

Strokovni prispevek/Professional article

# SKENIRAJOČA LASERSKA POLARIMETRIJA: OBČUTLJIVOST IN SPECIFIČNOST PARAMETRA »ŠTEVILA« V DIAGNOSTIKI GLAVKOMA

## SCANNING LASER POLARIMETRY: »NUMBER« PARAMETER SENSITIVITY AND SPECIFICITY IN GLAUCOMA DIAGNOSTICS

*Barbara Cvenkel*

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29a, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-02-02, sprejeto 2005-07-01; ZDRAV VESTN 2005; 74: 623–6

**Ključne besede:** skenirajoča laserska polarimetrija; občutljivost; specifičnost; glavkom

**Izvleček** – Izhodišča. Skenirajoča laserska polarimetrija (SLP) je metoda, s katero lahko kvantitativno določimo debelino plasti retinalnih živčnih vlaken (PRŽV) okrog papile. Izpis naprave za analizo PRŽV (GDx, Laser Diagnostics Technologies, San Diego, CA) vključuje odbojno sliko papile, barvno kodirano sliko retardacije svetlobe in 14 parametrov, od katerih naj bi parameter »število« najbolje razločeval glavkomske od zdravih oči. Parameter »število« v razponu od 1 do 100 predstavlja verjetnost za glavkom (1 majhna in 100 velika verjetnost za glavkom). Z GDx smo opredelili občutljivost in specifičnost parametra »število« v razločevanju glavkomskih bolnikov od kontrolne skupine.

**Metode.** V analizo smo vključili 30 glavkomskih bolnikov z različno stopnjo okvare in 14 bolnikov z značilnimi glavkomske spremembami papile brez izpadov v vidnem polju (preperimetrični glavkom). V kontrolno skupino smo vključili 27 očesno zdravih preiskovancev z očesnim tlakom < 21 mmHg in normalnim vidnim poljem. Določili smo občutljivost in specifičnost parametra »število« za presečni vrednosti 30 in 23.

**Rezultati.** Občutljivost parametra »število« pri presečni vrednosti 30 je bila 74% za celotno glavkomsko skupino pri specifičnosti 86%, pri presečni vrednosti 23 pa je bila občutljivost 83% pri specifičnosti 76%. Ločljivost parametra »število« v skupini s preperimetričnim glavkomom je bila majhna, pri vrednosti 30 je bila občutljivost 36% in pri vrednosti 23 pa 50%.

**Zaključki.** Parameter »število« dobro razločuje med zdravimi in glavkomske očmi s srednje hudo in hudo okvaro, pri začetnem glavkomu in še posebej pri preperimetričnem glavkomu pa je bila njegova občutljivost nizka. Zaradi velike variabilnosti v PRŽV med zdravo populacijo bi bilo za odkrivanje začetne glavkomske okvare bolj primerno spremljati debelino PRŽV.

**Key words:** scanning laser polarimetry; sensitivity; specificity; glaucoma

**Abstract** – Background. Scanning laser polarimetry (SLP) is a method that enables quantitative assessment of retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness surrounding the optic nerve. The commercially available device GDx (GDx, Laser Diagnostics Technologies, San Diego, CA) yields an outprint consisting of a reflectance image, colour-coded retardation map, and the 14 parameters, of which the »Number« was shown to be the single best parameter to discriminate between glaucomatous and normal eyes. The »Number« is a probability score, ranging from 1 (low probability of glaucoma) to 100 (high probability of glaucoma). In our study we determined the sensitivity and the specificity of the »Number« at cut-off values of 23 and 30.

**Methods.** Thirty patients with different stage of glaucoma and 14 patients with typical glaucomatous changes of the ONH without visual field loss (preperimetric glaucoma) were included in the analysis. The control group was represented by 27 adults without ocular pathology with intraocular pressure of < 21 mmHg and normal visual fields. The sensitivity and specificity of the »Number« was determined at a cut-off level of 23 and 30.

**Results.** The sensitivity of the »Number« at a cut-off level of 30 for the glaucoma group was 74% at a specificity of 86%, at a cut-off of 23 the sensitivity increased to 83% at a specificity of 76%. The discriminating ability of the »Number« in the group with preperimetric glaucoma was low, with the sensitivities of 36% and 50% at a cut-off value of 30 and 23, respectively.

**Conclusions.** The parameter »Number« yielded good separation between normal eyes and eyes with moderate and advanced glaucoma. However, the sensitivity of the »Number« in eyes with mild glaucoma and especially with preperimetric glaucoma was low. Because of the great interindividual variability of the RNFL, the assessment of RNFL thickness change over time would be more appropriate to detect early glaucomatous changes.

## Uvod

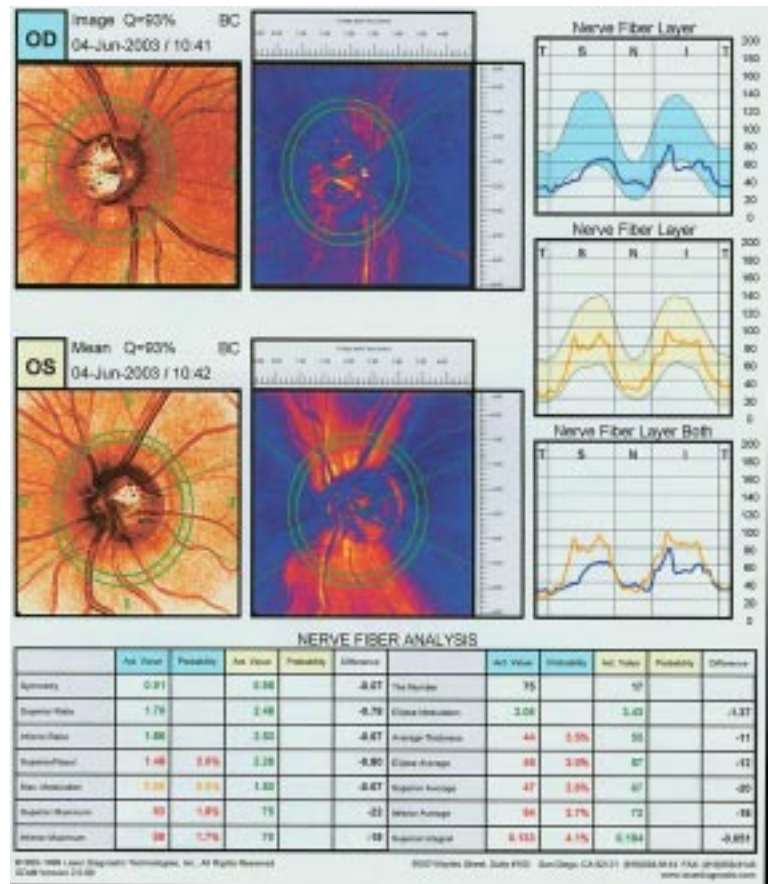
Primarni glavkom odprtega zakotja je napredujoča optična nevropatija, pri kateri odmiranje mrežničnih ganglijskih celic in njihovih aksonov povzroči izgubo vidne funkcije (izpade v vidnem polju). Prvi izpadi v statični perimetriji se pojavijo sorazmerno pozno, šele takrat, ko je propadlo 25–40% ganglijskih celic (1, 2). Zato standardna statična perimetrija ni dovolj občutljiva metoda pri odkrivanju začetne oblike glavkoma. V nekaterih raziskavah so ugotovili, da se spremembe v morfologiji papile vidnega živca in v plasti retinalnih živčnih vlaken (PRŽV) pojavijo pred izpadi v vidnem polju (3, 4). V klinični praksi je zaradi velike variabilnosti med zdravimi osebami v izgledu papile težko razločevati začetno glavkomsko spremembo od normalne še fiziološke ekskavacije papile, še težje pa je opaziti stanjšanje v PRŽV. To ocenjujemo s kontaktno ali nekontaktno lečo s špransko svetilko v zeleni svetlobi. Stanjšanje v PRŽV lažje odkrijemo pri klinastih ali lokaliziranih kot pa pri difuznih izpadih v PRŽV. Naše vrednote PRŽV je subjektivno. S kliničnim pregledom ne moremo določiti stopnje okvare.

Plast retinalnih živčnih vlaken okrog papile lahko objektivno določimo s skenirajočo lasersko polarimetrijo (SLP). Metoda temelji na dvolomnosti PRŽV, ki povzroči spremembo v polarizaciji vpadlega žarka, t. i. zakasnitev ali retardacijo svetlobe. Nastali fazni premik je premosorazmeren debelini PRŽV. Naprava za analizo PRŽV (GDx, Laser Diagnostics Technology, San Diego, CA) uporablja za izvor polarizirano svetlobo diodnega laserja (valovna dolžina 780 nm), ki vstopa v PRŽV in se ji zaradi dvolomnosti vzporedno potekajočih mikrotubulov v živčnih vlaknih spremeni polarizacija. Naprava GDx loči svetlobo, ki izhaja iz očesa od vstopnega žarka in spremembo v polarizaciji (retardaciji) svetlobe analizira s posebno detekcijsko enoto. Ker ima tudi roženica sposobnost polarizirati svetlobo, ima GDx vgrajeno enoto, ki izniči polarizacijski učinek sprednjega segmenta. Končni izpis SLP je sestavljen iz odbojne slike papile, barvno kodirane slike zakasnitve svetlobe, TSNIT (Temporalno, Superiorno, Nazalno, Inferiorno, Temporalno) grafa in 14 parametrov (sl. 1). Parameter »the number« (»število«) predstavlja verjetnost (razpon od 1 do 100), da ima preiskovanec glavkom. Število 1 predstavlja majhno verjetnost in 100 veliko verjetnost za glavkom. »Število« se izračuna na temelju proizvajalčevega algoritma, ki upošteva številne druge parametre. V nekaterih raziskavah so ugotovili, da je »število« tisti parameter, ki omogoča pri presečnih vrednostih med 17 in 39 najboljše razločevanje med zdravimi osebami in glavkomi bolniki (5, 6). Diagnostično natančnost novih metod in parametrov opredeljujemo z njihovo specifičnostjo (sposobnost testa ali parametra, da pravilno razpozna zdrave osebe) in občutljivostjo (sposobnost testa ali parametra, da pravilno razpozna obolen osebe).

V prispevku smo prikazali diagnostično natančnost parametra »število« pri zdravih preiskovancih in pri skupini glavkomičnih bolnikov z različno stopnjo glavkomske okvare, opredeljene z izpadom v vidnem polju. Obenem smo določili tudi občutljivost parametra »število« pri preiskovancih s preperimetričnim glavkomom.

## Bolniki in metode

V preiskavo smo vključili 27 glavkomičnih bolnikov z izpadi v vidnem polju, ki obiskujejo glavkomsko ambulantno Očesne



Sl. 1. Primer za izpis GDx za obe očesi (»symmetry printout«) z odbojno sliko, barvno kodirano sliko retardacije svetlobe, TSNIT grafom in 14 parametrov za posamezno oko.

Figure 1. Example of a GDx-symmetry printout for both eyes including a reflectance image, colour-coded retardation map, TSNIT graph and 14 parameters for each eye.

klinike v Ljubljani. Vključitvena merila so bila starost med 20–80 let in diagnoza primarni glavkom odprtega zakotja (ugotovljena na temelju ponovljivega in zanesljivega izpada v vidnem polju Octopus TOP G2 in ujemanjem izpada z izgledom papile vidnega živca) (razpr. 1).

Preiskavo smo napravili tudi pri 14 bolnikih s t. i. preperimetričnim glavkomom. Vključitvena merila so bila: očesni tlak > 21 mm Hg, značilne glavkomske spremembe papile (patološka oblika nevrotretinskega obroča vključno z incizuro papile, lokalizirano ali difuzno stanjšanje PRŽV, krvavitve na papili) in normalno vidno polje.

V kontrolno skupino smo vključili 30 zdravih preiskovancev, starih med 20–80 let, z očesnim tlakom ≤ 21 mm Hg, normalnim izgledom papile in vidnim poljem.

Meritve smo napravili z GDx (Laser Diagnostics Technology, San Diego, CA), ki določi retardacijo svetlobe (premosorazmerna debelini PRŽV) v predelu kroga oz. elipse premera 1,8 premera papile, ki je koncentričen z robom papile preiskovanca. Za vsako oko smo napravili 3 kakovostne posnetke, iz katerih naprava izračuna povprečni posnetek. Čas za 1 posnetek je 0,7 sekunde. Preiskavo smo naredili pri ozkih zenicah.

Določili smo občutljivost in specifičnost »števila« za presečno vrednost 30, ker je to vrednost, ki jo priporoča proizvajalec za razločevanje med zdravimi in glavkomi očmi, ter za presečno vrednost 23. Poleg določitve diagnostične natančnosti za celo glavkomsko skupino smo izračunali občutljivost pa-

## Razpr. 1. Podatki za posamezne skupine in za vidno polje Octopus TOP G2.

Table 1. Data for individual groups and visual field Octopus TOP G2.

	Število preiskovancev No. of patients	Število oči No. of eyes	Starost (leta) Age (years)	MD (dB) MD (dB)
Kontrolna skupina Control group	30	51	52,9 (13,2)	0,77 (1,43)
Glavkom* / Glaucoma*	27	35	60,9 (9,9)	8,53 (5,35)
začetni / mild	14	14	57,0 (12,5)	4,03 (1,40)
srednje hud / moderate	13	16	63,2 (8,0)	9,77 (2,85)
hud / severe	5	5	64,4 (0,9)	17,88 (2,55)
Preperimetrični glavkom Pre-perimetric glaucoma	14	14	59,1 (8,1)	0,92 (0,75)

Starost, MD – povprečne vrednosti (standardni odklon)

\* bolnik je imel lahko na posameznem očesu različno stopnjo glavkoma

MD (mean defect) – povprečno odstopanje od normalnih vrednosti za določeno starost

Age, MD – mean values (standard deviation)

\* patient could have a different stage of glaucoma in each eye

MD (mean defect) – mean deviation from age-matched normative data

parametra »število« za oči z začetnim (MD – »mean defect« povprečno odstopanje > 6 dB), srednje hudim (povprečno odstopanje < 6 dB, toda > 15 dB) in hudim glavkomom (povprečno odstopanje < 15 dB).

## Rezultati

Občutljivosti in specifičnosti »števila« za presečni vrednosti 30 in 23 za skupino s preperimetričnim glavkomom in glavkomsko skupino kot celoto so prikazane v razpredelnic 2. V isti razpredelnici je prikazana diagnostična natančnost parametra »število« tudi glede na stopnjo glavkoma. Na slikah 2 in 3 sta prikazani krivulji ROC (Receiver Operator Characteristic) pri variriranju spremenljivke »števila« pri glavkomski skupini in skupini s preperimetričnim glavkomom. Površina pod krivuljo ROC je pri prvi skupini 0,84, pri drugi pa 0,57.

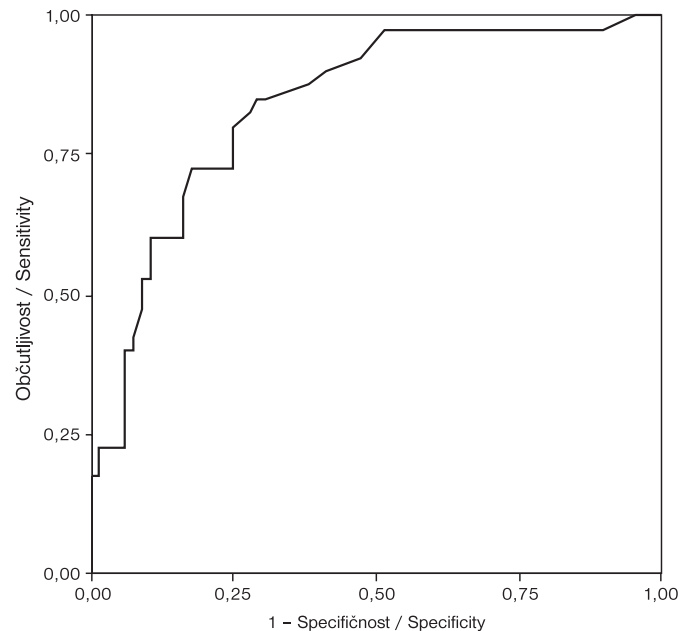
## Razpravljanje

V raziskavi smo določili občutljivost in specifičnost parametra »število« pri glavkomskih bolnikih z izpadom v vidnem polju, bolnikih s preperimetričnim glavkomom in zdravih preiskovancev. Pri vrednosti »števila« 30, kot jo priporoča proizvajalec, je bila v naši raziskavi občutljivost za glavkomsko skupino 74% ob specifičnosti 86%. Občutljivosti in specifičnosti parametra »števila« se precej razlikujejo med posameznimi avtorji. Vzroki za velik razpon v vrednostih so: razlike v populaciji in velikosti vzorca, stopnja glavkoma, razlike v kakovosti posnetkov in različne »presečne vrednosti.« Za primerjavo so primernejše površine pod krivuljo ROC, pri kateri večja površina predstavlja boljše diagnostično natančnost v razločevanju med normalnimi in glavkomskimi očmi. Površina pod krivuljo ROC za parameter »število« je bila za glavkomsko skupino (izključen preperimetrični glavkom) 0,84. Weinreb (7) je za parameter »število« pri bolnikih z začetnim in srednje hudim glavkomom izračunal površino pod krivuljo ROC 0,78 ter občutljivost 82% in specifičnost 62% pri presečni vrednosti 17. Večjo površino pod krivuljo ROC (0,90) za parameter »število« so določili drugi avtorji pri bolnikih s srednje hudim glavkomom (8). Diagnostična natančnost metode je odvisna tudi od stopnje bolezni. Pri začetnem glavkomu so ob določeni specifičnosti nižje vrednosti za občutljivost (9). V naši

## Razpr. 2. Občutljivost in specifičnost parametra »število«, izraženi v odstotkih pri 2 presečnih vrednostih, ter število oči od vseh oči v skupini, ki so bile pravilno opredeljene za glavkom.

Table 2. Sensitivity/specificity of the »Number« parameter expressed as percentages at 2 different cut-off values with the number of eyes of total eyes in the group correctly identified as glaucomatous.

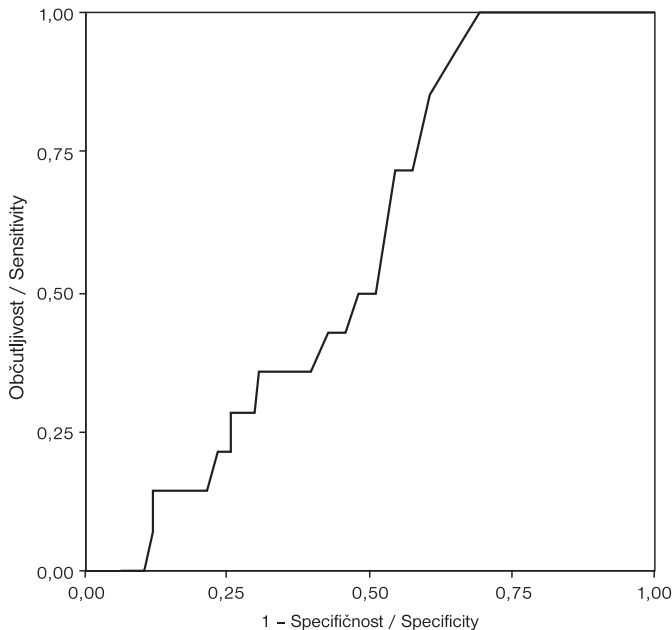
	@ 30 Število oči No. of eyes	@ 30 %	@ 23 Število oči No. of eyes	@ 23 %
Glavkomaska skupina – skupaj Glaucoma group – total	26/35	74,3/86,3	29/35	82,9/76,5
začetni / middle	8/14	57,7/86,3	8/14	57,7/76,5
srednje hud / moderate	13/16	81,2/86,3	16/16	100,0/76,5
hud / severe	5/5	100,0/86,3	5/5	100,0/76,5
Preperimetrični glavkom Pre-perimetric glaucoma	5/14	35,7/86,3	7/14	50,0/76,5



Sl. 2. Krivulja ROC (Receiver Operator Characteristic) za parameter »število« za glavkomsko skupino (n = 35 oči). Površina pod krivuljo ROC 0,84.

Figure 2. The Receiver Operator Characteristic (ROC) curve for the »Number« in the glaucoma group (n = 35 eyes). The area under ROC curve 0,84.

raziskavi je bila pri vrednosti »števila« 30 občutljivost 58% za začetni glavkom, 80% za srednje hud glavkom in 100% za hud glavkom pri specifičnosti 86%. Tribble (10) je opisal podobne vrednosti pri preiskavi 95 zdravih oseb in 102 glavkomskih bolnikov s podobnim povprečnim odstopanjem v vidnem polju (MD -8,9 dB). Pri presečni vrednosti 35 je bila občutljivost 57%, 71% in 81% za začetni, srednje hud in hud glavkom pri 89% specifičnosti. Naši podatki so primerljivi tudi z objavljeno občutljivostjo za glavkomске bolnike (11), pri kateri so avtorji uporabljali enaka merila za razvrstitev v stopnje bolezni in presečni vrednosti za »število«. Pri presečni vrednosti 30 je bila občutljivost 75% pri specifičnosti 90,5%, pri vrednosti 23 pa je bila občutljivost 85% pri specifičnosti 81,5% (11). V skupini oči s preperimetričnim glavkomom pa je bila diagnostična natančnost GDx slaba, z občutljivostjo 36% in specifičnostjo 86% pri presečni vrednosti »števila« 30 in 50-odstotno občutljivostjo in specifičnostjo 76% pri vrednosti »števila« 23. Tudi drugi avtorji so ugotavljali, da ima skenirajoča



Sl. 3. Krivulja ROC (Receiver Operator Characteristic) za parameter »število« za preperimetrični glavkom ( $n = 14$  oči). Površina pod krivuljo ROC 0,57.

Figure 3. The Receiver Operator Characteristic (ROC) curve for the »Number« in the preperimetric ( $n = 14$  eyes). The area under ROC curve 0.57.

laserska polarimetrija nizko občutljivost in specifičnost pri razvrstitvi preiskovancev v zdrave ali glavkomske, če so vključili osebe s preperimetričnim glavkomom (12). V raziskavi so brez poznavanja kliničnega statusa vrednotili celoten izpis SLP za obe očesi (slika papile, barvno kodirana slika retardacije svetlobe, TSNIT graf in vseh 14 parametrov) in ugotovili, da je bila občutljivost v skupini s preperimetričnim glavkomom 63% in specifičnost 61%. Pri začetnem glavkomu so pogoste lokalizirane spremembe na papili vidnega živca ali v PRŽV, ki se pojavijo pred prvimi izpadi v vidnem polju. Munkwitz (13) je opisal nizko občutljivost GDx (37,5% za izkušene in 12,5% za neizkušene uporabnike GDx) pri odkrivanju lokaliziranih izpadov v PRŽV, ki so bili dobro vidni na fotografijah brez rdeče svetlobe.

Vse citirane raziskave so bile napravljene z napravo GDx, ki ima vgrajen fiksni kompenzator, vendar so ugotovili, da se razpon polarizacije (osi in velikosti) pomembno razlikuje od v GDx vgrajenega kompenzatorja za sprednji segment (14). Z novo napravo z nastavljivim kompenzatorjem sprednjega segmenta za posameznega preiskovanca (GDx VCC - varied corneal compensator) so ugotovili boljše razločevanje med zdravimi in glavkomske očmi, še zlasti z novim parametrom NFI (»Nerve Fiber Indicator« - proizvajalčev algoritem za razločevanje med zdravimi in glavkomske očmi z vrednostmi med 1 do 100). Površina pod krivuljo ROC za NFI je bila 0,98, z občutljivostjo 89% in specifičnostjo 96% pri presečni vrednosti NFI  $\geq 40$  (15). Z isto napravo so izboljšali prikaz lokaliziranih izpadov v PRŽV (16) ter pri osebah s preperimetričnim glavkomom ugotovili stanjšanje PRŽV v primerjavi z zdravo kontrolno skupino enake starosti (17). Toda občutljivost najboljšega diskriminatornega parametra NFI (pri vrednosti  $\geq 40$ ) za perimetrični glavkom je bila le 48%.

## Zaključki

SLP omogoča kvantitativno oceno debeline PRŽV ter s parametrom »število« s presečno vrednostjo 23 dobro razločevanje srednje hudega in hudega glavkoma od zdrave populacije. Zaradi velike variabilnosti v debelini PRŽV med zdravo populacijo je njena diagnostična natančnost kljub izboljšavam v novi napravi GDx pri začetnem glavkomu in še posebej pri preperimetričnem glavkomu omejena. Za potrditev preperimetričnega glavkoma je potrebno ugotoviti spremembe - stanjšanje PRŽV v daljšem časovnem presledku pred pojavom izpadov v vidnem polju. Bolj kot enkratna določitev PRŽV je verjetno pomembnejše spremljanje, saj je tanjša PRŽV ob izhodišču pri osebah s preperimetričnim glavkomom predstavljal večje tveganje za pojav izpadov v vidnem polju (18).

## Literatura

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 453-64.
2. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, 3<sup>rd</sup>, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2242-50.
3. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77-83.
4. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992; 99: 19-28.
5. Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Goncalves DC, Silva LM, Costa VP. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual field and scanning laser polarimetry measurements. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 586-91.
6. Poinosawmy D, Tan JC, Bunce C, Hitchings RA. The ability of GDx nerve fibre analyser neural network to diagnose glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 122-7.
7. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC, Bathija R, Sample PA. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1583-9.
8. Yamada N, Chen PP, Mills RP, Leen MM, Stamper RL, Lieberman MF, et al. Glaucoma screening using the scanning laser polarimeter. *J Glaucoma* 2000; 9: 254-61.
9. Funaki S, Shirakashi M, Yaoeda K, Abe H, Kunimatsu S, Suzuki Y, et al. Specificity and sensitivity of glaucoma detection in the Japanese population using scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 70-4.
10. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC, Rothe TL. Accuracy of scanning laser polarimetry in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1298-304.
11. Colen TP, Lemij HG. Sensitivity and specificity of the GDx: clinical judgement of standard printouts versus the number. *J Glaucoma* 2003; 12: 129-33.
12. Choplin NT, Lundy DC. The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in the detection of glaucoma in a clinical setting. *Ophthalmology* 2001; 108: 899-904.
13. Munkwitz S, Funk J, Loeffler KU, Harbarth U, Kremmer S. Sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry using the GDx. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1142-5.
14. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 901-6.
15. Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 1860-5.
16. Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology* 2003; 110: 1512-6.
17. Reus NJ, Lemij HG. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve fiber layer in perimetrically unaffected eyes of glaucoma patients. *Ophthalmology* 2004; 111: 2199-203.
18. Mohammadi K, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Retinal nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 592-601.