

Evaluación del disco óptico: el oftalmólogo joven, el experto y el HRT

Carlos Sebastián Asención y Javier Fernando Casiraghi

Servicio de Glaucoma, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 27 de noviembre de 2019.

Aprobado: 25 de febrero de 2020.

Correspondencia

Dr. Carlos Sebastián Asención
Hospital de Clínicas José de San Martín
Servicio de Oftalmología
Av. Córdoba 2351, 3er. piso
(C1120) Buenos Aires
Tel. 5950-8774
carlosasencion@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2020; 13(1): 23-31.

Agradecimiento

A mis compañeros del "Fellow" y a todos los colegas del Servicio de Glaucoma del Hospital de Clínicas José de San Martín (C.A.).

Resumen

Objetivo: Comparar el grado de concordancia acerca del aspecto del disco óptico entre oftalmólogos con diferente grado de experiencia en glaucoma y la oftalmoscopia de láser confocal (HRT).

Materiales y métodos: Se realizó un estudio clínico prospectivo observacional en pacientes que asistieron al servicio de glaucoma de un hospital público, donde dos médicos (evaluador A: especialista en glaucoma con 25 años de experiencia y evaluador B: oftalmólogo con 5 años de experiencia) midieron con lámpara de hendidura y lupa de 78D esférica doble (bajo dilatación pupilar) el diámetro mayor y menor y calcularon el área del disco óptico (mediante fórmula de cálculo del área de una elipse). Posteriormente, se hizo una medición con un HRT y se realizó una comparación estadística entre los resultados de los médicos entre sí y con el HRT, considerando una diferencia estadísticamente significativa a $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes (48 ojos). El área descrita por el evaluador A fue de $2,81 \pm 0,06$; el evaluador B: $2,97 \pm 0,12$; los valores obtenidos con el HRT fueron de: $2,42 \pm 0,06$. Las diferencias entre las medias de los tres grupos fueron estadísticamente significativas ($p= 0,0000012$), pero las diferencias entre ambos evaluadores no ($p=0,49$).

Conclusiones: La apreciación subjetiva de los médicos, con más o menos experiencia en glaucoma, sobreestimaron el valor del área del disco óptico, frente al HRT. Su real significancia clínica se debe-

rá evaluar en futuros trabajos mediante el empleo de la inteligencia artificial y nuevos algoritmos de diagnóstico y seguimiento.

Palabras clave: HRT, disco-óptico, glaucoma, técnicas de diagnóstico, microscopía confocal, tomografía óptica.

Optic disc evaluation: the young ophthalmologist, the expert one and HRT

Abstract

Objective: To compare the degree of agreement on the optic disc appearance between ophthalmologists with different levels of experience in glaucoma and confocal laser ophthalmoscopy (HRT).

Materials and methods: Prospective observational clinical trial in patients attending the glaucoma service of a public hospital where two physicians (Evaluator A: a glaucoma specialist with 25 years of experience and Evaluator B: an ophthalmologist having an experience of 5 years) measured the largest and smallest diameter of the optic disc with a slit lamp and a 78 D double aspheric eye magnifier (on a dilated pupil) and calculated its area (by applying the formula for calculation of the area of an ellipse). Measurement was made subsequently with an HRT and results obtained by each physician were compared between each other and with those of the HRT. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: A total of 24 patients (48 eyes) were included. The area values obtained were as follows: evaluator A: 2.81 ± 0.06 , evaluator B: 2.97 ± 0.12 , HRT: 2.42 ± 0.06 . Mean differences between all three groups were statistically significant ($p = 0.0000012$) while differences between both evaluators were not ($p = 0.49$).

Conclusions: Subjective appreciation by physicians—both with a longer or shorter experience in glaucoma—overestimated optic disc area values vs HRT results. The actual clinical significance of this should be evaluated in future papers by using artificial intelligence and new algorithms for diagnosis and follow-up.

Keywords: HRT, optic disc, glaucoma, diagnostic techniques, confocal microscopy, optical tomography.

Avaliação do disco óptico: o oftalmologista jovem, o experto e o HRT

Resumo

Objetivo: Comparar o grau de concordância acerca do aspecto do disco óptico entre oftalmologistas com diferente grau de experiência em glaucoma e a tomografia retiniana Heidelberg (HRT).

Materiais e métodos: realizou-se um estudo clínico prospectivo observacional em pacientes que foram até o serviço de glaucoma de um hospital público, onde dois médicos (avaliador A: especialista em glaucoma com 25 anos de experiência e avaliador B: oftalmologista com 5 anos de experiência) mediram com lâmpada de fenda e lupa de 78D esférica dupla (sob dilatação pupilar) o diâmetro maior e menor e calcularam a área do disco óptico (por meio de fórmula de cálculo da área de uma elipse). Posteriormente, se fez uma medição com um HRT e se realizou uma comparação estatística entre os resultados dos médicos e com o HRT, considerando uma diferença estatisticamente significativa a $p < 0,05$.

Resultados: Incluíram-se 24 pacientes (48 olhos). A área descrita pelo avaliador A foi de $2,81 \pm 0,06$; o avaliador B: $2,97 \pm 0,12$; os valores obtidos com o HRT foram de: $2,42 \pm 0,06$. As diferenças entre as médias dos três grupos foram estatisticamente significativas ($p = 0,0000012$), mas as diferenças entre ambos os avaliadores não ($p = 0,49$).

Conclusões: A apreciação subjetiva dos médicos, com mais ou menos experiência em glaucoma, sobestimaram o valor da área do disco óptico, frente ao HRT. Sua real significância clínica deverá ser avaliada em futuros trabalhos através do emprego da inteligência artificial e novos algoritmos de diagnóstico e seguimento.

Palavras chave: HRT, disco óptico, glaucoma, técnicas de diagnóstico, microscopia confocal, tomografia óptica.

Introducción

La anamnesis y los factores de riesgo, como en otras patologías, siempre serán de utilidad para que un médico llegue a pensar si un paciente

pueda tener glaucoma¹⁻⁸. Pero la toma de la presión ocular y la observación del nervio óptico son los datos imprescindibles que permitirán sospechar esta patología y posteriormente establecer su diagnóstico de certeza y clasificación mediante estudios complementarios. Aunque existen diferentes variedades de glaucoma —e independientemente de su mecanismo fisiopatológico— hay amplio consenso respecto de que se producirá una neuropatía óptica glaucomatosa en la cual se observarán cambios (daño) en la forma, la estructura y la función del nervio óptico^{1-2,7-9}.

La lámpara de hendidura, creada por Gullstrand en 1911, sigue siendo una de las herramientas más utilizadas y que menos ha cambiado desde su invención¹⁰. Si bien ya en 1949 Goldmann concluyó que el mejor método para observar el fondo del ojo (tanto la mácula como la configuración de la papila) era empleando la lámpara de hendidura¹¹, recién a partir de la década del 80 y con la aparición de las lupas Volk de 90 D y 60 D terminó por popularizarse a raíz de la nitidez obtenida¹². Actualmente se continúa utilizando por ser un método simple, accesible y eficaz para la observación en detalle de la papila óptica, ya que el análisis de sus características permite discriminar entre potencialmente “normal o patológico”, lo cual ha sido y sigue siendo una herramienta fundamental para sospechar si un paciente puede tener glaucoma. Pero es un método subjetivo, que depende de la experiencia y del aprendizaje del médico observador¹³⁻¹⁵. Según lo que piense el observador de ese nervio óptico se podrá sospechar o no una patología, que en sus estadios iniciales tiende a ser generalmente silente en cuanto a sus manifestaciones clínicas^{1-2,4,16-19}.

Al tener en cuenta la importancia del diagnóstico precoz y ante la imposibilidad de reparar o curar en la actualidad un nervio óptico dañado, han ido apareciendo nuevos métodos y tecnologías para ayudar al médico y aumentar su eficacia, tanto en la detección del glaucoma como para su seguimiento^{1-2,4,14-17}. Por ejemplo, el aspecto de la relación copa/disco son de gran utilidad, pero en muchos casos poco fiables, como sucede en los pacientes miopes o hipermétropes de graduaciones altas: todo variará según la experiencia del médico²⁰⁻²³. Las papilografías (fotografías en color

de la papila) son otra forma de observar el nervio óptico, registrarlos y compararlos a futuro. Éstas, junto con la digitalización de imágenes y los nuevos programas de detección de cambios asociados a sistemas de inteligencia artificial, parecen ser instrumentos prometedores²³⁻²⁶. Pero sin duda el gran cambio para la observación casi histológica e *in vivo* del nervio óptico surgió mediante nuevas tecnologías desde mediados de los 80, aunque el primer trabajo de lo que hoy se conoce como oftalmoscopia de láser confocal o *Heidelberg retinal tomography* (HRT) fue publicado recién en 1993 por Weinreb y colaboradores²⁷. De forma contemporánea, Alper publicó el mismo año el uso en oftalmología de otra tecnología también relevante: la tomografía de coherencia óptica (OCT)²⁸.

Por lo anteriormente expresado y al tener en cuenta que la experiencia clínica de un médico es fundamental y muy valiosa, pero que está limitada a ese médico y es subjetiva, el propósito de este trabajo es comparar el grado de concordancia acerca del aspecto del disco óptico que tienen un médico oftalmólogo *novel*, otro con gran experiencia en glaucoma y un método complementario objetivo como lo es el HRT.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo, randomizado, de serie de casos en el servicio de glaucoma del Hospital de Clínicas José de San Martín de Buenos Aires entre el 1° de septiembre de 2014 hasta el 31 de mayo de 2015. Se tuvo en cuenta las normas de Helsinki, por lo que el protocolo de estudio fue previamente presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital y todos los pacientes recibieron la explicación verbal, se les describió detalladamente el estudio a realizar y dieron su consentimiento informado de forma escrita.

Criterios de inclusión/exclusión

Inclusión: se seleccionaron los pacientes que asistieron al servicio de glaucoma del hospital,

mayores de 18 años de edad y menores de 80 años, que tuvieron turno previamente asignado los días jueves y viernes del período de estudio, elegidos al azar entre los que tenían el número 5 y 10 de la lista de espera de cada día. A cada uno se le explicó el motivo del estudio y se incluyeron tras haber firmado el consentimiento. Previamente se verificó que no tuvieran ninguno de los criterios de exclusión que se describen más adelante. Si ese paciente no aceptaba o presentaba algún criterio de exclusión se elegía al siguiente de la lista de turnos.

Exclusión: pacientes con errores refractivos mayores de -5,0 dioptrías (D) o de +3,0 D; casos con inadecuada observación del nervio óptico a través de la lámpara de hendidura; anomalía congénita de conformación de disco óptico (coloboma, pit, *morning glory*, *tilt*, “disversión” de papila y *situs inversus*); inflamación activa del globo ocular o la órbita, antecedentes de neuritis no glaucomatosa; opacidad de medios ópticos; agudeza visual menor a 7/10 con su mejor corrección y/o antecedente de cualquier tipo de cirugía oftálmica.

Evaluación del área papilar y protocolo de procedimiento

Evaluación con lámpara de hendidura: en cada caso, dos evaluadores diferentes (A y B), evaluaron ambos ojos (primero el derecho y luego el izquierdo) mediante lámpara de hendidura (TOPCON SL-7E[®]) y una lupa de 78 D esférica doble (Volk[®], Optical). Midieron el diámetro mayor y menor del disco óptico en cada paciente bajo dilatación pupilar durante 20 minutos luego de haber colocado una gota de tropicamida 0,5% y fenilefrina clorhidrato 5% (Fotorretin[®], Poen) y calcularon el área (mediante fórmula de cálculo del área de una elipse). Para lo cual se estableció una hendidura fina de 0,1-0,3 mm de ancho y de 8,0 mm de alto. Mientras el ancho del haz lumínico se mantuvo fijo, el alto se fue disminuyendo progresivamente hasta hacerlo coincidir con el diámetro papilar: primero el mayor, luego el menor. Después observaron la escala milimétrica de la lámpara de hendidura y anotaron la medida obtenida. Como la escala estaba calibrada

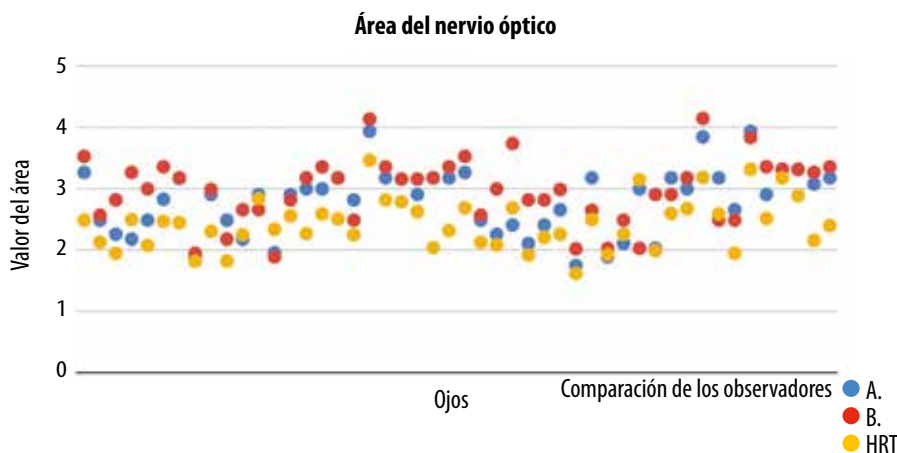
cada 0,1 mm, la medida fue aproximada hasta ese límite. Luego de cada medida, el alto del haz se estableció en 8,0 mm. Las medidas se realizaron solo si el disco óptico estuvo bien focalizado y visto en el centro de la imagen. Luego aplicaron la fórmula modificada del área de una elipse ($\pi \times$ diámetro mayor \times factor de corrección \times diámetro menor \times factor de corrección/4) para determinar el área papilar.

El evaluador B tomó primero las medidas y luego hizo lo propio el A; ambos registraron los datos cada uno por separado, de forma tal que desconocieron las observaciones del otro y no se tuvieron ninguna influencia mutuamente. El *evaluador A* es un reconocido especialista y docente en glaucoma con 25 años de experiencia y *el evaluador B* es un oftalmólogo novel con cinco años de ejercicio en la especialidad que se encontraba realizando su *fellowship* en glaucoma en el hospital en el momento del estudio.

Evaluación mediante HRT. Luego de las evaluaciones con lámpara de hendidura, midieron los ojos de cada paciente con un tomógrafo de láser confocal HRT II con *software* de HRT III (HRT II, Heidelberg Engineering), evaluando subjetivamente el centrado del nervio óptico, el foco y la iluminación. Todos los “escaneos” tuvieron una desviación estándar (*interscan standard deviation*) menor a 40 μ m, lo cual es un parámetro que define una buena calidad de estudio y estaban excluidas las imágenes de mala calidad (que no cumplían con la anterior premisa). Un operador independiente experimentado marcó el borde del disco óptico, como el borde interno del anillo de Elschnig (el mismo límite fue utilizado con el método de la lámpara de hendidura y lupa de 78 D). Las líneas de contorno se posicionaron en el margen del borde del disco óptico de acuerdo con las instrucciones provistas en el sitio web del HRT (<https://know-the-eye.heidelbergengineering.com/instruments/heidelberg-retina-tomograph-hrt/>).

Evaluación estadística

Un investigador auxiliar independiente del estudio volcó los datos obtenidos por cada médico y por el HRT en una hoja de cálculos



electrónica (Spreadsheets, Google). Los resultados estadísticos descriptivos de las variables paramétricas se presentaron como media, desvío estándar (DS) y rango. Con los valores obtenidos se crearon tres grupos (se unificaron ojos derechos e izquierdos) y para su comparación se utilizó el test de ANOVA, considerando un valor estadísticamente significativo a $p < 0,05$. Tomaron la misma significancia para realizar una comparación entre el evaluador A y B con el test T de Student y otra evaluación para comparar sólo a uno de los dos evaluadores (A o B) contra el HRT. Los datos se procesaron mediante el programa XLMiner Analysis ToolPak *software* (Frontline Systems Inc.).

Resultados

Se incluyeron 48 ojos (24 pacientes) de 18 mujeres y 6 hombres, con una edad media de $56,8 \pm 7,2$ años (rango 45 a 68). El área descrita por el evaluador A (médico experto) fue de $2,81 \pm 0,06$ (3,18-3,27); la del evaluador B fue de $2,97 \pm 0,12$ (3,36-3,53); los valores obtenidos con el HRT fueron de: $2,42 \pm 0,06$ (2,40-2,49) y las diferencias entre las medias de los tres grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0000012$). En la figura 1 se presenta un gráfico de dispersión donde están los valores del área de cada ojo acorde con la observación de cada evaluador y del HRT.

Figura 1. Área del nervio óptico: comparación entre evaluador A (experto en glaucoma; puntos de color azul), evaluador B (médico con poca experiencia, puntos de color rojo) y el HRT (puntos de color amarillo).

Al comparar sólo los valores obtenidos por el evaluador A con el B se encontraron diferencias estadísticamente no significativas ($p = 0,498$); pero al comparar a cada uno por separado con el HRT, las diferencias fueron estadísticamente significativas (evaluador A vs. HRT $p = 0,038$; evaluador B vs HRT $p = 0,037$).

Discusión

En este trabajo se comparó la opinión subjetiva de dos médicos con diferente grado de experiencia en glaucoma y un método objetivo, como es el HRT, respecto del área del disco óptico. Se encontró que ambos médicos sobreestimaron el valor del área del disco óptico cuando se calculó con la fórmula del área de una elipse, aunque el médico de menor experiencia fue quien más lo sobreestimó, respecto de los valores obtenidos mediante el HRT, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al comparar los valores obtenidos entre ambos médicos, si bien fueron diferentes, no tuvieron significancia estadística.

Teniendo en cuenta que en el glaucoma hay o habrá daño en el nervio óptico, es importante conocer sus características anatómicas en el fondo

de ojos. Uno de los parámetros con mayor relevancia para determinar su potencial daño es el radio copa-disco que varía notablemente según el tamaño discal²⁹⁻³⁵. Con frecuencia es más fácil detectar un disco óptico aparentemente glaucomatoso cuando el disco es grande, ya que cuando es pequeño el diagnóstico resulta más dificultoso y puede quedar encubierto hasta que el daño sea avanzado^{32-33, 35}. Si el tamaño del disco óptico es de hecho un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma, es relevante considerar las características anatómicas que son responsables de tal susceptibilidad.

Para evaluar y medir el disco óptico existen algunos métodos clínicos subjetivos y otros computarizados más sofisticados como el HRT o el OCT^{27-28, 36-46}. Ambos parecen ser una buena opción para establecer diagnóstico precoz y seguimiento de cambios, aunque hay estudios que están a favor del OCT y otros a favor del HRT⁴⁷⁻⁵¹. No obstante, Michelessi publicó, luego de haber realizado un metaanálisis, que existe consenso de que los resultados de ambos no son comparables entre sí, por lo que se recomienda elegir sólo uno de ellos para complementar las evaluaciones subjetivas obtenidas a través de la lámpara de hendidura⁵². Asimismo, las papilografías digitales color también siguen siendo otra buena herramienta más para poder complementar el seguimiento de un paciente con glaucoma, sobre todo mediante su evaluación con programas computacionales²³⁻²⁶. Banister y colaboradores concluyeron que las tecnologías de detección y diagnóstico automáticas, si bien pueden ayudar al médico no lo pueden reemplazar aún, por posibles resultados falsos negativos que implicaría la falla en el diagnóstico o en el diagnóstico tardío del paciente con glaucoma⁵³. Por lo tanto, en esta época de avances tecnológicos, el método subjetivo de observación a través de la lámpara de hendidura sigue vigente. Dentro de sus ventajas encontramos la inmediatez de los resultados así como el costo reducido. Por otra parte, las ventajas del HRT son su precisión y su reproducción objetiva a largo plazo, a pesar de que esa tecnología tiene un costo alto y hay menos disponibilidad de equipos.

En cuanto a las debilidades de este estudio, encontramos que una limitación de usar lentes

indirectas como la esférica de 78 dioptrías es que la distancia de la lente al ojo puede variar y de esa manera influenciar la precisión de la medición, particularmente en la presencia de errores refractivos altos⁵⁴⁻⁵⁶. Ansari y colaboradores demostraron que no es apropiado un único factor de corrección para cada lente⁵⁵. La razón de esta inexactitud es que bajo condiciones miópicas las lentes subestiman el verdadero tamaño del disco, mientras que en los ojos hipermétropes lo sobreestiman⁵⁴⁻⁵⁸. Otra limitación hallada es que se está tomando en cuenta la opinión solamente de un médico experimentado en glaucoma y otro de poca experiencia; por lo cual, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse al resto de la comunidad científica. Para ello sería necesario otro diseño de estudio que incluyera a una población de observadores más definida y con mayor número.

Otros autores realizaron estudios similares al nuestro, donde compararon la habilidad del médico frente al HRT, y obtuvieron resultados disímiles: algunos a favor del HRT, otros a favor del médico y también otros que no mostraron diferencias entre grupos⁵⁹⁻⁶².

Por ejemplo, en el estudio realizado por Anderson y colaboradores, encontraron que la mayor sensibilidad para evaluar el disco óptico la obtenía el médico experto en glaucoma, luego le seguía el HRT, que a su vez superaba al médico con poca experiencia en glaucoma, quien quedaba en último lugar⁵⁹. Pero ese estudio se diferenció del presente porque que ellos utilizaron el HRT modelo 3 con el programa de análisis de regresión de Moorfields (el estudio actual fue con HRT2). En otro estudio, Reus y equipo encontraron que la eficacia del HRT era similar a la de los expertos en glaucoma, pero superior a los residentes en oftalmología⁶⁰.

Finalmente, en el presente estudio se encontró una sobreestimación por parte de los médicos, independientemente de su experiencia, acerca del aspecto de la papila óptica, contra los datos obtenidos por el HRT. Se podría pensar que es preferible “sobreestimar” y tener casos falsos positivos por parte de los médicos antes que subestimar casos y que pacientes potencialmente con nervios ópticos patológicos no sean seguidos o

“sospechados” de tener glaucoma. También, según los resultados, se podría interpretar que el HRT ha tenido resultados “falsos negativos” en comparación con los médicos, por lo cual, tomar una decisión basándose únicamente en el HRT parece resultar insuficiente y riesgosa. Las nuevas tecnologías, los nuevos aparatos para captar y procesar imágenes y los sistemas de inteligencia artificial parecen estar superando a la subjetividad humana. Sin embargo, tratándose de la patología glaucoma donde los resultados (y también los daños) realmente se pueden valorar décadas más tarde, se deberán tomar los datos de la tecnología con precaución y en contexto de la clínica de cada paciente, como un recurso más para que el médico pueda hacer la mejor decisión.

Referencias

- Jonas JB, Aung T, Bourne RR *et al.* Glaucoma. *Lancet* 2017; 390: 2183-2193.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014; 311: 1901-11.
- Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26: R21-R27.
- Chang RT, Singh K. Glaucoma suspect: diagnosis and management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016; 5: 32-7.
- Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2011; 118: 1989-1994.
- Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e102972.
- Blumberg D, Skaat A, Liebmann JM. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. *Prog Brain Res* 2015; 221: 81-101.
- Jonas JB, Yang D, Wang N. Intracranial pressure and glaucoma. *J Glaucoma* 2013; 22: S13-4.
- Mancino R, Martucci A, Cesareo M *et al.* Glaucoma and Alzheimer disease: one age-related neurodegenerative disease of the brain. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 971-977.
- Ehinger B, Grzybowski A. Allvar Gullstrand (1862-1930): the gentleman with the lamp. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 701-8.
- Gellrich MM. The fundus slit lamp. *Springerplus* 2015; 4: 56.
- Goldmann H. Slit-lamp examination of the vitreous and the fundus. *Br J Ophthalmol* 1949; 33: 242-7.
- Correnti AJ, Wollstein G, Price LL, Schuman JS. Comparison of optic nerve head assessment with a digital stereoscopic camera (discam), scanning laser ophthalmoscopy, and stereophotography. *Ophthalmology* 2003; 110: 1499-1505.
- Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G Jr *et al.* Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3374-3380.
- Morgan JE, Sheen NJ, North RV *et al.* Discrimination of glaucomatous optic neuropathy by digital stereoscopic analysis. *Ophthalmology* 2005; 112: 855-862.
- Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 490-495.
- Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM *et al.* Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 736-44.
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA *et al.* Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2012-8.
- Samarawickrama C, Hong T, Jonas JB, Mitchell P. Measurement of normal optic nerve head parameters. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 317-36.
- Qiu M, Boland MV, Ramulu PY. Cup-to-disc ratio asymmetry in U.S. adults: prevalence and association with glaucoma in the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 2017; 124: 1229-1236.
- Fukuoka H, Tange C, Otsuka R *et al.* The impact of anthropometric and ocular parameters on optic cup-to-disc ratio. *BMJ Open Ophthalmol* 2017; 1: e000012.
- Jung KI, Jeon S, Park CK. Lamina cribrosa depth is associated with the cup-to-disc ratio

in eyes with large optic disc cupping and cup-to-disc ratio asymmetry. *J Glaucoma* 2016; 25: e536-545.

23. Almazroa A, Burman R, Raahemifar K *et al*. Optic disc and optic cup segmentation methodologies for glaucoma image detection: a survey. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 180972.

24. Kalina PH, Hutchinson BT, Netland PA. Quantitative assessment of optic nerve head topography. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 239-53.

25. Hu M, Zhu C, Li X, Xu Y. Optic cup segmentation from fundus images for glaucoma diagnosis. *Bioengineered* 2017; 8: 21-28.

26. Hagiwara Y, Koh JEW, Tan JH *et al*. Computer-aided diagnosis of glaucoma using fundus images: a review. *Comput Methods Programs Biomed* 2018; 165: 1-12.

27. Weinreb RN, Lusk M, Bartsch DU, Morzman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 636-8.

28. Alper J. OCT: images of coherence. *Science* 1993; 261: 555.

29. Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976; 54: 804-818.

30. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1980; 58: 726-32.

31. Bengtsson B, Krakau CE. Correction of optic disc measurements on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 24-28.

32. Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Relationship between cup-disc ratio and optic disc diameter: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25: S99-S101.

33. Jonas JB, Bergua A, Schmitz-Valckenberg P *et al*. Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1764-1773.

34. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Correlations of the neuroretinal rim area with ocular and general parameters in normal eyes. *Ophthalmic Res* 1988; 20: 298-303.

35. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR *et al*. The effect of optic disc diameter on vertical cup

to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 766-70.

36. Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Völcker HE. Are large optic nerve head susceptible to glaucomatous damage at normal intraocular pressure?: a three-dimensional study by laser scanning tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 552-560.

37. Rohrschneider K, Burk RO, Völcker HE. Reproducibility of topometric data acquisition in normal and glaucomatous optic nerve heads with the laser tomographic scanner. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 457-64.

38. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma* 1993; 2: 101-103.

39. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Völcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994; 101: 1044-1049.

40. Janknecht P, Funk J. Optic nerve head analyzer and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 760-768.

41. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998; 105: 1557-1563.

42. Mardin CY, Horn FK. Influence of optic disc size on the sensitivity of the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 236: 641-645.

43. Kruse FE, Burk RO, Volcker HE *et al*. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989; 96: 1320-1324.

44. Jonas JB, Mardin CY, Gründler AE. Comparison of measurements of neuroretinal rim area between confocal laser scanning tomography and planimetry of photographs. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 362-366.

45. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. The normal optic nerve head on Heidelberg retina tomograph II. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 25-33.

46. Morgan WH, Kang MH. Objective optic nerve head assessment using optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42: 711-712.
47. Spencer AF, Sadiq SA, Pawson P, Vernon SA. Vertical optic disc diameter: discrepancy between planimetric and SLO measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 796-803.
48. Wang H, Tao Y, Sun XL, Zhuang K. Comparison of Heidelberg retina tomography, optical coherence tomography and Humphrey visual field in early glaucoma diagnosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 1594-1605.
49. Leung CK, Ye C, Weinreb RN *et al.* Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2010; 117: 267-274.
50. Begum VU, Addepalli UK, Senthil S *et al.* Optic nerve head parameters of high-definition optical coherence tomography and Heidelberg retina tomogram in perimetric and preperimetric glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2016; 64: 277-284.
51. Perera SA, Foo LL, Cheung CY *et al.* Cup-to-disc ratio from Heidelberg retina tomograph 3 and high-definition optical coherence tomography agrees poorly with clinical assessment. *J Glaucoma* 2016; 25: 198-202.
52. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F *et al.* Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD008803.
53. Banister K, Boachie C, Bourne R *et al.* Can automated imaging for optic disc and retinal nerve fiber layer analysis aid glaucoma detection? *Ophthalmology* 2016; 123: 930-938.
54. Ansari-Shahrezaei S, Maar N, Biowski R, Stur M. Biomicroscopic measurement of the optic disc with a high-power positive lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 153-157.
55. Ansari-Shahrezaei S, Stur M. Magnification characteristic of a +90-diopter double-aspheric fundus examination lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1817-1819.
56. Ruben S. Estimation of optic disc size using indirect biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 363-364.
57. Haslett RS, Batterbury M, Cuypers M, Cooper RL. Interobserver agreement in clinical optic disc measurement using a modified 60 D lens. *Eye (Lond)* 1997; 11: 692-697.
58. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T *et al.* Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 643-649.
59. Andersson S, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc classification by the Heidelberg retina tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye (Lond)* 2011; 25: 1401-1407.
60. Reus NJ, Lemij HG, Garway-Heath DF *et al.* Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial. *Ophthalmology* 2010; 117: 717-723.
61. Pablo LE, Ferreras A, Fogagnolo P *et al.* Optic nerve head changes in early glaucoma: a comparison between stereophotography and Heidelberg retina tomography. *Eye (London)* 2010; 24: 123-130.
62. Ohkubo S, Takeda H, Higashide T *et al.* A pilot study to detect glaucoma with confocal scanning laser ophthalmoscopy compared with nonmydriatic stereoscopic photography in a community health screening. *J Glaucoma* 2007; 16: 531-538.