menos empregado⁹⁸.

O tratamento cirúrgico é indicado nas seguintes situações: (1) perda visual progressiva a despeito de terapia medicamentosa máxima; (2) perda visual grave ou de rápida instalação no início do quadro; (3) papiledema grave, causando edema ou exsudato macular e (4) intolerância medicamentosa⁹⁸. Dois principais procedimentos cirúrgicos são usados na HII: FBNO e a DLP.

A descompressão da bainha do NO é um procedimento que foi descrito, pela primeira vez, em 1872, e tornou-se mais difundido a partir de 1979, quando foi desenvolvida a técnica cirúrgica na qual são feitas a desinserção do músculo reto medial e abertura na bainha do NO em sua porção medial e anterior¹⁵³⁻¹⁵⁶. O mecanismo de ação não é bem conhecido, mas acredita-se que ocorra um efeito filtrante associado à redução da pressão local e melhora da circulação na cabeça do nervo. Outra possibilidade é que a cicatrização da aracnoides, que ocorre após o procedimento, possa proteger o NO do aumento da pressão liquórica, impedindo que a pressão transmita-se até a cabeça do NO⁹⁸. O procedimento é menos efetivo na redução da PIC e na melhora da cefaleia; as principais complicações são distúrbios da motilidade, defeitos pupilares e complicações vasculares retinianas¹⁵⁷.

Diversos estudos mostraram que a descompressão da bainha do NO consegue reverter, em parte, a perda visual e proteger o NO contra a deterioração visual progressiva¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Os estudos que avaliaram a evolução dos pacientes submetidos a FBNO observaram uma melhora da perda visual em, aproximadamente, 50% dos casos, manutenção em 25% e piora em 25% dos olhos^{156, 159, 161}. A possibilidade de melhora da visão depende, em grande parte, do momento em que se realiza a cirurgia; casos com perda visual acentuada e apresentando atrofia óptica intensa têm poucas chances de melhora³⁵. Em um estudo com casuísta de pacientes submetidos ao procedimento na fase tardia da doença, a taxa de melhora da função visual foi menor, 14 de 24 olhos operados⁴¹.

A DLP emergiu como procedimento de desvio do LCR mais realizado em pacientes com HII, pois é efetiva no controle rápido da PIC^{162,163}. As complicações mais comumente descritas são oclusão ou deslocamento da válvula, dor ciática e infecção. Fields *et al.* observaram que o desvio do LCR reduziu o declínio visual e melhorou a AV, mas a cefaleia permaneceu na maioria dos pacientes e mais da metade dos pacientes precisou de revisão do *shunt*, com a maioria destes necessitando de múltiplas revisões¹⁶⁴.

A DVP é, igualmente, eficaz, mas, como nestes pacientes não há ventriculomegalia, existia maior dificuldade na inserção do *shunt*. Assim, o implemento da técnica estereotáxica facilitou esta inserção^{165,166}. Mas complicações, como falha da válvula, cefaleia e necessidade de revisão também são frequentes¹⁶⁷.

Não há nenhum estudo controlado comparando a eficácia da FBNO com DLP e DVP. Consequentemente, a escolha do procedimento cirúrgico é, normalmente, baseada nas preferências e experiências da equipe multidisciplinar e na sintomatologia do paciente. Quando a cefaleia é a mais predominante, dá-se preferência às derivações; caso contrário, a FBNO deve ser o método de escolha para o tratamento da perda visual grave⁹⁴.

Existe um debate persistente sobre se as estenoses de seios venosos são causas ou consequências do aumento da PIC. Os exames de neuroimagem mostram essas alterações em um grande número de pacientes com HII, sendo sua importância, provavelmente, subestimada^{134,168}. Recentemente, alguns estudos publicaram resultados do implante de *stent* de seio venoso para pacientes com HII

refratária^{47,169,170}, com boa eficácia na maioria dos casos mas, ineficaz em alguns, mesmo na confirmação de hipertensão venosa proximal à estenose¹⁷¹. Em razão da ocorrência de complicações como migração do *stent*, perfuração do seio venoso, trombose proximal e intra-*stent* e hemorragia subdural, escassez de informações sobre segurança, eficácia a longo prazo e definição de indicações específicas, este procedimento ainda não é recomendado na prática médica^{147,172,173}.

3.6 Perspectivas futuras x mecanismos de perda visual

A complicação mais devastadora no PTC é a perda visual que, geralmente, é irreversível. A evolução da perda visual é, no entanto, muito heterogênea na síndrome. Enquanto alguns pacientes perdem visão de forma relativamente rápida³⁵, outros evoluem com papiledema por anos com função visual mantida. Os fatores responsáveis pela maior ou menor perda visual ainda não foram completamente identificados, apenas foram relacionados com pior função visual final a presença de papiledema de alto grau, palidez do disco óptico, protrusão da cabeça do NO, hipertensão arterial sistêmica, ganho de peso e presença de defeitos de CV^{9,12,51,52}.

A avaliação de lesão da via óptica anterior na síndrome do PTC é realizada pela análise do defeito campimétrico e quantificação da AV. Os níveis pressóricos do LCR, os achados dos exames de neuroimagens e a sintomatologia não necessariamente refletem a gravidade e a atividade da doença⁵³. A presença do papiledema dificulta a avaliação da gravidade e a atrofia óptica impede a avaliação da atividade da doença pela ausência de papiledema no nervo atrófico. Em muitos desses casos, é difícil saber se uma nova intervenção possibilitará melhora visual ou se o defeito visual já é sequelar, decorrente de uma lesão prévia.

Existe grande necessidade de métodos de avaliação que possuam capacidade de estimar a possibilidade de melhora visual após o tratamento e avaliar a gravidade dos pacientes com PTC para melhor seguimento destes. Uma forma objetiva de quantificar a perda neural é por meio da medida da espessura da CFNR. Em razão da CFNR ser formada por axônios não mielinizados das células ganglionares retinianas e poder ser diretamente visualizada *in vivo*, sua espessura poderia estimar,

exclusivamente, a perda axonal em pacientes com várias afecções da via visual anterior^{54,68,141,142,174}. A presença de atrofia óptica e a perda importante da CFNR são indicativos de perda neural irreversível, sendo a estimativa da CFNR mais acurada que a mensuração da palidez de papila.

O OCT é uma técnica de obtenção de imagem não invasiva que produz imagens bidimensionais de um corte coronal da retina em que se pode medir a espessura da CFNR^{56,57}. Diversos estudos demonstraram sua habilidade nessa função, já tendo sido usada para medir a espessura da CFNR no glaucoma, neuropatia óptica hereditária de Leber, neuropatia óptica traumática, atrofia em banda, EM e PTC^{6,54,68,141,142,174-177}.

Embora, usualmente, a CFNR peripapilar seja extremamente útil para quantificar a perda neural, esta mostra-se bastante prejudicada nas afecções do disco óptico que cursam com edema de papila, pois o edema pode mascarar a diminuição da camada de fibras já existente. A análise da região macular mostra-se importante nesses pacientes por não ter o edema como fator confundidor na análise da espessura da CFNR. A integridade neural da retina pode, portanto, ser uma forma de avaliar a perda axonal em pacientes com PTC, tanto na forma inicial como na doença avançada, além de monitorar a evolução da doença e, possivelmente, também, o impacto do tratamento nesses pacientes. A introdução do FD-OCT, que produz imagens de maior resolução que o *time-domain*, permitiu a segmentação das camadas retinianas, incluindo a CFNR, CCG e CNI. Alguns estudos mostraram associações mais fortes entre a perda de sensibilidade do CV e as medidas maculares segmentadas, melhorando a performance da medida da espessura macular total como parâmetro de perda neural⁷³. Diversos estudos mostraram forte correlação entre a diminuição da espessura da CFNR e CCG com perda de sensibilidade do CV em diversas patologias da via óptica anterior^{68,69,178}.

O GDx[®], ou polarimetria de varredura a *laser*, avalia, também, a CFNR peripapilar, e é muito utilizado na prática clínica em pacientes com glaucoma¹⁷⁹⁻¹⁸³. Apesar da análise da CFNR macular ser, provavelmente, mais sensível na detecção de perda que a peripapilar em pacientes com papiledema resolvido, dois estudos mostraram boa capacidade desta técnica na detecção da diminuição da CFNR nesses doentes^{184,185}. A topografia de NO, realizada pelo Tomógrafo Retiniano de

Heidelberg (HRT[®], *Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Germany) ou pelo Topógrafo de Disco Óptico (TOPSS[®], *Laser Diagnostic Technologies*, San Diego, CA, USA), também é utilizada na clínica para avaliação de pacientes com glaucoma^{186–188}. Alguns estudos utilizaram-na para pacientes com PTC, mas apenas na fase aguda, com o objetivo de acompanhamento do papiledema^{189–192}.

Outra forma de se avaliar a integridade da via óptica anterior é por meio de testes eletrofisiológicos, sendo o PVE e o eletrorretinograma (ERG) os dois mais utilizados nessas afecções^{74–77}. O PVE foi amplamente estudado no glaucoma, hipertensão ocular, neurite óptica, atrofia óptica, hipertensão intracraniana, compressão quiasmática, neuropatia óptica isquêmica, entre outras afecções do NO^{76,83–86,91,92,193–199}. O PVE demonstrou pequena diferença ao comparar um grupo-controle com pacientes com HII, tendo uma significância maior nos pacientes na fase aguda^{92,196–201}.

O ERG avalia a função retiniana pelo registro do potencial de ação obtido, mediante um estímulo luminoso, podendo ser classificado de acordo com o tipo de estímulo e região da retina estimulada. Atualmente, existem quatro tipos: o de campo total, o focal, o multifocal e o padrão reverso (PERG). Este exame é amplamente usado como método diagnóstico para doenças retinianas e diversos estudos analisam se ele também pode ser uma importante ferramenta na avaliação de afecções de vias ópticas anteriores^{74,75,202–205}. Dentre os tipos de ERG, o que mais tem demonstrado eficácia na detecção de dano ao NO é o PERG, pois seu registro gráfico do potencial elétrico é originado pelas camadas retinianas internas – células ganglionares e pela camada de fibras nervosas, seletivamente da região macular^{78,79,86,206}. Alguns estudos mostraram a utilidade do PERG como parâmetro funcional em diversas afecções, como neurite óptica, atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica, compressão quiasmática e glaucoma^{69,75–77,83–91}. Falsini *et al.*, em 1992, realizaram o PERG em pacientes com HII em fase ativa e observaram exames alterados em 77% dos pacientes, evidenciando grande potencial desse exame na detecção de dano neural nesses pacientes⁹².

3.7 Conclusões

Com a epidemia da obesidade, a incidência de PTC aumentou e tende a continuar o crescimento. A ausência de elucidação etiológica impede um tratamento específico e, apesar de alguns casos evoluírem bem, uma significativa parcela de pacientes desenvolve perda visual importante⁵². É de extrema importância investimento em estudos que identifiquem fatores preditivos de maior dano visual para tratamento e estratégia de seguimento mais intensivo. Métodos que mensurem dano visual também são necessários, pois, muitas vezes, a presença de lesão contínua é de difícil identificação na prática clínica.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este foi um estudo transversal, observacional, prospectivo e descritivo, e seguiu os critérios da Declaração de Helsinki; obteve aprovação da Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em 14 de setembro de 2011 (protocolo de pesquisa nº 0649/11). Consentimento livre e esclarecido foi obtido dos participantes do estudo.

4.2 Amostra

4.2.1 Pacientes

Foram estudados ao todo 52 olhos com papiledema clinicamente resolvido de 29 pacientes (26 mulheres) com diagnóstico de PTC, provenientes do serviço de Neuroftalmologia da Disciplina de Oftalmologia do HCFMUSP.

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico que incluiu medida de AV com melhor correção, avaliação da motilidade ocular extrínseca, reações pupilares, biomicroscopia, tonometria de aplanção e exame fundoscópico.

Em nossa amostra, 24 pacientes tiveram HII e cinco PTC secundário a TVC. HII foi definida com base em critérios previamente publicados⁹³. Em pacientes com TVC, o diagnóstico foi pautado em estudos de neuroimagem, incluindo Angio-RM, Angiotomografia Computadorizada (Angio-TC) ou angiografia cerebral.

Os critérios de inclusão para pacientes com PTC foram: (i) diagnóstico de HII por meio dos critérios de Dandy modificados^{17,18} ou de PTC secundário a TVC, (ii) papiledema clinicamente resolvido – grau 0, de acordo com a *Frisen Scale*²⁰⁷, com defeito do CV estável durante, pelo menos, 6 meses após o tratamento clínico ou

cirúrgico, (iii) medida da PIC menor que 25 cm H₂O, após a resolução papiledema, e (iii) CV anormal definido como a presença de, pelo menos, dois pontos contíguos, não incluindo aqueles diretamente acima e abaixo da mancha cega, com um ponto com $p < 0,05$ e outro com $p < 0,02$, ambos no *total deviation* e no *pattern deviation*. Pacientes com outras doenças intracranianas, com exceção de TVC, foram excluídos.

4.2.1.1 Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de PTC, conforme critérios descritos acima;
2. Idade entre 15 e 60 anos;
3. AV melhor que 20/200;
4. Ausência de anormalidades oculares a não ser por erros de refração menores que seis dioptrias esféricas e três dioptrias cilíndricas;
5. Exame de imagem por ressonância magnética ou tomografia computadorizada sem alterações, com exceção de trombose ou estenose de seios venosos cerebrais;
6. Exame de angio-RM, angio-TC ou arteriografia que permita avaliar a existência ou não de TVC ou malformações vasculares;
7. Exame de líquido completo com manometria; e
8. Boa colaboração para os exames clínicos; CV, OCT e PERG confiáveis.

4.2.1.2 Critérios de exclusão

1. Diagnóstico de glaucoma, opacidades de meios ou anomalias de papilas;
2. Diagnóstico de doença retiniana acometendo a região macular;
3. História de perda visual no olho a ser estudado há menos de 6 meses;
4. Uso abusivo conhecido de álcool ou drogas tóxicas ao NO; e
5. Condições médicas ou psicológicas que pudessem impedir o paciente de concluir o estudo ou assinar o consentimento informado.

4.2.2 Grupo-controle

Para formação do grupo-controle, indivíduos foram recrutados entre acompanhantes de pacientes e funcionários voluntários do HCFMUSP. No total, foram 62 olhos de 31 controles normais (26 mulheres). Todos foram submetidos ao exame oftalmológico de forma similar ao realizado no grupo de pacientes.

4.2.2.1 Critérios de inclusão

1. AV corrigida de 20/20 e refração dentro de cinco dioptrias esféricas e três cilíndricas;
2. Pressão intraocular menor que 22 mmHg;
3. Exame de CV automatizado confiável e normal definido como MD (do Inglês, *Mean Deviation*) e CPSD (do Inglês, *Corrected Pattern Standard Deviation*) dentro de 95% da normalidade e resultado normal do GHT (do Inglês, *Glaucoma Hemifield Test*);
4. Aspecto normal do NO (ausência de escavação glaucomatosa e defeitos da CFNR) e da mácula à oftalmoscopia;
5. Ausência de doença ocular prévia e doenças sistêmicas que acometam o NO ou a mácula; e
6. Boa colaboração para realização dos exames de CV, OCT e PERG.

4.3 Exame de Campo Visual

O CV automatizado foi obtido por meio do perímetro de HumphreyTM (*Carl Zeiss Meditec*, Dublin, CA, EUA; modelo HFA II 750), com correção apropriada para perto, utilizando-se teste tipo limiar com estratégia 24-2 SITA Standard (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*). Esta estratégia examina os 52 pontos dentro de 24 graus centrais e dois pontos na periferia nasal, utilizando estímulo de tamanho III de Goldman apresentados em um plano de fundo com luminância de

10cd/m² (31.5 apostilb). Para inclusão no estudo, os pacientes e controles precisaram apresentar campos visuais confiáveis, definidos como índices de perda de fixação, falsos positivos e falsos negativos menores que 30%.

Para todos os pacientes e controles, cada ponto testado no CV representa a diferença em decibéis (dB), entre o limiar de luminância para aquele indivíduo e de um indivíduo normal pareado pela idade. A gravidade dos defeitos de CV foi avaliada, utilizando o MD fornecido pelo equipamento, baseado no gráfico *total deviation (TD)*. O desvio do normal em cada ponto testado foi medido em db e, para todas as análises, este desvio foi convertido de dB para 1/Lambert. Isto é feito dividindo o valor em decibel por 10 e calculando o *unlog* do quociente, que significa transformar os valores dos pontos testados no CV de uma escala logarítmica (dB) para uma escala linear (1/L). Dessa forma, seguimos as sugestões da literatura que demonstram existir uma correlação linear e contínua entre o número de células ganglionares da retina e a perda de sensibilidade no CV expressa pela unidade 1/L²⁰⁸. A sensibilidade do CV central foi obtida pela da média do desvio da normalidade da região central (CMD, do Inglês, *central mean deviation*) que corresponde à média dos 12 e de 16 pontos centrais do CV automatizado. Esses pontos estimulam áreas que se aproximam daquelas testadas pelo escaneamento do OCT na região macular, seja ele analisado pelo protocolo ETDRS circular do 3D OCT-1000 (que corresponde aos 12 pontos centrais) (Figura 3a, círculo interno e Figura 3c, círculo interno) ou quando avaliamos a espessura de cada camada da mácula, por meio da segmentação, em toda a região escaneada (16 pontos) (Figura 4a e Figura 4d). Os 16 pontos centrais também correspondem à área avaliada pelo PERG de campo total (Figura 4c e Figura 4d). A perda de sensibilidade do campo também foi determinada por seis setores do CV específicos, de acordo com o mapa do DO no CV²⁰⁹. Estes seis setores correspondem ao setor de NO nasal (quatro pontos), nasal inferior (oito pontos), temporal inferior (13 pontos), temporal superior (10 pontos), nasal superior (11 pontos) e temporal (seis pontos) (Figura 3b e 3d).

Figura 3 – Figura ilustrativa da demarcação da área macular (A, quadrado externo) e do NO (B, quadrado externo) com representação esquemática de um mapa de espessura macular (A, círculo interno) e da CFNR peripapilar (B, círculo interno), rastreados no FD-OCT. Demarcação ilustrativa dos pontos de leitura do CV padrão 24.2, com os 12 pontos centrais correspondentes à área macular internos ao círculo (C, círculo interno). Divisão da cabeça do NO em setores e dos 24 pontos de teste do CV, conforme o mapa do CV baseado do NO (D)²⁰⁹.

Figura 4 – Figura ilustrativa da demarcação da área macular (A) e do NO (B) escaneada no FD-OCT, no protocolo de segmentação. Representação da estimulação do PERG (cada quadrado preto e branco com 0.8°) sobreposto a retinografia de fundo (C). Demarcação ilustrativa dos pontos de leitura do CV padrão 24.2, com os 16 pontos centrais correspondentes à área macular escaneada e ao PERG (D).

4.4 Tomografia de coerência óptica

Todos os pacientes e controles estudados submeteram-se ao exame de FD-OCT com escaneamento da região da cabeça do NO e da área macular por meio de um equipamento comercialmente disponível (3D OCT-1000, *Topcon Corp*, Tokyo, Japan). O protocolo de varredura consistiu da aquisição de um grupo de três imagens de alta definição da cabeça do NO e da mácula em um padrão de rastreamento, cobrindo uma área de 6x6 mm com uma densidade de 512x128 pixels em 3,5s (27.000 scans A por segundo). Todas as imagens foram revisadas pelos autores com respeito à sua qualidade objetiva e subjetiva das imagens.

A espessura da CFNR peripapilar foi obtida usando um mapa circular ao redor do NO de diâmetro de 3,4mm e, automaticamente, calculada pelo programa incluindo média de 360° e a espessura em cada um dos seis segmentos ao redor do NO, nasal (121°-230°), inferonasal (231°-270°), inferotemporal (271°-310°), superotemporal (41°-80°), superonasal (80°-120°) e temporal (310°-41°) (Figuras 3b e 5).

Figura 5 - Exemplo de OCT captados ao redor do NO para obtenção da CFNR peripapilar

A região macular foi estudada por meio de sua espessura total obtida pelo mapa ETDRS circular do protocolo de rastreamento macular 3D incluso no aparelho. Nesta análise, a mácula foi dividida em oito regiões: nasal externo, inferior externo, temporal externo, superior externo, nasal interno, inferior interno, temporal interno e superior interno. A espessura macular total (EMT) correspondeu à média ponderada das medições setoriais da espessura macular excluindo a fóvea (Figura 3a e Figura 6).

Figura 6 - Exemplo da avaliação da espessura total da região macular do OCT

Além disso, a espessura macular foi determinada para cada B-scan para a realização da segmentação das camadas retinianas (Figura 4a), utilizando um programa escrito no MatLab (*MathWorks*, Natick, MA, USA). Em particular, para cada B-scan, as margens de cada camada foram determinadas, usando um algoritmo de segmentação previamente validado²¹⁰, o qual era, então, avaliado individualmente (cada um dos 128 B-scans) e, se necessário, manualmente corrigido por meio de uma técnica previamente descrita^{70,211,212}, que se mostrou confiável e reproduzível²¹³. A correção manual foi feita por um operador experiente que se encontrava cego quanto ao diagnóstico dos pacientes durante o processo de segmentação. A espessura macular total foi também calculada para toda a área escaneada pelo OCT.

O programa de segmentação permitia que nove camadas retinianas fossem encontradas. Por deficiência do *software* e da qualidade dos *scans*, era impossível a determinação das bordas da camada plexiforme interna (CPI) da CCG. O estudo realizado concentrou-se em três camadas na análise macular: a CFNR, a CCG em conjunto com a camada plexiforme interna (CCG+) e a camada nuclear interna (CNI). Um valor médio correspondente à espessura de cada uma das camadas estudadas era gerado após a segmentação individual de cada B-scan (Figura 7).

Figura 7 - Exemplo esquemático de um corte da mácula para segmentação das camadas retinianas, localizando a CFNR, CCG+, CNI e EMT

4.5 Eletroretinograma de padrão reverso de campo total

O eletroretinograma de padrão reverso (PERG – *RETIscan System*TM, *Roland Consult*, Wiesbaden, Germany, 2006) transiente de campo total foi realizado no grupo de pacientes com PTC e em todos os controles. O PERG transiente foi obtido

de acordo com o protocolo de aquisição recomendado pela International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). O estímulo consistiu em um padrão alternado de quadrados brancos e pretos apresentado em um monitor retangular de 21 polegadas em uma sala semiescura, acusticamente isolada (Figura 1).

O estímulo em tabuleiro de xadrez, quando visualizado a uma distância de um metro, subentende-se um ângulo visual de 23° na horizontal e 17° na vertical. Dois tamanhos de quadrados foram utilizados para estimular a retina medindo 0.8° (48 minutos de arco) e 0.23° (14 minutos de arco). Estes quadrados apresentaram luminância média de 80cd/m^2 e contraste de 97%. O estímulo teve taxa de reversão de 8,6 reversões por segundo (4,3Hz) com tempo de análise de 180ms. Um filtro de banda de passagem foi configurado entre 5 e 50 Hz, e a rejeição de artefatos *online* em $100\mu\text{V}$. Quando necessário, aplicamos um filtro *offline*, que é fornecido pelo programa e está incluso no equipamento (RETIport32, Roland Consult) para melhorar o sinal.

Durante a aquisição do exame, todos os indivíduos receberam correção para erros refracionais, foram instruídos a fixar um alvo em 'X' no centro da tela e a aquisição do exame foi realizada de forma monocular após a oclusão do olho contralateral. Foram, automaticamente, rejeitadas as varreduras contaminadas pelo ato de piscar ou movimentos grosseiros dos olhos. A fixação da mira central foi constantemente monitorada pelo examinador, e o paciente foi orientado a manter a fixação central. Dois tipos de eletrodos foram utilizados para captação do registro do exame. O eletrodo de fibra tipo DTL (do Inglês, Dawson, Trick and Litzkow) foi utilizado como eletrodo ativo e posicionado acima da margem palpebral inferior. 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). A conjuntiva foi anestesiada com colírio de tetracaína. Colírios mióticos ou midriáticos não foram utilizados (Figura 8).

Figura 8 - À esquerda, posicionamento dos eletrodos (referência: canto lateral; terra: região glabellar; eletrodo ativo (DTL): canto interno). À direita, desenho esquemático da visualização do estímulo de campo total.

Para cada forma de estímulo, a resposta média de 200 reversões livre de artefatos foi gravada para cada teste com um mínimo de duas ondas para atestar a reprodutibilidade. A aquisição de cada onda demandou, aproximadamente, três minutos. Para todas as aquisições, as amplitudes e os tempos de pico em P50 e N95 foram medidos relativos à linha de base e início do estímulo (Figura 9).

Figura 9 - Exemplo das respostas obtidas no exame de PERG de campo total (paciente). Ondas à esquerda representam olho direito; e à direita, olho esquerdo. As duas acima representam ondas obtidas com estímulo 48' de arco e as duas abaixo com 14' de arco.

4.6 Análise estatística

As estatísticas descritivas incluíram média $\pm$ desvio padrão (DP) para as variáveis de distribuição normal e mediana, primeiro e terceiro quartis para as variáveis de distribuição não normal. Para avaliar o pressuposto de normalidade, foram utilizados a análise de histogramas e o teste de Shapiro-Wilk.

Os valores de espessura para cada diferente camada, sejam fornecidos pelo OCT ou pelo *software* de segmentação manualmente corrigida, foram comparados entre os dois grupos usando GEE (do Inglês, *Generalized Estimating Equation*). Esses modelos também foram utilizados para comparação dos resultados das amplitudes e tempos de pico do PERG de campo total. Neste estudo, a maioria dos doentes e os controles tiveram ambos os olhos incluídos. Como é esperado que os olhos de um mesmo indivíduo tenham algum grau de associação nos parâmetros do CV, OCT e PERG, a ferramenta GEE foi utilizada para ajustar a correlação intraolho²¹⁴.

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

Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram utilizadas para descrever a habilidade diagnóstica dos parâmetros do PERG e do OCT para distinguir olhos dos pacientes de olhos de controles sadios. O método de DeLong *et al.*, não paramétrico, foi, então, utilizado para comparação das áreas sob a curva ROC de dois ou mais testes diagnósticos²¹⁵. Para comparar a habilidade diagnóstica do OCT e do PERG, foram avaliados olhos considerados como normais e anormais em cada teste. A proporção de olhos definidos como anormais (abaixo do 10° percentil inferior dos olhos normais) foi calculada para cada medida do PERG e do OCT, e comparados utilizando o método de McNemar.

Foi avaliada a sensibilidade do CV dos 12 pontos centrais, que corresponde a uma área aproximada equivalente à testada ao OCT no protocolo ETDRS (Figura 3C) e a dos 16 pontos centrais, que corresponde a uma área aproximada equivalente à avaliada ao OCT, no protocolo da segmentação, e ao PERG (Figura 4D). O CMD

foi calculado a partir da média dos valores destes pontos no gráfico TD do CV 24.2, em pacientes e controles, utilizando os valores antilogarítmicos 1/Lambert. Para o cálculo, em cada ponto testado, o desvio da normalidade expresso em dB foi convertido para unidade antilogarítima linear 1/Lambert. Isto é realizado por meio da divisão do valor do dB por 10 e realização do cálculo do *unlog* do quociente. A fórmula para calcular o antilogarítimico é: $1/L = 10^{(dB/10)}$.

Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram usados para avaliar possíveis associações entre os parâmetros do PERG, do OCT e do CV, expresso em 1/L. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$.

Análises estatísticas foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS v 20.0 (SPSS inc., Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos e clínicos dos indivíduos do estudo

Foram analisados 114 olhos no total, 52 olhos de 29 pacientes com PTC e 62 de 31 controles normais. A idade média $\pm$ DP foi de $40,4 \pm 9.7$ anos (variando entre 26 a 56) em pacientes com PTC e $38,2 \pm 12.2$ (variando entre 21 a 63) nos controles ($p=0.44$, teste t de Student). Semelhante ao descrito na literatura, houve predominância do sexo feminino (90%) entre nossos pacientes^{15,16}. A etiologia primária foi o diagnóstico de 83% dos pacientes estudados e 17% apresentavam etiologia secundária com diagnóstico de PTC pós-TVC.

Na avaliação campimétrica, 14 pacientes com PTC apresentaram GHT dentro dos limites da normalidade, quatro foram limítrofes e 34 fora dos limites da normalidade. A mediana do MD e do MD central (primeiro e terceiro quartis) foram -4,5 dB (-10,2, -2,3) e -2,9dB (-7,4, -1,8), respectivamente.

A avaliação fundoscópica evidenciou tanto aparência normal (20 olhos) quanto sinais de papiledema resolvido, que variaram entre diferentes graus de NO pálido (32 olhos). Seis pacientes com PTC foram excluídos: três devido AV pior que 20/200, dois por ausência de anormalidade de CV e um devido à presença de fibras de mielina ao redor do NO.

5.2 Resultados dos parâmetros da espessura macular total do FD-OCT

A Tabela 1 evidencia a média $\pm$ DP das medidas da EMT média e dos quatro segmentos internos e quatro segmentos externos do protocolo ETDRS pelo FD-OCT, em pacientes com PTC e controles normais. Todos os parâmetros de espessura macular foram significativamente menores nos pacientes, que em olhos normais ($p < 0,05$, GEE), com exceção dos valores correspondentes ao segmento macular inferior interno. Áreas sob a curva ROC (AROC) e sensibilidade sob especificidade fixa

estão demonstradas na Tabela 1. Os segmentos que demonstraram maior AROC foram o nasal externo (AROC = 0,72), temporal externo (AROC = 0,71) e superior externo (AROC = 0,71).

Tabela 1 – Média ($\pm$ DP) da medida da EMT ao FD-OCT (em μm) com áreas sob curvas ROC e sensibilidade sob especificidade fixa de pacientes com PTC e controles

Parâmetro	PTC (n=52)	Controles (n=62)	<i>P*</i>	AROC (DP)
Espessura média	258.6 $\pm$ 19.0	271.5 $\pm$ 13.7	<i>0,001</i>	0,69 (0,05)
Superior interno	285.6 $\pm$ 22.4	297.1 $\pm$ 17.5	<i>0,02</i>	0,64 (0,05)
Temporal interno	269.8 $\pm$ 21.4	281.5 $\pm$ 16.4	<i>0,01</i>	0,66 (0,05)
Inferior interno	282.8 $\pm$ 21.7	290.0 $\pm$ 18.0	<i>0,12</i>	0,59 (0,05)
Nasal interno	285.4 $\pm$ 25.8	297.6 $\pm$ 18.0	<i>0,02</i>	0,62 (0,05)
Superior externo	244.3 $\pm$ 18.3	256.0 $\pm$ 15.3	<i>0,001</i>	0,71 (0,05)
Temporal externo	229.4 $\pm$ 14.1	241.2 $\pm$ 14.1	<i><0,001</i>	0,71 (0,05)
Inferior externo	238.4 $\pm$ 19.8	251.3 $\pm$ 16.4	<i>0,003</i>	0,67 (0,05)
Nasal externo	257.3 $\pm$ 25.8	277.1 $\pm$ 16.4	<i><0,001</i>	0,72 (0,05)

*GEE. Valores estatisticamente significantes estão em *itálico*.

5.3 Resultados dos parâmetros da CFNR do FD-OCT

A Tabela 2 apresenta a média $\pm$ DP das medidas da espessura da CFNR peripapilar, média e nos seis setores analisados, em pacientes com PTC e controles normais. Cada parâmetro estudado diferenciou significativamente os dois grupos ($p < 0,05$, GEE), exceto o segmento inferonasal. AROC e sensibilidade sob especificidades fixas também estão demonstradas na Tabela 2. Os parâmetros correspondentes aos segmentos superotemporal (AROC = 0,80), média (AROC = 0,75), inferotemporal (AROC = 0,70) e nasal (AROC = 0,70) foram os que apresentaram maior AROC. Não foram observadas diferenças entre os parâmetros mais significantes da EMT e espessura da CFNR peripapilar.

Tabela 2 – Média ($\pm$ DP) da medida da espessura da CFNR ao FD-OCT (em μm) com áreas sob curvas ROC e sensibilidade sob especificidade fixa de pacientes com PTC e controles.

Parâmetro/ Espessura (μm)	PTC (n=52)	Controles (n=62)	<i>P*</i>	AROC (DP)
Espessura média	96.2 $\pm$ 16.7	108.1 $\pm$ 7.4	<i><0,001</i>	0,75 (0,05)
Superotemporal	115.0 $\pm$ 24.6	139.6 $\pm$ 12.8	<i><0,001</i>	0,80 (0,05)
Temporal	74.3 $\pm$ 14.9	80.2 $\pm$ 11.4	<i>0,04</i>	0,61 (0,05)
Inferotemporal	125.6 $\pm$ 27.7	143.5 $\pm$ 17.9	<i>0,001</i>	0,70 (0,05)
Inferonasal	116.1 $\pm$ 32.1	125.9 $\pm$ 16.7	<i>0,11</i>	0,61 (0,05)
Nasal	86.0 $\pm$ 18.4	95.8 $\pm$ 13.8	<i>0,004</i>	0,70 (0,05)
Superonasal	105.4 $\pm$ 31.4	119.4 $\pm$ 16.6	<i>0,02</i>	0,67 (0,05)

*GEE. Valores estatisticamente significantes estão em *itálico*.

5.4 Correlação entre os resultados da espessura da CFNR peripapilar e da região macular com aqueles do campo visual

A Tabela 3 evidencia a correlação entre a média e segmentos setoriais da espessura macular e da espessura da CFNR peripapilar com a perda de sensibilidade do CV (na unidade 1/Lambert) avaliada globalmente (MD), central (CMD) e nos seis setores específicos do CV, de acordo com o mapa do NO no CV^{208,209}. Foram encontradas correlações significativas entre o OCT e os achados campimétricos na maioria dos parâmetros maculares e peripapilares. As três correlações mais significativas com os parâmetros maculares ($p < 0,001$) foram entre setor 5 do CV com os segmentos temporal interno, nasal externo e a espessura média ($r = 0.47$ cada). Entre os parâmetros peripapilares, da espessura da CFNR, as correlações mais significativas foram entre a espessura média e o setor 5 e 6 do CV ($r = 0.55$ cada), e entre a espessura do segmento superotemporal e os setores 4 e 5 do CV ($r = 0.54$ cada). Não foram observadas diferenças significantes entre os parâmetros mais importantes da EMT e espessura da CFNR peripapilar e os do CV. A Figura 10 exemplifica medidas da espessura da CFNR peripapilar e EMT, ao OCT, em pacientes com PTC com diferentes graus de perda neural.

Tabela 3 – Relação entre a espessura macular e da CFNR, e os parâmetros do CV em diferentes setores.

Espessura ao OCT	Parâmetro do Campo Visual (unidade 1/Lambert)							
	Setores do Campo Visual							
	MD	CMD	1	2	3	4	5	6
Mácula (espessura total)								
Média	<u>0,43</u>	<u>0,43</u>	<u>0,39</u>	<i>0,31</i>	<u>0,41</u>	<u>0,42</u>	<u>0,47</u>	<u>0,47</u>
Superior interno	<u>0,41</u>	<u>0,38</u>	<i>0,34</i>	<i>0,33</i>	<u>0,40</u>	<u>0,40</u>	<u>0,45</u>	<u>0,44</u>
Temporal interno	<u>0,43</u>	<u>0,42</u>	<i>0,34</i>	<i>0,35</i>	<u>0,44</u>	<u>0,40</u>	<u>0,47</u>	<u>0,46</u>
Inferior interno	<u>0,38</u>	<u>0,41</u>	<i>0,33</i>	<i>0,30</i>	<u>0,39</u>	<i>0,34</i>	<u>0,39</u>	<u>0,42</u>
Nasal interno	<u>0,41</u>	<u>0,42</u>	<i>0,36</i>	<i>0,31</i>	<u>0,40</u>	<u>0,36</u>	<u>0,45</u>	<u>0,46</u>
Superior externo	<u>0,38</u>	<i>0,33</i>	<i>0,32</i>	<i>0,26</i>	<u>0,36</u>	<u>0,43</u>	<u>0,42</u>	<u>0,37</u>
Temporal externo	<u>0,37</u>	<u>0,37</u>	<i>0,32</i>	<i>0,28</i>	<i>0,33</i>	<u>0,39</u>	<u>0,41</u>	<u>0,37</u>
Inferior externo	<i>0,34</i>	<u>0,38</u>	<i>0,33</i>	<i>0,20</i>	<i>0,32</i>	<i>0,33</i>	<u>0,39</u>	<u>0,37</u>
Nasal externo	<u>0,41</u>	<u>0,43</u>	<u>0,45</u>	<i>0,25</i>	<u>0,37</u>	<u>0,40</u>	<u>0,47</u>	<u>0,48</u>
CFNR Peripapilar								
Média	<u>0,49</u>	<u>0,52</u>	<u>0,49</u>	<i>0,30</i>	<u>0,45</u>	<u>0,45</u>	<u>0,55</u>	<u>0,55</u>
Nasal	<i>0,26</i>	<i>0,27</i>	<u>0,36</u>	<i>0,09</i>	<i>0,20</i>	<i>0,29</i>	<i>0,31</i>	<i>0,32</i>
Superonasal	<i>0,35</i>	<u>0,36</u>	<u>0,43</u>	<i>0,15</i>	<i>0,29</i>	<i>0,32</i>	<u>0,37</u>	<u>0,41</u>
Superotemporal	<u>0,47</u>	<u>0,38</u>	<u>0,37</u>	<i>0,28</i>	<u>0,40</u>	<u>0,54</u>	<u>0,54</u>	<u>0,42</u>
Temporal	<i>0,37</i>	<u>0,44</u>	<i>0,35</i>	<i>0,19</i>	<i>0,32</i>	<i>0,30</i>	<u>0,42</u>	<u>0,46</u>
Inferotemporal	<u>0,46</u>	<u>0,46</u>	<u>0,38</u>	<u>0,42</u>	<u>0,51</u>	<i>0,30</i>	<u>0,45</u>	<u>0,44</u>
Inferonasal	<u>0,44</u>	<u>0,50</u>	<i>0,31</i>	<i>0,34</i>	<u>0,45</u>	<i>0,35</i>	<u>0,47</u>	<u>0,47</u>

Coeficiente de correlação de Pearson's: *itálico* = $p < 0,05$; **negrito** $p < 0,01$ e **negrito e sublinhado** = $p \leq 0,0001$.

Figura 10 - Exemplos de campo visual (linha superior), medidas da EMT (segunda linha) e espessura da CFNR (terceira linha), ao OCT, em quatro pacientes (a-d) com PTC e diferentes graus de perda visual. Medidas em diferentes setores estão indicadas numericamente e representados em cores que correspondem à distribuição normal. Setores em verde indicam valores dentro da normalidade, em amarelo, menores que o percentil 5, em vermelho, menor que 1, e, em branco, valores maiores que o percentil 95, quando comparados à população da mesma faixa etária.

5.5 Resultados referentes às medidas das camadas maculares segmentadas ao FD-OCT

Para o estudo de avaliação das medidas do PERG e da espessura das camadas maculares segmentadas, foram incluídos apenas 38 olhos de 24 pacientes com PTC, limitando a amostra a um número menor de olhos. Da mesma forma, para este estudo, restringimos a análise a 34 olhos de 26 indivíduos normais. A Tabela 4 mostra os dados demográficos e de função visual dos 24 pacientes (38 olhos estudados) com PTC e 26 controles normais (34 olhos) que participaram da segunda fase do estudo. Não houve diferença estatística, entre os grupos, referentes à idade ($p=0.15$). Dez olhos de pacientes com PTC não foram incluídos, 4 por AV muito

baixa e 6 por CV completamente normal. Dezoito controles tiveram, randomicamente, apenas um olho incluído no estudo e oito, tiveram os dois olhos. Olhos de pacientes com PTC apresentaram diminuição significativa do MD e CMD do CV, quando comparados aos controles.

Tabela 4 - Características demográficas, AV e análise do CV dos pacientes com PTC e controles sadios.

	PTC	CONTROLES
Pacientes	24	26
Olhos estudados	38	34
Média da idade, anos,(DP)	41,3 (10.3)	37,3 (8.9)
Sexo M/F	2/22	13/13
Média do MD (DP) em dB	-8.87 (9.05)*	-0.70 (1.09)
Média do CMD, (DP) em dB	-7.64 (9.29)*	-0.12 (1.07)
Média do CMD (DP) in 1/Lambert	0.47 (0.28)*	0.890.22)

*P < 0.05 comparado aos controles, no modelo GEE.

A Tabela 5 apresenta as medidas de espessura retiniana ao OCT em pacientes e controles. Na mácula, as medidas da EMT, CFNR e CCG+ foram significativamente reduzidas em pacientes com PTC, quando comparados aos controles ($p < 0,001$). A CNI não apresentou mudança significativa entre os dois grupos. A medida da espessura da CFNR peripapilar também foi significativamente reduzida em pacientes, quando comparados aos controles ($p < 0,001$).

A Tabela 5 também mostra os valores da AROC correspondentes aos valores do OCT. As medidas de espessura do OCT foi capaz de diferenciar olhos de pacientes com PTC, de normais. Ao analisar os resultados do OCT, as maiores medidas da AROC foram a EMT e a espessura da CFNR macular (AROC = 0,89 e 0,86).

Tabela 5 - Médias ($\pm$ DP) dos parâmetros maculares (CFNR, CCG+, CNI e EMT) e peripapilares (CFNR) do OCT, entre pacientes com PTC e controles normais, com áreas sob curvas ROC

ESPESSURA AO OCT		PTC	Controles	<i>P</i> *	AROC (DP)
Mácula (μ m)	CFNR	28.3 $\pm$ 10.3	39.9 $\pm$ 4.3	<i><0,001</i>	0,86 (0,04)
	CCG+	60.4 $\pm$ 9.4	70.4 $\pm$ 5.5	<i><0,001</i>	0,79 (0,05)
	CNI	31.9 $\pm$ 2.5	31.2 $\pm$ 2.1	0,19	0,59 (0,07)
	EMT	257.0 $\pm$ 19.1	294.3 $\pm$ 20.3	<i><0,001</i>	0,89 (0,04)
Disco óptico (μ m)	CFNR	107.8 $\pm$ 10.4	95.9 $\pm$ 16.0	<i><0,001</i>	0,74 (0,06)

*GEE. Valores estatisticamente significantes estão em itálico.

5.6 Resultados dos parâmetros do PERG

A Figura 11 e Tabela 6 mostram medidas do PERG em olhos de todos os grupos estudados. Com o estímulo de 48' de arco, os parâmetros de amplitude P50, N95 e P50 + N95 foram significativamente menores em olhos de pacientes com PTC que nos controles (valores de p variaram de 0,02 a 0,001). O tempo de pico de N95 também foi significativamente mais longo em olhos doentes, quando comparados aos controles ($p = 0,007$). No estímulo de 14' de arco, nenhuma diferença significativa foi observada na amplitude de P50 ($p = 0,06$), enquanto que a de N95 e de P50+N95 foram significativamente menores em olhos de pacientes com PTC, que nos controles ($p = 0,02$ e 0,03, respectivamente). Nos parâmetros de tempo de pico, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos ($p = 0,15$ e 0,19). A Figura 12 demonstra exemplos de respostas de PERG referentes a defeitos de CV, em diferentes olhos estudados.

Figura 11 – Diagrama de caixa ilustrando a variação interquartis das amplitudes de P50 (superior), N95 (meio) e P50+N95 (inferior) para o estímulo de 48' de arco (esquerda) e 14' de arco (direita). * representa $P < 0,05$ quando comparados aos controles.

A Tabela 6 também mostra os valores da AROC correspondentes aos parâmetros do PERG. As amplitudes do PERG (no estímulo de 48') foram capazes de diferenciar olhos de pacientes com PTC, de normais. Ao analisar os resultados do PERG, os maiores valores de AROC foram nas medidas de amplitude, sob o estímulo de 48', de N95 e P50+N95 (AROC = 0,73 e 0,69). A AROC da medida da EMT foi significativamente maior que as medidas da amplitude de N95 ($p=0,0017$) e de P50+N95 ($p=0,004$) do PERG. A AROC da medida da CFNR macular ao OCT foi significativamente maior que a medida da amplitude de P50+N95 ($p=0,01$) do PERG. Não foi observada diferença entre a AROC da espessura da CFNR macular e da amplitude de N95 do PERG ($p=0,053$).

Tabela 6 - Comparação das médias ($\pm$ DP) da amplitude (em μ V) e tempo de pico (em ms) obtidos na estimulação do PERG de campo total, no estímulo 48'e 14', entre pacientes com PTC e controles normais, com áreas sob curvas ROC.

PARÂMETRO		PTC	Controles	P	AROC (SE)
PERG 48 min					
Tempo de pico (ms)	P50	52.6 $\pm$ 8.7	52.6 $\pm$ 2.2	0.95	0,59 (0,07)
	N95	96.8 $\pm$ 8.4	92.6 $\pm$ 3.4	<i>0.007</i>	0,64 (0,07)
Amplitude (μ V)	P50	3.3 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.1	<i>0.02</i>	0,63 (0,07)
	N95	4.8 $\pm$ 2.0	6.2 $\pm$ 1.3	<i>0.001</i>	0,73 (0,06)
	P50+N95	8.1 $\pm$ 3.3	10.2 $\pm$ 2.3	<i>0.002</i>	0,69 (0,06)
PERG 14 min					
Tempo de pico (ms)	P50	56.4 $\pm$ 5.4	54.8 $\pm$ 3.8	0.15	0,65 (0,07)
	N95	99.9 $\pm$ 10.0	97.5 $\pm$ 4.5	0.19	0,63 (0,07)
Amplitude (μ V)	P50	2.0 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 0.9	0.06	0,62 (0,07)
	N95	2.9 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.2	<i>0.02</i>	0,65 (0,07)
	P50+N95	4.9 $\pm$ 2.7	6.2 $\pm$ 1.9	<i>0.03</i>	0,65 (0,07)

*GEE. Valores estatisticamente significantes estão em itálico.

Figura 12 - Exemplos de respostas de PERG obtidas com estímulo de 48'de arco e 14'de arco com o CV correspondente em um paciente normal (A), e em três pacientes com papiledema resolvido e diferentes graus de perda campimétrica (B, C e D).

5.7 Correlação entre os resultados da espessura da CFNR peripapilar e da região macular com o PERG

A Tabela 7 demonstra a relação entre os parâmetros do PERG, medidas do OCT e perda de sensibilidade do CV nos 16 pontos centrais. Uma correlação significativa foi observada entre a maioria das medidas do PERG e OCT. As melhores correlações foram entre a amplitude de N95 no estímulo de 48' e a espessura macular da CFNR ($R=0,43$) e da CCG ($R=0,41$), seguido da amplitude de P50+N95, no estímulo de 48', com a espessura macular da CFNR, ao OCT ($R=0,40$). As amplitudes de N95 e P50+N95, tanto no estímulo de 48' quanto no de 14', correlacionaram-se significativamente com a diminuição de sensibilidade no CV. Correlações significantes também foram observadas entre a maioria dos parâmetros de PERG e perda de sensibilidade nos 16 pontos centrais do CV.

Tabela 7 - Correlação entre os parâmetros de amplitude do PERG e as medidas, ao OCT, da espessura das camadas maculares e peripapilar, e com a perda de sensibilidade do CV central.

	Parâmetros de amplitude do PERG					
	Estímulo de 48' de arco			Estímulo de 14' de arco		
	P50	N95	P50+N95	P50	N95	P50+N95
OCT						
Espessura CFNRpp	0.19	0.35**	0.30*	0.12	0.20	0.18
Espessura macular						
CFNR	0.27*	0.43**	0.40**	0.20	0.28*	0.27*
CCG+	0.27*	0.41**	0.36**	0.29*	0.26*	0.29*
CNI	-0.32**	-0.29*	-0.31**	-0.30*	-0.28*	-0.30*
EMT	0.21	0.32**	0.29*	0.25*	0.25*	0.26*
Campo Visual						
CMD (dB)	0.24*	0.35**	0.32**	0.19	0.25*	0.25*
CMD (1/L)	0.25*	0.33**	0.31**	0.21	0.22	0.23

N=72. Dados do coeficiente de correlação de Pearson, com exceção para o CMD do CV em dB, no qual foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

* representa $P \leq 0,05$; ** representa $P \leq 0,01$.

5.8 Análise de regressão linear dos melhores parâmetros do PERG, da CFNR peripapilar e das camadas maculares segmentadas, medidas pelo OCT, e da perda de sensibilidade do campo visual

A Figura 13 evidencia a proporção de olhos anormais baseada na média estimada ao utilizar o décimo percentil dos mais significativos parâmetros do PERG e OCT. Com o objetivo de identificar pacientes com perda axonal no papiledema crônico resolvido, foi definido o ponto de corte como o décimo percentil dos valores normais dos parâmetros mais representativos do PERG e do OCT. Esses pontos de corte são mostrados como linhas tracejadas na Figura 13. Para a especificidade de 90%, a melhor capacidade de discriminação de anormalidade (sensibilidade) foi observada na amplitude de N95 do PERG no estímulo de 48' (anormal em 19 de 38 olhos, 50%), seguido pela amplitude de P50+N95 no estímulo de 48' (anormal em 16 de 38 olhos, 42,1%) e amplitude de P50+N95 no estímulo de 14' (anormal em 15 de 38 olhos, 39,5%). Na análise do OCT, a espessura da CFNR e CCG+ maculares apresentaram a melhor capacidade de discriminação de anormalidade (ambos anormais em 21 de 38 olhos, 55,3%), seguido da EMT (anormal em 18 de 38 olhos, 47,4%). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os parâmetros do OCT e do PERG ao comparar a habilidade de discriminação de olhos com papiledema resolvido, de saudáveis ($p > 0,05$, teste de McNemar's).

Figura 13 – Parâmetros do PERG (amplitude de N95 e P50+N95) para o estímulo de 48' e 14', à esquerda, e as medidas do OCT (EMT, CFNR, CCG+), à direita, dos 72 olhos dos dois grupos estudados. Linha pontilhada: ponto de corte que determina PERG como anormal, usando o percentil 10 de controles como o limite inferior da normalidade.

A Figura 14 mostra o resultado da análise de regressão linear para as melhores correlações entre a amplitude do PERG e a espessura ao OCT, e entre a amplitude do PERG e a perda de sensibilidade do CV. Os parâmetros de amplitude de PERG correlacionaram-se melhor com a espessura ao OCT (Figura 14, direita) que com a perda de sensibilidade do CV (Figura 14, esquerda).

Figura 14 - Gráfico de dispersão da amplitude de N95 do PERG, no estímulo de 48', plotados com as medidas de espessura ao OCT (direita) e com a perda de sensibilidade do CV central, CMD (esquerda). Foram selecionados os parâmetros do PERG, OCT e do CV com melhor correlação.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os resultados dessa tese foram objetos de duas publicações (Anexos A e B). O primeiro trabalho, com 114 olhos no total, avaliou a habilidade diagnóstica da CFNR peripapilar e da espessura macular, medidas pelo OCT, em identificar a perda neural em 52 olhos de pacientes com PTC, comparados aos 62 controles normais (Anexo A). O segundo correlacionou os parâmetros do PERG, CFNR peripapilar, camadas maculares segmentadas pelo FD-OCT e sensibilidade do CV em 38 olhos de pacientes com PTC, comparando com a análise de 34 olhos de indivíduos normais (Anexo B). A discussão e as conclusões desses trabalhos serão abordados a seguir.

6.1 Desempenho diagnóstico do FD-OCT na detecção de perda neural em pacientes com PTC

O presente estudo avaliou pacientes com papiledema crônico secundário à síndrome do PTC. Os resultados evidenciaram a habilidade do OCT em quantificar a perda axonal nessa condição, ao mostrar a redução de espessura macular e da CFNR peripapilar, quando comparada aos controles normais. A observação clínica de palidez do NO e consequente perda da CFNR peripapilar, que podem ocorrer em decorrência do papiledema crônico, justifica os resultados acima encontrados⁷. A maior morbidade da síndrome do PTC é a perda visual, que pode ser grave e permanente em 10-72% dos pacientes^{8,12-14}. Por isso, a monitorização da função visual é tão importante no tratamento dos pacientes com PTC, pois, apesar da perda visual do papiledema ser reversível em estágios iniciais, a perda permanente da visão pode ocorrer.

Estimar a perda axonal durante o tratamento do PTC otimiza o monitoramento desses pacientes, principalmente quando for obtido apenas controle parcial da PIC e resolução incompleta do papiledema. O tratamento clínico do PTC é baseado em perda ponderal para pacientes obesos ou com sobrepeso, uso da acetazolamida para reduzir a PIC e anticoagulantes para TVC. O tratamento cirúrgico, seja por FBNO ou

derivações líquóricas, pode ser necessário se a perda visual progride, a despeito do tratamento clínico. Quando não há controle completo do PTC, é difícil a decisão entre continuar o tratamento clínico ou indicar um procedimento cirúrgico e ela é, geralmente, baseada na análise do CV. Contudo, a avaliação do CV não indica a possibilidade de recuperação visual, o que depende da quantidade de perda axonal retiniana. Distúrbio visual funcional, que, em alguns casos, pode se sobrepor à perda visual verdadeira, dificulta, ainda mais, a mensuração do dano real apenas pelo CV²¹⁶. Ney *et al.*²¹⁶ demonstraram que 11 (65%) de 17 pacientes com HII apresentavam baixa visual funcional associada ao quadro, dificultando o manejo da doença. Por ser o CV dependente da colaboração do paciente, dificuldades na sua realização podem indicar, equivocadamente, fracasso do tratamento clínico e indicação de um procedimento cirúrgico.

Métodos diagnósticos que auxiliem a avaliação da perda neural durante o tratamento do PTC são de extrema utilidade na prática clínica. Hedges *et al.*⁷ analisaram retinografias da CFNR de alto contraste de 36 olhos com papiledema secundário à HII e evidenciaram modificações dessa camada em 67% dos casos. Os autores ressaltaram a importância da avaliação objetiva da CFNR na otimização do manejo desses pacientes. Porém, a CFNR não pode ser mensurada por uma fotografia. O desenvolvimento de tecnologias que permitam essa quantificação, como o OCT, GDx e HRT, tem contribuído com informações importantes para o diagnóstico e manejo de diversas neuropatias ópticas. Apesar dessas tecnologias terem sido utilizadas em diversos estudos para o diagnóstico e monitoramento do edema de NO, em pacientes com HII^{142,184,192,217-223}, poucos estudos quantificaram a perda axonal no papiledema. Utilizando o HRT e o CV, Salgarello *et al.*²²¹ avaliaram oito pacientes com diagnóstico recente de papiledema e evidenciaram uma correlação significativa entre a quantidade de edema de NO e a perda campimétrica. Laemmer *et al.*¹⁸⁴ investigaram 23 pacientes com HII, utilizando o GDx, e encontraram, quando comparados aos controles, aumento da espessura CFNR em pacientes com edema e diminuição da CFNR após a regressão do edema. Os autores observaram que, mesmo em pacientes com resposta efetiva ao tratamento e regressão do papiledema, a perda axonal foi detectada pelo GDx. O OCT também foi utilizado por diversos estudos que demonstraram sua habilidade em quantificar o edema de

NO^{142,223}, porém nenhum o utilizou para medir a perda neural após o papiledema resolvido, correlacionando-o com métodos de avaliação funcional.

A limitação mais importante da maioria das tecnologias utilizadas na avaliação de perda axonal é a dificuldade de mensurar esta perda na presença do edema do NO. Visto que esta perda é mensurada por meio da espessura da CFNR peripapilar, a presença do edema das fibras nervosas confunde os resultados. Adicionalmente, a redução da espessura da CFNR, em pacientes com PTC em tratamento, pode ocorrer por redução da PIC, indicando melhora do quadro clínico, ou por perda axonal da CCG, evidenciando piora dele (Figura 15).

Figura 15 - Medidas da espessura da CFNR peripapilar (figuras à esquerda) e EMT (figuras à direita), realizadas pelo equipamento Topcon 3D OCT-1000[®], no mesmo olho de um paciente com PTC, na presença de edema de NO (linha superior) e após a resolução do edema (linha inferior). Setores em verde indicam valores dentro dos limites da normalidade, em amarelo, menores que o percentil 5, em vermelho, menores que o percentil 1 e em branco, maiores que o percentil 95, quando comparados à população referência da mesma faixa etária. Note que a CFNR se apresenta normal ou acima do normal na presença de papiledema (superior esquerda), mas a análise macular já evidencia perda axonal (superior direita). Após a resolução do edema do NO, tanto a espessura da CFNR peripapilar (inferior esquerda) quanto a EMT (inferior direita) demonstram medidas abaixo da normalidade.

O presente estudo evidenciou a possibilidade de estimar a perda axonal secundária ao papiledema por meio da medida da espessura macular no OCT. Os achados de diminuição de espessura retiniana nos pacientes com PTC e papiledema resolvido foram semelhantes à análise de espessura total da mácula e espessura da CFNR peripapilar. Enquanto a análise macular evidenciou diminuição da espessura em oito, de nove parâmetros, a análise peripapilar evidenciou diferença em seis, de

sete parâmetros, quando comparados aos controles (Tabelas 1 e 2). Adicionalmente, a análise da curva ROC indicou desempenho semelhante entre as duas medidas, macular e peripapilar, em discriminar olhos de pacientes com PTC de olhos sadios (Tabelas 1 e 2). Apesar dos pacientes analisados estarem na fase sequelar da doença, pode-se utilizar a análise da espessura macular para avaliar a perda axonal em pacientes na fase ativa da doença, com edema de NO, visto que a região macular é menos acometida que a peripapilar. O presente estudo também avaliou a relação entre o FD-OCT e a campimetria computadorizada, em pacientes com PTC, utilizando os parâmetros globais e setoriais. Estudos anteriores avaliaram a relação entre o grau de edema de papila e o CV, mas nenhum estudo avaliou a correlação da perda campimétrica com a perda axonal^{141,218,219,224}. No presente estudo, significativa relação estrutura-função foi observada em diversos parâmetros campimétricos. A melhor correlação foi encontrada entre a diminuição de sensibilidade na região nasal e inferior (área 5) do CV, e as medidas da espessura macular e da CFNR.

As principais limitações do uso da espessura macular como parâmetro da perda axonal no papiledema são possíveis alterações maculares, que podem atuar como fatores confundidores. Com o aumento da PIC, a mácula pode, também, apresentar edema ou cursar com hemorragia, o que interferiria na medida da sua espessura. Adicionalmente, a medida da espessura total inclui a CFNR da mácula, que também pode apresentar um pouco de edema na fase aguda. Porém, o principal uso do parâmetro macular é durante o tratamento dos casos crônicos, quando sua espessura melhor representa a integridade axonal (Figura 15). São necessários estudos futuros que avaliem pacientes com PTC antes e após a resolução do papiledema para o esclarecimento dessa limitação.

A introdução do FD-OCT, com imagens de melhor resolução, permitiu a segmentação das diferentes camadas retinianas na região macular, como a CFNR, CCG e CNI. Associações ainda mais fidedignas entre espessura macular e perda da função visual são alcançadas por meio dessa mensuração específica de cada camada. Alguns estudos evidenciaram que a perda localizada da CFNR ou CCG pode ser comparada com a perda localizada no CV^{211,225}. Essa correlação específica pode melhorar a sensibilidade e especificidade para detecção do dano neural, permitindo um acompanhamento independente dos erros do CV. No presente estudo, as medidas

da espessura macular da CFNR e da CCG demonstraram habilidade em detectar o dano neural, distinguindo pacientes com PTC de controles normais e apresentaram boa correlação com testes funcionais, como o CV e o PERG.

6.2 Desempenho diagnóstico do PERG na detecção de perda neural em pacientes com PTC

Adicionar à análise do CV métodos que permitam a avaliação da integridade da CCG são de extrema importância ao tratamento do papiledema secundário à síndrome do PTC. Este é o primeiro estudo que utiliza o PERG para estimar perda neural retiniana no papiledema, a principal causa de perda visual progressiva e permanente nos pacientes com PTC. As médias de amplitude do PERG foram mais baixas no grupo com papiledema, que em olhos normais. Especialmente, a média dos parâmetros amplitude de N95 e de P50+N95 foram significativamente menores no grupo de pacientes com papiledema crônico, quando comparados aos controles, ratificando os resultados de estudos prévios que sugerem que a média do PERG é capaz de identificar perda da CFNR em diferentes tipos de neuropatia óptica^{69,90,226}. Em nosso estudo, a redução da amplitude foi observada, principalmente, no estímulo de 48' de arco. Esse achado está em concordância aos estudos prévios^{69,90,226} e às recomendações do protocolo da ISCEV que sugere o uso do tamanho 0.8° (48') para otimizar a amplitude do PERG⁷⁹. Em relação ao tempo de pico, com exceção do N95 no estímulo de 48', nenhuma diferença significativa foi encontrada entre pacientes e controles, confirmando os achados de estudos anteriores que avaliaram o PERG em doenças do NO^{79,90,227}. A redução da amplitude dos parâmetros do PERG, observada no presente estudo, sugere que esta tecnologia pode ser útil na avaliação conjunta com o CV, ajudando no manejo desses pacientes, e evitando a atrofia da CFNR e CCG e sua consequente baixa visual permanente. Os achados do presente estudo complementam os achados de Falsini *et al.* que demonstraram anormalidades no PERG de 77% dos pacientes na fase aguda da HII⁹².

6.3 Correlação estrutura função entre o eletrorretinograma de padrão reverso, a tomografia de coerência óptica e a perimetria automatizada padrão

O objetivo secundário deste estudo foi a investigação da correlação dos resultados do PERG com as medidas do OCT e CV. Estudos prévios encontraram uma correlação significativa entre os parâmetros de amplitude do PERG e a medida da EMT e da CFNR peripapilar em pacientes com EM^{69,174}. Hokazono *et al.*, recentemente, encontraram uma correlação significante entre a amplitude de N95 e os parâmetros maculares, principalmente da CCG+ macular e da CFNR peripapilar, em pacientes com EM e neuromielite óptica⁶⁹. No presente estudo, também foi encontrada correlação significativa entre a maioria dos parâmetros de amplitude do PERG e as medidas de espessura do OCT, principalmente N95 e P50+N95 com o estímulo de 48', espessura da CCG+ macular, e CFNR macular e peripapilar. A forte correlação entre a amplitude do PERG e as espessuras das CCG+ e CFNR justifica-se pelo conceito mais amplamente aceito sobre a origem retiniana da resposta do PERG. Também foi encontrada uma correlação significativa, apesar de apenas moderada, entre a amplitude do PERG e a perda de sensibilidade do CV (Tabela 7).

Estudos anteriores avaliaram o uso do OCT em pacientes com papiledema na fase aguda com o objetivo de quantificar o edema do NO e monitorizar a eficácia do tratamento^{142,218,220,224,228}. O uso do OCT na fase aguda mostrou-se eficaz em quantificar o edema, mas possui limitações em quantificar a perda neural, visto que a presença do edema aumenta, artificialmente, a espessura da CFNR peripapilar, mascarando a perda axonal. A quantificação da EMT, da espessura da CFNR e CCG+ mostrou-se eficaz na identificação da perda neural. Porém, nos casos de complicações retinianas, como edema ou hemorragia macular, membrana neovascular subretiniana, a acurácia desta medida é afetada. Considerando que a resposta do PERG, na quantificação da lesão neuronal, é menos afetada nessas condições (edema no NO e edema macular), é muito importante que a capacidade dessa tecnologia continue sendo explorada e estudada.

Como o objetivo desse projeto é a identificação e avaliação da perda neural em pacientes com PTC por meio do OCT, PERG e CV, foram selecionados pacientes em fase crônica da doença, com edema de NO resolvido e permanente (irreversível),

perda visual funcional e estrutural, apesar do PERG ser capaz de estimá-las mesmo na presença de edema de NO. No presente estudo, a medida da amplitude do PERG mostrou ser útil na diferenciação entre olhos normais e com papiledema. Apesar da análise da curva ROC ter evidenciado as medidas do OCT como as mais hábeis para essa discriminação, a habilidade diagnóstica das duas tecnologias foram bastante semelhantes. Além disso, quando a avaliação do poder de discriminação foi baseada no número de olhos identificados como anormais (abaixo do décimo percentil inferior de olhos normais) não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois métodos (Figura 13).

Apesar de estudo futuros sobre o uso do PERG em pacientes com papiledema ativo serem necessários, o achado de amplitude diminuída do PERG, em nossos pacientes, e sua correlação significativa com o OCT e o CV sugerem que esses exames complementares podem ser úteis no monitoramento da perda visual ao longo da evolução clínica. As análises da espessura macular, principalmente da EMT, CFNR e CCG maculares e da CFNR peripapilar, também mostraram-se capazes de quantificar a perda neural. O uso combinado dessas tecnologias pode melhorar o manejo clínico e a indicação cirúrgica desses pacientes, pois facilita o monitoramento da visão e a detecção da perda axonal retiniana.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. As medidas de espessura total da mácula e da CFNR peripapilar mostraram-se capazes de quantificar perda axonal ao evidenciar significativa redução dessa espessura nos pacientes com PTC. É importante evidenciar que a análise macular é útil na detecção da perda neural, pois a presença do papiledema dificulta a avaliação peripapilar;
2. Uma importante relação estrutura-função foi observada entre a perda campimétrica e as medidas de espessura total da mácula. A melhor correlação foi entre a região nasal e inferior do CV, e as medidas do OCT maculares e peripapilares;
3. A análise dos parâmetros do PERG de campo total evidenciou redução de N95 e P50+N95 no estímulo de 48 minutos de arco nos pacientes com PTC. Redução da amplitude foi observada apenas no estímulo de 48 minutos. Com exceção de N95 no estímulo de 48 minutos, não foi observada redução do tempo de pico;
4. Foi observada uma correlação significativa entre a amplitude do PERG e a espessura da CFNR peripapilar. Não houve correlação entre os parâmetros do PERG e perda de sensibilidade do CV;
5. A espessura total da CFNR e CCG+ maculares apresentou valores de área sob a curva ROC entre 0,80 e 0,89, o que apontam uma ótima capacidade de discriminação e suportam a capacidade dessa técnica de detectar perda neural;
6. É conhecido que a maior morbidade da síndrome do PTC é a perda visual. O estudo atual evidencia que tanto o PERG como o OCT, avaliando as medidas de espessura maculares, poderão ser úteis na monitorização da perda visual no papiledema em pacientes com a síndrome do PTC.

8 ANEXOS

ANEXO A – Artigo: Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome

Eye (2014) 28, 390–398
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0950-222X/14
www.nature.com/eye

CLINICAL STUDY

Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome

MLR Monteiro and CL Afonso

Abstract

Purpose To evaluate the ability of frequency domain-optical coherence tomography (FD-OCT)-measured macular thickness parameters to differentiate between eyes with resolved chronic papilledema and healthy eyes and to evaluate the correlation between FD-OCT measures and visual field (VF) loss on standard automated perimetry (SAP).

Methods Fifty-two eyes from 29 patients suffering from pseudotumor cerebri syndrome (PTC) and 62 eyes from 31 normal controls underwent FD-OCT scanning and ophthalmic evaluation including VF with SAP. All patients had previously been submitted to treatment of PTC and had clinically resolved papilledema and stable VF for at least 6 months before the study.

Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements were determined for both groups. Comparisons were made using Generalized Estimated Equations. Correlations between FD-OCT and VF measurements were verified.

Results In eyes with resolved papilledema, the macular thickness parameters corresponding to the inner and outer superior, temporal, inferior and nasal segments, average macular thickness and most RNFL thickness measurements were significantly reduced when compared with controls. The discrimination ability was similar for macular thickness measurements and RNFL thickness measurements. Both sets of OCT measurements correlated well with VF sensitivity loss.

Conclusions Eyes with resolved chronic papilledema show a significant reduction in macular thickness, which is well correlated with the severity of VF loss. Macular thickness measurements can potentially be used to estimate and monitor the amount of ganglion cell loss in eyes with papilledema from patients with PTC.

Eye (2014) 28, 390–398; doi:10.1038/eye.2013.301; published online 10 January 2014

Keywords: optical coherence tomography; papilledema; pseudotumor cerebri syndrome; macular thickness measurements

Introduction

The clinical assessment of anterior visual pathway diseases involves both functional evaluations, such as visual acuity (VA) and visual field (VF) assessments, and structural evaluations of the neural elements of the eye, traditionally optic nerve head (ONH) appearance and, more recently, retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular thickness measurements.^{1,2} Studies evaluating the relationship between functional and structural measurements of the neural structures of the eye are of great importance for diagnosis and monitoring the course of the disease. VF loss, which is usually assessed using standard automated perimetry (SAP), is the most commonly used parameter to estimate the severity of visual loss. Structural measurements, on the other hand, can be obtained with a number of technologies, the most common of which is optical

Division of Ophthalmology,
University of São Paulo
Medical School, São Paulo,
Brazil

Correspondence:
MLR Monteiro, Division of
Ophthalmology, University
of São Paulo Medical
School, Avenue Angélica
1757 conjunto 61, 01227-
200, São Paulo, Brazil.
Tel: +55 11 3661 7582;
Fax: +55 11 3661 7582.
E-mail: mlrmonteiro@usp.br

Received: 18 August 2013
Accepted in revised form:
25 November 2013
Published online:
10 January 2014

Presented in part at the
38th Annual Neuro-
Ophthalmology Society
Meeting in San Antonio, TX,
USA, 14 February 2012

coherence tomography (OCT), which acquires cross-sectional images of retinal structures from which estimates of the neural integrity of the fundus can be made. Over the last years, several studies have shown that OCT is an extremely important tool to detect and quantify structural axonal damage in a number of optic nerve diseases including glaucoma and compressive, inflammatory/demyelinating, ischemic and hereditary optic neuropathies.²⁻⁵ Axonal loss is usually quantified with OCT based on peripapillary RNFL thickness measurements; however, measurements of macular thickness can also be used to estimate the amount of retinal ganglion cell loss.

Papilledema is an important cause of progressive and permanent visual loss and RNFL loss, mostly in patients with pseudotumor cerebri syndrome (PTC),⁶⁻⁸ a disease that may be defined as raised intracranial pressure without localizing neurological findings, ventriculomegaly, or intracranial tumor. The diagnosis of PTC is currently applied to patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH) with no identifiable cause, or to patients with cerebral venous outflow system obstruction or impairment.^{9,10} VF loss on SAP, the main morbidity of PTC, occurs in up to 92% of eyes.⁸ Although visual loss is initially reversible, when RNFL and RGC atrophy develop, permanent VF loss occurs in a large percentage of eyes.^{7,11-13} Therefore, monitoring visual function is extremely important during the treatment of PTC. Previous studies have indicated that OCT-measured peripapillary RNFL thickness can be used to estimate the degree of papilledema and, consequently, to monitor treatment efficacy.¹⁴⁻¹⁸ The presence of optic disc edema, however, artificially increases OCT-measured RNFL thickness measurements and prevents accurate estimation of peripapillary axonal loss.

In recent years, OCT hardware and software improvements have made it possible to use macular thickness measurements to quantify neuronal loss. As the RGC layer accounts for a significant percentage of the thickness in the macular area, estimates of macular thickness can be used to investigate possible RGC layer loss, as demonstrated in eyes with glaucoma,¹⁹⁻²¹ and compressive,^{2,22-24} or demyelinating optic neuropathies.^{4,25,26} However, no study has yet evaluated the ability of macular thickness measurements to estimate axonal loss following papilledema.

The purpose of this study was therefore to evaluate the ability of OCT-measured macular thickness to estimate neural loss in eyes with resolved chronic papilledema from PTC and abnormal VF. We also evaluated the relationship between macular thickness measurements and the severity of VF damage in eyes with papilledema and compared the ability of macular thickness parameters and peripapillary RNFL thickness measurements to differentiate eyes with papilledema from controls.

Patients and methods

Study design and sampling

This was an observational, prospective cross-sectional study. Participants were recruited from the Neuro-ophthalmology service of the University of São Paulo Medical School. Approval from the Institutional Review Board Ethics Committee was obtained for the study. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from all participants.

A total of 52 eyes with clinically resolved papilledema from 29 patients (26 women) diagnosed with PTC and 62 eyes from 31 normal controls (26 women) were evaluated. PTC was diagnosed based on its definition as a syndrome of increased intracranial pressure without ventriculomegaly or a mass lesion, and with normal cerebrospinal fluid (CSF) composition. This included patients with IIH and intracranial hypertension secondary to elevated intracranial venous pressure.¹⁰ In our sample, 24 patients had IIH and five had PTC secondary to cerebral venous thrombosis. IIH was defined based on previously published criteria,²⁷ with high CSF opening pressure (ICP > 25 cm H₂O) measured by lumbar puncture at the time of diagnosis; normal magnetic resonance (MR) imaging and MR venography; normal CSF composition; and normal neurological examination except for papilledema and possible sixth cranial nerve palsy. In patients with cranial sinus thrombosis, the diagnosis was based on neuroimaging studies including MR venography and/or cerebral angiography.

The other inclusion criteria for PTC patients were as follows: (i) clinically resolved papilledema, (grade 0 according to the Frisén Scale²⁸) with stable VF defect for at least 6 months after clinical and/or surgical treatment, (ii) CSF pressure measurement < 25 cm H₂O after papilledema resolution, and (iii) abnormal VF defined as the presence of at least two contiguous test points, not including those directly above and below the blind spot, with both a total deviation (TD plot) and a pattern deviation (PD plot) of one point with $P < 0.5\%$ and another point with $P < 2\%$. Patients with intracranial diseases other than cranial venous sinus thrombosis were excluded. The control group consisted of normal healthy volunteers recruited from among the hospital staff.

Optical coherence tomography

Subjects underwent frequency domain-OCT (FD-OCT) scanning using commercially available equipment (3D OCT-1000, Topcon Corp., Tokyo, Japan) on the same day as the ophthalmic evaluation. The authors reviewed the images with respect to their subjective

and objective qualities. The scanning protocol used in this study involved the acquisition of a set of three high-definition OCT images of the ONH and macula in a raster pattern covering a 6-mm area with a scan density of 512×128 pixels in ~ 3.5 s (27 000 A scans/s) (Figure 1). Criteria for acceptable 3D OCT-1000 fundus images included the following: (A) no large eye movements, defined as an abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel; (B) consistent signal intensity level across the scan, and (C) no black bands (caused by blinking) throughout the examination.

Peripapillary RNFL and macular thickness parameters were automatically calculated by the equipment's software. The macular thickness measurements were measured on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study map. The parameters registered in this study were superior outer macular thickness, inferior outer macular thickness, temporal outer macular thickness, nasal outer macular thickness, superior inner macular thickness, inferior inner macular thickness, temporal inner macular thickness, nasal inner macular thickness, and average macular thickness. Average macular thickness corresponded to the weighted average of the sectoral macular thickness measurements excluding the fovea. RNFL thickness measurements were taken using a circular ($\varnothing = 3.4$ mm) map drawn around the ONH,

when taking measurements corresponding to average thickness (360°), and the following ONH sectors: temporal (310° – 41°), superotemporal (41° – 80°), superonasal (80° – 120°), nasal (121° – 230°), inferonasal (231° – 270°), and inferotemporal (271° – 310°) (Figures 1a and b).

Visual function testing

Patients and controls underwent a complete ophthalmologic examination, including best-corrected monocular VA assessment and SAP conducted with a Humphrey Field Analyzer (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) using the Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA standard 24-2 program) and a Goldmann size III stimulus on a 31.5-apostilb background.

The severity of VF defects was evaluated using the mean deviation (MD) provided by the equipment based on data from the TD plot. Deviation from normal at each test location was measured in decibels. Unlogged 1/Lambert (1/L) values were calculated for each test location by dividing the decibel readings by 10 and then unlogging the quotient. Values were averaged in order to calculate the MD in 1/L units. We also calculated VF sensitivity loss from the 12 central points of the VF, defined as the central mean defect (CMD), from an area

Figure 1 Above: demarcation of areas in the macula (a, outer square line) and optic nerve (b, outer square line) scanned by Fourier-domain-optical coherence tomography with schematic representation of a macular thickness map (a, circle) and RNFL thickness (b, peripapillary circle) of a normal individual. Below: demarcation of points read on 24-2 standard automated perimetry (c). The 12 points contained in the central circle correspond to the area evaluated in the circular macular map. (d): Division of the 24 visual field test points and the optic nerve head into sectors, derived from a published optic disc visual field map.²⁹

roughly equivalent to the area covered by 3D OCT-1000 raster scanning in the macular area and evaluated by the EDTS circular protocol (Figure 1c). VF sensitivity loss was also determined for six VF sectors according to a previously published optic disc VF map.²⁹ These six sectors correspond to the inferonasal, inferotemporal, temporal, superotemporal, superonasal, and nasal optic disc sector (Figure 1d).

For all patients and controls, ophthalmological inclusion criteria for the study were best-corrected VA of 20/200 or better in at least one eye for patients and 20/20 for controls, spherical refraction within ± 5 D and cylinder refraction within ± 4 D, intraocular pressure < 22 mm Hg, and reliable VF. The ophthalmologic exclusion criteria for patients and controls were history of clinically apparent optic neuropathies other than papilledema (in PTC subjects), history of intraocular pressure elevation, clinical signs of glaucomatous optic neuropathy, and optic disc anomaly.

Data analysis and statistics

Descriptive statistics included mean $\pm$ SD for normally distributed variables and the median, first and third quartiles, for non-normally distributed variables. Analysis of histograms and the Shapiro-Wilk test were used to evaluate the normality assumption.

OCT measurements of different groups of eyes were compared by using Generalized Estimating Equation (GEE) models to compensate for inter-eye dependencies. In this study, most patients and controls had both eyes included. As eyes of the same individual were expected to have some degree of intercorrelation with respect to VF and OCT parameters, GEE models were used to adjust for within-patient inter-eye correlations. GEE models are generalized linear models that allow for the specification of within-group correlations when evaluating the ability of one or several independent variables to predict a dependent variable. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to describe the ability of OCT parameters to discriminate eyes with chronic papilledema from controls. The method of DeLong *et al*³⁰ was used to compare the areas under the ROC curves (AUCs).

Pearson's correlation coefficients were used to assess possible associations between OCT and VF sensitivity loss expressed in the 1/L scale. The level of statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results

A total of 114 eyes were evaluated, of which 52 were from 29 patients with PTC and 62 were from 31 healthy controls. The mean age $\pm$ SD was 40.4 ± 9.7 years

(range: 26–56) in PTC patients and 38.2 ± 12.2 years (range: 21–63) in normal subjects ($P = 0.44$; Student's *t*-test). On SAP, 14 eyes of patients with PTC had glaucomatous hemifield test results within normal limits, four were borderline, and 34 were outside normal limits. The median (first quartile and third quartile) SAP MD and the central MD were -4.5 dB (-10.2 , -2.3) and -2.9 dB (-7.4 dB, -1.8 dB). The fundoscopic examination revealed either normal appearance (20 eyes) or signs of resolved papilledema with varying degrees of optic disc pallor (32 eyes). Six eyes of patients with PTC were excluded: three because VA was worse than 20/200, two because VF revealed no abnormalities, and one due to the presence of myelinated nerve fibers around the disc.

Figure 2 depicts examples of FD-OCT macular and RNFL thickness measurements in patients with PTC. Table 1 shows macular thickness measurements in eyes with PTC and control eyes. All macular thickness parameters were significantly lower in eyes with PTC than in normal eyes ($P < 0.05$, GEE), except for the values corresponding to the inferior inner macular segment. ROC curve areas and sensitivities at fixed specificities are shown in Table 1. The macular thickness of the outer nasal (AUC = 0.72), outer temporal (AUC = 0.71), and outer superior (AUC = 0.71) segments had the largest AUCs.

Table 2 shows average and sectoral RNFL measurements for patients with PTC and controls. The two groups differed significantly with regard to each study parameter ($P < 0.05$, GEE) except for the inferonasal segment. ROC curve areas and sensitivities at fixed specificities are also shown in Table 2. The RNFL thickness parameters corresponding to the superotemporal (AUC = 0.80), average (AUC = 0.75), and inferotemporal or nasal (AUC = 0.70) thickness measurements had the largest AUCs. No significant difference was observed between the best-performing macular and RNFL thickness parameters.

Table 3 shows the correlation between average or sectoral macular/RNFL thickness and VF sensitivity loss (in 1/L units) assessed globally (MD) in 12 central test points (CMD) and in six VF areas. Significant correlations between OCT and VF findings were found for most macular and peripapillary RNFL thickness measurements. With macular thickness measurements, the three most significant correlations ($P < 0.001$) were between VF sector 5 and the average, inner temporal, or outer nasal macular segments ($r = 0.47$ each). With RNFL thickness, the three most significant correlations were between average thickness and VF sector 5 or 6 ($r = 0.55$ each) and between average thickness and VF sector 6 ($r = 0.54$). No significant difference was observed between the best-performing macular and RNFL thickness parameter and VF loss.

Figure 2 Examples of visual field (upper row) and FD-OCT macular (second row) and RNFL (third row) thickness measurements generated by the Topcon 3D OCT-1000 equipment in four eyes (a-d) with resolved papilledema from pseudotumor cerebri different degrees of visual field loss. Measurements in different sectors are indicated with numbers and represented in colors that correspond to the normal distribution. Sectors in green indicate values within the normal range; in yellow less than the 5th, in red less than the 1st and in white more than the 95th percentile compared with an age-matched reference population.

Discussion

In this study we evaluated a large number of eyes from patients with resolved papilledema from PTC. Our results document the ability of OCT to quantify axonal loss in this condition, as there was a significant reduction in most macular and RNFL thickness measurements when compared with normals. These findings are in agreement with clinical observations of optic disc pallor and peripapillary RNFL loss that may occur as a result of chronic papilledema.⁶ It is widely known that the main morbidity of PTC syndrome is visual impairment, which can be severe and permanent, in 10–72% of eyes, depending on the series.^{7,11–13} It is therefore of great importance to monitor the visual function of PTC patients during treatment. Whereas visual loss in papilledema may be reversible at early stages, permanent visual loss may occur.

Estimating the amount of retinal axonal loss is of great interest during treatment of PTC syndrome, particularly when treatment achieves only partial control of raised intracranial pressure and incomplete resolution of papilledema. Medical treatment of PTC is based on dieting for obese patients, the use acetazolamide for reducing intracranial pressure, and anticoagulants for cranial sinus thrombosis. Surgical treatment, either with optic nerve sheath fenestration or shunting procedures, may be necessary when visual loss occurs despite medical treatment. The treatment decision is usually straightforward; however, when the treatment fails to achieve complete control of PTC and complete resolution of papilledema, the decision whether to continue medical treatment or perform surgery can be difficult to make and is usually based on VF analyses. However, VF assessment in itself does not indicate the possibility of recovering vision, which is dependent on the amount

Table 1 Mean values ($\pm$ SD) of frequency domain optical coherence tomography macular full thickness parameters (in μ m) with areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) and sensitivities at fixed specificities

Parameter	Pseudotumor cerebri (n = 52)	Controls (n = 62)	P ^a	AUC (SE)
Average thickness sectors	258.6 $\pm$ 19.0	271.5 $\pm$ 13.7	0.001	0.69 (0.05)
Superior inner	285.6 $\pm$ 22.4	297.1 $\pm$ 17.5	0.02	0.64 (0.05)
Temporal inner	269.8 $\pm$ 21.4	281.5 $\pm$ 16.4	0.01	0.66 (0.05)
Inferior inner	282.8 $\pm$ 21.7	290.0 $\pm$ 18.0	0.12	0.59 (0.05)
Nasal inner	285.4 $\pm$ 25.8	297.6 $\pm$ 18.0	0.02	0.62 (0.05)
Superior outer	244.3 $\pm$ 18.3	256.0 $\pm$ 15.3	0.001	0.71 (0.05)
Temporal outer	229.4 $\pm$ 14.1	241.2 $\pm$ 14.1	<0.001	0.71 (0.05)
Inferior outer	238.4 $\pm$ 19.8	251.3 $\pm$ 16.7	0.003	0.67 (0.05)
Nasal outer	257.3 $\pm$ 25.8	277.1 $\pm$ 16.4	<0.001	0.72 (0.05)

Significant values are in *italics*.^aGeneralized estimated equation.**Table 2** Mean values ($\pm$ SD) of frequency domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness parameters (in μ m) with areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) and sensitivities at fixed specificities

Parameter	Pseudotumor cerebri (n = 52)	Normal (n = 62)	P ^a	AUC (SE)
Average thickness	96.2 $\pm$ 16.7	108.1 $\pm$ 7.4	<0.001	0.75 (0.05)
Superotemporal thickness	115.0 $\pm$ 24.6	139.6 $\pm$ 12.8	<0.001	0.80 (0.04)
Temporal thickness	74.3 $\pm$ 14.9	80.2 $\pm$ 11.4	0.04	0.61 (0.05)
Inferotemporal thickness	125.6 $\pm$ 27.7	143.5 $\pm$ 17.9	0.001	0.70 (0.05)
Inferonasal thickness	116.1 $\pm$ 32.1	125.9 $\pm$ 16.7	0.11	0.61 (0.06)
Nasal thickness	86.0 $\pm$ 18.4	95.8 $\pm$ 13.8	0.004	0.70 (0.05)
Superonasal thickness	105.4 $\pm$ 31.4	119.4 $\pm$ 16.6	0.02	0.67 (0.05)

Significant values are in *italics*.^aGeneralized estimated equations (GEE).

of existing axonal loss. Furthermore, patients with IIH may have concurrent functional visual loss, making it even more difficult to estimate visual function by perimetry alone.³¹ Ney *et al*³¹ have shown that 11 (65%) of 17 patients with IIH had functional visual loss clearly confounding the management of the disease. The authors pointed out the mismatch in such patients between the progression of VF loss and the absence of atrophic disc changes. Patients with such difficulties in performing VF may be submitted to unnecessary or even risky surgical procedures due to the inability to clearly document the efficacy of the treatment. Therefore, using methods for assessing retinal axonal loss in patients receiving treatment for papilledema due to PTC is highly desirable.

Using high-contrast RNFL photographs and VF of 36 eyes with papilledema from IIH, Hedges III *et al*⁶ found RNFL changes in 67% of eyes. The authors pointed out that the evaluation of RNFL provides objective information regarding the status of the optic nerve and

helps to improve clinical management. However, RNFL cannot be accurately quantified by photographic assessment. The development of technologies with which RNFL loss may be quantified, including OCT, scanning laser polarimetry, and confocal scanning laser ophthalmoscopy (CSLO), has been an important landmark in the diagnosis and management of a number of optic nerve diseases. Nevertheless, although these technologies have been used to diagnose and monitor optic disc edema in patients with raised intracranial hypertension,^{15,16,18,32–38} very few studies have attempted to quantify axonal loss in eyes with papilledema. Using CSLO and automated perimetry, Salgarello *et al*³⁴ evaluated eight patients with recently diagnosed papilledema and found a significant correlation between the amount of disc edema and VF loss. Laemmer *et al*³⁵ investigated 23 patients with IIH using scanning laser polarimetry (GDx VCC) and found, compared with normals, an increase in RNFL thickness in patients with papilledema and a decrease in RNFL in 10 out of 13 patients with regression of papilledema. The authors pointed out that even in patients with effective treatment and regression of papilledema, axonal loss can be detected by scanning laser polarimetry. As for OCT, while several studies have evaluated its ability to quantify optic disc edema,^{18,37} none have used it to estimate axonal loss following papilledema.

The most important limitation of many of the equipments used in the quantification of axonal loss in papilledema is the difficulties introduced by the presence of disc edema itself. As most devices quantify RNFL in terms of thickness, the presence of swollen nerve fibers due to axonal transport blockage in papilledema can confound results (Figure 3). Thus, a reduction in RNFL thickness measurements in a patient under treatment for PTC could be due to either a reduction in raised intracranial pressure (indicating an improvement of the condition) or axonal loss of RGC (indicating a worsening of the condition).³⁸

Our study is important in that it documents the ability of OCT-measured macular thickness measurements to estimate axonal loss following papilledema. In our study, OCT macular abnormalities in resolved papilledema from PTC were similar to RNFL thickness measurement reductions. Thus, while macular thickness was reduced in relation to controls in eight out of nine macular parameters, RNFL thickness measurements were abnormal in six of seven RNFL thickness parameters (Tables 2 and 3). In addition, the ROC curve analysis indicates similar discrimination ability for macular thickness and RNFL thickness measurements in eyes of PCS patients (Tables 2 and 3). Although our patients were evaluated in the resolved stage of papilledema, it is reasonable to assume that macular thickness evaluations

Table 3 Relationship between OCT macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and visual field parameters in different field sectors

OCT thickness measurement	Visual field parameter (1/Lambert units)							
	MD	CMD	Visual field sector					
			1	2	3	4	5	6
Macula (full thickness)								
Average	0.43	0.43	0.39	0.31	0.41	0.42	0.47	0.47
Superior inner	0.41	0.38	0.34	0.33	0.40	0.40	0.45	0.44
Temporal inner	0.43	0.42	0.34	0.35	0.44	0.40	0.47	0.46
Inferior inner	0.38	0.41	0.33	0.30	0.39	0.34	0.39	0.42
Nasal inner	0.41	0.42	0.36	0.31	0.40	0.36	0.45	0.46
Superior outer	0.38	0.33	0.32	0.26	0.36	0.43	0.42	0.37
Temporal outer	0.37	0.37	0.32	0.28	0.33	0.39	0.41	0.37
Inferior outer	0.34	0.38	0.33	0.20	0.32	0.33	0.39	0.37
Nasal outer	0.41	0.43	0.45	0.25	0.37	0.40	0.47	0.48
Peripapillary RNFL								
Average	0.49	0.52	0.49	0.30	0.45	0.45	0.55	0.55
Nasal	0.26	0.27	0.36	0.09	0.20	0.29	0.31	0.32
Superonasal	0.35	0.36	0.43	0.15	0.29	0.32	0.37	0.41
Superotemporal	0.47	0.38	0.37	0.28	0.40	0.54	0.54	0.42
Temporal	0.37	0.44	0.35	0.19	0.32	0.30	0.42	0.46
Inferotemporal	0.46	0.46	0.38	0.42	0.51	0.30	0.45	0.44
Inferonasal	0.44	0.50	0.31	0.34	0.45	0.35	0.47	0.47

Abbreviations: CMD, central mean deviation; MD, mean deviation.

Pearson's correlation coefficients. Italic = $P < 0.05$; bold $P < 0.01$; bold and underlined = $P \leq 0.001$.

Figure 3 Thickness measurements generated by Topcon 3D OCT-1000 equipment in the same eye in the presence of optic disc edema (upper row) and after resolution of papilledema (lower row). Sectors in green indicate values within normal range; in yellow less than the 5th, in red less than the 1st and in white more than the 95th percentile compared with an age-matched reference population. Note that peripapillary RNFL is either normal or above normal while optic disc edema is present (upper left) but macular thickness measurements demonstrate axonal loss (upper right). After resolution of optic disc edema, both peripapillary RNFL (lower left) and macular thickness (lower right) demonstrate measurements below normal range.

are likewise useful for estimating retinal axonal loss in the active phase of the condition (with disc edema).

In the current study, we also investigated the relationship between FD-OCT and SAP in PTC patients

using both global and sectoral measurements. Whereas some previous studies have evaluated the relationship between the degree of papilledema and SAP, no previous investigations have evaluated the correlation between VF

loss and retinal axonal loss. In our study, a significant structure–function relationship was observed between VF loss and both macular and RNFL thickness measurements. Whereas many VF parameters were significantly correlated, the best correlations were found between VF defect in the inferior and nasal VF region (areas 5) and OCT-measured macular and RNFL thickness measurements.

The main limitation of the rationale of the present study is the presence of confounding factors when macular thickness measurements are used as an indicator of axonal loss in acute papilledema. In fact, in acutely raised intracranial hypertension, macular edema and hemorrhage may occur, potentially interfering with OCT-measured macular thickness parameters. Furthermore, total macular thickness measurements also include RNFL in the macular area, which could have some swelling in the acute phase. However, the main use of macular thickness measurements would be during treatment of chronic cases where macular thickness measurements would most likely reflect axonal integrity (Figure 3). In such cases it would be very unlikely for RNFL to be swollen in the macular area. Future studies evaluating patients with PTC before and after resolution of papilledema are necessary to clarify this issue.

Our study shows that macular OCT thickness measurements can provide important information regarding retinal axonal loss in patients with papilledema from PTC. Although axonal loss was documented in the chronic phase of papilledema, our findings, to be confirmed in future prospective studies, suggest a possible use of OCT during treatment of PTC syndrome.

Summary

What was known before

- Evaluating the relationship between functional and structural measurements of the neural structures of the eye is of great importance for diagnosis and monitoring the course of the papilledema in patients with PTC.
- VF usually assessed by SAP is the most commonly used parameter to estimate the severity of visual loss but does not in itself indicate whether visual loss is permanent or reversible.
- Quantitative measurement of retinal axonal loss in eyes with papilledema is therefore highly desirable.

What this study adds

- OCT abnormalities in eyes with resolved papilledema showed significant reduction in macular thickness, which correlates with VF loss, indicating that macular thickness measurements can potentially be used to estimate ganglion cell loss in eyes with papilledema from pseudotumor cerebri.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This study was supported by grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP (No 2009/50174-0), São Paulo, Brazil and from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq (No 306487/2011-0), Brasília, Brazil.

References

- 1 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**: 4827–4835.
- 2 Monteiro ML, Cunha LP, Costa-Cunha LV, Maia Jr OO, 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**: 3535–3541.
- 3 Monteiro ML, 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 (Lond)* 2007; **21**: 16–22.
- 4 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**: 3959–3966.
- 5 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**: 2076–2080.
- 6 Hedges 3rd TR, Legge RH, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer changes and visual field loss in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology* 1995; **102**: 1242–1247.
- 7 Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS *et al.* Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 1982; **39**: 461–474.
- 8 Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991; **114**(Pt 1A): 155–180.
- 9 Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2004; **54**: 538–551, discussion 51–52.
- 10 Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol* 2011; **24**: 12–17.
- 11 Orcutt JC, Page NG, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. *Ophthalmology* 1984; **91**: 1303–1312.

- 12 Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. *Arch Neurol* 1987; **44**: 170–175.
- 13 Monteiro ML. Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arq Bras Oftalmol* 1994; **57**: 122–125.
- 14 Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA *et al*. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. *Arch Ophthalmol* 2006; **124**: 1111–1117.
- 15 Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisen L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol* 2010; **128**: 705–711.
- 16 Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; **249**: 723–730.
- 17 El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SE. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *J AAPOS* 2007; **11**: 564–570.
- 18 Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H *et al*. Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* 2012; **7**: e36965.
- 19 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**: 177–189.
- 20 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna Jr R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; **139**: 44–55.
- 21 Sung KR, Wollstein G, Kim NR, Na JH, Nevins JE, Kim CY *et al*. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012; **96**(12): 1452–1455.
- 22 Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF, Monteiro ML. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2009; **147**: 56–63, e2.
- 23 Moura FC, Medeiros FA, Monteiro ML. Evaluation of macular thickness measurements for detection of band atrophy of the optic nerve using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; **114**: 175–181.
- 24 Monteiro ML, Costa-Cunha LV, Cunha LP, Malta RF. Correlation between macular and retinal nerve fibre layer Fourier-domain OCT measurements and visual field loss in chiasmal compression. *Eye (Lond)* 2010; **24**: 1382–1390.
- 25 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**: 518–533.
- 26 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**: 302–308.
- 27 Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; **59**: 1492–1495.
- 28 Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; **45**: 13–18.
- 29 Garway-Heath DE, Poinsoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000; **107**: 1809–1815.
- 30 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; **44**: 837–845.
- 31 Ney JJ, Volpe NJ, Liu GT, Balcer LJ, Moster ML, Galetta SL. Functional visual loss in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2009; **116**: 1808–1813, e1.
- 32 Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, Kesler A. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; **113**: 839–843.
- 33 Rebolledo G, Munoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **50**: 5197–5200.
- 34 Salgarello T, Falsini B, Tedesco S, Galan ME, Colotto A, Scullica L. Correlation of optic nerve head tomography with visual field sensitivity in papilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; **42**: 1487–1494.
- 35 Laemmer R, Heckmann JG, Mardin CY, Schwab S, Laemmer AB. Detection of nerve fiber atrophy in apparently effectively treated papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; **248**: 1787–1793.
- 36 Heckmann JG, Faschingbauer F, Lang C, Reulbach U, Dutsch M, Mardin CY *et al*. Laser scanning tomography measurement of the extent of papilledema in the follow-up examination of patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg* 2007; **107**: 543–547.
- 37 Wang JK, Kardon RH, Kupersmith MJ, Garvin MK. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**: 4069–4075.
- 38 Mulholland DA, Craig JJ, Rankin SJ. Use of scanning laser ophthalmoscopy to monitor papilloedema in idiopathic intracranial hypertension. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**: 1301–1305.

ANEXO B – Artigo: Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome.

Eye Movements, Strabismus, Amblyopia and Neuro-Ophthalmology

Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome

Clara L. Afonso,¹ Ali S. Raza,^{2,3} André C. Kreuz,¹ Kenzo Hokazono,¹ Leonardo P. Cunha,⁴ Maria K. Oyamada,¹ and Mário L. R. Monteiro¹

¹Division of Ophthalmology and Laboratory of Investigation in Ophthalmology (LIM 33), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

²Department of Psychology, Columbia University, New York, New York, United States

³Department of Neurobiology and Behavior, Columbia University, New York, New York, United States

⁴Department of Ophthalmology, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

Correspondence: Mário Luiz Ribeiro Monteiro, Av. Angélica 1757 conj. 61, 01227-200, São Paulo, S.P., Brazil; mlrmonteiro@terra.com.br

Submitted: February 28, 2015
Accepted: May 5, 2015

Citation: Afonso CL, Raza AS, Kreuz AC, et al. Relationship between pattern electroretinogram, frequency-domain OCT, and automated perimetry in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:XXX-XXX. DOI:10.1167/iov.15-16768

PURPOSE. We evaluated the ability of transient pattern electroretinogram (PERG) parameters to differentiate between eyes with visual field (VF) loss and resolved papilledema from pseudotumor cerebri syndrome (PTC) and controls, to compare PERG and optical coherence tomography (OCT) with regard to discrimination ability, and to assess the correlation between PERG, frequency domain OCT (FD-OCT), and VF measurements.

METHODS. The VFs and full-field stimulation PERGs based on 48 and 14-min checks were obtained from patients with PTC ($n = 24$, 38 eyes) and controls ($n = 26$, 34 eyes). In addition, FD-OCT peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and segmented macular layer measurements were obtained and correlation coefficients were determined.

RESULTS. Compared to controls, PERG N95 and P50+N95 amplitude measurements with 48-minute checks were significantly reduced in eyes with resolved papilledema from PTC. Both PERG N95 amplitude and OCT parameters were able to discriminate papilledema eyes from controls with a similar performance. Significant correlations, ranging from 0.25 ($P < 0.05$) to 0.43 ($P < 0.01$) were found between PERG amplitude values and OCT-measured macular ganglion cell layer thickness, RNFL thickness, and total retinal thickness. The PERG amplitude also was significantly associated with VF sensitivity loss with correlation coefficients ranging from 0.24 ($P < 0.05$) and 0.35 ($P < 0.01$).

CONCLUSIONS. The PERG measurements were able to detect neural loss in PTC eyes with resolved papilledema and were reasonably well correlated with OCT measurements and VF parameters. Thus, PERG may be a useful tool in the monitoring of retinal neural loss in eyes with active papilledema from PTC.

Keywords: optical coherence tomography, pattern electroretinogram, standard automated perimetry, pseudotumor cerebri, papilledema

Chronic papilledema is an important cause of progressive and permanent visual loss, mostly in patients with pseudotumor cerebri syndrome (PTC),¹⁻³ a condition defined as raised intracranial pressure without localizing neurological findings, ventriculomegaly, or intracranial mass. The diagnosis of PTC currently is applied to patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH) with no identifiable cause, or to patients with cerebral venous outflow system obstruction, or impairment.⁴⁻⁶ Visual field (VF) loss on standard automated perimetry (SAP), the main morbidity of PTC, occurs in up to 92% of patients.² Although visual deficit is initially reversible, once retinal nerve fiber layer (RNFL) and retinal ganglion cell (RGC) atrophy develop, as it does in a large percentage of cases, VF loss is permanent.^{1,2,7}

Medical treatment of PTC is based on dieting (if the patient is obese), the use of acetazolamide for reducing intracranial

pressure, and anticoagulants for cranial sinus thrombosis. Surgical treatment with either optic nerve sheath fenestration or shunting procedures may be necessary when visual loss occurs despite medical treatment. As in other diseases of the anterior visual pathway, careful assessment of vision involves functional and structural evaluations of the neural elements of the eye.⁸ The VF loss, usually assessed by SAP, and visual acuity are the most commonly used parameters to quantify functional loss. Structural measurements, on the other hand, can be obtained with a number of technologies, the most common of which is optical coherence tomography (OCT), which has been shown to be an important tool to detect and quantify damage in a number of optic nerve diseases.⁸⁻¹³ Axonal loss usually is quantified with OCT based on circumpapillary (cp) RNFL or macular thickness measurements. However, although previous studies have shown that OCT-measured cpRNFL thickness can

Copyright 2015 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc.
www.iovs.org | ISSN: 1552-5783

1

FIGURE 1. Top: Schematic illustration of areas in the macula (left) and optic nerve (right) scanned by FD-OCT. Bottom: representation of PERG stimulation checkerboard (check size, 0.8°) superimposed on fundus photograph (left). Demarcation of points read on 24-2 standard automated perimetry (right). The 16 points, positioned to account for the displacement of the retinal ganglion cell bodies as previously suggested in the literature,¹² roughly correspond to the central square area covered by PERG stimulation checkerboard.

be used to estimate the degree of papilledema.^{14,15} OCT quantification of RNFL loss in papilledema is difficult on OCT because the presence of optic disc edema prevents accurate estimation of axonal loss.

The neural integrity of the retina also may be objectively assessed by the pattern electroretinogram (PERG), an electrophysiological test that reflects the function of RGCs and other intraretinal cellular elements.^{16–19} Previous studies have documented reduced PERG amplitude parameters in eyes affected by optic neuritis (ON)^{20–22} or compressive optic neuropathies,^{8,23,24} but only one previous study evaluated the ability of this method to detect neural loss in IIH, and showed that it can detect subclinical abnormalities in early stage papilledema eyes.²⁵ Since PERG parameters may be less affected than OCT measurements by the presence of optic disc and retinal edema, it is of interest to evaluate the efficiency of PERG in the detection of axonal loss in eyes with chronic papilledema.

The purpose of this study, therefore, was to evaluate the ability of PERG to distinguish normal controls from patients with resolved papilledema secondary to PTC, to compare PERG and FD-OCT with regard to discrimination ability, and to assess the correlation between PERG, OCT, and VF measurements using SAP.

PATIENTS AND METHODS

Subjects

This was an observational, prospective cross-sectional study. Participants were recruited from the Neuro-ophthalmology service of the University of São Paulo Medical School. Approval from the Institutional Review Board Ethics Committee was

obtained for the study. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from all participants.

A total of 38 eyes with clinically resolved papilledema from 24 patients (22 women) diagnosed with PTC and 34 eyes from 26 normal controls (13 women) were evaluated. The PTC was diagnosed based on its definition as a syndrome of increased intracranial pressure without ventriculomegaly or a mass lesion, and with normal cerebrospinal fluid (CSF) composition. This includes patients with IIH and intracranial hypertension secondary to elevated intracranial venous pressure.^{5,6} In our sample, 21 patients had IIH and 3 had PTC secondary to cerebral venous thrombosis. The IIH was defined based on previously published criteria,²⁶ with high CSF opening pressure (intracranial pressure >25 cm H₂O) measured by lumbar puncture at the time of diagnosis; normal magnetic resonance (MR) imaging and MR venography; normal CSF composition; and normal neurological findings except for papilledema and possible sixth cranial nerve palsy. In patients with cranial sinus thrombosis, the diagnosis was based on neuroimaging studies, including MR venography and/or cerebral angiography.

The other inclusion criteria for PTC patients were: clinically resolved papilledema, grade 0 according to the Frisén scale²⁷ with stable VF defect for at least 6 months after clinical and/or surgical treatment; at least one CSF pressure measurement ≤ 25 cm H₂O after papilledema resolution; and abnormal VF defined as the presence of at least two contiguous test points, not including those directly above and below the blind spot, with a total deviation (TD plot) and a pattern deviation (PD plot) of one point with $P < 0.5\%$ and one point with $P < 2\%$. Patients with intracranial diseases other than cranial venous sinus thrombosis were excluded. The control group consisted

PERG and OCT Relationship in Pseudotumor Cerebri

IOVS | Month 2015 | Vol. 56 | No. 0 | 3

TABLE 1. Demographic Characteristics, Visual Acuity and VF Data of Patients With PTC and Controls

	PTC	Controls
Subjects	24	26
Eyes studied	38	34
Age, y, mean (SD)	41.3 (10.3)	37.3 (8.9)
Sex M/F	2/22	13/13
MD, mean (SD) in dB	−8.87 (9.05)*	−0.70 (1.09)
CMD, mean (SD) in dB	−7.64 (9.29)*	−0.12 (1.07)
CMD, mean (SD) in 1/Lambert	0.47 (0.28)*	0.89 (0.22)

* $P < 0.05$ compared to controls, generalized estimated equations models.

of normal age-matched healthy volunteers recruited from among the hospital staff.

VF Testing

Subjects underwent a complete ophthalmic examination, including VF evaluation using SAP. VF, OCT, and PERG examinations were performed within a period of 2 weeks. Testing for VF was performed using the 24-2 SITA-Standard strategy (Humphrey Field Analyzer; Carl-Zeiss Meditec, Dublin,

CA, USA) and a Goldmann size III stimulus on a 10 cd/m² (31.5 apostilb) background. Patients had to have reliable VF testing, defined as less than 30% fixation losses, false-positive, or false-negative responses. The ophthalmologic exclusion criteria were history of clinically apparent optic neuropathies other than papilledema, history of IOP elevation, clinical signs of glaucomatous optic neuropathy, retinal diseases, or optic disc anomalies.

PERG Recordings

Transient full-field PERG was recorded in accordance with the guidelines of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)²⁸ using the RETiscan System (Roland Consult, Wiesbaden, Germany). The checkerboard stimulus was generated by a 21-inch rectangular black-and-white flat screen monitor (CRT color monitor; Roland Consult) in a semi-dark, acoustically isolated room. The stimulus was generated on a pattern-reversing checkerboard subtending a visual angle of 25° (horizontal) × 17° (vertical) at a 1-m viewing distance. The black-and-white checks (measuring either 0.8° or 0.23°) had a mean luminance of 80 cd/m² and a contrast of 97%. The pattern reversed at a rate of 8.6 reversals per second (4.3 Hz), with an analysis time of 180 ms. Online artifact rejection was set at 100 μV and the bandpass of the amplifier was set to the range of 5 to 50 Hz.

FIGURE 2. Sample of PERG recordings obtained in response to 48' checks and 14' checks along with corresponding VF in one normal control (A), and 3 eyes with resolved papilledema and different degrees of VF loss (B-D).

Investigative Ophthalmology & Visual Science

PERG and OCT Relationship in Pseudotumor Cerebri

IOVS | Month 2015 | Vol. 56 | No. 0 | 4

FIGURE 3. Box plots illustrating the interquartile range for P50 (superior), N95 (middle), and P50+N95 (inferior) amplitudes for 48' checks (left) and 14' checks (right). * $P < 0.05$ when compared to controls.

Each patient's refraction was optimally corrected for the monitor distance and stimulation was binocular. The subject was instructed to look at a 6-mm "X" fixation target at the center of the screen. Sweeps contaminated by eye blinks or gross eye movements were rejected automatically. Dawson-Trick-Litzkow (DTL) electrodes were used as active electrodes, while gold cup skin electrodes served as reference and ground electrodes at the ipsilateral canthus and on the forehead, respectively. The conjunctiva was anesthetized with tetracaine eye drops. No miotic or mydriatic drugs were used.

Two check sizes were used subtending 48 and 14 minutes of visual angle. The averaged response of 200 artifact-free reversals was recorded for each test with a minimum of two trials per presentation. Each averaged response required approximately 3 minutes to obtain. The results shown are the average of the two recordings. The P50 and N95 amplitudes and peak times were measured relative to baseline and stimulus onset. In addition, the overall amplitude, taken as the maximum peak-to-trough amplitude (P50+N95) was calculated for each response.

OCT Examination

The subjects underwent Frequency domain OCT (FD-OCT) scanning using a commercially available device (3D OCT-1000; Topcon Corp., Tokyo, Japan). The scanning protocol involved the acquisition of a 6×6 mm cube scan of the optic nerve head (ONH) and macula with a scan density of 512×128 pixels (Figs. 1A, 1B). Criteria for acceptable OCT images included the following: absence of large eye movements, defined as an abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel; consistent signal intensity level across the scan; and absence of black bands (caused by blinking). Average cpRNFL was automatically calculated by the software.

To evaluate macular thickness, the borders of each layer were determined by a computer algorithm and the results manually corrected when necessary.^{11,29,30} Five borders were determined: (1) the border between the vitreous and RNFL, (2) the border between the RNFL and retinal ganglion cell layer (RGCL), (3) the border between the inner plexiform layer (IPL)

TABLE 2. Comparison of Mean Values ($\pm$ SD) of Full-Field Stimulation PERG Amplitudes (in μ V) and Peak Times (in ms) as Well as OCT Data in Patients With Papilledema From PTC and Controls, With AROC

Parameter		PTC	Controls	P Value	AROC (SE)
PERG 48 min arc					
Peak time, ms	P50	52.6 $\pm$ 8.7	52.6 $\pm$ 2.2	0.95	0.59 (0.07)
	N95	96.8 $\pm$ 8.4	92.6 $\pm$ 3.4	0.007*	0.64 (0.07)
Amplitude (μ V)	P50	3.3 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.1	0.02*	0.63 (0.07)
	N95	4.8 $\pm$ 2.0	6.2 $\pm$ 1.3	0.001*	0.73 (0.06)
	P50+N95	8.1 $\pm$ 3.3	10.2 $\pm$ 2.3	0.002*	0.69 (0.06)
PERG 14 min arc					
Peak time, ms	P50	56.4 $\pm$ 5.4	54.8 $\pm$ 3.8	0.15	0.65 (0.07)
	N95	99.9 $\pm$ 10.0	97.5 $\pm$ 4.5	0.19	0.63 (0.07)
Amplitude, μ V	P50	2.0 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 0.9	0.06	0.62 (0.07)
	N95	2.9 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.2	0.02*	0.65 (0.07)
	P50+N95	4.9 $\pm$ 2.7	6.2 $\pm$ 1.9	0.03*	0.65 (0.07)
OCT thickness parameters					
Macular, μ m	RNFL	28.3 $\pm$ 10.3	39.9 $\pm$ 4.3	<0.001*	0.86 (0.04)
	RGCL+	60.4 $\pm$ 9.4	70.4 $\pm$ 5.5	<0.001*	0.79 (0.05)
	INL	31.9 $\pm$ 2.5	31.2 $\pm$ 2.1	0.19	0.59 (0.07)
	TR thickness	257.0 $\pm$ 19.1	294.3 $\pm$ 20.3	<0.001*	0.89 (0.04)
Optic disc, μ m	cpRNFL	107.8 $\pm$ 10.4	95.9 $\pm$ 16.0	<0.001*	0.74 (0.06)

P values indicated. TR, total retinal.

* Significant values.

and the inner nuclear layer (INL), (4) the border between INL and outer plexiform layer (OPL), and (5) the border between Bruch's membrane and the choroid. Because the boundary between the RGCL and the IPL can sometimes be hard to determine, we combined RGCL and IPL (RGCL+) into a single measure. For each cube scan, we segmented 128 B-scans and obtained the thickness for each evaluated layer, including 4 separate measurements corresponding to the macular RNFL, RGCL+, INL, and total retinal thickness.

Data Analysis and Statistics

The PERG and FD-OCT parameters of papilledema and control eyes were compared by generalized estimating equation (GEE) models to compensate for intereye dependencies. Because eyes of the same individual were included, GEE models were used to adjust for within-patient intereye correlations. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to describe the ability of PERG and OCT parameters to discriminate eyes in different groups of individuals from controls. The method of DeLong et al.³¹ was used to compare the areas under the ROC curves (AROCs). To compare the diagnostic ability of OCT and PERG, we also investigated eyes labeled as normal or abnormal in each test. The proportion of eyes defined as abnormal (below the lower 10th percentile of normal eyes) was calculated for each measurement for PERG and OCT and compared using McNemar's test.

The VF sensitivity for the 16 central points ($18^\circ \times 18^\circ$), an area roughly equivalent to the area tested by PERG and the macular cube scan protocol (Figs. 1C, 1D), was evaluated in patients and controls. The values of the total deviation plot of the SAP 24-2 test covering these 16 test points were averaged to calculate the central mean deviation (CMD). For each calculation, deviation from normal at each test location expressed in decibel (dB) was converted to linear 1/Lambert (1/L) units by dividing the dB value by 10 and taking the antilog of the quotient. The value for each calculation was obtained using the linear 1/L values. Pearson's correlation coefficients or Spearman rank correlation coefficients were used to assess possible associations between PERG, OCT, and VF parameters.

RESULTS

Table 1 shows the demographic and visual function data for the 24 PTC patients (38 eyes studied) and 26 healthy controls (34 eyes studied). There was no significant difference between the groups regarding average age ($P = 0.15$). A total of 10 eyes of patients with PTC were not included, 4 due to poor visual acuity and 6 because VF was entirely normal. A total of 18 healthy controls had one eye randomly selected for the study, while 8 had both eyes included. When including one or both in controls, we tried to approximately match the proportion of unilateral or bilateral eyes studied in the group of patients with PTC. The PTC eyes had significantly reduced VF mean deviation (MD) and CMD when compared to controls (Table 1).

Figure 2 shows examples of PERG responses along with VF defects in different eyes studied. Figure 3 and Table 2 show PERG measurements of eyes from all the groups studied. With the 48' check stimulus, the amplitude parameters P50, N95, and P50+N95 were significantly smaller in eyes of patients with PTC than in controls (P values from 0.02–0.001). The N95 peak time also was significantly longer in PTC eyes compared to controls ($P = 0.007$). With the 14' check stimulus, no significant difference was observed in P50 amplitude ($P = 0.06$), while N95 and P50+N95 were significantly smaller in eyes of patients with PTC than in controls ($P = 0.02$ and 0.03 , respectively). No significant difference in peak time parameters was found between the two groups of subjects ($P = 0.15$ and 0.19).

Table 2 also shows OCT parameters in patients and controls. In the macula, total retinal thickness, RNFL thickness, and RGCL+ layer values were significantly reduced in PTC eyes compared to controls ($P < 0.001$). No significant difference in INL measurements was found between the two groups. The cpRNFL thickness measurements were significantly smaller in PTC eyes than in controls ($P < 0.001$).

Table 2 also contains the AROC values corresponding to the observed PERG amplitudes and OCT thickness values. The PERG amplitudes (48' check stimulus) and OCT thickness values were able to differentiate PTC eyes from controls. When analyzing PERG results, the highest AROC values were those of PERG amplitude measurements (48' check stimulus) of N95 and P50+N95 (AROC = 0.73 and 0.69). With regard to OCT

TABLE 3. Relationship Between PERG Amplitudes Parameters and Measurements From FD-OCT Macular Layers and cpRNFL or With Central VF Sensitivity Loss

	PERG Amplitudes Parameters					
	48 min arc Check Size Stimulus			14 min arc Check Size Stimulus		
	P50	N95	P50+N95	P50	N95	P50+N95
OCT cpRNFL thickness	0.19	0.35*	0.30†	0.12	0.20	0.18
OCT macular thickness						
RNFL	0.27†	0.43*	0.40*	0.20	0.28†	0.27†
RGCL+	0.27†	0.41*	0.36*	0.29†	0.26†	0.29†
INL	-0.32*	-0.29†	-0.31*	-0.30†	-0.28†	-0.30†
TR	0.21	0.32*	0.29†	0.25†	0.25†	0.26†
Visual Field						
CMD (dB)	0.24†	0.35*	0.32*	0.19	0.25†	0.25†
CMD (1/L)	0.25†	0.33*	0.31*	0.21	0.22	0.23

N = 72. Data are Pearson correlation coefficients, except for VF CMD in dB, where Spearman rank correlation coefficients were used.

* *P* < 0.01.

† *P* < 0.05.

patients with axonal loss in resolved chronic papilledema, we defined the cutoff point as 10th percentile of normal values for the best-performing PERG and OCT parameters. These cutoffs are shown as dashed lines in Figure 4. For a specificity of 90%, the best discrimination of abnormality (sensitivity) was observed for PERG N95 amplitude with 48' checks (abnormal in 19 of 38 eyes, 50.0%), followed by PERG P50+N95 amplitude with 48' checks (abnormal in 16 of 38 eyes, 42.1%) and PERG P50+N95 amplitude with 14' checks (abnormal in 15 of 38 eyes, 39.5%). With OCT, macular RNFL and RGCL+ provided the best discrimination of abnormality (abnormal in 21 of 38 eyes in both cases, 55.3%) followed by total retinal thickness (abnormal in 18 of 38 eyes, 47.4%). No significant difference was observed between the best-performing PERG and OCT parameters for discriminating controls from resolved papilledema eyes (*P* > 0.05, McNemar's test).

Table 3 shows the relationship between PERG parameters, OCT measurements, and VF sensitivity loss on the central 16 VF test points. A significant correlation was observed between most PERG and OCT measures. The best correlations were observed between N95 amplitude with 48' check stimulus and OCT thickness corresponding to macular RNFL (*R* = 0.43) and RGCL+ thickness (*R* = 0.41), followed by P50+N95 amplitude with 48' check stimulus and OCT-measured macular RNFL thickness (*R* = 0.40). The N95 and P50+N95 amplitude with 48' and 14' check size correlated significantly with VF sensitivity loss. Significant correlations also were observed between most PERG amplitude parameters and VF sensitivity loss on the central 16 VF test points. Figure 5 shows the results of the linear regression analysis for the best-performing relationships between PERG amplitude and OCT thickness, and between PERG amplitude and VF sensitivity loss. PERG amplitude parameters were better correlated with OCT thickness (Fig. 5, right) than with VF sensitivity loss (Fig. 5, left).

DISCUSSION

Average PERG amplitudes were lower in eyes with chronic papilledema from PTC syndrome than in normal controls. In particular, average N95 and P50+N95 amplitude parameters were significantly reduced in the group of patients with chronic papilledema when compared to controls, matching results of previous studies suggesting that PERG, on average, is able to detect RGC and/or other intraretinal cellular elements loss in different types of optic neuropathies.^{17,21-25} In our

study, amplitude reduction was observed mostly when the 48' check size was used. This is in accordance with previous studies^{17,22,23} and with the recommendations of the ISCEV protocol,³² which suggest using 0.8° (48') checks for optimal PERG amplitudes. With regard to latency, with the exception of N95 peak time using 48' check stimulus, no significant differences were found between patients and the controls, matching the findings of most previous studies evaluating PERG in optic nerve diseases.^{21,22,33}

Papilledema is a major cause of progressive and permanent visual and retinal neural loss, especially in patients with PTC.¹⁻³ Although visual loss is initially reversible in papilledema eyes, once RNFL and RGC atrophy develops, permanent VF loss occurs in a large percentage of eyes.^{34,35} Estimating the amount of retinal neural loss would be of great interest during treatment of the PTC syndrome, mainly in patients who achieve only partial control of the disease and incomplete resolution of papilledema. When medical treatment fail, in controlling the disease, surgery may be necessary. However, the decision of continuing medical treatment or performing surgery can be difficult to make in some cases and usually is based on VF analyses. The VF assessment in itself provides no indication of whether vision can be recovered; rather, recovery is dependent on the amount of existing axonal loss. Therefore, adding the evaluation of RGC integrity to VF monitoring is highly desirable during treatment of papilledema due to PTC. The reduced PERG amplitude parameters observed in the present sample suggests that the technology may be a useful adjunct to VF monitoring in this scenario. Our findings are in agreement with the study of Falsini et al.,²⁵ that using steady-state PERG, found abnormalities in 77% of eyes with early onset papilledema from IIH.

The second purpose of our study was to investigate the correlation of PERG findings with VF and OCT measures. Previous studies have found significant correlations between PERG amplitude parameters and OCT-measured cpRNFL thickness³⁶ or average macular volume in patients with multiple sclerosis. Hokazono et al.²² recently found a significant correlation between N95 amplitudes and macular parameters, particularly between N95 and macular RGCL+ or cpRNFL thickness measurements in patients affected with multiple sclerosis or neuromyelitis optica. In the current study we also found significant correlations between most PERG amplitude parameters and OCT measurements, mostly N95 or P50+N95 PERG amplitude with 48' check stimulus, macular RGCL+, and RNFL thickness and cpRNFL thickness. The strong

PERG and OCT Relationship in Pseudotumor Cerebri

IOVS | Month 2015 | Vol. 56 | No. 0 | 8

FIGURE 5. Scatterplots of N95 amplitude for 48' checks of full-field PERG plotted against fdOCT measurements (*right*) and VF sensitivity loss (*left*). The two parameters with best correlation with each device were selected.

correlation between PERG amplitude and RGCL+ and RNFL thickness is in agreement with the most widely accepted concept regarding the origin of PERG responses in the retina. A significant, although only moderate correlation also was found between PERG amplitude and VF sensitivity loss (Table 3).

Previous studies have evaluated the use of OCT in patients with papilledema, mostly to quantify the degree of optic disc edema and to monitor treatment efficacy.^{15,37} The use of OCT for quantifying retinal neuronal loss in eyes with papilledema, however, has some limitations since the presence of optic disc edema artificially increases OCT-measured cpRNFL thickness and prevents accurate estimation of peripapillary axonal loss.³⁸ While the assessment of neuronal loss based on macular thickness measurements is less affected by the presence of disc edema, retinal complications may occur (e.g., macular edema, internal limiting membrane folds, hemorrhage, and even subretinal neovascular membrane), which prevent accurate

quantification of macular thickness and macular RNFL or RGC layer thickness. Thus, since PERG response presumably is less affected by optic disc and retinal edema than OCT data, it is important to continue exploring PERG technologies capable of quantifying the neural integrity of the retina.

While we believe PERG could be useful to estimate axonal loss even in eyes with optic disc edema, to better evaluate its relationship with OCT and VF on SAP, we purposely chose to study eyes with resolved papilledema, and permanent (irreversible) structural and functional visual loss. In our study, PERG amplitude measurements proved to be able to differentiate between normal and papilledema eyes. Although the ROC curve analysis showed PERG parameters to be slightly less effective than OCT measurements in discriminating between eyes with papilledema and controls, the diagnostic ability of the two technologies was, in fact, very similar. Furthermore, when the assessment of the discrimination power was based

on the number of eyes with abnormal results below the value corresponding to the lower 10th percentile of normal, no significant difference was found between the two methods (Fig. 4).

While further studies using PERG in patients with active papilledema are necessary, the finding in this study of reduced PERG amplitude parameters in such eyes, and significant correlations between PERG and OCT and VF measurements suggests the technology may be useful in the monitoring of visual function in patients with pseudotumor cerebri syndrome.

Acknowledgments

We thank Donald Hood for allowing us to use his laboratory for performing segmentation of the retinal layers and for his comments on the manuscript.

Supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Grant No 2009/50174-0), CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (No 9806-11-3), Brasília, Brazil; CNPq and - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, (No 307393/2014-3), Brasília, Brazil. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Disclosure: C.L. Afonso, **None**; A.S. Raza, **None**; A.C. Kreuz, **None**; K. Hokazono, **None**; L.P. Cunha, **None**; M.K. Oyamada, **None**; M.L.R. Monteiro, **None**

References

- Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol*. 1982;39:461-474.
- Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*. 1991;114:155-180.
- Hedges TR III, Legge RH, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer changes and visual field loss in idiopathic intracranial hypertension. *Optthalmology*. 1995;102:1242-1247.
- Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery*. 2004;54:558-551, discussion 551-532.
- Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:12-17.
- Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159-1165.
- Orcutt JC, Page NG, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. *Optthalmology*. 1984;91:1303-1312.
- 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;50:3535-3541.
- Barboni P, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in dominant optic atrophy measurements by optical coherence tomography and correlation with age. *Optthalmology*. 2011;118:2076-2080.
- Monteiro ML, Fernandes DB, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuro-myelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3959-3966.
- Raza AS, Cho J, de Moraes CG, et al. Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1529-1536.
- Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1-21.
- Hood DC, Anderson S, Rouleau J, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model. *Optthalmology*. 2008;115:904-910.
- Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, et al. Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One*. 2012;7:e36965.
- Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Optthalmol*. 2011;249:723-730.
- Luo X, Frishman IJ. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8571-8584.
- Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2411-2418.
- Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:531-561.
- Hokazono K, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern-reversal electroretinograms for the diagnosis and management of disorders of the anterior visual pathway. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74:222-226.
- Celesia GG, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol*. 1986;43:1247-1252.
- Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin*. 2010;40:129-135.
- Hokazono K, Raza AS, Oyamada MK, Hood DC, Monteiro ML. Pattern electroretinogram in neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis and its correlation with FD-OCT and perimetry. *Doc Optthalmol*. 2013;127:201-215.
- Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Documenta Optthalmol*. 2008;117:223-232.
- Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Optthalmol*. 2000;84:1024-1026.
- Falsini B, Tamburrelli C, Porciatti V, Anile C, Porrello G, Mangiola N. Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Optthalmologica*. 1992;205:194-203.
- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;59:1492-1495.
- Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:13-18.
- Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Optthalmol*. 2013;126:1-7.
- Wang M, Hood DC, Cho JS, et al. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Optthalmol*. 2009;127:875-881.
- Hood DC, Cho J, Raza AS, Dale EA, Wang M. Reliability of a computer-aided manual procedure for segmenting optical coherence tomography scans. *Optom Vis Sci*. 2011;88:113-123.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating

PERG and OCT Relationship in Pseudotumor Cerebri

IOVS | Month 2015 | Vol. 56 | No. 0 | 10

- characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-845.
32. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography-2007 update. *Doc Ophthalmol*. 2007;114:111-116.
 33. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye*. 1997;11:924-934.
 34. Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. *Arch Neurol*. 1987;44:170-175.
 35. Monteiro MLR. Perda visual na síndrome do pseudotumor cerebral. *Arq Bras Oftalmol*. 1994;57:122-125.
 36. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2520-2527.
 37. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisen L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:705-711.
 38. Monteiro ML, Afonso CL. Macular thickness measurements with frequency domain-OCT for quantification of axonal loss in chronic papilledema from pseudotumor cerebri syndrome. *Eye*. 2014;28:390-398.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Danesh-Meyer H V, 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(11):4827–35.
2. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3535–41.
3. 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.
4. 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 (Lond).* 2007;21(1):16–22.
5. 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. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3959–66.
6. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, *et al.* Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2005;112(1):120–6.
7. Hedges TR, Legge RH, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer changes and visual field loss in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology [Internet].* 1995;102(8):1242–7.
8. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, *et al.* Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol [Internet].* 1982 Aug;39(8):461–74.
9. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain [Internet].* 1991;114(Pt 1):155–80.
10. Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(1):12–7.

11. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery*. 2004;54(3):538–51; discussion 551–2.
12. Orcutt JC, Page NG, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. *Ophthalmology*. 1984;91(11):1303–12.
13. Wall M, George D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Incidence and defects related to visual field strategy. *Arch Neurol*. 1987;44(2):170–5.
14. Monteiro MLR. Perda visual na síndrome do pseudotumor cerebral / Visual loss in pseudotumor cerebri. *Arq Bras Oftalmol*. 1994;57(2):122–5.
15. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988;45(8):875–7.
16. Galgano MA, Deshaies EM. An update on the management of pseudotumor cerebri. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(3):252–9.
17. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: diagnosis and treatment. *Ann Surg*. 1937;106(4):492–513.
18. Smith JL. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol*. 1985;5(1):55–6.
19. Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Ophthalmoparesis in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):878–80.
20. Monteiro ML, Hoyt WF, Imes RK, Narahara M. [Unilateral papilledema in pseudotumor cerebri]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1985;43(2):154–9.
21. Digre KB, Nakamoto BK, Warner JEA, Langeberg WJ, Baggaley SK, Katz BJ. A comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. *Headache*. 2009;49(2):185–93.
22. Digre K. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a reappraisal. *Neurologist*. 2001. p. 2–67.
23. Salpietro V, Polizzi A, Bertè LF, Chimenz R, Chirico V, Manti S, *et al*. Idiopathic intracranial hypertension: a unifying neuroendocrine hypothesis through the adrenal-brain axis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(6):569–73.
24. Finsterer J, Kuntscher D, Brunner S, Krugluger W. Pseudotumor cerebri from sinus venous thrombosis, associated with polycystic ovary syndrome and hereditary hypercoagulability. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):179–82.
25. Azar ST, Sandid MS, Assi MA, Zantout MS. Improved pituitary function after V-P shunt insertion in pseudotumor cerebri. *Endocr Res*. 2001;27(3):303–7.

26. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997;49(2):507–11.
27. Noel N, Hutié M, Wechsler B, Vignes S, Le Thi Huong-Boutin D, Amoura Z, *et al*. Pseudotumoural presentation of neuro-Behcet's disease: case series and review of literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1216–25.
28. Redwood MD, Winer JB, Rossor M. Neurosarcoidosis presenting as benign intracranial hypertension. *Eur Neurol*. 1990;30(5):282–3.
29. Forman EB, O'Byrne JJ, Capra L, McElnea E, King MD. Idiopathic intracranial hypertension associated with iron-deficiency anaemia. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):418.
30. Alrifai MT, Al Naji F, Alamir A, Russell N. Pseudotumor cerebri in a child receiving peritoneal dialysis: Recovery of vision after lumbo-pleural shunt. *Ann Saudi Med*. 2011;31(5):539–41.
31. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):29–37.
32. Kelly SJ, O'Donnell T, Fleming JC, Einhaus S. Pseudotumor cerebri associated with lithium use in an 11-year-old boy. *J AAPOS*. 2009;13(2):204–6.
33. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications□: recognition and management. *Drugs*. 2007;67(1):75–93.
34. Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J, Garrido Colmenero C, Martínez García E, Molina-Carballo A. Pseudotumor cerebri associated with cyclosporine use in severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015-Apr;32(2):237-9.
35. Cunha LP, Gonçalves ACP, Moura FC, Monteiro MLR. Perda visual bilateral grave como sinal de apresentação de trombose de seio venoso cerebral: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol [Internet]*. 2005;68(4):533–7.
36. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand [Internet]*. 2007;116(5):322–7.
37. Jefferson A, Clark J. Treatment of benign intracranial hypertension by dehydrating agents with particular reference to the measurement of the blind spot area as a means of recording improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(7):627–39.

38. Schoeman JF. Childhood pseudotumor cerebri: clinical and intracranial pressure response to acetazolamide and furosemide treatment in a case series. *J Child Neurol.* 1994;9(2):130–4.
39. Brazis PW. Clinical review: the surgical treatment of idiopathic pseudotumour cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Cephalalgia.* 2008;28(12):1361–73.
40. Banta JT, Farris BK. Pseudotumor cerebri and optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology.* 2000;107(10):1907–12.
41. Monteiro ML. Descompressão da bainha do nervo óptico para tratamento do papiledema no pseudotumor cerebral. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(4):401–7.
42. Chandrasekaran S, McCluskey P, Minassian D, Assaad N. Visual outcomes for optic nerve sheath fenestration in pseudotumour cerebri and related conditions. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34(7):661–5.
43. Wong R, Madill SA, Pandey P, Riordan-Eva P. Idiopathic intracranial hypertension: the association between weight loss and the requirement for systemic treatment. *BMC Ophthalmol.* 2007;7:15.
44. Paquet C, Poupardin M, Boissonnot M, Neau JP, Drouineau J. Efficacy of unilateral stenting in idiopathic intracranial hypertension with bilateral venous sinus stenosis: a case report. *Eur Neurol.* 2008;60(1):47–8.
45. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, Peck V, Spiegel P, Wall M. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology.* 1998;50(4):1094–8.
46. Sugerman HJ, Felton WL, Salvant JB, Sismanis A, Kellum JM. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology.* 1995;45(9):1655–9.
47. Donnet A, Metellus P, Levrier O, Mekkaoui C, Fuentes S, Dufour H, *et al.* Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients. *Neurology.* 2008;70(8):641–7.
48. Shi L-F. Tetracycline-family antibiotics and pseudotumor cerebri. *J Am Acad Audiol.* 2007;18(5):453–4; author reply 454.
49. Winn BJ, Liao YJ, Horton JC. Intracranial pressure returns to normal about a month after stopping tetracycline antibiotics. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1137–8.
50. Craig JJ, Mulholland DA, Gibson JM. Idiopathic intracranial hypertension; incidence, presenting features and outcome in Northern Ireland (1991-1995). *Ulster Med J.* 2001;70(1):31–5.

51. Sureda-Ramis B, Alberca-Serrano R. [Prognostic factors in benign intracranial hypertension]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1990;53(4):151–6.
52. Afonso CL, Talans A, Monteiro MLR. Factors affecting visual loss and visual recovery in patients with pseudotumor cerebri syndrome. *Arq Bras Oftalmol*. 2015 (*in press*).
53. Padhye L V, Van Stavern GP, Sharma A, Viets R, Huecker JB, Gordon MO. Association between visual parameters and neuroimaging features of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci*. 2013;332(1-2):80–5.
54. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, *et al*. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324–32.
55. 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(11):2054.e1–14.
56. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, *et al*. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325–32.
57. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, *et al*. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–81.
58. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5–25.
59. Wässle H, Grünert U, Röhrenbeck J, Boycott BB. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature*. 1989;341(6243):643–6.
60. 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(2):224–31.
61. 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. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):44–55.
62. 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.

63. Choi YJ, Jeoung JW, Park KH, Kim DM. Clinical use of an optical coherence tomography linear discriminant function for differentiating glaucoma from normal eyes. *J Glaucoma*. 2015; Jan 14 [Epub ahead of print].
64. 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.
65. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2012–7.
66. Kafieh R, Rabbani H, Kermani S. A Review of Algorithms for Segmentation of Optical Coherence Tomography from Retina. *J Med Signals Sens*. 2013;3(1):45–60.
67. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V, Johnson CA, Liebmann JM, Ritch R. The Nature of Macular Damage in Glaucoma as Revealed by Averaging Optical Coherence Tomography Data. *Transl Vis Sci Technol*. 2012;1(1):3.
68. Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RGF, 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.
69. 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. *Doc Ophthalmol*. 2013;127(3):201–15.
70. Wang M, Hood DC, Cho J-S, Ghadiali Q, De Moraes CG, De Moraes G V, *et al*. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(7):875–81.
71. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, *et al*. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011. p. 1449–63.
72. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, *et al*. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*. 2012;135(2):521–33.
73. Tan O, Chopra V, Lu ATH, 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).

74. Ryan S, Arden GB. Electrophysiological discrimination between retinal and optic nerve disorders. *Doc Ophthalmol*. 1988;68(3-4):247–55.
75. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1024–6.
76. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11 Suppl 2:S41–9.
77. Gonzalvo Ibáñez FJ, Fernández Tirado FJ, Almárcegui Lafita C, Polo Llorens V, Sánchez Pérez A, Honrubia López FM. [Predictive value of the pattern-electroretinogram in glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76(8):485–91.
78. Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor MF, Meigen T, Vaegan, *et al*. Standard for pattern electroretinography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*. 2000;101(1):11–8.
79. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography--2007 update. *Doc Ophthalmol*. 2007;114(3):111–6.
80. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 6):924–34.
81. Berninger TA, Arden GB. The pattern electroretinogram. *Eye (Lond)*. 1988;2 Suppl:S257–83.
82. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(3):166–71.
83. Atilla H, Tekeli O, Ornek K, Batioglu F, Elhan AH, Eryilmaz T. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *J Clin Neurosci*. 2006;13(1):55–9.
84. Falsini B, Porciatti V. The temporal frequency response function of pattern ERG and VEP: changes in optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;100(5):428–35.
85. Price MJ, Drance SM, Price M, Schulzer M, Douglas GR, Tansley B. The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(6):542–7.
86. 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.

87. Trick GL, Bickler-Bluth M, Cooper DG, Kolker AE, Nesher R. Pattern reversal electroretinogram (PRERG) abnormalities in ocular hypertension: correlation with glaucoma risk factors. *Curr Eye Res.* 1988;7(2):201–6.
88. Ziccardi L, Sadun F, De Negri AM, Barboni P, Savini G, Borrelli E, *et al.* Retinal function and neural conduction along the visual pathways in affected and unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(10):6893–901.
89. Lam BL, Feuer WJ, Abukhalil F, Porciatti V, Hauswirth WW, Guy J. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial recruitment: year 1. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(9):1129–35.
90. 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. *Doc Ophthalmol.* 2008;117(3):223–32.
91. Tsaousis KT, Plainis S, Parry NRA, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK, Detorakis ET. Visual electrodiagnosis in glaucoma screening: a clinical study. *J Glaucoma.* 2013;22(5):427–31.
92. Falsini B, Tamburrelli C, Porciatti V, Anile C, Porrello G, Mangiola N. Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmologica.* 1992;205(4):194–203.
93. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002;59(10):1492–5.
94. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(2):71–82.
95. Raoof N, Sharrack B, Pepper IM, Hickman SJ. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. *Eur J Neurol.* 2011;18(10):1266–8.
96. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, Fera F, *et al.* Bilateral transverse sinus stenosis predicts IIH without papilledema in patients with migraine. *Neurology.* 2006;67(3):419–23.
97. FOLEY J. Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain.* 1955;78(1):1–41.
98. Monteiro MLR, Moura FC. Aspectos oftalmológicos da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral). *Rev Bras Oftalmol.* 2008;67(4):196–203.
99. Walker RW. Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(1):1–5.

100. Kristensen B, Malm J, Markgren P, Ekstedt J. CSF hydrodynamics in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(4):287–93.
101. Tubbs RS, Hansasuta A, Stetler W, Kelly DR, Blevins D, Humphrey R, *et al*. Human spinal arachnoid villi revisited: immunohistological study and review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2007;7(3):328–31.
102. Orefice G, Celentano L, Scaglione M, Davoli M, Striano S. Radioisotopic cisternography in benign intracranial hypertension of young obese women. A seven-case study and pathogenetic suggestions. *Acta Neurol (Napoli)*. 1992;14(1):39–50.
103. Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology*. 1996;46(1):198–202.
104. Bono F, Giliberto C, Mastrandrea C, Cristiano D, Lavano A, Fera F, *et al*. Transverse sinus stenoses persist after normalization of the CSF pressure in IIH. *Neurology*. 2005;65(7):1090–3.
105. Higgins JNP, Gillard JH, Owler BK, Harkness K, Pickard JD. MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):621–5.
106. Rohr A, Dörner L, Stingele R, Buhl R, Alfke K, Jansen O. Reversibility of venous sinus obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):656–9.
107. Gardner K, Cox T, Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension associated with tetracycline use in fraternal twins: case reports and review. *Neurology*. 1995;45(1):6–10.
108. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology*. 1991;41(2 (Pt 1)):239–44.
109. Rowe FJ, Sarkies NJ. The relationship between obesity and idiopathic intracranial hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(1):54–9.
110. Ireland B, Corbett JJ, Wallace RB. The search for causes of idiopathic intracranial hypertension. A preliminary case-control study. *Arch Neurol*. 1990;47(3):315–20.
111. Ooi L-Y, Walker BR, Bodkin PA, Whittle IR. Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? *Br J Neurosurg*. 2008;22(2):187–94.
112. Subramanian PS, Goldenberg-Cohen N, Shukla S, Cheskin LJ, Miller NR. Plasma ghrelin levels are normal in obese patients with idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):109–13.

113. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, *et al.* Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):642–3.
114. Pories WJ. Ghrelin? Yes, it is spelled correctly. *Ann Surg*. 2008;247(3):408–10.
115. Sinclair AJ, Ball AK, Burdon MA, Clarke CE, Stewart PM, Curnow SJ, *et al.* Exploring the pathogenesis of IIH: an inflammatory perspective. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:212–20.
116. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–200.
117. Glueck CJ, Goldenberg N, Golnik K, Sieve L, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension: associations with thrombophilia and hypofibrinolysis in men. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11(4):441–8.
118. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology*. 2002;109(3):482–5.
119. Marcus DM, Lynn J, Miller JJ, Chaudhary O, Thomas D, Chaudhary B. Sleep disorders: a risk factor for pseudotumor cerebri? *J Neuroophthalmol*. 2001;21(2):121–3.
120. Glueck CJ, Aregawi D, Goldenberg N, Golnik KC, Sieve L, Wang P. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *J Lab Clin Med*. 2005;145(2):72–82.
121. Toscano V, Sancesario G, Bianchi P, Cicardi C, Casilli D, Giacomini P. Cerebrospinal fluid estrone in pseudotumor cerebri: a change in cerebral steroid hormone metabolism? *J Endocrinol Invest*. 1991;14(2):81–6.
122. Johnston I, Hawke S, Halmagyi M, Teo C. The pseudotumor syndrome. Disorders of cerebrospinal fluid circulation causing intracranial hypertension without ventriculomegaly. *Arch Neurol*. 1991;48(7):740–7.
123. Bercaw BL, Greer M. Transport of intrathecal ¹³¹I risa in benign intracranial hypertension. *Neurology*. 1970;20(8):787–90.
124. Jacobson DM, Karanjia PN, Olson KA, Warner JJ. Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1990;40(9):1454–5.
125. Wall M, Dollar JD, Sadun AA, Kardon R. Idiopathic intracranial hypertension. Lack of histologic evidence for cerebral edema. *Arch Neurol [Internet]*. 1995;52(2):141–5.

126. Wall M. The headache profile of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 1990;10(6):331–5.
127. Rush JA. Pseudotumor cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(9):541–6.
128. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O’Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol*. 1993;50(1):78–80.
129. Friedman DI, Rausch EA. Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;58(10):1551–3.
130. Celebisoy N, Seçil Y, Akyürekli O. Pseudotumor cerebri: etiological factors, presenting features and prognosis in the western part of Turkey. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(6):367–70.
131. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol*. 2012;259(5):886–94.
132. Sadun AA, Currie JN, Lessell S. Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol*. 1984;16(4):489–94.
133. Meador KJ, Swift TR. Tinnitus from intracranial hypertension. *Neurology*. 1984;34(9):1258–61.
134. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, *et al*. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*. 2003;60(9):1418–24.
135. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin [Internet]*. Elsevier Ltd; 2010;28(3):593–617.
136. Wall M, White WN. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(1):134–42.
137. Hedges TR, Baron EM, Sinclair SH. The retinal venous pulse. Its relation to optic disc characteristics and choroidal pulse. *Ophthalmology*. 1994;101(3):542–7.
138. Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. V. Pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(9):1553–65.
139. Bateman GA. Association between arterial inflow and venous outflow in idiopathic and secondary intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2006;13(5):550–6; discussion 557.

140. Bateman GA. Arterial inflow and venous outflow in idiopathic intracranial hypertension associated with venous outflow stenoses. *J Clin Neurosci*. 2008;15(4):402–8.
141. Skau M, Yri H, Sander B, Gerds TA, Milea D, Jensen R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(2):567–74.
142. Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, *et al*. Optic nerve head quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One*. 2012;7(5):e36965.
143. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*. 1998;105(9):1686–93.
144. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2004;24(2):138–45.
145. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, *et al*. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;341:c2701.
146. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, *et al*. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014;311(16):1641–51.
147. Bruce BB, Biousse V, Newman NJ. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2):163–9.
148. Sugerman HJ, Felton WL, Sismanis A, Kellum JM, DeMaria EJ, Sugerman EL. Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity. *Ann Surg*. 1999;229(5):634–40; discussion 640–2.
149. Liu GT, Kay MD, Bienfang DC, Schatz NJ. Pseudotumor cerebri associated with corticosteroid withdrawal in inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(3):352–7.
150. Zadik Z, Barak Y, Stager D, Kaufman H, Levin S, Gadoth N. Pseudotumor cerebri in a boy with 11-beta-hydroxylase deficiency--a possible relation to rapid steroid withdrawal. *Childs Nerv Syst*. 1985;1(3):179–81.
151. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biousse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2007;68(3):229–32.
152. Weisberg LA. Benign intracranial hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(3):197–207.

153. Hayreh SS. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema). A preliminary report. *Br J Ophthalmol*. 1964;48:522–43.
154. Galbraith JE, Sullivan JH. Decompression of the perioptic meninges for relief of papilledema. *Am J Ophthalmol*. 1973;76(5):687–92.
155. Kilpatrick CJ, Kaufman D V, Galbraith JE, King JO. Optic nerve decompression in benign intracranial hypertension. *Clin Exp Neurol*. 1981;18:161–8.
156. Sergott RC, Savino PJ, Bosley TM. Modified optic nerve sheath decompression provides long-term visual improvement for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(10):1384–90.
157. Plotnik JL, Kosmorsky GS. Operative complications of optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology*. 1993;100(5):683–90.
158. Kelman SE, Heaps R, Wolf A, Elman MJ. Optic nerve decompression surgery improves visual function in patients with pseudotumor cerebri. *Neurosurgery*. 1992;30(3):391–5.
159. Goh KY, Schatz NJ, Glaser JS. Optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. *J Neuroophthalmol*. 1997;17(2):86–91.
160. Brouman ND, Spoor TC, Ramocki JM. Optic nerve sheath decompression for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(10):1378–83.
161. Spoor TC, McHenry JG. Long-term effectiveness of optic nerve sheath decompression for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):632–5.
162. Eggenberger ER, Miller NR, Vitale S. Lumboperitoneal shunt for the treatment of pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1996;46(6):1524–30.
163. Johnston I, Besser M, Morgan MK. Cerebrospinal fluid diversion in the treatment of benign intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 1988;69(2):195–202.
164. Fields JD, Javedani PP, Falardeau J, Nesbit GM, Dogan A, Helseth EK, *et al*. Dural venous sinus angioplasty and stenting for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(1):62–8.
165. Woodworth GF, McGirt MJ, Elfert P, Sciubba DM, Rigamonti D. Frameless stereotactic ventricular shunt placement for idiopathic intracranial hypertension. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(1):12–6.
166. Abu-Serieh B, Ghassempour K, Duprez T, Raftopoulos C. Stereotactic ventriculoperitoneal shunting for refractory idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery*. 2007;60(6):1039–43;

167. Rosenberg ML, Corbett JJ, Smith C, Goodwin J, Sergott R, Savino P, *et al.* Cerebrospinal fluid diversion procedures in pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1993;43(6):1071–2.
168. Higgins JNP, Pickard JD. Lateral sinus stenoses in idiopathic intracranial hypertension resolving after CSF diversion. *Neurology*. 2004;62(10):1907–8.
169. Owler BK, Parker G, Halmagyi GM, Dunne VG, Grinnell V, McDowell D, *et al.* Pseudotumor cerebri syndrome: venous sinus obstruction and its treatment with stent placement. *J Neurosurg*. 2003;98(5):1045–55.
170. Owler BK, Allan R, Parker G, Besser M. Pseudotumour cerebri, CSF rhinorrhoea and the role of venous sinus stenting in treatment. *Br J Neurosurg*. 2003;17(1):79–83.
171. Higgins JNP, Cousins C, Owler BK, Sarkies N, Pickard JD. Idiopathic intracranial hypertension: 12 cases treated by venous sinus stenting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12):1662–6.
172. Friedman DI. Cerebral venous pressure, intra-abdominal pressure, and dural venous sinus stenting in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2006;26(1):61–4.
173. Feldon SE. Visual outcomes comparing surgical techniques for management of severe idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurg Focus*. 2007;23(5):E6.
174. Monteiro MLR, Hokazono K, Cunha LP, Oyamada MK. Correlation between multifocal pattern electroretinography and Fourier-domain OCT in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):903–15.
175. Kanamori A, Seya R, Yamada Y, Matsubara S, Nakamura M, Negi A. [Analysis of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in glaucomatous eyes with hemifield defect]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108(4):213–8.
176. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):406–8.
177. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):827–37.
178. Ohkubo S, Higashide T, Takeda H, Murotani E, Hayashi Y, Sugiyama K. Relationship between macular ganglion cell complex parameters and visual field parameters after tumor resection in chiasmal compression. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(1):68–75.

179. Vizzeri G, Kjaergaard SM, Rao HL, Zangwill LM. Role of imaging in glaucoma diagnosis and follow-up. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59 Suppl:S59–68.
180. Da Pozzo S, Marchesan R, Ravalico G. Scanning laser polarimetry - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(1):68–80.
181. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1583–9.
182. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19–28.
183. Choplin NT, Lundy DC, Dreher AW. Differentiating patients with glaucoma from glaucoma suspects and normal subjects by nerve fiber layer assessment with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2068–76.
184. Laemmer R, Heckmann JG, Mardin CY, Schwab S, Laemmer AB. Detection of nerve fiber atrophy in apparently effectively treated papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(12):1787–93.
185. Uysal TF, Cengiz A, Reyhan G, Hatice D. Retinal nerve fiber layer analysis in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol India*. 2006;54(2):168–72.
186. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1557–63.
187. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale N V, Graham SL, Drance SM, Gosine R. Ability of the heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma*. 1995;4(4):242–7.
188. Ahn BS, Kee C. Ability of a confocal scanning laser ophthalmoscope (TopSS) to detect early glaucomatous visual field defect. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(8):852–5.
189. Trick GL, Bhatt SS, Dahl D, Skarf B. Optic disc topography in pseudopapilledema: a comparison to pseudotumor cerebri. *J Neuroophthalmol*. 2001;21(4):240–4.
190. Göbel W, Lieb WE, Grein HJ. [Quantitative and objective follow-up of papilledema with the Heidelberg Retina Tomograph]. *Ophthalmologe*. 1997;94(9):673–7.

191. Tamburrelli C, Salgarello T, Caputo CG, Giudiceandrea A, Scullica L. Ultrasonographic evaluation of optic disc swelling: comparison with CSLO in idiopathic intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):2960–6.
192. Mulholland DA, Craig JJ, Rankin SJ. Use of scanning laser ophthalmoscopy to monitor papilloedema in idiopathic intracranial hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(11):1301–5.
193. Mousa MF, Cubbidge RP, Al-Mansouri F, Bener A. The role of hemifield sector analysis in multifocal visual evoked potential objective perimetry in the early detection of glaucomatous visual field defects. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:843–58.
194. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(4):362–73.
195. Pojda-Wilczek D. Retrospective analysis of pattern VEP results in different ocular and systemic diseases. *Klin Oczna*. 2010;112(7-9):205–9.
196. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Drory VE. Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):433–6.
197. Sureda B, Alberca R, Boza F. [Visual evoked potentials in benign intracranial hypertension]. *Neurologia*. 1991;6(7):242–6.
198. Verplanck M, Kaufman DI, Parsons T, Yedavally S, Kokinakis D. Electrophysiology versus psychophysics in the detection of visual loss in pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1988;38(11):1789–92.
199. Bobak P, Friedman R, Brigell M, Goodwin J, Anderson R. Visual evoked potentials to multiple temporal frequencies. Use in the differential diagnosis of optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(7):936–40.
200. Sørensen PS, Trojaborg W, Gjerris F, Krogsaa B. Visual evoked potentials in pseudotumor cerebri. *Arch Neurol*. 1985;42(2):150–3.
201. Rizzo PA, Pierelli F, Pozzessere G, Sancesario G, Boatta M, Santarcangelo G. Pattern visual evoked potentials in pseudotumor cerebri. A longitudinal study. *Acta Neurol Belg*. 1984;84(2):57–63.
202. Karaśkiewicz J, Lubiński W, Penkala K. Electrophysiological tests in evaluation of glaucoma and ocular hypertension treatment--up to date knowledge. A review. *Klin Oczna*. 2013;115(2):148–51.
203. Jiang L-B, Shen C-Y, Chen F, Yan W-Y, Lai TYY, Wang N-L. Clinical features of retinal diseases masquerading as retrobulbar optic neuritis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3301–6.

204. Young B, Eggenberger E, Kaufman D. Current electrophysiology in ophthalmology: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):497–505.
205. Nagia L, Eggenberger E. Differentiating retinal from optic nerve syndromes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(6):528–33.
206. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res*. 2013;353(2):287–96.
207. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(1):13–8.
208. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1774–82.
209. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809–15.
210. Yang Q, Reisman CA, Wang Z, Fukuma Y, Hangai M, Yoshimura N, *et al*. Automated layer segmentation of macular OCT images using dual-scale gradient information. *Opt Express*. 2010;18(20):21293–307.
211. Raza AS, Cho J, de Moraes CG V, Wang M, Zhang X, Kardon RH, *et al*. Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1529–36.
212. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2328–36.
213. Hood DC, Cho J, Raza AS, Dale EA, Wang M. Reliability of a computer-aided manual procedure for segmenting optical coherence tomography scans. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1):113–23.
214. Hu FB, Goldberg J, Hedeker D, Flay BR, Pentz MA. Comparison of population-averaged and subject-specific approaches for analyzing repeated binary outcomes. *Am J Epidemiol*. 1998;147(7):694–703.
215. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
216. Ney JJ, Volpe NJ, Liu GT, Balcer LJ, Moster ML, Galetta SL. Functional visual loss in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1808–13.

217. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisén L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):705–11.
218. Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(5):723–30.
219. Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, Kesler A. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(10):839–43.
220. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5197–200.
221. Salgarello T, Falsini B, Tedesco S, Galan ME, Colotto A, Scullica L. Correlation of optic nerve head tomography with visual field sensitivity in papilledema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1487–94.
222. Heckmann JG, Faschingbauer F, Lang C, Reulbach U, Dütsch M, Mardin CY, et al. Laser scanning tomography measurement of the extent of papilledema in the follow-up examination of patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 2007;107(3):543–7.
223. Wang JK, Kardon RH, Kupersmith MJ, Garvin MK. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4069–75.
224. Sánchez-Tocino H, Bringas R, Iglesias D, González-Pérez A, Del Villar-Galán R. [Utility of optic coherence tomography (OCT) in the follow-up of idiopathic intracranial hypertension in childhood]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(7):383–9.
225. Hood DC, Raza AS. Method for comparing visual field defects to local RNFL and RGC damage seen on frequency domain OCT in patients with glaucoma. *Biomed Opt Express*. 2011;2(5):1097–105.
226. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, Odel JG, Grippo TM, Liebmann JM, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2411–8.
227. Arai M, Yoshimura N, Sakaue H, Chihara E, Honda Y. A 3-year follow-up study of ocular hypertension by pattern electroretinogram. *Ophthalmologica*. 1993;207(4):187–95.
228. El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SF. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. *J AAPOS*. 2007;11(6):564–70.